



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 8

**INTOXICATION AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS LES PLUS
COURANTS CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES (ÉTUDE À PARTIR DES
DONNÉES DU CNITV)**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 31 mai 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

PERRIER Camille

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 8

**INTOXICATION AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS LES PLUS
COURANTS CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES (ÉTUDE À PARTIR DES
DONNÉES DU CNITV)**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 31 mai 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

PERRIER Camille

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Monsieur le Professeur Jérôme GUITTON,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de pharmacie de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages les plus respectueux.

À Monsieur le Professeur Philippe BERNY,

De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et pour tous vos conseils dans la réalisation de ce travail,
Mes remerciements les plus sincères.

À Madame la Docteure Tatiana VICTONI,

De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger ce travail,
Sincères remerciements.

À Madame la docteure Ameline AZAM,

Du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires,
Pour m'avoir tant aidée tout au long de ce projet,
Qu'elle reçoive ici toute ma gratitude.

TABLE DES MATIERES

Table des annexes	11
Table des figures	13
Table des tableaux	15
Liste des abréviations	17
Introduction	19
PARTIE 1 : Étude bibliographique : La toxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les carnivores domestiques	21
I. Pharmacologie et utilisation des AINS	21
A. Présentation générale des AINS.....	21
B. Mode d'action des AINS	21
a) Les mécanismes de l'inflammation : le rôle de l'acide arachidonique	21
b) Mécanisme d'action des AINS : inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase (COX).....	22
C. Classification des AINS.....	23
a) Classification des AINS selon leur structure chimique	23
b) Classification des AINS selon leur sélectivité COX-1/COX-2.....	25
D. Pharmacocinétique des AINS	26
a) Absorption.....	26
b) Distribution	26
c) Métabolisme	27
d) Élimination	27
(1) Élimination rénale.....	27
(2) Élimination biliaire	28
II. La toxicité des AINS sur les organes	29
A. Toxicité digestive des AINS.....	29
a) Mécanisme d'action.....	29
(1) Action topique : Propriétés irritantes des AINS.....	29
(2) Action systémique : Suppression de la synthèse des prostaglandines	30
b) Les lésions digestives et les signes cliniques associés lors d'intoxications aux AINS.....	32
c) Les AINS sélectifs de COX-2 sont-ils moins toxiques pour le système digestif ?.....	33
d) Les facteurs de risques.....	33
B. Toxicité rénale des AINS.....	34
a) Rôle des prostaglandines rénales.....	34
b) Les effets des AINS sur le rein	35
(1) L'insuffisance rénale aiguë.....	35
(2) Les désordres électrolytiques	36
(3) Les néphropathies organiques.....	36
(4) Schéma récapitulatif des effets des AINS sur la fonction rénale.....	38
c) Différence entre les COX1 et les COX2 sélectifs ?.....	38
d) Les facteurs de risque	39
C. Toxicité hépatique des AINS.....	39
D. Toxicité hématologique et troubles de la coagulation.....	40
E. Toxicité neurologique.....	41
III. Toxicité spécifique et doses toxiques des principaux AINS rencontrés lors d'intoxication aiguë	42
A. L'ibuprofène	42
B. Le méloxicam	43
C. Le diclofénac.....	45
D. Le flurbiprofène.....	46
E. Le kétoprofène	47

F.	Le carprofène.....	48
G.	L'acide acétylsalicylique	50
H.	Le naproxène	51
IV.	Prise en charge d'une intoxication aux AINS.....	53
A.	Diagnostic	53
B.	Examens complémentaires à réaliser lors d'une intoxication aux AINS	53
a)	Examens sanguins	53
b)	Examens d'imagerie	54
C.	Traitement.....	54
a)	Décontamination	54
b)	Protection gastrique	56
(1)	Les antiacides.....	56
(2)	Les protecteurs intestinaux	57
(3)	Les antiémétiques.....	58
(4)	Traitement en cas d'ulcères perforants.....	58
c)	Traitement en cas d'atteinte rénale et/ou neurologique	58
d)	Les nouvelles thérapeutiques	59
(1)	L'utilisation d'émulsions lipidiques.....	59
(2)	L'hémoperfusion de charbon actif	61
(3)	Échange de plasma	61

Partie 2 : Étude à partir des données du CNITV : Les intoxications aux AINS les plus courants (Ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, flurbiprofène, méloxicam) chez le chien 63

I.	Épidémiologie des intoxications aux AINS chez les carnivores domestiques à partir des données du CNITV sur les deux dernières années (2020-2022) et comparaison avec les données bibliographiques	63
A.	Présentation du cnitv (centre national d'informations toxicologiques vétérinaires).....	63
B.	Répartition des appels du CNITV sur les deux dernières années.....	64
C.	Répartition par AINS.....	65
D.	Répartition par espèce	66
II.	Enquête sur les intoxications aux AINS chez les chiens.....	67
A.	Présentation de l'étude	67
a)	Objectif	67
b)	Questionnaire et recueil des données	67
B.	Résultats	68
a)	Age de l'animal au moment de l'intoxication	68
b)	Circonstance de l'intoxication	69
c)	Symptomatologie	70
(1)	Premiers symptômes rencontrés.....	70
(2)	Autres symptômes présentés par les animaux après la première consultation	71
(3)	Délais d'apparition des symptômes.....	71
(4)	Durée d'évolution des symptômes.....	72
(5)	Devenir de l'animal	73
d)	Examens complémentaires réalisés par les vétérinaires et résultats des examens	74
(1)	Examens sanguins.....	74
(2)	Examens d'imagerie.....	75
e)	Prise en charge médicale par le vétérinaire	76
(1)	Dans le cas où le patient était asymptomatique	76
(2)	Dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs.....	77
(3)	Dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs et des signes d'atteinte rénale	78
f)	Étude par toxique	79
(1)	Répartition des réponses en fonction du toxique	79
(2)	L'ibuprofène.....	80
(3)	Méloxicam.....	81
(4)	Diclofénac	81

(5) Flurbiprofène	82
(6) Kétoprofène	83
C. Discussion	84
Conclusion	91
Bibliographie	93
Annexe	102

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire sur les intoxications aux AINS	102
---	-----

Table des figures

Figure 1: Les voies d'action COX-1 et COX-2 d'après (5).....	23
Figure 2 : Rôle de l'adhérence des neutrophiles dans le développement de lésions digestives (27)	32
Figure 3 : Action des prostaglandines sur le rein	34
Figure 4 : Schéma récapitulatif des effets des AINS sur le rein.....	38
Figure 5 : Structure chimique de l'ibuprofène	42
Figure 6 : Structure chimique du méloxicam	44
Figure 7 : Structure chimique du diclofénac	45
Figure 8 : Structure chimique du flurbiprofène	46
Figure 9 : Structure chimique du kétoprofène.....	47
Figure 10 : structure chimique du carprofène	49
Figure 11: Structure chimique de l'acide acétylsalicylique	50
Figure 12 : Structure chimique du naproxène.	52
Figure 13 : Répartition des appels au CNTIV concernant les dix AINS les plus fréquemment rencontrés sur les deux dernières années (n=1388).....	65
Figure 14 : Répartition des appels du CNITV concernant une intoxication aux AINS par espèce concernée sur les deux dernières années (n=1388)	66
Figure 15 : Âge des animaux au moment de l'intoxication (n=21)	68
Figure 16 : Circonstance de l'intoxication (n=21).....	69
Figure 17 : Premiers symptômes présentés par les animaux au moment de la consultation chez leur vétérinaire (n=21)	70
Figure 18 : Délais d'apparition des symptômes (n=21).....	71
Figure 19 : Durée d'évolution des symptômes (n=21).....	72
Figure 20 : Devenir de l'animal suite à l'exposition (n=21).....	73
Figure 21 : Anomalies biochimiques observées par les vétérinaires lors d'intoxication aux AINS (n=21).....	74
Figure 22 : Traitement administré et/ou prescrit par le vétérinaire dans le cas où le patient ne présentait pas de symptômes au moment de la consultation (n=9)	76
Figure 23 : Traitement administré et/ou prescrit par le vétérinaire dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs au moment de la consultation (n=8)	77
Figure 24 : Traitement administré et/ou prescrit par le vétérinaire dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs et des signes d'atteinte rénale au moment de la consultation (n=4)	78
Figure 25 : Répartition des réponses reçues en fonction du toxique (n=21)	79

Table des tableaux

Tableau I : Classification des principaux AINS et exemple de spécialités vétérinaires (*) et humaines (°) (1,2,6–8)	24
Tableau II : Classification des AINS en fonction de leur sélectivité pour les iso-enzymes COX (9,10)	25
Tableau III : Ratios de sélectivité COX1/COX2 pour différents AINS à partir de sang total de chien. (11).....	26
Tableau IV : temps de demi-vie de différents AINS chez le chien et le chat (14–18)	27
Tableau V : Doses toxiques de l’ibuprofène et signes cliniques associés chez le chien (60,62,63)	43
Tableau VI : Dose toxique et signes cliniques associés en cas d’intoxication au carprofène chez le chien et le chat. (56,74).....	49
Tableau VII : Doses toxiques et signes cliniques associés en cas d’intoxication au Naproxène chez le chien. (78,81).....	52
Tableau VIII : LogP de différents AINS (97–99)	59
Tableau IX : Répartition des appels au CNITV concernant les dix toxiques représentant le plus grand nombre d’appels entre 2020 et 2022	64
Tableau X : Présentation des cas d’intoxication à l’ibuprofène rapportés au cours de l’étude	80
Tableau XI : Présentation des cas d’intoxication au méloxicam rapportés au cours de l’étude	81
Tableau XII : Présentation des cas d’intoxication au diclofénac rapportés au cours de l’étude	81
Tableau XIII: Présentation des cas d’intoxication au flurbiprofène rapportés au cours de l’étude.....	82
Tableau XIV : Présentation des cas d’intoxication au kétoprofène rapportés au cours de l’étude.....	83

Liste des abréviations

ADH : Hormone antidiurétique
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine aminotransférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASAT : Aspartate aminotransférase
ATPases : Adénosine triphosphatases
BID : Bis in die
CI50 : Concentration inhibitrice 50
Cl : Chlore
CNITV : Centre national d'informations toxicologiques vétérinaire
COX : Cyclo-oxygénase
DL50 : Dose létale 50
ELI : Émulsion lipidique intraveineuse
ETP : Échange thérapeutique de plasma
GGT : Gamma-Glutamyl Transferase
H : Hydrogène
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule
IL : Interleukine
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRA : Insuffisance rénale aigue
K : Potassium
NAG : N-acetyl- β -D-glucosaminidase
NFS : Numération formule sanguine
PAL : Phosphatases alcalines
PGE1 : Prostaglandine E1
PGI2 : Prostacycline
TXA2 : Thromboxane A2

Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules très largement utilisées en médecine humaine et vétérinaire pour leurs propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Il existe aujourd'hui un grand éventail de produits disponibles aux structures et propriétés chimiques diverses. Les AINS ne sont cependant pas sans danger et peuvent dans certains cas être à l'origine d'effets indésirables liés à leur utilisation ou faire l'objet d'intoxication. En effet chaque année le centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) de Lyon reçoit des centaines d'appels concernant des cas d'exposition et d'intoxication aux AINS.

L'objectif de ce travail sera dans un premier temps de faire une étude bibliographique afin de présenter les connaissances actuelles dans ce domaine chez les carnivores domestiques et ensuite de réaliser une étude rétrospective sur les intoxications aux AINS à partir des données du CNITV.

Dans une première partie nous étudierons donc à partir de données bibliographiques la toxicité des AINS chez les carnivores domestiques, avec dans un premier temps un rappel sur la pharmacologie des AINS, puis nous verrons les effets toxiques des AINS sur les différents organes, nous étudierons ensuite les doses toxiques des principaux AINS rencontrés lors d'intoxication aiguë et enfin quelle est la prise en charge lors d'une intoxication aux AINS. Dans une deuxième partie, à partir des données du CNITV et d'un questionnaire diffusé aux vétérinaires nous étudierons l'épidémiologie, la symptomatologie mais aussi la prise en charge lors d'une intoxication aux cinq AINS les plus souvent rencontrés lors d'intoxication chez les chiens.

PARTIE 1 : Étude bibliographique : La toxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les carnivores domestiques

I. Pharmacologie et utilisation des AINS

A. Présentation générale des AINS

Les AINS sont utilisés depuis de nombreuses années, l'acide acétylsalicylique (ou aspirine) est le premier AINS à avoir été découvert en 1897. L'ibuprofène est apparu sur le marché des médicaments dans les années 1980. Depuis les AINS sont très largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire ou ils possèdent de nombreuses indications thérapeutiques. En médecine vétérinaire ils sont notamment utilisés pour leurs actions anti-inflammatoire, antipyrétique, antiagrégant plaquettaire ou encore analgésique. (1)

B. Mode d'action des AINS

a) Les mécanismes de l'inflammation : le rôle de l'acide arachidonique

L'inflammation est médiée par un large panel de médiateurs qui vont intervenir aux différents stades de l'inflammation. L'acide arachidonique va jouer un rôle central dans l'inflammation en tant que précurseur du groupe des médiateurs eicosanoïdes. En effet il va être libéré au niveau des lésions tissulaires suite à l'action de peptides endogènes qui vont activer la phospholipase A2. L'acide arachidonique va ensuite servir de substrat aux enzymes des 2 voies métaboliques de l'inflammation : la cyclo-oxygénase (COX) et la lipo-oxygénase. (2)

b) Mécanisme d'action des AINS : inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase (COX)

Les AINS vont réduire l'inflammation en inhibant la voie de la cyclo-oxygénase. La COX intervient dans la production des prostanoides, dont les prostaglandines et le thromboxane, à partir de l'acide arachidonique. Ces prostanoides, sont impliqués dans toutes les phases de l'inflammation, et plus particulièrement durant la phase vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë.

La COX1 et la COX2, respectivement codées par les gènes PTGS1 et PTGS2, sont deux isoformes différentes de l'enzyme COX. Ces enzymes présentent des différences de fonction et de localisation :

- La COX1 est l'isoforme constitutive que l'on trouve dans presque tous les tissus et elle est impliquée dans d'importantes fonctions physiologiques. Elle est produite en permanence, peu régulée et participe notamment à l'homéostasie tissulaire.

- La COX2 est une isoforme inductible, elle n'est pas couramment présente dans la plupart des tissus dans des conditions basales. On peut cependant la retrouver de manière constitutive dans certains organes comme le rein. Elle est hautement régulée avec une production accrue d'enzymes en réponse à une infection ou à des cytokines et elle serait responsable de la production de médiateurs inflammatoires. Les cellules qui augmentent la production de COX2 en réponse à une infection sont les macrophages, les fibroblastes, les chondrocytes, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales. (1,3,4)

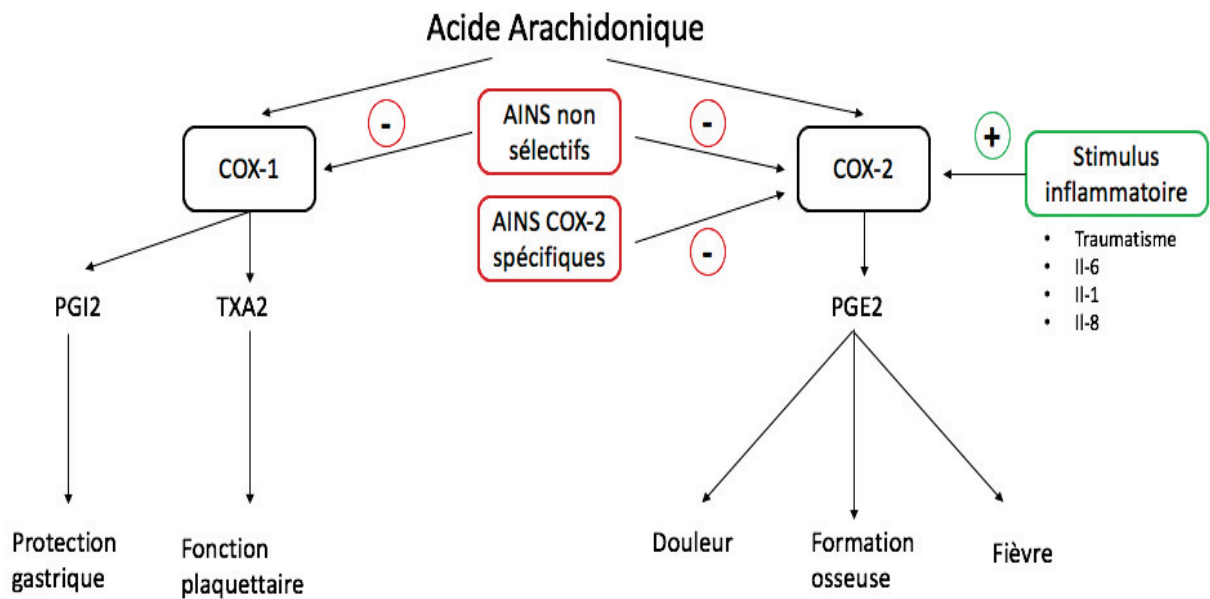


Figure 1: Les voies d'action COX-1 et COX-2 d'après (5)

C. Classification des AINS

a) Classification des AINS selon leur structure chimique

Les AINS les plus anciens sont divisés en deux groupes principaux : les acides carboxyliques et les acides énoïques, eux-mêmes divisés en sous-groupes sur la base de leur structure chimique. Une nouvelle classe d'AINS est apparue dans les années 2000, ce sont les inhibiteurs COX-2 sélectifs (ou Coxibs). Ces AINS ont une structure différente des AINS classiques, la plupart sont des sulfones ou des sulfonamides. (2)

Tableau I : Classification des principaux AINS et exemple de spécialités vétérinaires (*) et humaines (°) (1,2,6–8)

Acides carboxyliques (R-COOH)	Acides énoïques (R-COH)	Inhibiteurs de COX-2
<p>Salicylates</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide Acétylsalicylique ^b <ul style="list-style-type: none"> ° ASPEGIC ® <p>Acides acétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etodolac ^b <ul style="list-style-type: none"> ° LODINE ® - Diclofenac ^b <ul style="list-style-type: none"> ° VOLTARENE ® <p>Indolines</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indométacine ^b <p>Acides propioniques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Naproxène ^b <ul style="list-style-type: none"> ° ASPRANAX ® - buprofène ^b <ul style="list-style-type: none"> ° SPEDIFEN ®, ADVIL ® - Flurbiprofène ^b <ul style="list-style-type: none"> ° ANTADYS ® - Carprofène ^a <ul style="list-style-type: none"> * CARPROX ® - Kétoprofène ^b <ul style="list-style-type: none"> ° PROFENID ® <p>Acides fénamiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide tolfénamique ^a <ul style="list-style-type: none"> * TOLFEDINE ® 	<p>Oxicams</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méloxicam ^{a, b} <ul style="list-style-type: none"> * METACAM ®, MELOXIDYL ® ° MOBIC ® - Piroxicam ^b - Tenoxicam ^b <p>Pyrazolones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phénylbutazone ^a <ul style="list-style-type: none"> * DIFLAMIX ® - Oxyphenbutazone 	<ul style="list-style-type: none"> - Firocoxib ^{a,} <ul style="list-style-type: none"> * PREVICOX ® - Mavacoxib ^a <ul style="list-style-type: none"> * TROCOXYL ® - Cimicoxib ^a <ul style="list-style-type: none"> * CIMALGEX ® - Robénacoxib ^a <ul style="list-style-type: none"> * ONSIOR ® - Célécoxib ^b

^a : Molécule possédant une AMM en médecine vétérinaire pour les chiens et/ou les chats

^b : Molécule possédant une AMM en médecine humaine

b) Classification des AINS selon leur sélectivité COX-1/COX-2

Les AINS sont subdivisés en fonction de leur sélectivité pour les COX. Certains AINS sont non sélectifs, inhibant les deux iso-enzymes. Alors que certains AINS inhibent préférentiellement la COX2 plutôt que la COX1 ou inversement.

Il a été montré que la majorité des actions anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques sont dues à l'inhibition de la COX2, alors que la plupart des effets indésirables sont dus à l'inhibition de la COX1. Ainsi, les AINS qui agissent principalement contre la COX-1 sont plus susceptibles d'entraîner des effets secondaires que les AINS qui agissent principalement sur la COX-2. (1,4)

Tableau II : Classification des AINS en fonction de leur sélectivité pour les iso-enzymes COX (9,10)

Cox-1 spécifique	Aspirine
Cox-1 préférentiel	Kétoprofène, flurbiprofène, fenoprofen, tolmetin
Non sélectif	Ibuprofène, naproxène, indométhacine, dexibuprofène, piroxicam, ketorolac, nabumétone, sulindac
Cox-2 préférentiel	Meloxicam, diclofénac, etodolac,
Cox-2 spécifique	Classe des Coxibs

Une étude a été menée à partir de sang total de différents chiens et chats afin de déterminer la sélectivité COX-1/COX-2 de plusieurs AINS. La sélectivité est déterminée en calculant le rapport entre la concentration inhibitrice 50 (CI50) pour COX-1 et la CI50 pour COX-2. La CI50 étant la concentration nécessaire pour entraîner une inhibition de 50% de l'activité de la COX. Si on a un rapport supérieur à 1 cela veut donc dire que l'AINS inhibe préférentiellement la COX-2. (11)

Tableau III : Ratios de sélectivité COX1/COX2 pour différents AINS à partir de sang total de chien. (11)

AINS	Ratio COX1/COX2 Chien
Meloxicam	10
Célécoxib	9
Carprofène	6,5
Indométhacine	4
Diclofénac	1
Kétoprofène	0,6
Phénylbutazone	0,6

D. Pharmacocinétique des AINS

a) Absorption

Les AINS sont absorbés rapidement et presque complètement après administration orale. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte en 2 à 4 heures. L'absorption se produit principalement dans la partie haute du système digestif et est influencée par le pH. Les AINS étant des acides faibles, ils ne sont pas ionisés dans le milieu gastrique très acide. Dans cet état, les AINS sont liposolubles et diffusent facilement dans les cellules gastriques où le pH est plus élevé. Les AINS vont alors se dissocier au sein des cellules gastriques et s'y retrouver « piégés ». De nombreux facteurs vont permettre d'influencer l'absorption tels que l'espèce, le pH gastrique, la présence d'aliments dans la lumière digestive, ou encore d'éventuelles lésions de la muqueuse. (1,12)

b) Distribution

Les AINS de par leur nature d'acides faibles sont fortement liés aux protéines (98%-99%), et principalement à l'albumine. Leur volume de distribution est donc relativement faible.

c) Métabolisme

La plupart des AINS sont métabolisés dans le foie. Le métabolisme se fait principalement par hydroxylation, désalkylation et glucuronoconjugaison. Le déficit chez le chat en enzyme glucuronyltransférase prolonge la demi-vie des AINS et rend les chats très sensibles aux AINS, voire totalement intolérants à certains d'entre eux.

Les métabolites produits sont souvent inactifs mais certains peuvent conserver une activité anti-inflammatoire. (13)

d) Élimination

(1) Élimination rénale

L'élimination des métabolites va être principalement par voie rénale. L'élimination se fait soit de manière active par excrétion tubulaire, soit de manière passive par filtration glomérulaire. Les demi-vies d'élimination varient de façon très importante en fonction des AINS. Les demi-vies des AINS peuvent être plus longues chez des patients souffrant de maladie rénale ou hépatique ou chez les nouveau-nés. De plus chez les carnivores les demi-vies sont souvent plus longues que chez les herbivores, en effet la vitesse d'élimination des AINS et de leur métabolite dépend notamment du pH urinaire. Or les carnivores ayant une urine acide, cela va retarder et limiter l'excrétion tubulaire des AINS. Chez le chien, le naproxène est connu pour avoir une demi-vie beaucoup plus longue (74 heures) que les autres AINS. (1,13)

Tableau IV : temps de demi-vie de différents AINS chez le chien et le chat (14–18)

AINS	Temps de demi-vie chez le chien	Temps de demi-vie chez le chat
Diclofénac	1-2 heures	
Kétoprofène	2-3 heures	2-3 heures
Ibuprofène	4-5 heures	
Acide acétylsalicylique	7 heures	40 heures
Carprofène	8 heures	20 heures
Flurbiprofène	10 heures	
Méloxicam	24 heures	15 heures

(2) *Élimination biliaire*

La deuxième voie d'élimination est la voie biliaire. Pour certains AINS elle constitue la principale voie d'élimination. De nombreux AINS tels que le naproxène, l'indométacine, le diclofénac, l'ibuprofène, la phénylbutazone et le piroxicam vont subir une recirculation entéro-hépatique importante. (1)

II. La toxicité des AINS sur les organes

A. Toxicité digestive des AINS

a) Mécanisme d'action

(1) *Action topique : Propriétés irritantes des AINS*

Schoen et Vender ont introduit l'hypothèse selon laquelle les effets indésirables digestifs secondaire à l'utilisation des AINS résulteraient de deux mécanismes. En effet les premiers effets seraient dus à une action toxique directe sur la muqueuse digestive résultant des propriétés irritantes des AINS, et ils seraient ensuite suivis d'effets systémiques par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les mécanismes topiques ou systémiques suffisent à eux seuls à provoquer des lésions de la muqueuse gastroduodénale, leurs effets vont donc s'additionner. (4)

Les effets locaux sont associés aux propriétés physiques des AINS. L'aspirine est particulièrement connue pour provoquer ces effets toxiques locaux. La plupart des AINS sont des acides organiques faibles solubles dans les lipides et peuvent se concentrer dans la muqueuse gastrique par un processus connu sous le nom de piégeage ionique. (1,3) Les ions dissociés sont alors piégés à l'intérieur de la cellule ou ils vont s'accumuler et entraîner la perturbation des voies métaboliques cellulaires aboutissant à un dysfonctionnement cellulaire, et donc à des événements cytotoxiques et enfin à l'apoptose des cellules. (3,20)

Un autre mécanisme qui pourrait expliquer les propriétés irritantes topiques des AINS, est leur capacité à diminuer l'hydrophobie du mucus tapissant l'estomac. En effet grâce à leur groupe carboxylique qui va leur conférer des propriétés détergentes les AINS vont pouvoir s'associer chimiquement avec les phospholipides extracellulaires présents à l'intérieur et à la surface de la couche de mucus gastro-intestinal, et perturber ainsi ses propriétés de barrière hydrophobe. Les AINS vont également perturber les phospholipides de la membrane et augmenter ainsi la perméabilité en induisant des modifications de l'hydrophobie, de la fluidité et la formation de pores au sein de la membrane. Cela va entraîner la rétrodiffusion des ions hydrogènes acides dans la lumière du tube digestif, entraînant la mort cellulaire par apoptose et nécrose et donc à terme le développement d'ulcères gastriques. (20,21)

Le métabolisme hépatique des AINS va aussi venir aggraver ce phénomène, en effet les métabolites de nombreux AINS sont eux aussi composés d'acides qui vont se dissocier en anions et en ions hydrogènes. Ces métabolites excrétés dans la bile vont ensuite pouvoir retourner dans la lumière gastrique via le reflux duodénogastrique et provoquer des lésions de la muqueuse. (22) Des études ont démontré qu'il existe chez le rat une corrélation entre le pourcentage de la dose administrée d'un AINS qui est sécrété dans la bile et la capacité de cet AINS à induire un ulcère au sein de la muqueuse. De plus d'autres études ont permis d'étayer cette hypothèse en montrant que les lésions de la muqueuse dues à l'administration systémique de ces AINS peuvent être évitées par la ligature du canal biliaire. (23)

(2) Action systémique : Suppression de la synthèse des prostaglandines

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la protection du système gastro-intestinal contre les lésions induites par les toxiques irritants et les AINS. Les effets secondaires digestifs en lien avec la prise d'AINS seraient donc liés à leur capacité à diminuer la synthèse des prostaglandines gastriques. (20) Les AINS n'agissant pas tous de la même façon sur la voie de la cyclo-oxygénase, ils ne vont pas tous avoir les mêmes effets secondaires, en effet c'est surtout la double inhibition des deux iso enzymes COX-1 et COX-2 par les AINS qui induit des lésions gastriques graves. (19)

En réponse à l'action des prostaglandines, les cellules épithéliales gastriques et duodénales vont augmenter leur sécrétion de mucus, de bicarbonate qui va servir de tampon contre les ions hydrogènes et de mucopolysaccharides qui vont permettre de piéger les ions hydrogènes. À des concentrations plus importantes les prostaglandines gastriques vont aussi pouvoir supprimer la sécrétion d'acide. La diminution de la production de prostaglandines va donc rendre la muqueuse plus sensible aux lésions induites par la sécrétion d'acide. (22)(1)(24)

Les AINS seraient aussi à l'origine d'une diminution de la prolifération de la muqueuse, bien qu'il ait été suggéré récemment que les altérations de la prolifération cellulaire gastrique ne jouent peut-être pas un rôle significatif dans le développement de gastropathie induite par les AINS. (22)

Les AINS peuvent également provoquer une réduction du flux sanguin au sein de la muqueuse digestive en inhibant les prostanoïdes endogènes qui ont un effet vasodilatateur, l'inhibition de leur synthèse par un AINS entraîne donc une réduction du tonus vasculaire. (1,20)

Enfin les AINS seraient aussi à l'origine d'une augmentation de l'adhérence des neutrophiles à l'endothélium vasculaire qui jouerait un rôle important dans la formation de lésions gastriques. En effet en réponse à la suppression de la synthèse des prostaglandines par les AINS, il va y avoir une régulation rapide de l'expression de l'ICAM-1 sur l'endothélium vasculaire ainsi qu'une régulation de l'expression de l'intégrine-2 sur les neutrophiles circulants, ce qui va entraîner une augmentation de l'adhérence des neutrophiles à l'endothélium. Cette adhésion va entraîner la libération de protéases et de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Ces substances peuvent être à l'origine d'une grande partie des lésions endothéliales et épithéliales provoquées par les AINS. Deuxièmement, l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium, et le recrutement ultérieur d'autres éléments du sang, pourraient produire une obstruction des capillaires, réduisant ainsi le flux sanguin de la muqueuse gastrique. (20,21,25,26)

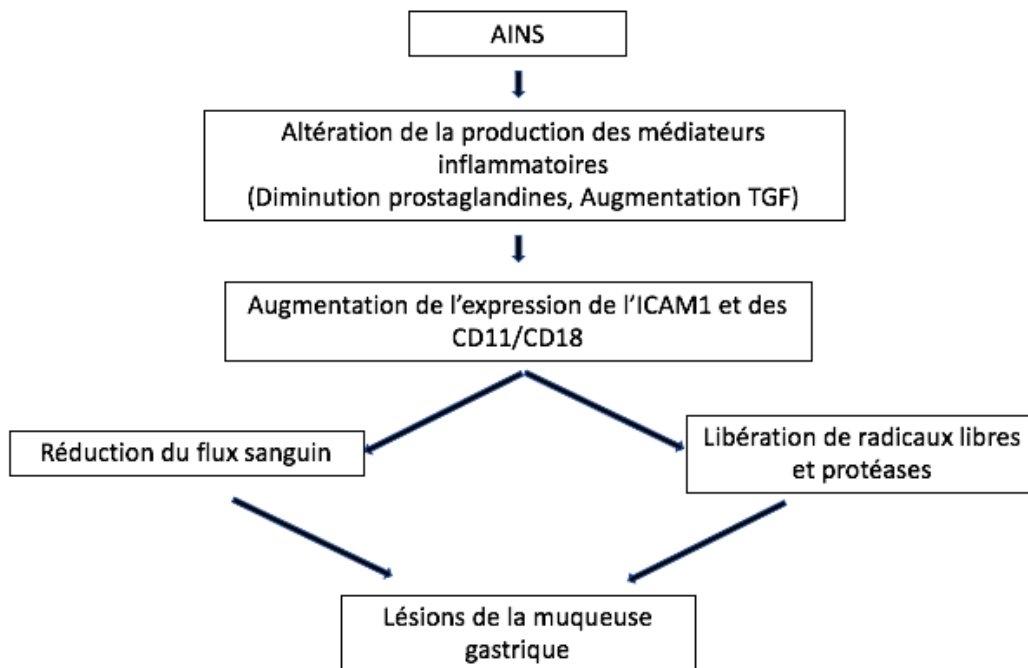


Figure 2 : Rôle de l'adhérence des neutrophiles dans le développement de lésions digestives (27)

b) Les lésions digestives et les signes cliniques associés lors d'intoxications aux AINS

Les signes cliniques digestifs les plus fréquents lors d'une intoxication aux AINS sont des vomissements, de l'anorexie, des douleurs abdominales, du méléna, de la diarrhée ... Les signes cliniques apparaissent généralement deux à six heures après ingestion du toxique. Les signes cliniques digestifs peuvent parfois n'apparaître que quatre à cinq jours après l'intoxication.

Ces symptômes sont la conséquence de lésions pouvant être plus ou moins graves allant d'une érosion ou d'une irritation de la muqueuse digestive à dans les cas plus sévères une ulcération voire une perforation de la muqueuse pouvant conduire à une péritonite septique. En cas d'ulcération une anémie et une hypoprotéïnémie secondaire peuvent apparaître. (4,12) Dans la plupart des cas chez le chien les perforations seront retrouvées dans la partie supérieure du tractus digestif et plus particulièrement au niveau de l'antrum pylorique. (28,29)

Lors de traitement chronique sur plusieurs semaines aux AINS, environ 80% des chiens vont développer des lésions mineures de la muqueuse digestive telles que des érosions sans que ces lésions n'aient de répercussions sur l'état clinique de l'animal. (30)

c) Les AINS sélectifs de COX-2 sont-ils moins toxiques pour le système digestif ?

La toxicité des AINS COX-2 spécifiques sur le système digestif a fait l'objet de nombreuses études chez l'homme qui ont permis de montrer que ces AINS avaient moins d'effets secondaires que des AINS non sélectifs chez les patients à faible risque.

Plusieurs études ont été menées en médecine vétérinaire et montrent qu'un risque de toxicité digestive existe aussi lors d'utilisation de COX-2 préférentiels et notamment en cas de surdosage, d'intoxication ou chez des patients présentant des facteurs de risques. Des essais cliniques portant sur l'administration de divers AINS ont cependant montré un nombre nettement plus élevé de lésions gastriques après l'administration d'aspirine qui est un COX-1 sélectif, que pour les autres AINS tels que le carprofène ou le méloxicam. (31,32)

d) Les facteurs de risques

En médecine humaine plusieurs études ont été réalisées afin d'identifier un certain nombre de facteurs influant sur le développement de lésions digestives. L'âge notamment est un facteur important, en effet les personnes âgées de 60 ans et plus présenteraient plus de risques de développer des ulcères. Certains médicaments augmentent également le risque de lésions gastro-intestinales lorsqu'ils sont utilisés en même temps que les AINS, c'est notamment le cas des corticoïdes et des anticoagulants. De plus les patients ayant déjà eu des antécédents d'ulcères digestifs sont plus sensibles aux effets secondaires des AINS. Un autre facteur de risques est l'utilisation concomitante de plusieurs AINS différents. (33)

Un certains nombres de ces facteurs sont retrouvés en médecine vétérinaire, notamment l'âge des animaux, les antécédents de lésions digestives, l'utilisation concomitante de corticoïdes ou d'autres AINS ... (31)

B. Toxicité rénale des AINS

a) Rôle des prostaglandines rénales

La néphrotoxicité des AINS provient principalement de leur capacité à inhiber la production des prostaglandines. En effet les prostaglandines vont jouer un rôle dans l'autorégulation de l'homéostasie rénale via différents mécanismes :

- En participant au contrôle de la filtration glomérulaire et du flux sanguin médullaire.
- En modulant la sécrétion de rénine
- En permettant l'excrétion tubulaire d'eau et de sodium. (34)(35)

Les différentes actions des prostaglandines sur les fonctions rénales sont résumées dans la figure ci-dessous (figure 3).

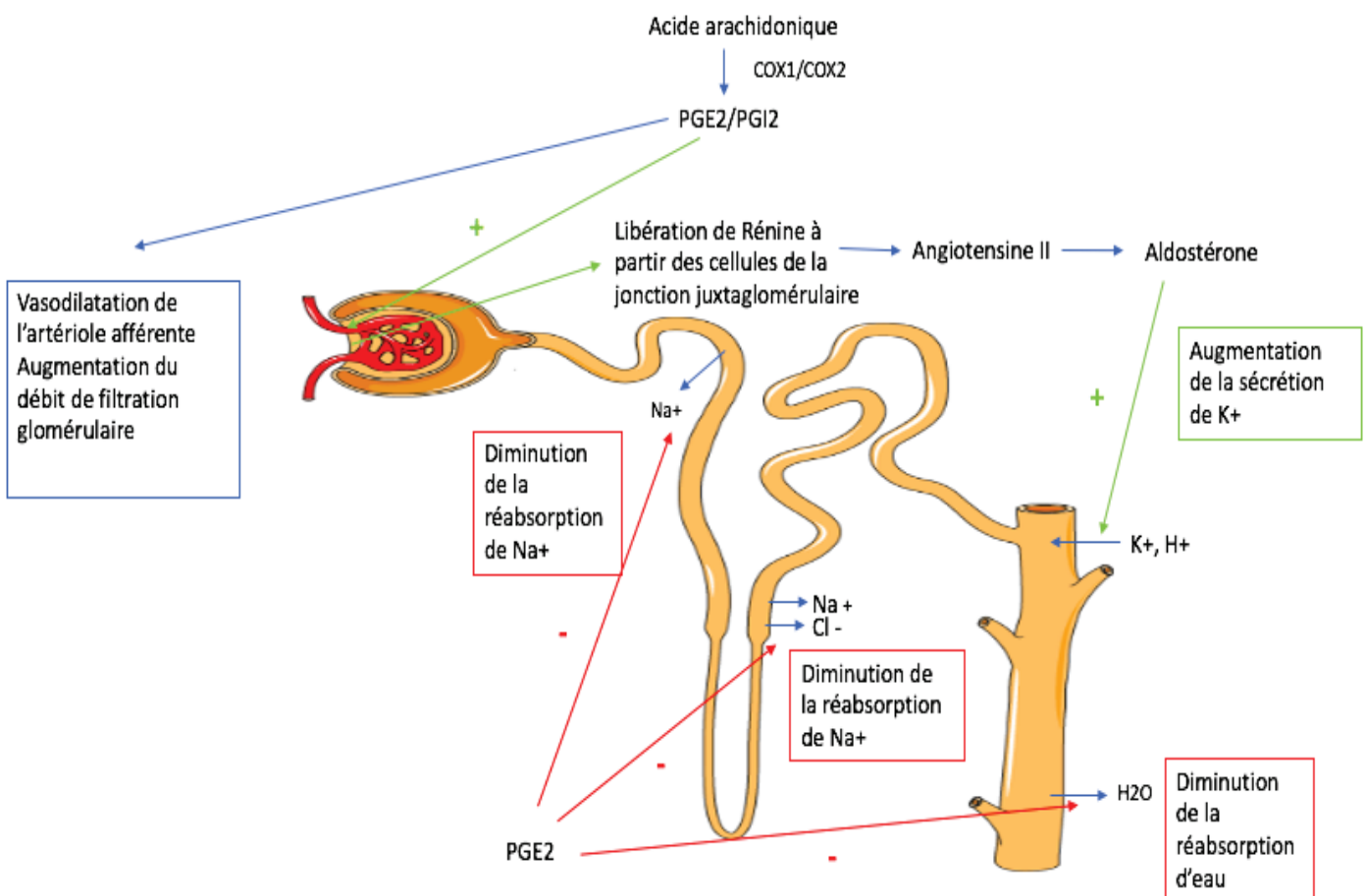


Figure 3 : Action des prostaglandines sur le rein (36,37)

Dans des conditions normovolémiques, les prostaglandines vont avoir peu d'effet sur l'hémodynamique rénale. Cependant chez des patients souffrant de troubles hémodynamiques systémiques les conséquences de l'inhibition de la cyclooxygénase vont avoir des conséquences plus graves. L'utilisation d'AINS chez des patients à risque, notamment ceux souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de syndrome néphrotique, d'hémorragie, d'hypovolémie ... pourra ainsi entraîner une altération soudaine et importante des fonctions rénales. (38)

b) Les effets des AINS sur le rein

(1) L'insuffisance rénale aiguë

- L'insuffisance rénale aiguë hémodynamique : C'est l'affection la plus souvent rencontrée. Elle est due directement à l'inhibition des prostaglandines qui va entraîner une diminution de la pression artérielle glomérulaire et ainsi une augmentation de la libération de rénine. L'angiotensine II va alors provoquer une vasoconstriction des artérioles afférentes entraînant une insuffisance rénale aiguë. Cette affection est retrouvée chez des patients souffrant de comorbidité à l'origine de perturbation de l'hémodynamique rénale. Elle se manifeste cliniquement par une oligurie, plus rarement une anurie ou une polyurie. On retrouve aussi une élévation de l'urémie et de la créatinémie sans protéinurie. Des signes cliniques digestifs (vomissements, anorexie) sont aussi souvent observés. (39)

- La néphrite interstitielle aiguë :

La néphrite interstitielle est une complication rare mais sévère lors d'intoxication aux AINS. Elle apparaît en général après une utilisation prolongée d'AINS (plusieurs mois). Elle est souvent associée à un syndrome néphrotique. (40)

Lors d'atteinte interstitielle, les examens d'histologie mettent en évidence un œdème interstitiel ainsi que des signes d'inflammation avec une infiltration dans les tissus de cellules T cytotoxiques. La pathogénie de ces lésions proviendrait de l'activation des cellules T et de lésions auto-immunes. En effet il semblerait que l'inhibition de la cyclo-oxygénase entraînerait une augmentation de la production d'autres produits de la cascade de l'acide arachidonique dont les leucotriènes à l'origine d'une activation des lymphocytes T. (41)

(2) *Les désordres électrolytiques*

- **L'Hyponatrémie** : Elle est l'anomalie électrolytique la plus fréquemment rencontrée lors d'intoxication aux AINS. En effet la vasopressine qui est une hormone antidiurétique est régulée par les prostaglandines rénales. Lors de la prise d'AINS il y a donc suppression de l'effet inhibiteur des prostaglandines sur l'ADH et donc une rétention d'eau à l'origine d'une hyponatrémie. Cependant l'incidence de l'hyponatrémie cliniquement symptomatique associée à l'utilisation des AINS est très faible et survient chez les patients présentant des comorbidités. Un cas d'hyponatrémie a été décrit chez un chien intoxiqué à l'ibuprofène. (38)(42)(43)(44)

- **L'Hyperkaliémie** : Les intoxications aux AINS peuvent causer une hyperkaliémie via deux mécanismes : soit en inhibant la sécrétion de rénine régulée par les prostaglandines entraînant une diminution de la sécrétion de potassium au niveau des cellules du canal collecteur provoquant ainsi une hyperkaliémie. Soit en diminuant le débit de filtration glomérulaire ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de potassium via l'échangeur sodium-potassium. En médecine humaine l'hyperkaliémie provoquée par les AINS est le plus souvent rencontrée chez des patients souffrant de maladie rénale, cardiaque, de diabète ou chez des patients recevant des médicaments interférant avec le système rénine, angiotensine, aldostérone. (38,45,46)

- **La rétention hydrosodée** : Elle est la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines natriurétiques. La rétention hydrosodée peut avoir des conséquences sévères chez les patients présentant des problèmes hépatiques, une insuffisance cardiaque ou souffrant de néphropathies. On peut alors observer l'apparition d'œdèmes sous cutanés, de manière plus fréquente chez le chat que chez le chien. (38)

(3) *Les néphropathies organiques*

- **La nécrose papillaire** : Les mécanismes entraînant une nécrose papillaire rénale dans le cas d'intoxication aux AINS restent mal connus. Cependant il a été décrit que l'action cytotoxique directe des AINS et les lésions ischémiques dues à l'inhibition des effets vasodilatateurs des prostaglandines rénales seraient d'importants facteurs contributifs de ces lésions. (44,47)

La nécrose papillaire a déjà été décrite chez les carnivores domestiques lors d'intoxication aux AINS. Bien que ces lésions soient rarement à l'origine de signes cliniques et soient le plus souvent des découvertes lors d'autopsie, plusieurs études ont montré un lien entre l'utilisation d'AINS et la nécrose papillaire. Une première étude a été menée chez 34 chiens ayant reçu un traitement à base de Piroxicam pendant plusieurs mois, et deux de ces chiens ont développé une nécrose de la papille rénale. Une autre étude expérimentale a été menée chez un chien, qui a reçu 5mg/kg/j de Naproxène durant 4 semaines. A l'examen macroscopique des reins, environ 25% de la papille rénale étaient décolorée en jaune-brun. Lors de l'examen histologique, toutes les structures présentes dans la papille, étaient nécrosées. (48,49) Les signes cliniques observés lors d'une nécrose papillaire sont similaires à ceux observés lors d'insuffisance rénale progressive. L'animal présente en général une polyurie, associée à une protéinurie et une hématurie.

- La nécrose tubulaire aigue : Lors d'hyperkaliémie prolongée on va avoir une diminution de l'excrétion d'ion H⁺ au niveau du néphron distal, ce qui va entraîner une acidose tubulaire, à l'origine d'une nécrose des tubules rénaux. En cas de nécrose tubulaire rénale, l'analyse d'urine peut révéler une isosthénurie ou une hyposthénurie, une protéinurie, et/ou une glycosurie. (50)

(4) Schéma récapitulatif des effets des AINS sur la fonction rénale

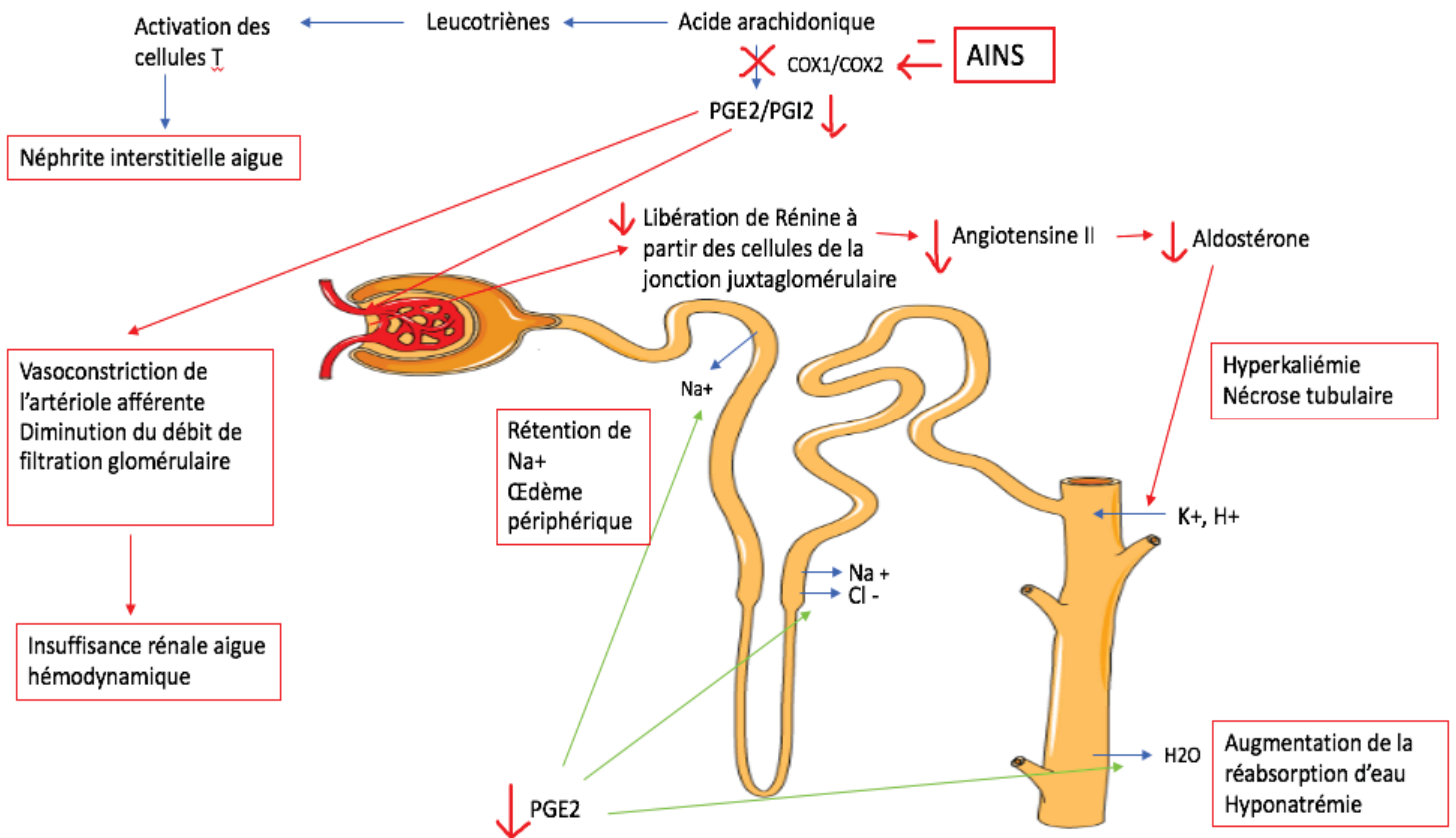


Figure 4 : Schéma récapitulatif des effets des AINS sur le rein (37)

c) Différence entre les COX1 et les COX2 sélectifs ?

La COX-1 est l'isoforme la plus abondante dans le rein et son expression est la même chez différentes espèces. Cependant l'expression basale dans le rein de la COX-2 varie selon les espèces et son expression serait particulièrement importante chez le chien par rapport à l'homme notamment. Des études ont montré que la COX-1 est la principale isoforme impliquée dans la synthèse des prostaglandines chez l'homme et les primates, alors que la COX-1 et la COX-2 contribuent toutes deux à la synthèse des prostaglandines dans des conditions basales chez le chien et le rat. Les deux isoformes s'expriment donc de manière constitutive au niveau des reins.

Une étude a notamment démontré que lors de traitement au naproxène, le rein du chien apparaît plus sensible à l'inhibition des cyclooxygénases que celui du singe. Étant donné que la distribution de la COX-2 est différente chez le chien et le singe, les effets rénaux différents entre le chien et le singe pourraient être attribués à l'inhibition de la COX-2. (51)

De plus il a été montré que certains coxibs comme le rofécoxib ou le célécoxib avaient des effets toxiques rénaux semblables à ceux que l'on peut observer avec des AINS non sélectifs. En effet la COX-2 joue un rôle essentiel dans la physiologie et la physiopathologie du rein, notamment en régulant la sécrétion de rénine-angiotensine, et donc le taux de filtration glomérulaire. Elle joue également un rôle important dans la protection contre le stress hypertonique. Il est donc normal que les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 affectent la fonction rénale à un degré similaire à celui observé avec les AINS non sélectifs. Il est donc important de considérer tous les AINS comme potentiellement néphrotoxiques en médecine vétérinaire. (52)

d) Les facteurs de risque

L'hypovolémie est le facteur de risque le plus courant et le plus important dans le développement de lésions rénales. En effet l'hypovolémie va être à l'origine d'une hypo perfusion rénale mais va aussi entraîner une diminution du volume de distribution des AINS. Outre l'hypovolémie d'autres facteurs peuvent être à l'origine d'une hypo perfusion rénale : un état de choc, une insuffisance cardiaque, une hypotension systémique ... Ces différentes conditions peuvent donc augmenter le risque d'IRA liées à l'utilisation d'AINS.

D'autres facteurs de risques sont : les patients souffrant déjà de maladie rénale ainsi que l'âge des animaux (notamment les animaux gériatriques). (53)

C. Toxicité hépatique des AINS

Les AINS étant métabolisés par le foie, une toxicité hépatique consécutive à leur administration peut se produire avec n'importe quel médicament de cette classe, indépendamment de la dose, de la durée d'administration ou encore de la sélectivité COX-

1/COX-2 du médicament. Chez l'homme le diclofénac est l'AINS pour lequel le plus grand nombre de cas d'hépatotoxicité ont été décrits.

L'hépatotoxicité des AINS viendrait du fait que certains métabolites produits dans le foie se lieraient de manière covalente à des protéines et engendreraient un stress oxydatif à l'origine de lésions mitochondriales. Des facteurs génétiques ou acquis expliqueraient la sensibilité accrue de certains patients à développer des hépatopathies suite à la prise d'AINS. Une augmentation des enzymes hépatiques de trois à quatre fois leur valeur de base associée à la prise d'AINS, peuvent être des indicateurs d'hépatotoxicité. Chez les chiens présentant des taux élevés d'enzymes hépatiques avant le début du traitement ou avant une intoxication par des AINS, une surveillance plus importante des paramètres hépatiques est recommandée. Cependant il n'y a actuellement aucune preuve suggérant que des taux élevés d'enzymes hépatiques constituent un facteur de risque de développer une hépatopathie lors d'intoxication aux AINS.

Bien que les cas d'hépatotoxicité liée à l'administration d'AINS soient rarement décrits, chez certains chiens en particulier les Labrador Retrievers, il a été démontré que le carprofène provoque une nécrose hépatique idiosyncrasique. Les chiens peuvent se rétablir complètement si la toxicité est reconnue rapidement et si l'administration du médicament est suspendue. (54) (55,56)

D. Toxicité hématologique et troubles de la coagulation

La production de thromboxane A₂ (TXA₂) est médiée par la COX-1. L'inhibition de la COX par les AINS peut donc entraîner une thrombocytopathie par inhibition de la production de TXA₂ par les plaquettes. Cette inhibition est réversible pour tous les AINS sauf l'aspirine pour laquelle l'inhibition de la production de TXA₂ est irréversible.

Chez le chien des études ont montré une diminution de l'agrégation plaquettaire chez les chiens ayant reçu de l'aspirine et du carprofène, et une augmentation de la résistance du caillot chez les chiens ayant reçu du deracoxib. Ainsi de nombreux AINS vont affecter à la fois la fonction plaquettaire et la coagulabilité globale chez le chien. Chez les chats l'administration

d'aspirine et de méloxicam ne semble avoir aucun effet sur l'agrégation plaquettaire, même si l'aspirine diminue significativement la production de TXA₂. (57,58)

E. Toxicité neurologique

Des méningites aseptiques liées à la prise d'AINS ont été rapportées chez l'homme mais pas en médecine vétérinaire. Des crises d'épilepsie induites par les salicylates ont été rapportées chez un chien. Des effets sur le système nerveux central, notamment des crises d'épilepsie, une ataxie, des vertiges, une dépression et un coma, peuvent être observés lors de fortes intoxications aux AINS (notamment suite à des intoxications à l'ibuprofène, au naproxène et au robenacoxib). (57,59)

III. Toxicité spécifique et doses toxiques des principaux AINS rencontrés lors d'intoxication aiguë

A. L'ibuprofène

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

L'ibuprofène est un dérivé de l'acide propionique, introduit en 1969 comme une alternative à l'aspirine. C'est l'AINS le plus utilisé et le plus prescrit en médecine humaine. (60) Chez l'homme l'ibuprofène semble avoir une marge de sécurité assez large aux doses recommandées. Cependant chez les animaux domestiques l'ibuprofène a une marge de sécurité étroite et fait fréquemment l'objet de cas d'intoxication. L'ibuprofène a longtemps été le seul AINS possédant une spécialité vétérinaire en France, la dose recommandée était alors de 5mg/kg/j, il a depuis été retiré du marché avec l'arrivée d'AINS possédant des effets secondaires moins importants chez les carnivores domestiques.

Lorsqu'il est administré par voie orale chez le chien, 60 à 86% de la dose va être absorbée au niveau digestif. L'ibuprofène est fortement lié aux protéines plasmatiques (de 90 à 99%). Son élimination se fait à 70% par voie urinaire. (61)

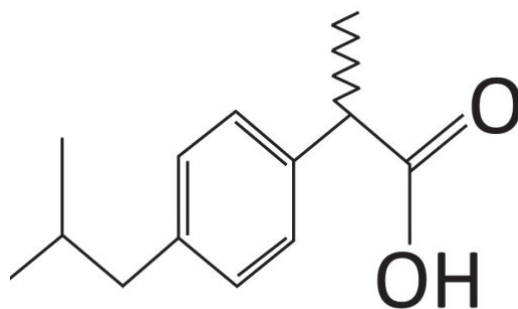


Figure 5 : Structure chimique de l'ibuprofène (62)

Dose toxique de l'ibuprofène chez le chien et le chat :

Des signes cliniques digestifs sont observés chez le chien pour des doses comprises entre 50 et 125mg/kg et chez le chat pour des doses de 50mg/kg. Des signes d'irritation digestive ou d'ulcération peuvent être observés à des doses beaucoup plus faibles (environ 5-6 mg/kg/j)

lors d'une utilisation chronique des AINS. (63) Les doses toxiques chez le chien sont présentées dans le tableau V.

Tableau V : Doses toxiques de l'ibuprofène et signes cliniques associés chez le chien (61,64,65)

Dose (en mg)	Signes cliniques associés
<100	Symptômes essentiellement digestifs : Vomissements, diarrhée, douleur abdominale, anorexie.
Entre 100 et 300	Symptômes précédemment décrits auxquels s'ajoutent dans certains cas du méléna, de l'hématémèse. Apparition de symptômes urinaires dans certains cas (Polyuro-polydipsie).
>400	Signes neurologiques : ataxie, dépression, coma ...
>600	Potentiellement mortel

Les doses toxiques chez le chat sont environ deux fois moins élevées que celles requises pour provoquer des signes cliniques chez les chiens.

B. Le méloxicam

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

Le méloxicam est l'AINS le plus utilisé en médecine vétérinaire. En effet le méloxicam a un meilleur effet anti-inflammatoire ainsi qu'un rapport thérapeutique plus important que les autres AINS chez les animaux. Il est principalement utilisé chez les carnivores domestiques pour le traitement de l'arthrose ainsi que pour gérer les douleurs post-opératoires suite notamment aux interventions chirurgicales orthopédiques ou aux chirurgies de stérilisation. Des formulations vétérinaires existent sous forme orale ou injectable. Les doses recommandées sont chez le chien : une première administration à 0,2 mg/kg/j puis 0,1 mg/kg/j pour les administrations suivantes. Chez le chat les doses recommandées sont une

première injection à 0,1-0,2 mg/kg suivant l'indication le premier jour du traitement puis à 0,05 mg/kg pour la suite du traitement (jusqu'à 4 jours).

Le méloxicam est principalement métabolisé dans le foie et les métabolites éliminés dans les fèces. Il subit par ailleurs une forte recirculation entéro-hépatique. (1,66)

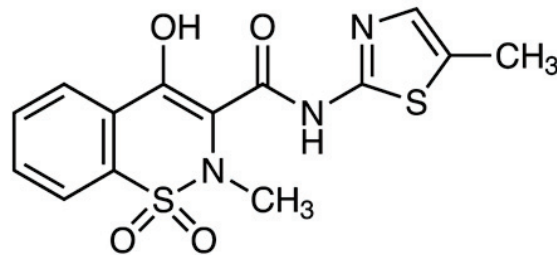


Figure 6 : Structure chimique du méloxicam (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

Des cas d'intoxication aiguë au méloxicam ont été documentés, chez le chat notamment des cas d'IRA et même de décès ont été rapportés. Cependant c'est surtout la toxicité chronique du méloxicam qui a été étudiée. Une étude a notamment été réalisée sur six mois chez des chiens à qui on a administré par voie orale des doses correspondant à une, trois et cinq fois la dose thérapeutique. Lors de cette étude aucune modification clinique significative n'a été observée. En effet la plupart des chiens ont présenté des troubles digestifs légers (vomissements, diarrhée parfois hémorragique) ayant rétrocedé à l'arrêt du traitement, les troubles étaient plus fréquents chez les groupes ayant reçu les doses les plus importantes. De plus aucune modification rénale macroscopique ou microscopique n'a été observée chez les chiens recevant du méloxicam dans cette étude de six mois. Une autre étude a été réalisée chez dix-sept chiens arthrosiques qui ont été traité soixante jours avec du méloxicam et seul un chien a présenté des vomissements. L'administration chronique du méloxicam est donc très bien tolérée chez le chien et sa marge de tolérance est assez élevée. (1,67,68)

C. Le diclofénac

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

Le diclofénac est un dérivé de l'acide phénylacétique. Il est utilisé en médecine humaine pour le traitement à long terme de certaines affections comme la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, et la spondylarthrite ankylosante. Il peut aussi être utilisé à plus court terme pour le traitement de lésions musculo-squelettiques aiguës et de la dysménorrhée.

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (99%), il est métabolisé par le foie principalement en 4-hydroxidiclofénac. Il est excrété à 60 à 65 % par les reins, et à 35 à 40 % par le foie dans la bile. Le diclofénac ne possède pas d'AMM en médecine vétérinaire en France. (1,69)

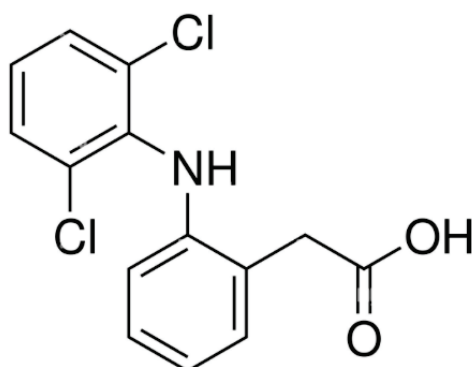


Figure 7 : Structure chimique du diclofénac (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

Une étude a été faite chez des chiens à qui on a administré 3mg/kg de diclofénac deux fois par jour pendant 4 jours. Des mesures des paramètres biochimiques ont ensuite été réalisées et ont montré une augmentation significative de l'urée et de la créatinine. Les paramètres hépatiques (ALAT, ASAT, PAL) eux étaient dans les valeurs usuelles. Des examens post-mortem ont aussi été réalisés et mettaient en évidence la présence d'ulcères gastriques. À l'examen histologique des lésions étaient visibles au niveau des tubules rénaux. (70)

Une autre étude a montré que des chiens qui ont reçu 1 mg/kg deux fois par jour de diclofénac pendant 90 jours présentaient une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi que des lésions rénales et digestives.

La dose létale 50 pour les chiens est comprise entre 59 et 500mg/kg de diclofénac (pour la voie orale). (71)

D. Le flurbiprofène

Présentation, et utilisation :

Le flurbiprofène est un dérivé de l'acide phénylcanoïque. Il est utilisé en médecine humaine pour le traitement des affections ostéo-articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou l'arthrose.

Dans certains pays tel que le Canada le flurbiprofène est utilisé chez les carnivores domestiques pour le traitement des inflammations oculaires ou pour le contrôle de la douleur post-opératoire des opérations de la cataracte, sous forme de solution ophtalmologique.

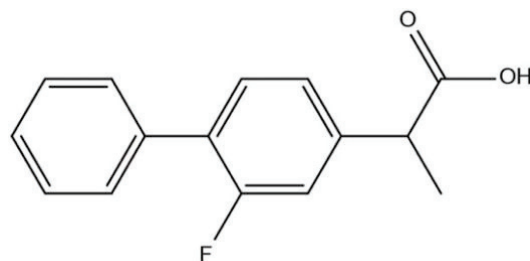


Figure 8 : Structure chimique du flurbiprofène (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

Les doses toxiques n'ont pas été clairement établies pour le flurbiprofène, cependant plusieurs cas d'intoxication ont été décrits dans la littérature. Notamment deux cas d'intoxication ont été rapportés, les doses ingérées étaient de 13,5 mg/kg pour un chien et 1,67 mg/kg pour l'autre. Dans les deux cas les chiens ont développé des symptômes digestifs (méléna, vomissements ...), avec des signes d'ulcération gastrique à l'origine d'une anémie. Les deux chiens ont aussi présenté des lésions rénales se traduisant par une azotémie. (72)

Une autre étude a été réalisée chez le chien et le chat et elle montrait que chez le chat, l'administration de doses orales de flurbiprofène de 0,25, 1,0 et 4,0 mg/kg/jour pendant 30 jours provoquait des ulcérations gastro-intestinales pour toutes les doses. Chez le chien, l'administration de doses orales de flurbiprofène de 0,04, 0,2 et 1,0 mg/kg/jour pendant 30 jours provoquait aussi des lésions gastro-intestinales à toutes les doses. (73)

Le flurbiprofène serait 5 à 10 fois plus toxique que l'ibuprofène avec une DL50 par voie orale chez le chien de 10 mg/kg. (74)

E. Le kétoprofène

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

Le kétoprofène est un AINS appartenant à la classe des acides arylpropioniques. Comme la plupart des AINS il est utilisé pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques.

Le kétoprofène est un composé chiral comportant deux énantiomères. Le kétoprofène est disponible en médecine vétérinaire sous forme injectable et orale. La dose recommandée est de 2mg/kg/j pour la voie injectable et 1 mg/kg/j pour la voie orale. Cependant il n'existe pas d'AMM vétérinaire en France pour les carnivores domestiques seulement pour les espèces bovine, porcine et équine.

L'élimination du kétoprofène est rapide et se fait majoritairement par voie urinaire.

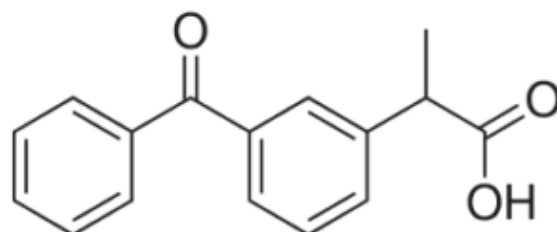


Figure 9 : Structure chimique du kétoprofène (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer la toxicité du kétoprofène chez nos carnivores domestiques. Dans une de ces études, du kétoprofène a été administré à la dose de 1 mg/kg durant 30 jours chez des chiens sains. Des effets gastro-intestinaux indésirables se sont produits chez les animaux ayant reçu du kétoprofène, cependant les lésions ont guéri après l'arrêt du traitement. Des effets secondaires rénaux ont aussi été rapportés, en effet dans cette étude deux enzymes urinaires (la NAG et la GGT) ont été utilisées comme marqueur des lésions rénales et ces enzymes urinaires étaient élevées chez deux chiens sur cinq lors de l'étude. (75)

Chez le chien des signes d'ulcération de la muqueuse digestive peuvent être observés dès 0,4 mg/kg, la DL50 chez le chien est elle estimée à 2000 mg/kg.

Chez le chat des lésions rénales peuvent être observées pour des doses allant de 0,7 à 15 mg/kg. (57)

F. Le carprofène

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

Le carprofène est un AINS de la classe des acides propioniques, il est utilisé en médecine vétérinaire pour ses propriétés antipyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques. Ses principales utilisations chez le chien sont le traitement de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose et le contrôle de la douleur postopératoire associée à la chirurgie des tissus mous ou la chirurgie orthopédique.

La forme commerciale du carprofène est un mélange racémique des deux formes énantiomères du carprofène. Le carprofène fait partie des AINS disponibles sur le marché français et possédant plusieurs spécialités vétérinaires. Le carprofène est présenté sous forme injectable ou orale. La dose recommandée pour les chiens est de 4mg/kg/j.

Le mécanisme d'action du carprofène n'est pas entièrement connu mais le carprofène n'agirait pas uniquement sur des mécanismes COX-dépendants, ce qui contribuerait au fait qu'il présente relativement peu d'effets indésirables par rapport à d'autres AINS.

Le carprofène a une biodisponibilité orale très élevée et va être rapidement absorbé, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes entre 1 et 3 heures après l'administration orale. Le carprofène est fortement lié aux protéines à 99 %, avec un faible volume de distribution. Le carprofène est principalement éliminé par les fèces. (76,77)

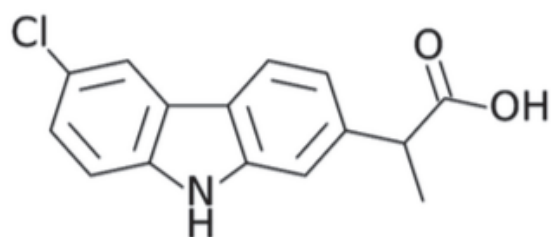


Figure 10 : structure chimique du carprofène (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

Les doses toxiques du carprofène chez le chien et le chat sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau VI : Dose toxique et signes cliniques associés en cas d'intoxication au carprofène chez le chien et le chat. (57,76)

Dose (en mg/kg)	Signes cliniques associés
> 5-20 (chien) > 4 (chat)	Signes cliniques digestifs : Vomissements, diarrhée, méléna, anorexie.
> 40-50 (chien) > 8 (chat)	Atteinte rénale
> 250 (chien)	Signes cliniques neurologiques

G. L'acide acétylsalicylique

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

L'aspirine est un acide faible dérivé du phénol. Cet AINS est utilisé en médecine humaine et vétérinaire pour ces propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et aussi comme antiagrégant plaquettaire. En effet l'aspirine va inhiber la COX par réaction d'acétylation de manière irréversible (au contraire des autres AINS dont l'action est réversible). De ce fait dans la plupart des tissus, la fonction COX sera restaurée via la synthèse de nouvelles enzymes. Cependant, comme les plaquettes sont incapables de synthétiser de nouvelles enzymes, la fonction COX est inactivée de façon permanente dans ces cellules, ce qui va avoir un rôle important dans l'agrégation des plaquettes.

La dose recommandée est de 10-20 mg/kg BID chez le chien et de 10-20 mg/kg toutes les 48h chez le chat. En effet bien que l'aspirine possède une marge de sécurité assez bonne chez la plupart des espèces, les chats du fait de leur déficience en glucuronyl transférase (enzyme qui permet notamment la métabolisation des phénols), vont avoir une excrétion prolongée de l'aspirine et donc moins bien tolérer cette molécule que d'autres espèces. (1,78)

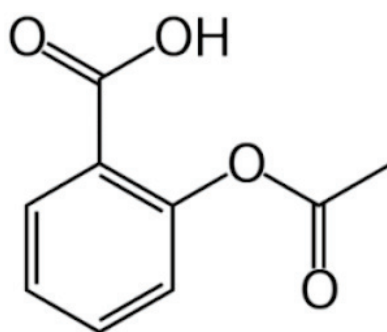


Figure 11: Structure chimique de l'acide acétylsalicylique (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

D'après les données bibliographiques la dose toxique en une prise unique chez les chiens et chats serait en moyenne entre 50 et 200 mg/kg, c'est à dire 2 à 8 fois la dose thérapeutique conseillée. Chez le chien, la limite toxique se situe à 50 mg/kg où on voit apparaître des signes

de toxicité digestive. Des doses supérieures à 100 mg/kg chez le chat peuvent provoquer le décès de l'animal. Chez le chien à des doses supérieures à 450 mg/kg, des signes cliniques tels que des convulsions, un coma et même le décès de l'animal peuvent survenir.

Chez le chat, à la dose 33 mg/kg/j, une anorexie partielle et un abattement peuvent apparaître dès la première administration, après la première dose, au quatrième jour des vomissements peuvent apparaître. Chez le chien l'administration de 23 mg/kg toutes les 8 heures sur une durée supérieure à 6 jours a suffi à provoquer des lésions gastriques. (63,79)

H. Le naproxène

Présentation, utilisation et pharmacocinétique :

Le naproxène est un dérivé de l'acide propionique, il est très similaire au carprofène et à l'ibuprofène au niveau de sa structure chimique et de sa pharmacologie. Le naproxène est absorbé rapidement et a une biodisponibilité orale allant de 68% à 100% chez le chien. Chez la plupart des espèces, le naproxène va être éliminé via les urines, cependant chez le chien, il est éliminé dans les fèces et subit une recirculation entéro-hépatique importante. Ce qui explique sa demi-vie très longue chez le chien (74 heures). (1,80)

Le naproxène était utilisé auparavant en médecine vétérinaire hors AMM chez les chiens, mais avec l'apparition d'AINS possédant une AMM vétérinaire tel que le méloxicam, son utilisation a fortement diminué.

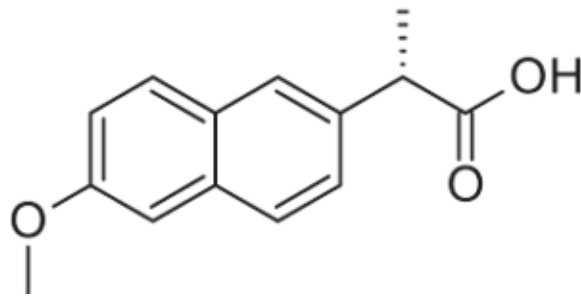


Figure 12 : Structure chimique du naproxène. (62)

Dose toxique chez le chien et le chat :

De nombreux cas d'intoxication au naproxène chez le chien ont été rapportés dans la littérature. Un des cas rapportés est un chien ayant reçu une dose unique de 35 mg/kg, le chien a présenté des vomissements, un abattement marqué, de la diarrhée et des douleurs abdominales dans les 24 heures suivant l'administration, il a ensuite présenté de l'hématémèse, du méléna ainsi qu'une hypo protéinémie.(81)

Dans un autre cas, du naproxène avait été administré à un chien à la dose de 11,11 mg/kg par voie orale pendant 3 jours. Le chien a alors présenté du méléna, des vomissements et des douleurs abdominales. Une radiographie abdominale a été réalisée et a révélé un épaissement généralisé de la paroi gastrique, d'autres examens ont ensuite permis de confirmer la présence d'un ulcère duodéal perforant.(82)

Tableau VII : Doses toxiques et signes cliniques associés en cas d'intoxication au Naproxène chez le chien. (80,83)

Dose (en mg/kg)	Signes cliniques associés
> 5	Signes cliniques digestifs : Vomissements, diarrhée, méléna, anorexie.
> 10-25	Atteinte rénale
> 50	Atteinte neurologique

Les doses toxiques chez le chat n'ont pas été établies.

IV. Prise en charge d'une intoxication aux AINS

A. Diagnostic

Le diagnostic repose généralement sur l'anamnèse et sur les signes cliniques présentés par l'animal. La mesure de la concentration sanguine en AINS peut être utilisée lorsque la quantité ingérée par l'animal est inconnue, mais aussi pour suivre l'évolution de la concentration et ainsi évaluer l'efficacité du traitement.

B. Examens complémentaires à réaliser lors d'une intoxication aux AINS

a) Examens sanguins

- Examen biochimique : En cas d'ingestion d'une dose néphrotoxique, il est fortement conseillé de réaliser un suivi des paramètres rénaux (mesure de l'urémie, de la créatininémie et du phosphore) à l'admission puis tous les jours durant 3 à 5 jours. Des surdoses importantes d'AINS peuvent également entraîner une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL, gamma-GT) pendant quelques jours, il est donc important de contrôler aussi ces paramètres. (1)

- Numération et formule sanguine (NFS) : Il peut être intéressant de réaliser une NFS notamment en cas de suspicion d'ulcères gastriques. En effet dans une étude réalisée chez sept chiens présentant des ulcérations gastriques secondaires à l'administration d'AINS, tous les chiens présentaient une anémie normocytaire, normochrome liée à une perte sanguine, l'anémie était non régénérative chez deux chiens et régénérative chez les autres chiens. De plus si une leucocytose est observée à la NFS, il est recommandé de réaliser d'autres examens complémentaires afin d'écartier la présence d'une perforation gastro-intestinale et d'une péritonite. (84,85)

- Ionogramme : Comme vu précédemment, les intoxications aux AINS peuvent être à l'origine de désordre électrolytique notamment une hyponatrémie et/ou une hyperkaliémie. Il est

donc important de réaliser cet examen afin de contrôler ces paramètres et de pouvoir adapter au mieux le traitement. Une hypochlorémie peut aussi être observée lors d'intoxications aux AINS elle peut être due à des pertes digestives (diarrhée, vomissements ...), ou être témoin d'une atteinte rénale.

b) Examens d'imagerie

- Radiographie abdominale : La radiographie n'est pas l'examen de choix lors d'intoxication aux AINS, cependant en cas de perforation gastro-intestinale, les radiographies abdominales peuvent révéler une perte de contraste des organes abdominaux, ainsi que la présence de gaz libre dans la cavité péritonéale et/ou d'un iléus.

- Échographie abdominale : L'échographie peut être un moyen rapide et non invasif pour évaluer l'intégrité du système digestif et identifier les caractéristiques d'une ulcération gastrique. Ces caractéristiques sont notamment l'épaississement de la paroi gastrique, la possible perte de la structure en couches de la muqueuse gastrique, la perturbation de la muqueuse par la formation de cratères et l'accumulation de bulles de gaz (avec notamment des images dites en « queue de comète »). De plus l'échographie va permettre dans certains cas de mettre en évidence la présence d'épanchement et de pouvoir réaliser une ponction de ce liquide afin de diagnostiquer notamment une péritonite septique. (85,86)

- Endoscopie digestive : L'endoscopie est le moyen le plus sensible et spécifique pour diagnostiquer des ulcères gastroduodénaux. (85) Cependant c'est un examen qui demande des moyens plus élevés et qui est aussi plus invasif car nécessitant que l'animal soit anesthésié. (87)

C. Traitement

a) Décontamination

- **L'Induction de vomissements** :

Quelle que soit la dose ingérée le temps d'intervention est un facteur très important dans la prise en charge de l'animal. En effet plus l'intervention est rapide, plus la probabilité d'une issue favorable est grande. Des interventions précoces permettraient d'éliminer les AINS

avant leur absorption complète et ainsi réduire de 80% le risque de lésions digestives. (88)
Dans la mesure du possible il est conseillé de faire vomir l'animal dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion du toxique. Si des grandes quantités ont été ingérées, le vomissement peut être provoqué jusqu'à 3 à 6 heures suivant l'ingestion. En effet dans le cas de l'ibuprofène notamment les comprimés ingérés peuvent former des agrégats dans l'estomac qui vont entraîner un retard dans la dégradation des comprimés. (63)

Ainsi il est conseillé d'administrer le plus rapidement un émétisant : pour les chiens on peut utiliser l'apomorphine à la dose de 0,1mg/kg par voie sous-cutané (SC). Chez les chats la xylazine peut être utilisée à la dose de 0,5-1mg/kg par voie SC ou intramusculaire (IM), on peut utiliser aussi la dexmédétomidine qui semble avoir un taux de réussite supérieur à la xylazine à la dose de 7ug/kg IM ou 3,5ug/kg IV. (89)

Des lavages gastriques peuvent être envisagés chez les animaux pour lesquels l'induction de vomissements ne peut être réalisé en raison de la présence de symptômes neurologiques. (1)

- L'utilisation de charbon végétal activé :

Ensuite il est conseillé d'administrer du charbon activé à la dose de 2-4mg/kg par voie orale. Le charbon activé va permettre de diminuer l'absorption de certains toxiques et notamment des AINS, en effet le charbon actif est constitué de nombreuses particules de carbone permettant d'exposer une grande surface pour adsorber efficacement les toxiques. Le charbon actif adsorbe mieux les toxines sous leurs formes non ionisées. Les molécules polaires et hydrosolubles ont moins de chances d'être adsorbées. Les AINS font partie des toxiques qui sont adsorbés efficacement par le charbon actif. (90,91)

L'administration de charbon actif est déconseillée chez les patients présentant des lésions du système digestif, des vomissements, des crises convulsives ou encore chez les patients présentant un état comateux. Certaines études recommandent d'associer l'administration de charbon activé avec un purgatif le plus souvent du sorbitol à la dose de 3mg/kg. Le sorbitol va augmenter la vitesse de transit et ainsi permettre une élimination rapide de la fraction liée charbon actif-toxique. (92)

La plupart des AINS ayant une recirculation entérohépatique très importante une administration répétée (entre 2 et 6 administrations) de charbon à 1mg/kg est conseillée

toutes les 6 à 8 heures. (63) En effet le charbon actif va avoir pour effet d'interrompre la circulation entérohépatique en piégeant les substances toxiques qui sont excrétés du foie, dans la bile, puis dans l'intestin grêle, les empêchant ainsi d'être ensuite absorbés par les entérocytes et transportés à nouveau vers le foie. (93)

Il est cependant recommandé lors de ces administrations répétées de charbon de ne pas le mélanger avec du Sorbitol, car cela peut entraîner un risque de déshydratation. (92)

b) Protection gastrique

La protection du système digestif est un élément très important de la prise en charge d'une intoxication aux AINS. Le traitement par des protecteurs gastro-intestinaux peut être nécessaire pendant 7 à 10 jours ou plus, selon la dose de l'AINS et la gravité des signes cliniques présents.

(1) Les antiacides

- **Les inhibiteurs de pompe à protons** (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole) : Ces médicaments sont très efficaces dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. En effet en inhibant l'enzyme H⁺/K⁺/ATPase, ils vont bloquer le processus final de la formation d'acide gastrique. Les IPP sont plus efficaces que les antagonistes des récepteurs à l'histamine 2 pour prévenir et guérir les lésions tissulaires digestives liées à l'acidité. Pour la fréquence d'administration il est conseillé d'administrer les IPP deux fois par jour, de plus ils doivent être arrêtés progressivement afin d'éviter une hypersécrétion gastrique rebond. Les IPP ne possèdent pas d'AMM en médecine vétérinaire pour les carnivores domestiques.

Des études en médecine humaine ont démontré que la prescription conjointe d'IPP et d'AINS est bénéfique pour les patients présentant un risque d'ulcères et d'hémorragies de la partie supérieure de l'intestin. Cependant, leur administration conjointe peut avoir des effets potentiellement délétères sur la muqueuse de l'intestin grêle, probablement du fait d'un déséquilibre de la flore intestinale et d'une augmentation de la perméabilité intestinale. (94,95)

- **Les antagonistes des récepteurs Histamine-2** (cimétidine, famotidine, ranitidine) : Ces médicaments sont utilisés en médecine vétérinaire pour traiter les ulcères gastro-intestinaux.

En effet ils vont agir en empêchant l'histamine de se fixer sur les récepteurs à l'Histamine-2 de la membrane des cellules pariétales de l'estomac et vont ainsi réduire la sécrétion gastrique de pepsine et d'acide. La cimétidine possède une AMM vétérinaire (Zitac[®]) pour les chiens, les autres antagonistes des récepteurs à l'histamine ne possèdent pas d'AMM vétérinaire. Leur utilisation a été récemment remise en cause et les inhibiteurs de pompe à protons semblent être plus efficaces pour le traitement des ulcères gastriques. De plus il n'est pas recommandé de les utiliser en parallèle des inhibiteurs de pompe à protons car cela pourrait diminuer leur efficacité. (1,94)

(2) *Les protecteurs intestinaux*

- Le **phosphaluvet**[®] (Phosphate d'aluminium) : Il s'agit d'un médicament vétérinaire possédant une AMM pour l'espèce canine. Il est indiqué chez le chien pour le traitement symptomatique des gastrites aiguës accompagnées ou non de vomissements et pour limiter les régurgitations et les vomissements en période postopératoire. Le phosphaluvet va avoir plusieurs propriétés : il va avoir un effet antiacide, un effet couvrant en tapissant la muqueuse gastrique et enfin un effet cytoprotecteur en stimulant la synthèse de prostaglandines. La posologie du phosphaluvet dans le cas de gastrite aigue est de 1mL de produit par kg, trois fois par jour pendant 2 à 3 jours. (96)

- Le **misoprostol** : il peut être utile pour traiter ou prévenir la formation d'ulcères gastriques causés par les AINS. En effet c'est un analogue synthétique de la prostaglandine, qui inhibe la libération d'acide gastrique, qui a un effet cytoprotecteur sur le flux sanguin de la muqueuse gastrique et il va également stimuler la sécrétion de mucus et de bicarbonate. La dose recommandée chez le chien est de 1-5 ug/kg toutes les 6 à 8 heures par voie orale. Le misoprostol a été utilisé avec succès pour prévenir les ulcères gastro-intestinaux lorsqu'il est utilisé en même temps que certains AINS ; cependant, son utilité en cas de surdosage aigu d'AINS n'est pas connue (97). Le misoprostol peut causer des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales. Son utilisation est aussi déconseillée chez la femelle gestante ou chez les patients épileptiques. (1,98)

- Le **sucralfate** : Il est utilisé en médecine vétérinaire chez les patients présentant des ulcères ou des érosions gastro-intestinales. En effet le sucralfate va se lier aux érosions et aux ulcères présents dans la muqueuse digestive et les protéger de l'exposition à l'acide gastrique, aux acides biliaires et à la pepsine. Le sucralfate peut également avoir un effet cytoprotecteur en stimulant la production de prostaglandine. Le sucralfate est administré à la dose de 0,5-1 gramme toutes les 8-12 heures par voie orale chez le chien et de 0,25 gramme toutes les 8-12h chez le chat. Le sucralfate pouvant se lier à d'autres médicaments et retarder leur absorption, il est recommandé d'attendre 2 heures avant l'administration d'autres médicaments. (63,98)

(3) *Les antiémétiques*

Des antiémétiques (maropitant, métoclopramide) peuvent aussi être ajoutés au traitement s'il y a persistance de vomissements et si les causes de contre-indications (perforations gastriques, péritonite septique) ont été écartées. (1)

(4) *Traitement en cas d'ulcères perforants*

Des antibiotiques à large spectre et une réparation chirurgicale peuvent être nécessaires dans le cas d'ulcères perforés avec péritonite associée. Une étude rétrospective a été réalisée sur onze chiens ayant présenté des ulcères digestifs perforants suite à l'ingestion d'AINS et pris en charge chirurgicalement. Huit des onze chiens ont survécu à la prise en charge, de plus aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la taille ou la localisation de l'ulcère et le taux de survie. La prise en charge par réparation chirurgicale des ulcères gastroduodénaux secondaire à la prise d'AINS et donc associée à un taux de réussite élevé. (28)

c) Traitement en cas d'atteinte rénale et/ou neurologique

La mise en place d'une fluidothérapie va jouer un rôle important dans la prise en charge des patients intoxiqués. Si la dose toxique rénale est dépassée il est conseillé de mettre en place une fluidothérapie pendant 48 à 96 heures avec un débit de 6mL/kg/h. Les AINS étant des acides faibles, une alcalinisation des urines permettra de favoriser leur élimination, pour cela il est conseillé d'utiliser du Ringer-Lactate. La mise en place d'une perfusion avec ce soluté

permettra aussi de combattre l'acidose métabolique notamment observée lors des intoxications par l'aspirine. (1,57)

En cas de signes neurologiques, il est conseillé de gérer les crises avec du diazépam ou des barbituriques. Si les animaux sont hypovigilents il est important de bien les monitorer et de mettre en place une assistance respiratoire si cela est nécessaire. (1)

d) Les nouvelles thérapeutiques

(1) L'utilisation d'émulsions lipidiques

Des techniques alternatives de gestion des intoxications aux AINS ont vu le jour récemment et notamment l'utilisation d'émulsion lipidique intraveineuse (ELI). Cette thérapie a été utilisée chez les petits animaux pour une variété de toxines lipophiles, en effet le succès de ce traitement va dépendre de solubilité lipidique du toxique. La liposolubilité d'une molécule est en lien avec la valeur de son logP. Le « P » est le coefficient de partage, et il est égal au rapport des concentrations d'un soluté dans deux solvants : l'un hydrophile et l'autre lipophile. Le log P permet donc de déterminer le caractère hydrophile ou hydrophobe d'une molécule : si le Log P est positif et très élevé, cela signifie que la molécule est lipophile. Au contraire, si le Log P est négatif cela signifie que la molécule est hydrophile. Les médicaments sont considérés comme liposolubles lorsque leur log P est supérieur à 1. (99)

Tableau VIII : LogP de différents AINS (99–101)

AINS	Valeur du log P
Aspirine	1,2
Carprofène	4,13
Diclofénac	4,51
Flurbiprofène	3,8
Ketoprofène	3,12
Ibuprofène	3,97
Méloxicam	3
Naproxène	3,18

Plusieurs mécanismes d'action ont été décrits afin d'expliquer le fonctionnement des ELI. Une des hypothèses est que le mécanisme d'action des intra-lipides reposerait sur la formation de puits lipidiques dans l'espace intravasculaire dans lequel les composés lipophiles peuvent être séquestrés et ainsi être séparés du plasma, ce qui entraîne une réduction de la distribution tissulaire de la toxine et une amélioration de sa clairance. L'autre hypothèse est que les ELI aurait un effet sur la fonction cardiaque, en effet les acides gras constituent le substrat préférentiel du cœur et seraient donc utilisés comme source d'énergie par le myocarde. (91)

Les recommandations posologiques pour la perfusion de lipides sont variées, la plupart des rapports suggèrent un bolus de 1,5mL/kg durant 1 à 2 minutes suivi d'une perfusion de 0,25mL/kg/min pendant 30 minutes à 1 heure. (102)

L'efficacité des ELI a notamment été prouvée lors d'intoxication au naproxène, en effet 3 chiens ayant ingéré de fortes doses de naproxène ont été traités avec succès avec des intra-lipides sans effets secondaires liés à leur utilisation. Ce traitement a permis de réduire les concentrations sériques de naproxène chez tous les chiens qui ont pu sortir d'hospitalisation dans les 3 à 4 jours suivant le traitement sans effets indésirables gastro-intestinaux ou rénaux. (83) Les ELI ont aussi été utilisé avec succès dans le traitement d'intoxication à l'ibuprofène. (103)

Les effets indésirables de cette technique semblent rares mais peuvent inclure l'apparition d'une pancréatite et d'une surcharge volumique chez les patients sensibles.

L'avantage des ELI est qu'ils peuvent être utilisés dans la plupart des cabinets vétérinaires sans nécessiter d'équipement spécialisé. Ce qui n'est pas le cas des nouvelles méthodes de référence pour traiter les intoxications aux AINS qui impliquent elles des thérapies extracorporelles. (104)

(2) *L'Hémoperfusion de charbon actif*

L'hémodialyse seule est peu efficace car les AINS sont fortement liés aux protéines et ne diffusent pas facilement à travers les dialyseurs traditionnels. Une méthode plus efficace consiste donc à ajouter une cartouche de charbon actif à un circuit d'hémodialyse. Ce traitement a été testé sur des chiens ayant ingéré des quantités très importantes d'ibuprofène (supérieures à 500mg/kg). Durant le traitement, la concentration sanguine d'ibuprofène a été réduite jusqu'à 95,8 % dans un des cas décrit, sans effets secondaires et avec des signes cliniques minimales après le traitement.

Les principaux désavantages de l'hémoperfusion sont son coût, la nécessité de disposer d'un personnel formé à cette technique et l'investissement financier que représentent les machines spécialisées d'hémodialyse.

Les effets secondaires de l'hémoperfusion de charbon actif sont une réduction temporaire de la concentration de globules blancs et de plaquettes, une hypoglycémie et la formation de caillots dans le système extracorporel. (105)

(3) *Échange de plasma*

Une autre thérapie utilisée lors d'intoxication aux AINS est l'échange thérapeutique de plasma (ETP) ou plasmaphérèse. Ce processus implique la séparation des composants plasmatiques et cellulaires du sang, les substances confinées dans le plasma étant efficacement éliminées à l'aide d'un circuit extracorporel, avant de remplacer le sang du patient par du plasma donné ou une combinaison de plasma donné et de colloïdes synthétiques.

Cette technique, largement utilisée en médecine humaine depuis plusieurs années, est la mieux adaptée aux toxines qui se lient fortement aux protéines et se distribuent dans de petits volumes. Les propriétés chimiques des AINS (forte liaison aux protéines plasmatiques, faible volume de distribution, long temps de demi-vie) en font donc de parfaits candidats pour cette thérapie. Plusieurs intoxications aux AINS (Ibuprofène, naproxène, déracoixib, carprofène, flurbiprofène ...) ont été traitées avec succès par ETP chez le chien. Pour le flurbiprofène notamment l'ETP a permis une réduction de 85% de la concentration plasmatique du toxique.

Cette technique semble être une option fiable même lorsque des doses élevées ont été ingérées. Elle est notamment recommandée lorsque des signes neurologiques sont présents et que la DL50 est atteinte afin d'obtenir une diminution rapide des concentrations plasmatiques du toxique. Des effets indésirables ont été fréquemment signalés avec cette technique (notamment des problèmes d'hémostase, des réactions d'hypersensibilité, des hypocalcémies iatrogènes ...), bien qu'ils ne semblent pas avoir d'impact sur le long terme et pour la santé des patients, ils doivent bien être pris en compte par le praticien. (74,104,106,107)

Partie 2 : Étude à partir des données du CNITV : Les intoxications aux AINS les plus courants (Ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, flurbiprofène, méloxicam) chez le chien

I. Épidémiologie des intoxications aux AINS chez les carnivores domestiques à partir des données du CNITV sur les deux dernières années (2020-2022) et comparaison avec les données bibliographiques

A. Présentation du cnitv (centre national d'informations toxicologiques vétérinaires)

Le CNITV de Lyon existe depuis plus de 40 ans, et permet de faire fonctionner le premier centre antipoison vétérinaire d'Europe, avec plus de 23000 appels par an. Le CNITV est une association à but non lucratif dont le rôle premier est d'apporter une réponse 7 jour sur 7 aux appels de vétérinaires et de particuliers concernant une suspicion d'intoxication. Le rôle du CNITV lors de ces appels est alors d'apporter une aide au diagnostic, à la prise en charge, mais aussi une évaluation des risques et du pronostic. Tous les cas faisant l'objet d'un appel sont alors traités et référencés dans un logiciel spécifique : le logiciel V-TOX, qui constitue une très large base de données en toxicologie depuis 1984.

Les autres missions du CNITV sont variées : Formation en toxicologie clinique vétérinaire des vétérinaires, ASV et étudiants vétérinaires, formations en pharmacovigilance vétérinaire pour les entreprises du médicament vétérinaire, prestations de pharmacovigilance vétérinaire : veille bibliographique, gestion des notifications, astreinte... Et enfin préservation de la faune sauvage à travers le projet européen LIFE GYPACT avec la réalisation d'autopsies de grands

rapaces pour identifier les causes de la mort, l'état de santé des animaux et permettre ainsi une meilleure gestion des menaces.

B. Répartition des appels du CNITV sur les deux dernières années

Tableau IX : Répartition des appels au CNITV concernant les dix toxiques représentant le plus grand nombre d'appels entre 2020 et 2022

% des appels (nombre d'appels)	Toxiques
6,7% (2880)	Aliments et additifs alimentaires divers
6,1% (2611)	Rodenticides anticoagulants
4,3% (1816)	Médicaments de l'appareil cardiovasculaire
4,2% (1811)	Liliacées
3,8% (1610)	Anxiolytiques/Neuroleptiques
3,7% (1574)	Antalgiques/Antipyrétiques
3,5% (1514)	Caustiques/Détergents
3,4% (1438)	Produits industriels divers
3,2% (1388)	AINS
2,6% (1095)	Engrais azotés
58,5% (24995)	Autres toxiques

De septembre 2020 à septembre 2022 les appels concernant une suspicion d'intoxication aux AINS représentaient 3,2% des appels soit 1388 appels. Les AINS sont donc la neuvième catégorie de toxique pour lequel le CNITV reçoit le plus grand nombre d'appel, après les toxiques alimentaires, les rodenticides anticoagulants, les liliacées, les caustiques et autres catégories de médicaments ... (Tableau IX)

On retrouve sensiblement les mêmes résultats dans la bibliographie, en effet les appels concernant une intoxication aux AINS représentaient entre 3 et 7% des appels en fonction des données de différents centres antipoison (1,108,109)

C. Répartition par AINS

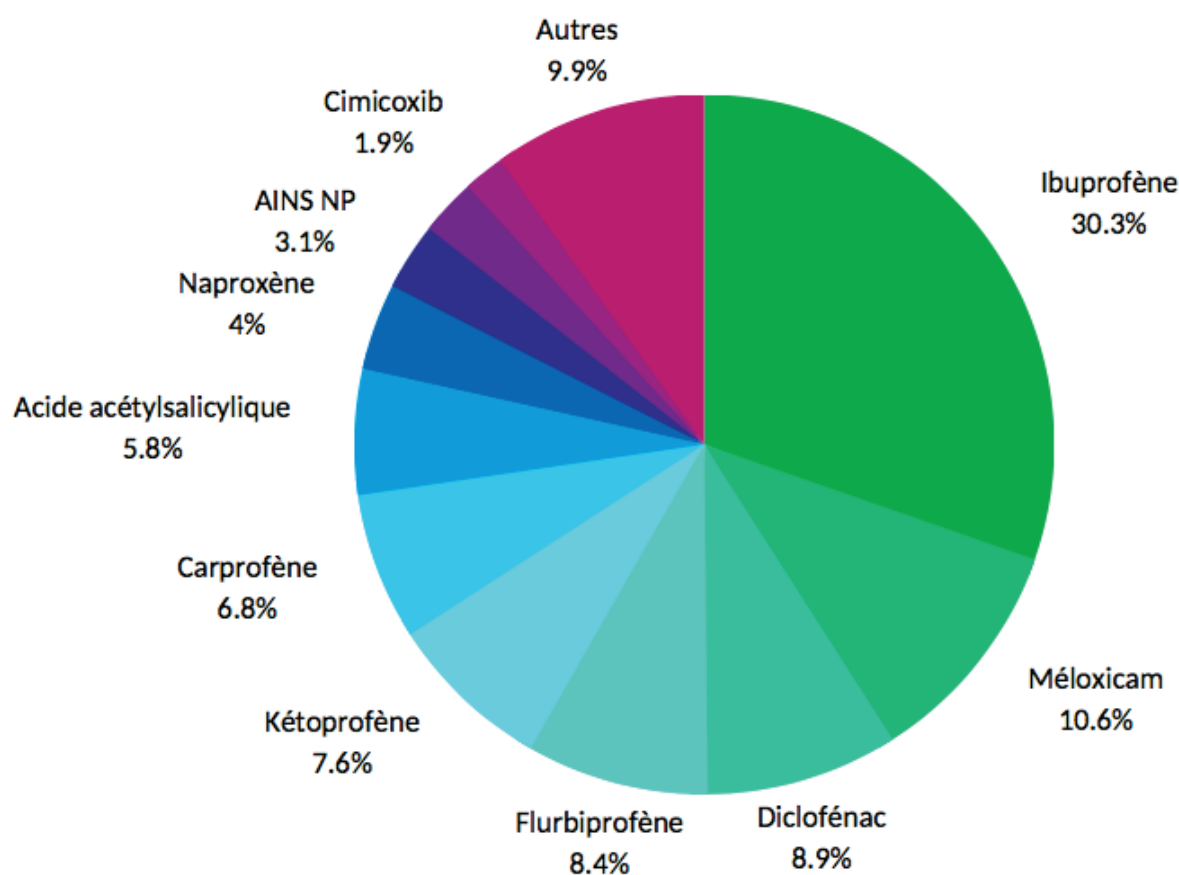


Figure 13 : Répartition des appels au CNTIV concernant les dix AINS les plus fréquemment rencontrés sur les deux dernières années (n=1388)

L'AINS le plus fréquemment rencontré lors d'intoxication est l'ibuprofène qui représente presque un tiers des appels (soit 421 appels). En effet l'ibuprofène est l'AINS le plus courant et le plus utilisé en médecine humaine les risques d'ingestion accidentelle ou d'automédication sont donc plus importantes pour cet AINS. Vient ensuite le méloxicam qui est lui l'AINS le plus couramment utilisé en médecine vétérinaire, puis le diclofénac, le flurbiprofène et le kétoprofène, ces trois AINS de possèdent pas d'AMM chien. Ces données sont présentées dans la figure 13.

Ces résultats sont comparables avec ceux retrouvés dans la littérature. En effet l'ibuprofène est l'AINS le plus souvent rencontrés lors d'intoxication dans les différentes études réalisées.

Dans la majorité des autres études l'aspirine est plus souvent rencontrée lors d'intoxication que dans notre étude, cela peut venir du fait que les études sont moins récentes et que l'aspirine semble être de moins et moins utilisé. Le diclofénac, le méloxicam et le naproxène font aussi parti des AINS qui sont souvent rencontrés dans les autres centres antipoison vétérinaires. (1,109,110)

D. Répartition par espèce

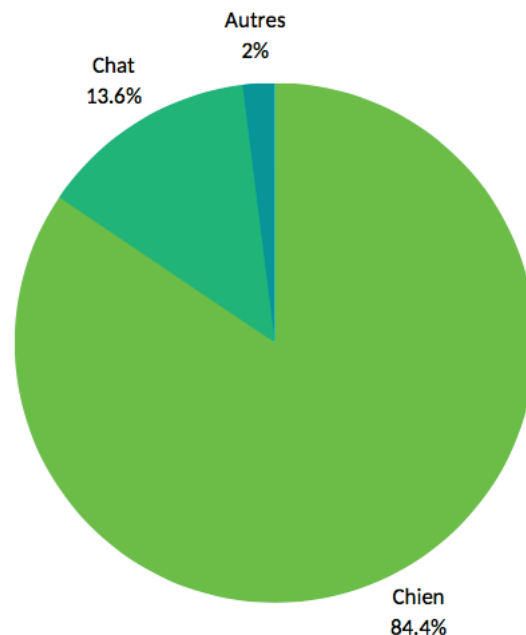


Figure 14 : Répartition des appels du CNITV concernant une intoxication aux AINS par espèce concernée sur les deux dernières années (n=1388)

Les carnivores domestiques (chiens et chats) représentent la très grande majorité des appels concernant une intoxication aux AINS (98% des appels). Les autres espèces : chevaux, lapins, bovins ... ne représentent que 2% des appels.

Parmi les carnivores domestiques le chien est lui aussi largement majoritaire, en effet il représente 84,4% des appels. (Figure 14)

II. Enquête sur les intoxications aux AINS chez les chiens

A. Présentation de l'étude

a) Objectif

L'objectif de cette étude était de déterminer les symptômes présentés par les animaux lors d'intoxication aux AINS et de comparer les doses toxiques connues des principaux AINS avec celles que l'on observe dans cette étude. L'objectif était aussi d'analyser la prise en charge par les vétérinaires lors d'une intoxication aux AINS en termes de traitements mis en place et d'examens complémentaires réalisés. Afin de pouvoir étudier au mieux les données, nous avons choisi de concentrer notre enquête sur les cinq AINS pour lesquels le CNITV a reçu le plus grand nombre d'appels au cours des deux dernières années c'est-à-dire : l'ibuprofène, le méloxicam, le diclofénac, le flurbiprofène et le kétoprofène. De plus nous concentrerons notre enquête sur les chiens, ceux-ci représentant très largement l'espèce la plus impliquée. Cette étude ne concernait que les intoxications accidentelles et non les cas de pharmacovigilance (suivi des effets indésirables).

b) Questionnaire et recueil des données

Afin de recueillir les données un questionnaire a été envoyé aux vétérinaires ayant contacté le CNITV pour un cas d'intoxication chez un chien pour un des cinq AINS cités au-dessus. Les animaux ayant ingéré des AINS et d'autres toxiques n'étaient pas inclus dans l'enquête. Le questionnaire leur était envoyé dans la mesure du possible entre 2 et 7 jours suivant leur appel par email. Un rappel était envoyé aux vétérinaires n'ayant pas répondu dans la semaine suivante l'envoi du premier mail. Si les vétérinaires le souhaitaient, il était aussi possible de répondre à ce questionnaire par téléphone. Le recueil des données a eu lieu entre juin et novembre 2022.

Le questionnaire comportait 28 questions (voir annexe). Les réponses aux questions étaient soit proposées sous la forme de choix multiples, soit les questions offraient des réponses fermées et ouvertes, ainsi que des champs libres de texte. Toutes les questions n'étaient pas

obligatoires et dépendaient de la prise en charge de chaque vétérinaires (notamment les questions relatives aux examens complémentaires).

B. Résultats

Au total 70 vétérinaires ont appelé le CNITV sur la période durant laquelle l'étude a été réalisée pour une intoxication concernant une intoxication à l'ibuprofène, au méloxicam, au diclofénac, au flurbiprofène ou au kétoprofène chez un chien. Le taux de réponse au questionnaire était de 30% (au total 21 réponses ont été reçues). Le faible taux de réponse s'explique par le fait que certains des vétérinaires appellent le CNITV dans le but d'avoir des renseignements mais ne reçoivent pas forcément l'animal en consultation, certains vétérinaires ne se souvenaient parfois plus du cas, d'autres n'ont pas répondu car la dose était inférieure aux doses toxiques et l'animal n'a jamais présenté de symptômes et enfin certains vétérinaires n'ont pas souhaité répondre au questionnaire pour diverses raisons.

a) Age de l'animal au moment de l'intoxication

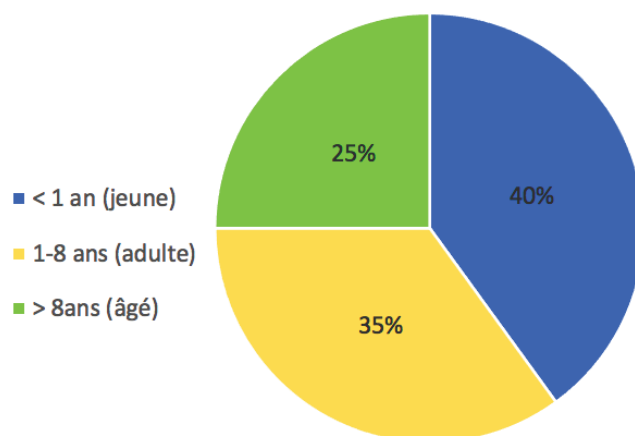


Figure 15 : Âge des animaux au moment de l'intoxication (n=21)

Les animaux ont été regroupés en trois catégories afin de faciliter l'exploitation des résultats : jeunes (<1 an), adultes (entre 1 et 8 ans) et âgés (> 8 ans).

Les jeunes (animaux de moins de 1 an) représentent la catégorie la plus touchée par les intoxications aux AINS, cela s'explique en partie car les jeunes animaux sont plus sujets aux ingestions de corps étrangers et notamment les médicaments (figure 15). De plus leur poids est souvent inférieur à celui des adultes, les doses ingérées sont plus importantes chez eux.

b) Circonstance de l'intoxication

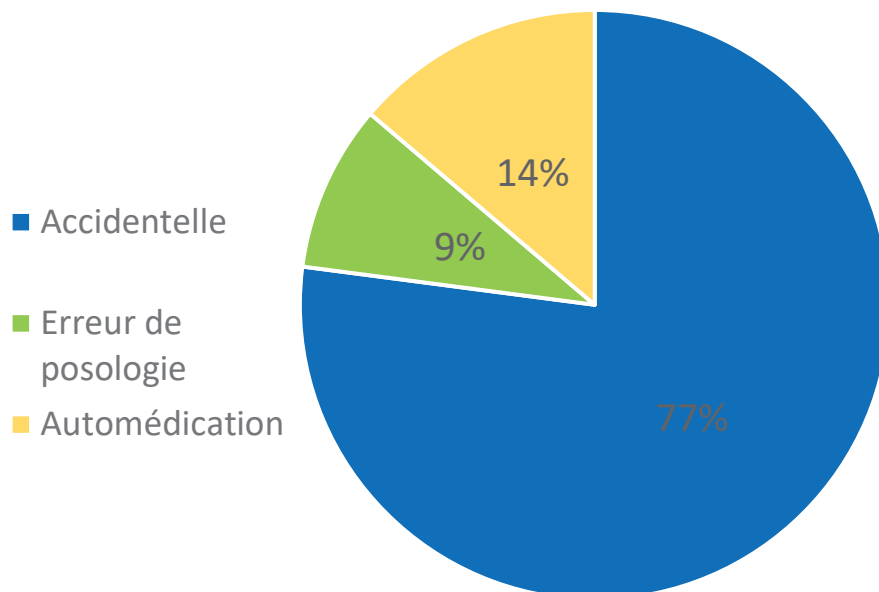


Figure 16 : Circonstance de l'intoxication (n=21)

Dans la majorité des cas (77%) l'intoxication due à une ingestion accidentelle de comprimés par l'animal (figure 16). Les intoxications peuvent être aussi plus rarement dues à une automédication de la part des propriétaires qui donnent à leur animal des traitements destinées à la médecine humaine et sont souvent surdosés pour nos carnivores domestiques. Dans 9% des cas les intoxications sont dues à une erreur de posologie de la part des propriétaires.

c) Symptomatologie

(1) Premiers symptômes rencontrés

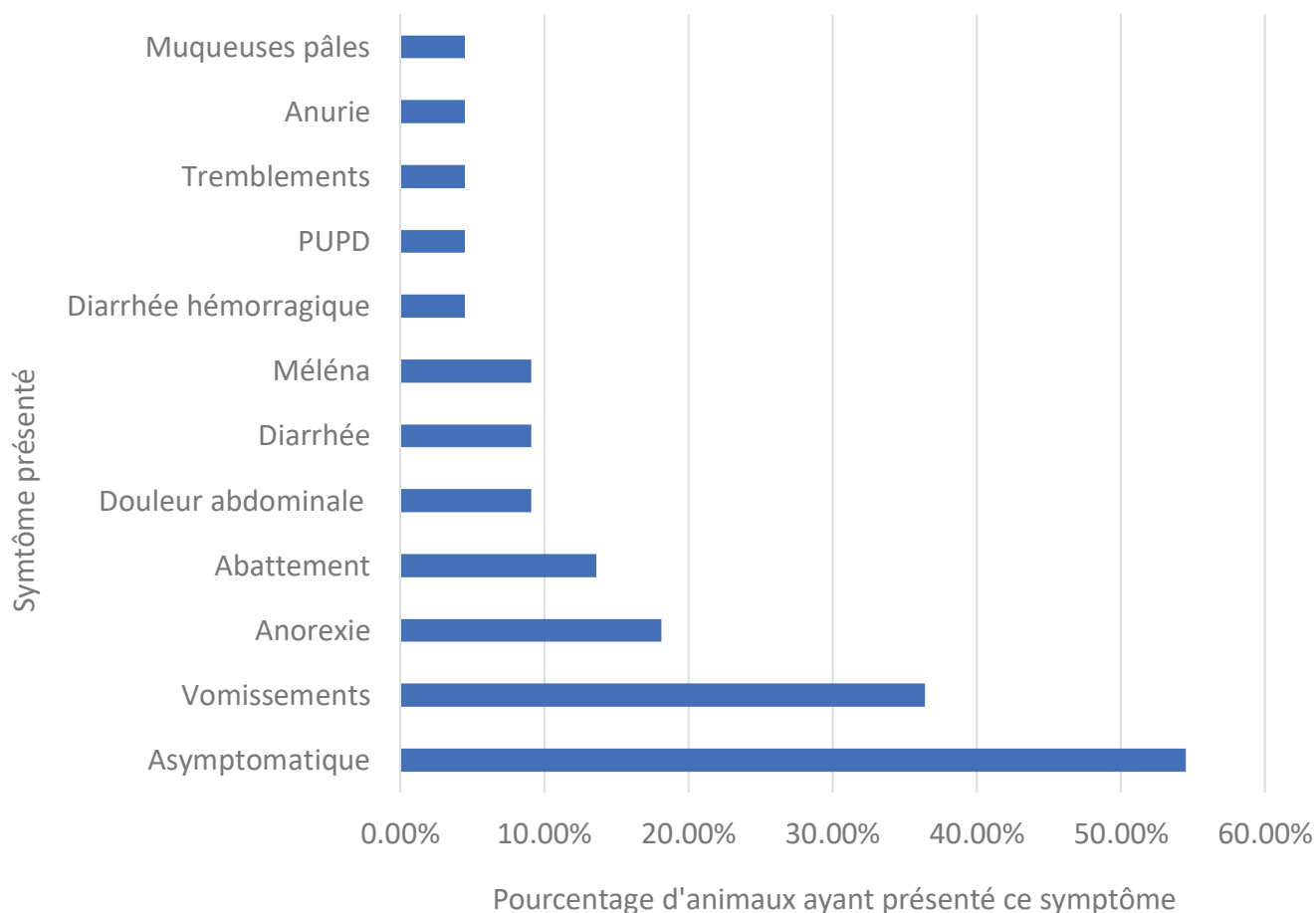


Figure 17 : Premiers symptômes présentés par les animaux au moment de la consultation chez leur vétérinaire (n=21)

Les symptômes présentés ici sont les symptômes observés par le vétérinaire ou rapportés par les propriétaires aux vétérinaires lors de leur première visite après l'intoxication et avant la mise en place d'un traitement. On remarque que dans un peu plus de la moitié des cas (54%) les chiens ne présentaient pas ou n'avaient pas présenté de symptômes lorsqu'ils ont été vus par leur vétérinaire pour la première fois après l'intoxication. Les symptômes les plus souvent rencontrés sont des symptômes digestifs, le plus fréquent étant les vomissements, viennent ensuite l'anorexie, la diarrhée, le méléna, les douleurs abdominales ... Des signes urinaires peuvent aussi être rencontrés, ici de l'anurie et de la polyuro-polydipsie (PUPD) ont été rapportées pour 4,8% des animaux, témoignant une atteinte rénale. Les animaux peuvent aussi présenter plusieurs symptômes à la fois. Ces résultats sont présentés dans la figure 17.

(2) *Autres symptômes présentés par les animaux après la première consultation*

Un des chiens ayant été intoxiqué a développé une insuffisance rénale aigue 48 heures après la première consultation. Un autre chien a été revu deux jours après par son vétérinaire car il présentait de la dysorexie, du méléna, de l'hématémèse, ainsi qu'une hyperthermie.

(3) *Délais d'apparition des symptômes*

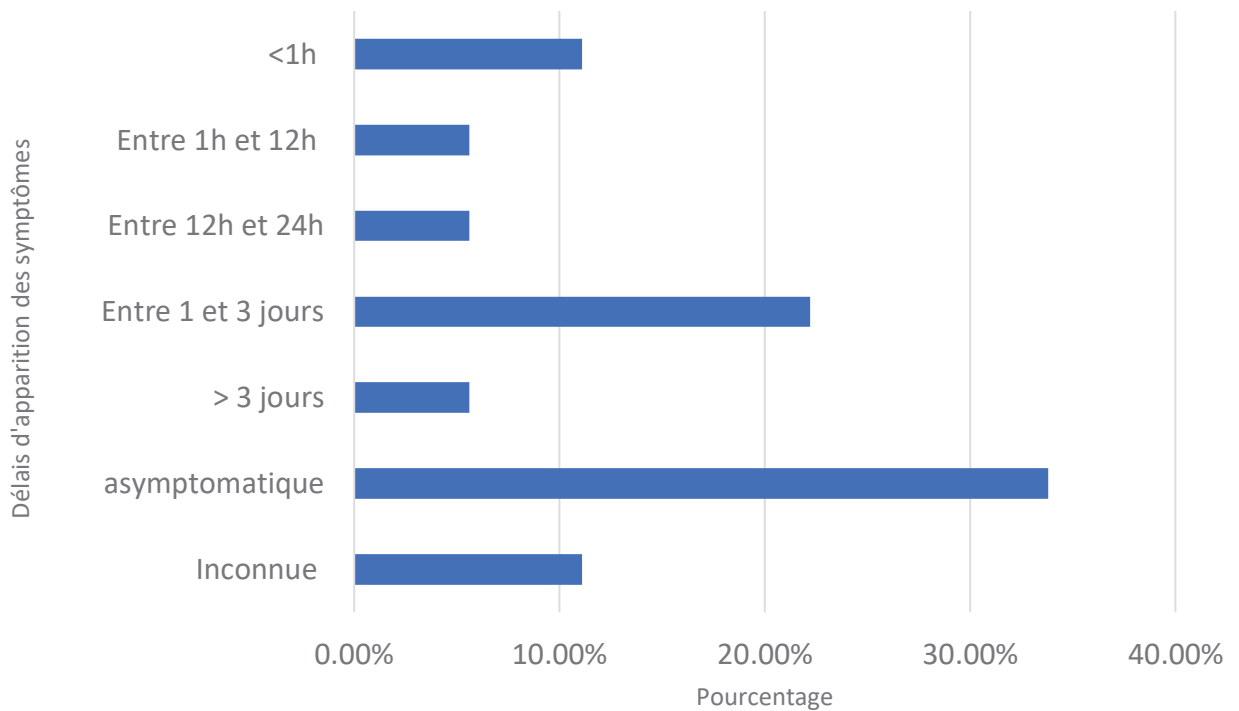


Figure 18 : Délais d'apparition des symptômes (n=21)

Une partie des animaux (34%) n'ont pas présenté de symptômes suite à l'exposition. Les symptômes apparaissent le plus souvent (22,2%) entre 1 et 3 jours suivant l'exposition, les symptômes peuvent apparaître même 3 jours après, il est donc important de rester vigilant même si l'animal n'a pas présenté de symptômes dans les premières 24 heures. Pour 11,1% des animaux, les symptômes vont apparaître dans la première heure. Ces résultats sont présentés dans la figure 18.

(4) *Durée d'évolution des symptômes*

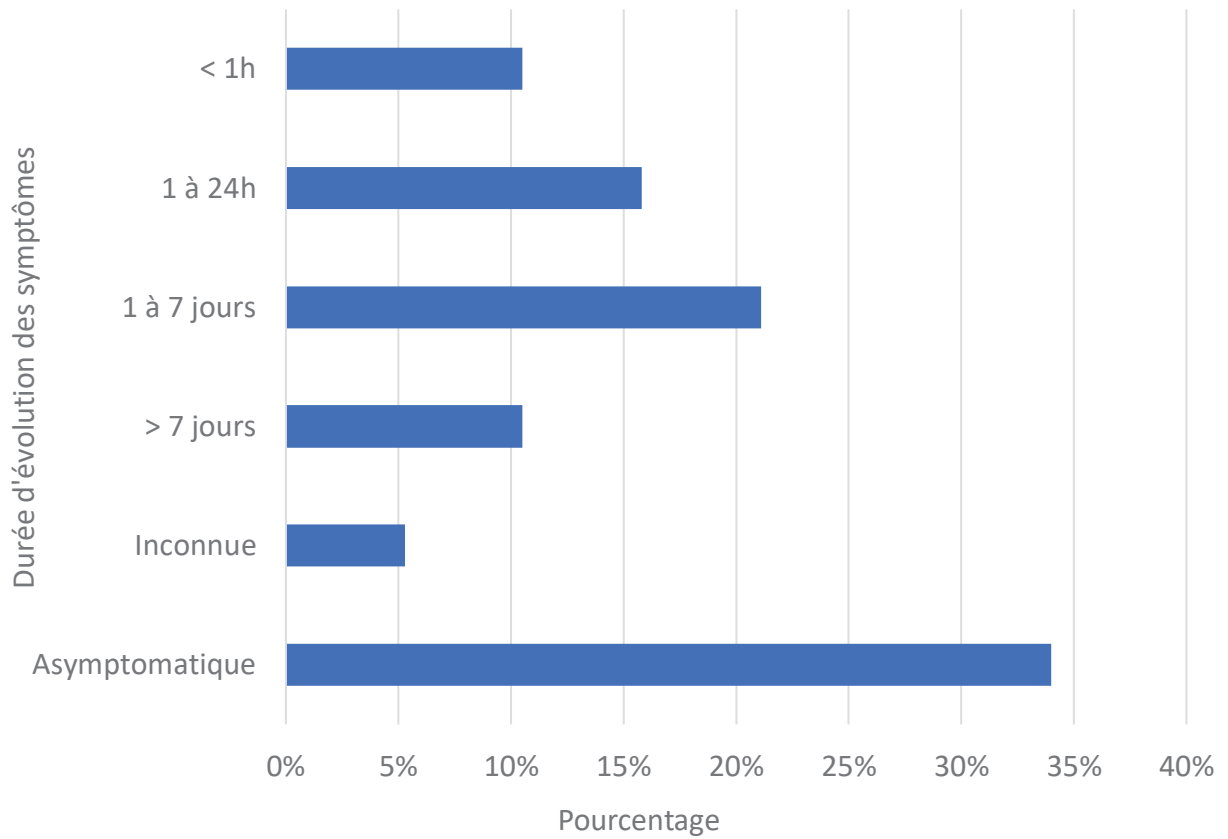


Figure 19 : Durée d'évolution des symptômes (n=21)

Pour la majorité des animaux les symptômes vont évoluer sur moins d'une semaine (moins d'une journée pour 25% des animaux et entre 1 et 7 jours pour 21%). Pour 10,5% des animaux l'évolution des symptômes va être plus longue et durer plus d'une semaine (figure 19).

(5) Devenir de l'animal

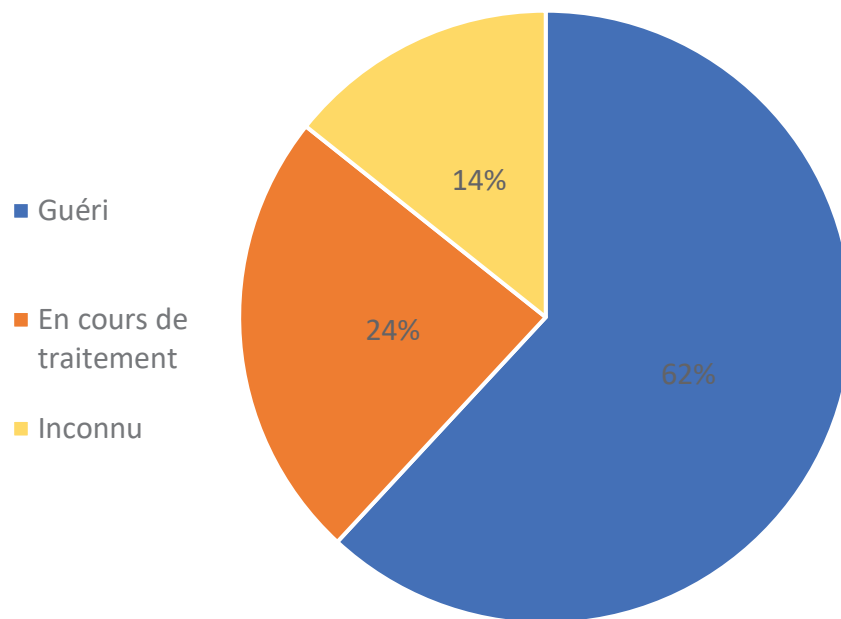


Figure 20 : Devenir de l'animal suite à l'exposition (n=21)

62% des animaux ne présentaient plus de symptômes et étaient totalement guéris lorsque le vétérinaire a complété le questionnaire, 24% étaient encore en cours de traitement. Enfin, pour 14% des cas le devenir de l'animal était inconnu du vétérinaire. C'est notamment le cas des vétérinaires qui ont reçu les animaux en urgence et chez qui le suivi a été réalisé par leur vétérinaire traitant (Figure 20).

d) Examens complémentaires réalisés par les vétérinaires et résultats des examens

(1) Examens sanguins

- Biochimie sanguine :

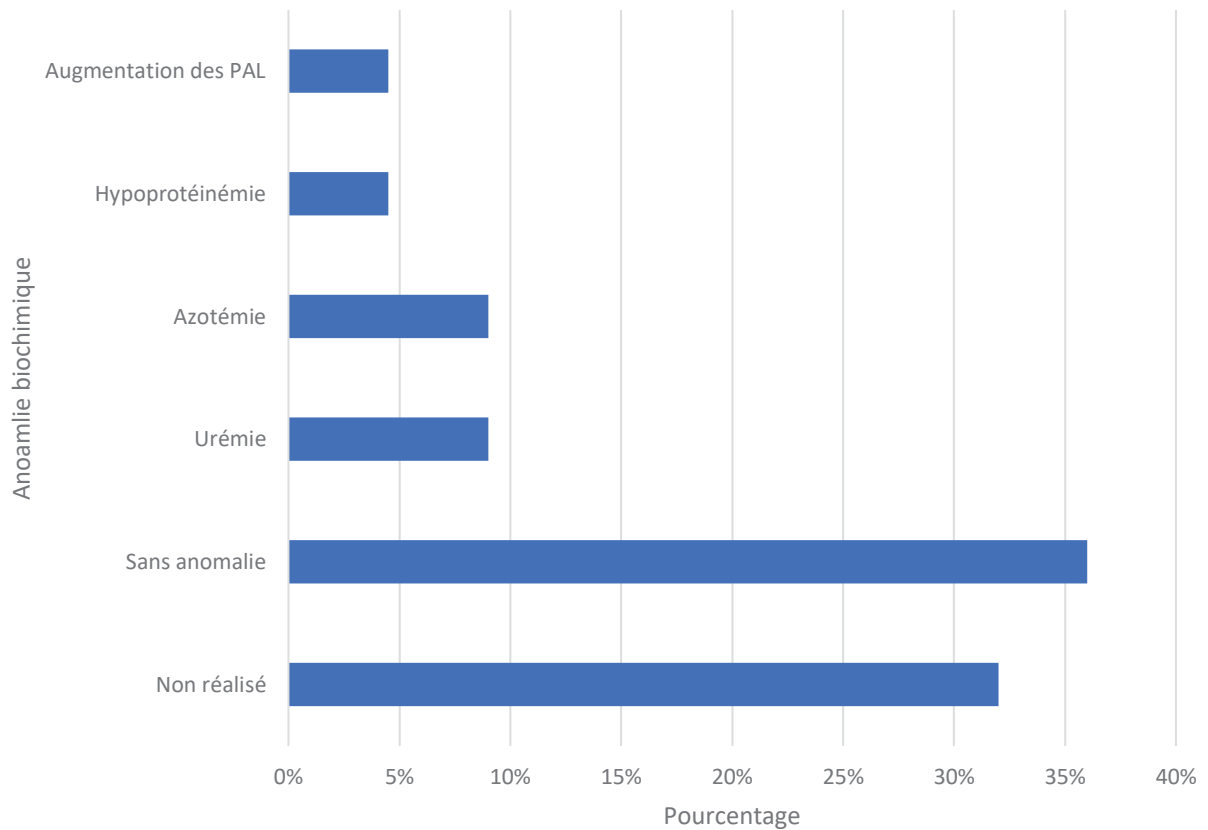


Figure 21 : Anomalies biochimiques observées par les vétérinaires lors d'intoxication aux AINS (n=21)

Les paramètres biochimiques analysés dans cette étude sont : la glycémie, l'urée, la créatinine, les protéines totales, l'albumine, les globulines, les PAL, et les ALAT qui sont les paramètres communs aux différentes analyses biochimiques réalisées par les vétérinaires.

32% des vétérinaires n'ont pas réalisé cet examen lors de la consultation et pour 36% des animaux l'ensemble des paramètres étaient dans les normes. 9% des animaux présentaient une azotémie (augmentation de l'urémie et de la créatininémie) et 9% présentaient

seulement une urémie. Une augmentation des PAL et une hypoprotéïnémie ont été mises en évidence chez 4,5% des animaux. Ces résultats sont présentés dans la figure 21.

- NFS : Cet examen est beaucoup moins fréquemment réalisé que la biochimie, en effet seulement 20% des vétérinaires contactés ont réalisé cet examen durant la consultation suivant l'intoxication. Parmi les 20% qui ont réalisé l'analyse, la moitié ne présentaient pas d'anomalie, l'ensemble des valeurs se situaient dans les valeurs usuelles, l'autre moitié des animaux présentaient une anémie ainsi qu'une leucocytose.

- Ionogramme : Seulement 15% des vétérinaires ont réalisé cet examen. Parmi les trois chiens chez qui l'examen a été réalisé, l'anomalie la plus fréquemment rencontrée est l'hypochlorémie qui a été observée chez deux chiens, une hyponatrémie et une hypokaliémie ont été observées chez un seul chien.

(2) Examens d'imagerie

Une échographie a été réalisée chez un des chiens présentant des signes de toxicité digestive, l'échographie a mis en évidence un épaissement de la paroi gastrique avec perte de l'échostructure en couche. Aucun examen d'endoscopie n'a été réalisé parmi les vétérinaires ayant répondu au questionnaire.

e) Prise en charge médicale par le vétérinaire

(1) Dans le cas où le patient était asymptomatique

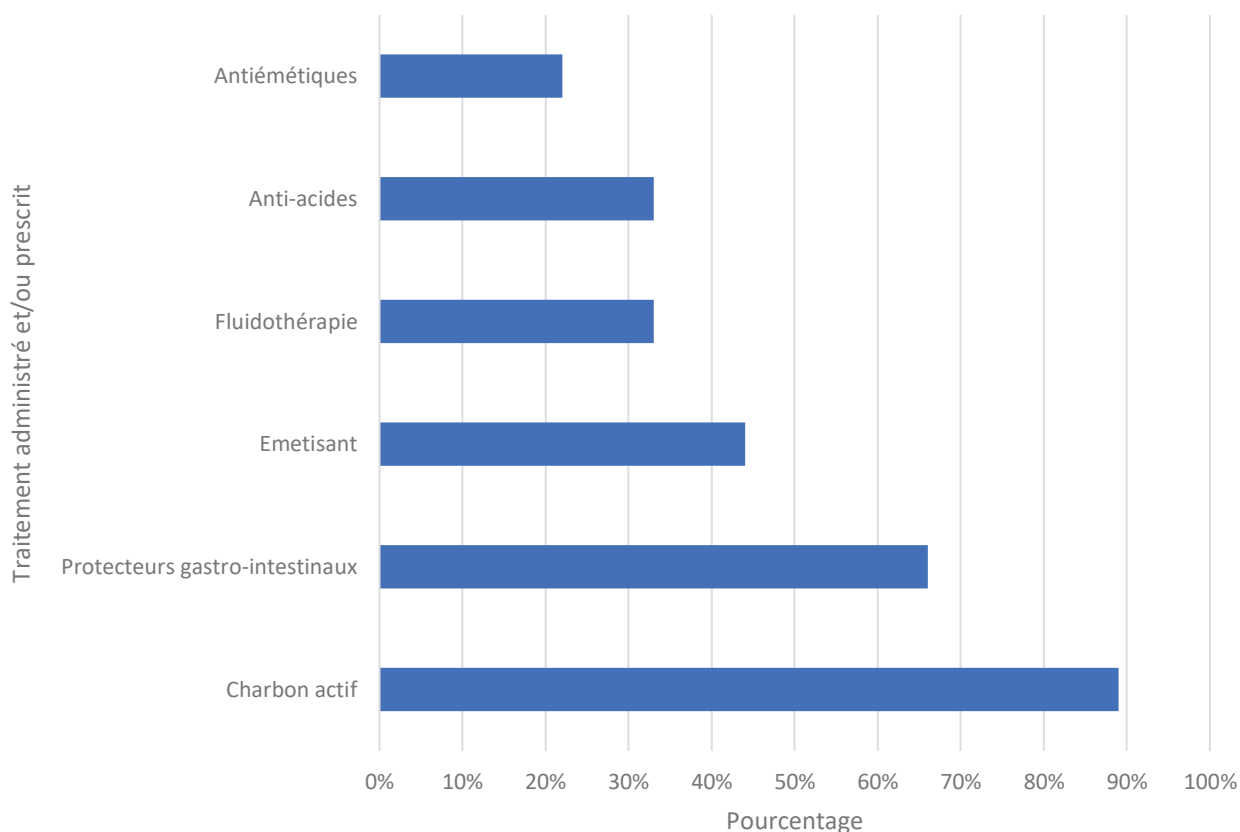


Figure 22 : Traitement administré et/ou prescrit par le vétérinaire dans le cas où le patient ne présentait pas de symptômes au moment de la consultation (n=9)

La prise en charge des vétérinaires dans le cas où le patient ne présentait pas de symptômes lors de la consultation suite à l'exposition repose principalement sur la décontamination digestive et sur la prescription de traitement symptomatique digestif. En effet le charbon activé est le traitement le plus prescrit avec 89% des animaux, alors que seulement 44% des vétérinaires ont essayé d'induire des vomissements. Les protecteurs gastriques tel que le phosphaluvet ou le sucralfate sont le deuxième traitement le plus prescrit avec 66% des animaux. 33% des animaux ont été placés sous fluidothérapie. Ces résultats sont présentés dans la figure 22.

(2) Dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs

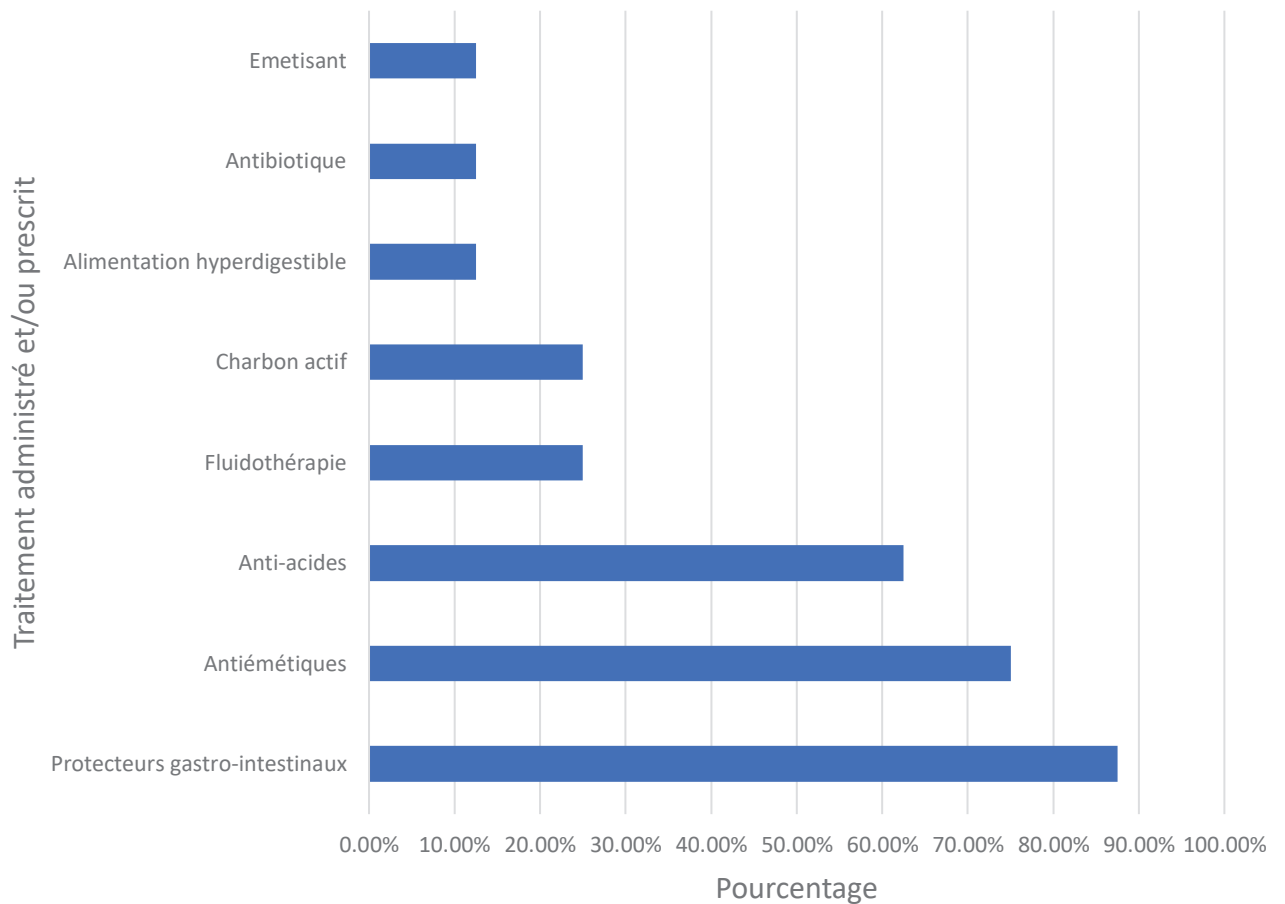


Figure 23 : Traitement administré et/ou prescrit par le vétérinaire dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs au moment de la consultation (n=8)

Dans le cas où les patients présentaient des symptômes digestifs suite à l'ingestion de dose toxique d'AINS, la prise en charge par les vétérinaires reposait principalement sur l'administration de traitement symptomatique digestif. Les protecteurs gastro-intestinaux ont été prescrits à 87,5% des animaux, 75% pour les anti-émétiques tel que le citrate de maropitant et 62,5% pour les anti-acides tels que l'oméprazole. 25% des animaux ont été placés sous fluidothérapie. Des vomissements ont été induits chez un seul animal. Les résultats sont présentés dans la figure 23.

(3) Dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs et des signes d'atteinte rénale

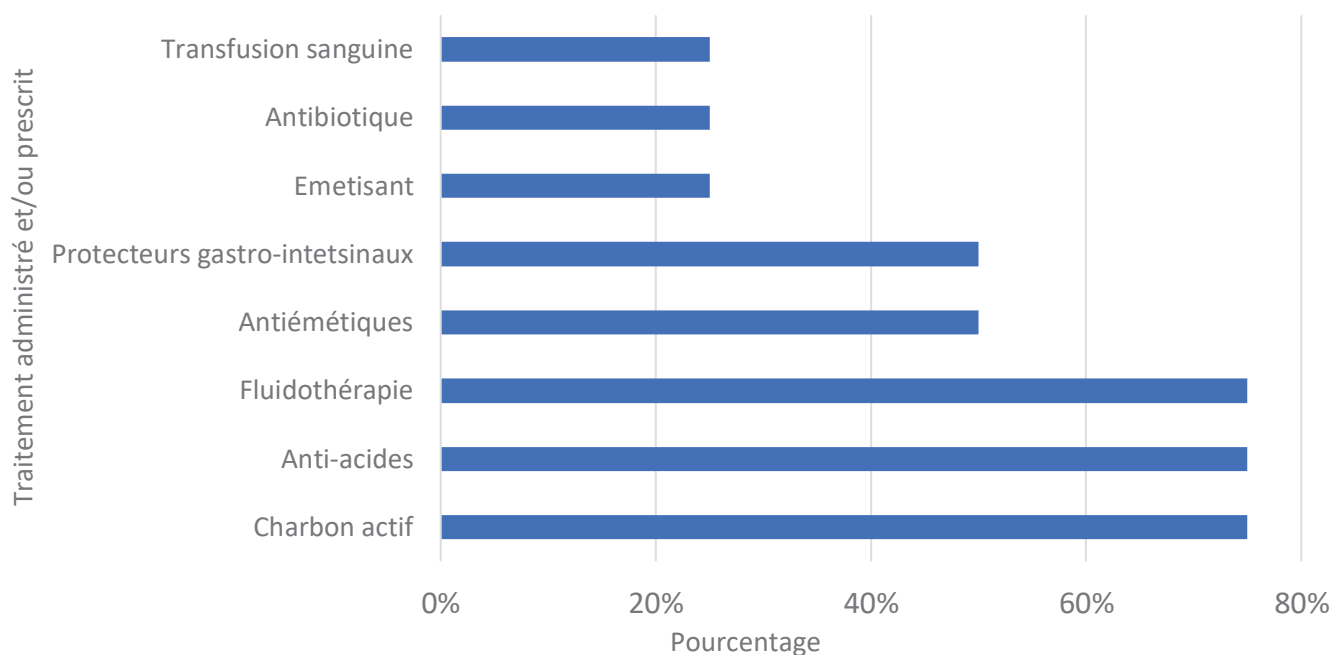


Figure 24 : Traitement administré et/ou prescrit par le vétérinaire dans le cas où le patient présentait des symptômes digestifs et des signes d'atteinte rénale au moment de la consultation (n=4)

La prise en charge des vétérinaires dans le cas où le patient présentait à la fois des symptômes digestifs et des signes d'atteinte rénale comprenait un soutien des fonctions rénales avec la mise en place d'une fluidothérapie (pour 75% des animaux) et de traitements digestifs (anti-acides pour 75%, antiémétiques et protecteurs digestifs pour 50% des animaux). Un des patients a reçu une transfusion sanguine car il présentait aussi une anémie sévère.

f) Étude par toxique

(1) Répartition des réponses en fonction du toxique

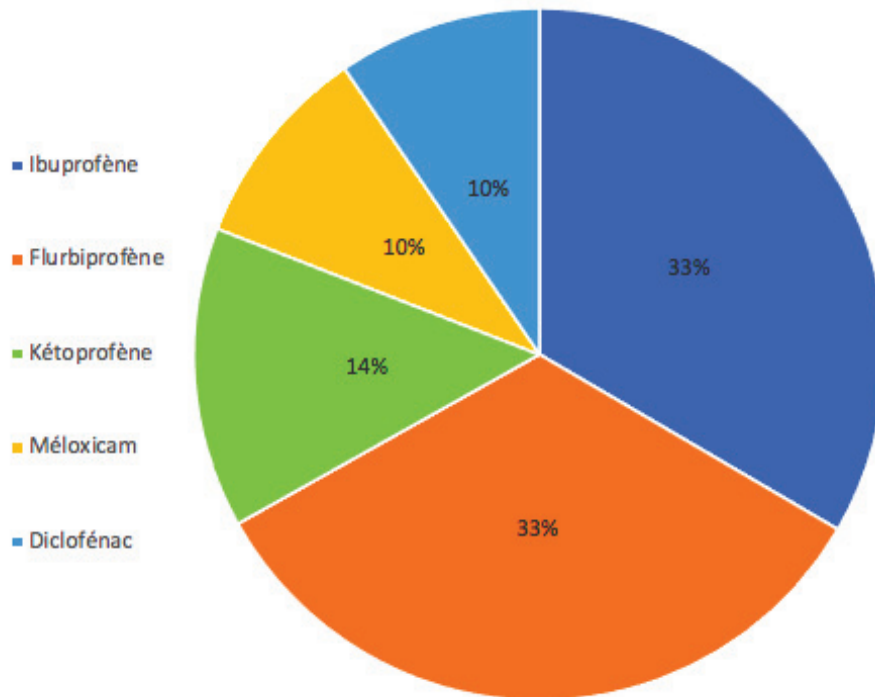


Figure 25 : Répartition des réponses reçues en fonction du toxique (n=21)

Les AINS pour lesquels les vétérinaires ont le plus répondu au questionnaire sont l'ibuprofène et le flurbiprofène avec 33% des réponses reçues respectivement. Cela s'explique par le fait que l'ibuprofène est l'AINS pour lequel le CNITV a reçu le plus grand nombre d'appel et donc pour lequel le plus de vétérinaire ont été contactés et le flurbiprofène est celui pour lequel le pourcentage de réponses est le plus important avec 43% de réponse (contre 18% pour l'ibuprofène, 38% pour le kétoprofène, 25% pour le diclofénac et 18% pour le méloxicam) (Figure 25).

(2) L'ibuprofène

Tableau X : Présentation des cas d'intoxication à l'ibuprofène rapportés au cours de l'étude

	Race	Âge	Dose ingérée	Signes cliniques	Anomalies aux examens complémentaires
Cas n°1	Spitz nain	1 an	133 mg/kg	Vomissements Abattement	Non réalisé
Cas n°2	Chihuahua	11 ans	42 mg/kg	Asymptomatique	Non réalisé
Cas n°3	Bichon maltais	3 ans	47 mg/kg	Asymptomatique	Non réalisé
Cas n°4	Jack Russel	10 ans	300 mg/kg	Vomissements	- Biochimie : Valeurs dans les normes usuelles
Cas n°5	Cocker	3 mois	146 mg/kg	Asymptomatique	Non réalisé
Cas n°6	Chihuahua	2 ans	91 mg/kg	Asymptomatique	- Biochimie : Valeurs dans les normes usuelles
Cas n°7	Retriever de nouvelle écosse	7 mois	200 mg/kg	Asymptomatique	Non réalisé

Comme répertorié dans le tableau X, pour l'ibuprofène, sept cas ont été étudiés, les doses ingérées par les animaux étaient comprises entre 42mg/kg et 300mg/kg. On peut voir que pour des doses inférieures à 133mg/kg les animaux intoxiqués ne vont pas présenter de symptômes. Les premiers symptômes apparaissent à la dose de 133 mg/kg. Les symptômes observés sont uniquement des symptômes digestifs (vomissements) même pour des doses supérieures à 300 mg/kg.

(3) Méloxicam

Tableau XI : Présentation des cas d'intoxication au méloxicam rapportés au cours de l'étude

	Race	Âge	Dose ingérée	Signes cliniques/Affections diagnostiquées	Anomalies aux examens complémentaires
Cas n°1	Shi-tsu	13 ans	0,9 mg/kg	Asymptomatique	- Biochimie rénale : dans les normes
Cas n°2	Teckel	14 ans	0,87 mg/kg	Insuffisance rénale	- Biochimie : azotémie (Urémie = 1,61 g/L, Créatininémie = 36,6 mg/L)

Seulement deux cas concernaient une intoxication au méloxicam, les doses ingérées par les deux chiens étaient sensiblement les mêmes (0,9 mg/kg et 0,87 mg/kg). Un des chiens n'a pas présenté de symptômes, cependant une insuffisance rénale a été diagnostiquée pour l'autre cas, en effet l'animal a présenté une azotémie à l'examen biochimique. Ces résultats sont présentés dans le tableau XI.

(4) Diclofénac

Tableau XII : Présentation des cas d'intoxication au diclofénac rapportés au cours de l'étude

	Race	Âge	Dose ingérée	Signes cliniques	Anomalies aux examens complémentaires
Cas n°1	Bouledogue	7 ans	5,9 mg/kg	Asymptomatique	Non réalisé
Cas n°2	Beagle	2 ans	Inconnue	Vomissements Douleur abdominale	Non réalisé

Seul deux cas d'intoxication au diclofénac ont été rapportés, ces deux cas sont présentés dans le tableau XII. Pour un des cas la dose ingérée était de 5,9 mg/kg et le chien n'a pas présenté de symptômes suite à cette intoxication. Pour l'autre cas la dose était inconnue, en effet le médicament ingéré était sous forme de gel il est difficile d'estimer la dose ingérée et le chien a présenté seulement des signes digestifs (vomissements, douleur abdominale).

Tableau XIII: Présentation des cas d'intoxication au flurbiprofène rapportés au cours de l'étude

	Race	Âge	Dose ingérée	Signes cliniques	Anomalies aux examens complémentaires
Cas n°1	American Staffordshire	4 mois	7,1 mg/kg	- Vomissements	- Biochimie : sans anomalie - NFS : sans anomalie
Cas n°2	Golden Retriever	1 an	11,1 mg/kg	- Vomissements - Diarrhée hémorragique - Anorexie	- Biochimie : discrète urémie (0,7g/L)
Cas n°3	Berger Belge	3 mois	13,3 mg/kg	- Vomissements - Anorexie - Anurie	- Biochimie rénale : azotémie - Ionogramme : Hyperkaliémie, Hyponatrémie, Hypochlorémie
Cas n°4	American Staffordshire	9 mois	4,5 mg/kg	- Vomissements - Diarrhée	- NFS : Anémie, leucocytose - Biochimie : hypoprotéinémie
Cas n°5	Berger Australien	6 mois	20 mg/kg	- Dysorexie - Méléna - Hématémèse	- Biochimie : dans les normes - NFS : dans les normes
Cas n°6	Shih-tzu	6 mois	60 mg/kg	- Vomissements - Méléna - Anorexie - PUPD	- Biochimie : Hypoprotéinémie, hypoalbuminémie - NFS : anémie, leucocytose - Ionogramme : Hypochlorémie
Cas n°7	Cocker	8 ans	3,2 mg/kg	- Douleur abdominale	Non réalisé

Sept cas d'intoxication à l'ibuprofène ont été recueillis, les doses ingérées pour cet AINS allaient de 3,2 mg/kg à 60 mg/kg, ces cas sont présentés dans le tableau XIII. On remarque que l'ensemble des animaux intoxiqué au flurbiprofène ont présenté des signes cliniques, la plus petite dose ingérée ici était de 3,2mg/kg. Pour des doses inférieures à 10mg/kg les animaux ont présenté exclusivement des symptômes digestifs : douleur abdominale, diarrhée, vomissement. À partir de 11 mg/kg on voit apparaître des signes de saignements digestifs avec des symptômes tels que du méléna, des diarrhées hémorragiques ou de l'hématémèse. À partir de 13 mg/kg, certains animaux ont présenté des signes d'atteinte

rénale avec de l'anurie, une polyuro-polydipsie ainsi qu'une azotémie à l'examen biochimique et des désordres électrolytiques (hypochlorémie, hyponatrémie, hyperkaliémie).

(6) *Kétoprofène*

Tableau XIV : Présentation des cas d'intoxication au kétoprofène rapportés au cours de l'étude

	Race	Âge	Dose ingérée	Signes cliniques	Anomalies aux examens complémentaires
Cas n°1	Coton de Tulear	8 ans	13,3 mg/kg	Tremblements	Pas d'examen réalisé
Cas n°2	American Bully	16 mois	4,16 mg/kg/j pendant 2 jours	Asymptomatique	- Biochimie rénale : dans les normes
Cas n°3	Dalmatien	15 ans	4,2 mg/kg	- Diarrhée - Méléna - Vomissements - Dysorexie - Muqueuses pâles	- NFS : anémie normocytaire normochrome régénérative associée à une leucocytose neutrophilique - Biochimie : Urémie - Échographie : épaissement de la paroi gastrique avec perte de l'échostructure en couche

Trois cas d'intoxication au kétoprofène ont été rapportés, comme présenté dans le tableau XIII. Les doses ingérées vont de 4,2 mg/kg à 13,3 mg/kg. Des signes cliniques digestifs sont rapportés dès 4,2 mg/kg avec des signes cliniques tels que de la diarrhée, du méléna, des vomissements et de la dysorexie. Ce même animal a aussi présenté une anémie (se manifestant cliniquement par des muqueuses pâles), une leucocytose et une urémie. Cependant l'autre animal ayant ingéré la même dose (4,2 mg/kg) n'a lui pas présenté de symptômes. Un autre cas a été rapporté, il s'agit d'un chien ayant ingéré 13,3 mg/kg et qui a présenté suite à l'ingestion des tremblements.

C. Discussion

Représentativité et limite de l'enquête

La population étudiée dans cette enquête est relativement restreinte et ne concerne que les vétérinaires ayant appelé le CNITV lors d'une intoxication. Un biais statistique est donc présent en effet les résultats obtenus ne représentent pas la prise en charge de l'ensemble des vétérinaires français. De plus le traitement mis en place ainsi que la prise en charge étaient donc parfois conditionnés par les réponses données par le CNITV lors de l'appel.

S'ajoute aussi le fait que les vétérinaires dont les animaux n'ont pas présenté de symptômes ont moins répondu au questionnaire car ils ne considéraient pas le cas pertinent. Les vétérinaires n'avaient parfois pas toutes les réponses nécessaires pour compléter l'enquête notamment les vétérinaires urgentistes qui n'ont pas réalisé le suivi des animaux vus en urgence. Ou encore car les propriétaires n'avaient parfois pas toutes les réponses notamment concernant les doses ingérées qui sont parfois difficiles à connaître avec certitude.

De plus afin de pouvoir conclure à la responsabilité d'un médicament dans le cas d'une suspicion d'intoxication plusieurs critères sont nécessaires. Il faut que le délai d'apparition des symptômes et les sites anatomiques correspondent à ceux attendus, qu'il y ait une explication pharmacologique ou immunologique, que les données recueillies soient fiables et exhaustives et qu'il n'y ait pas d'autres causes possibles. Dans cette enquête les signes cliniques rapportés par les vétérinaires sont ceux retrouvés généralement lors d'intoxications aux AINS. Les animaux ayant pu ingérer d'autres toxiques n'étaient pas inclus dans l'étude.

L'effectif de cette étude étant assez restreint (21 réponses), les résultats du questionnaire n'ont pas fait l'objet d'une étude statistique mais uniquement d'une étude descriptive, l'objectif ici étant de comparer les doses toxiques avec celles retrouvées dans la littérature et d'étudier la prise en charge des vétérinaires.

Circonstance de l'intoxication

La grande majorité des cas d'intoxication sont des ingestions accidentelles de médicaments par les animaux, il est donc important de bien expliquer aux propriétaires de garder leur médicament dans des endroits sécurisés ou les animaux ne peuvent pas avoir accès.

Dans cette étude les deux cas d'erreur de posologie sont dues à des propriétaires ayant donné à leur chien la dose de méloxicam correspond à un poids de 70 kilogrammes (soit l'intégralité de la seringue fournie dans le METACAM[®] et non la dose correspondant au poids de leur animal). Cela montre l'importance de bien expliquer au propriétaire l'ordonnance et comment utiliser les médicaments qui sont prescrits.

Pour ce qui est des cas d'automédication les médicaments administrés étaient le kétoprofène pour deux des cas et l'ibuprofène pour un des cas. Bien que le kétoprofène puisse être utilisé chez les carnivores domestiques il ne possède pas d'AMM pour ces espèces. Les doses administrées par les propriétaires étaient supérieures à 4 fois la dose recommandée qui est de 1mg/kg pour le kétoprofène pour la voie orale.

Signes cliniques observés lors d'intoxications aux AINS

Les symptômes rapportés dans cette enquête lors d'une intoxication aux AINS sont principalement des signes digestifs de faible gravité : vomissements, diarrhée, anorexie ... En effet comme décrit dans les différentes études réalisées la toxicité digestive est le principal effet indésirable des AINS. Les autres symptômes rencontrés sont des signes digestifs de gravité plus importante (méléna ...) ou des signes d'atteinte urinaire (PUPD, anurie) très probablement secondaire à une insuffisance rénale aigue hémodynamique. Environ la moitié des animaux n'ont pas présenté de symptômes malgré que les doses toxiques soient atteintes. Cela peut s'expliquer notamment par le fait qu'une partie des animaux ont été pris en charge avant l'apparition d'effets toxiques.

L'évolution clinique suite à l'exposition pour cette enquête était bonne avec plus de la moitié des animaux qui étaient guéris au moment de la réponse du vétérinaire et aucun décès n'a été rapporté par les vétérinaires. Cela peut s'expliquer par le fait que les animaux concernés

ici ont tous été pris en charge notamment grâce aux recommandations apportées par le CNITV aux vétérinaires.

Les examens complémentaires réalisés dans le cadre des intoxications aux AINS

La biochimie est largement l'examen complémentaire le plus réalisé par les vétérinaires dans le cas d'intoxication aux AINS dans cette étude. Cet examen permet de mettre en évidence les signes d'une atteinte rénale souvent rencontrée lors d'intoxications aux AINS, et ainsi permet aux vétérinaires de mettre en place un traitement adapté. De plus le CNITV recommande fortement aux vétérinaires de réaliser cet examen lorsque les doses toxiques rénales sont atteintes. Les principales anomalies rencontrées sont comme attendu une augmentation des paramètres rénaux témoin d'une toxicité rénale. La NFS et le ionogramme bien que pouvant être utiles dans le cas des intoxications sont très peu utilisés par les vétérinaires ayant répondu à l'enquête.

L'imagerie est très peu utilisée par les vétérinaires en pratique dans le cas d'intoxication aux AINS dans cette étude, bien qu'elle soit recommandée dans la littérature notamment pour le diagnostic des ulcères digestifs. Seule une échographie a été réalisée, et elle correspond au seul cas ayant été reçu en CHV à avoir répondu à l'enquête. Cela peut s'expliquer pour l'endoscopie par le fait que cet examen nécessite du matériel coûteux dont ne dispose pas toujours les cabinets ou les cliniques vétérinaires, de plus c'est un examen onéreux pour les propriétaires et qui comporte plus de risques, en effet une anesthésie générale est nécessaire pour réaliser ce type d'examen.

Prise en charge médicale par les vétérinaires

La prise en charge des vétérinaires lors d'intoxication aux AINS va reposer en grande partie sur un traitement symptomatique et préventif des effets toxiques digestifs et un soutien de la fonction rénale comme indiqué dans la bibliographie et recommandé par le CNITV. A part pour les animaux étant asymptomatiques les vétérinaires vont peu utiliser les moyens de décontamination (induction de vomissements, charbon actif) cela s'explique par le fait que lorsque l'animal présente des symptômes il est souvent trop tard pour le faire vomir. Il peut

cependant être intéressant d'administrer du charbon actif jusqu'à deux jours après l'intoxication du fait du cycle entéro-hépatique de certains AINS. On peut voir d'ailleurs dans notre étude que le charbon actif est plus utilisé par les vétérinaires que les émétisants qui eux ne sont utiles que dans les premières heures suivant l'intoxication. Dans un des cas du charbon a été administré jusqu'à trois jours après l'intoxication, dans ce cas-là son efficacité est très réduite.

Certains vétérinaires ont reçu le patient en consultation parfois plus de cinq jours après l'intoxication, le traitement mis en place est donc dépendant du délai de consultation après l'exposition.

Les ELI n'ont pas été utilisées par les vétérinaires ayant répondu à notre étude. Leur utilisation dans le traitement des intoxications aux AINS semble être prometteur d'après les différentes publications à ce sujet cependant les ELI ne sont recommandées que dans certains cas particuliers. L'état clinique de l'animal est un élément très important à prendre en compte lors de leur utilisation, en effet lors d'intoxication aux AINS les ELI ne doivent pas être utilisées dans le traitement des comas, ni pour traiter des manifestations cardiaques sans instabilité hémodynamique ou encore en tant que prophylaxie d'une détérioration possible. De plus le moment d'administration des ELI est également important en effet une administration trop tardive risquerait elle de limiter l'effet thérapeutique des ELI si l'intoxication a déjà engendré des séquelles irréversibles. (83,111)

Les thérapies extracorporelles (hémoperfusion de charbon actif, échange de plasma) n'ont pas été utilisées par les vétérinaires ayant répondu à l'enquête. Cela peut s'expliquer par le fait que ce sont des thérapies coûteuses et qui nécessitent particulièrement des appareils spécifiques ainsi que des personnes formées à leur utilisation, et donc très peu pratiqué par les vétérinaires dans les structures hors CHV. De plus bien que les cas publiés sur leur utilisation en cas d'intoxication aux AINS semblent montrer leur efficacité, elles ne sont recommandées que dans certains cas d'intoxication très sévère et où la dose toxique ingérée peut être létale pour l'animal. (106)

Toxicité observée des principaux AINS

- Ibuprofène : Pour les intoxications à l'ibuprofène dans l'enquête réalisée, les animaux ayant ingéré moins de 100 mg/kg n'ont pas présenté de symptômes, cependant dans la bibliographie des symptômes digestifs ont été rapportés pour des doses inférieures à 100 mg/kg. (61) Dans notre enquête seulement des signes cliniques digestifs ont été décrits même pour des doses ingérées allant jusqu'à 300mg/kg, dans la littérature des signes d'atteinte rénale sont décrits pour des doses allant de 100 à 300 mg/kg. (88) Cela peut s'expliquer par le fait que les animaux ici ont été pris en charge, que les paramètres rénaux n'ont pas été investigués par les vétérinaires ou encore car les doses ont pu parfois être surestimées par les propriétaires.

Tableau XV : Comparatif des doses toxiques de l'ibuprofène retrouvées dans la bibliographie et dans notre étude

Signes cliniques observés	Dose (en mg) retrouvée dans la bibliographie	Dose (en mg) retrouvée dans notre étude
Symptômes essentiellement digestifs : Vomissements, diarrhée, douleur abdominale, anorexie.	<100	Entre 133 et 300
Symptômes précédemment décrits auxquels s'ajoutent dans certains cas du méléna, de l'hématémèse. Signes d'atteinte urinaires dans certains cas (Polyuro-polydipsie).	Entre 100 et 300	Signes cliniques non observés
Signes neurologiques : ataxie, dépression, coma ...	> 400	Signes cliniques non observés
Potentiellement mortel	> 600	Signes cliniques non observés

- Méloxicam : Les études réalisées sur la toxicologie du méloxicam reposent surtout sur des études de la toxicité chronique de son utilisation, de très rare cas d'effet secondaire grave ont été mis en évidence quant à son utilisation (1). Deux cas ont été rapportés dans notre enquête et correspondaient à une ingestion d'environ dix fois la dose recommandée pour les chiens (soit 1mg/kg), un des cas a présenté des signes d'atteinte rénale et l'autre est resté asymptomatique. Il est donc difficile de conclure sur la dose toxique du méloxicam avec seulement ces deux cas, la différence entre les deux chiens pourraient s'expliquer par le fait qu'un des animaux présentait des facteurs de risques qui n'ont pas été rapportés par le vétérinaire. Une étude sur un nombre plus important d'animaux pourrait donc être intéressante afin de déterminer des doses toxiques pour cet AINS lors d'intoxication aiguë.

- Diclofénac : Cette enquête ne nous permet pas de pouvoir conclure sur les doses toxiques du diclofénac chez le chien. En effet seulement deux cas ont été rapportés et pour un des cas la dose ingérée n'était pas connue car le chien avait ingéré du diclofénac sous forme de gel et donc difficilement quantifiable. Des effets secondaires digestifs ont été rapportés chez cet animal.

- Flurbiprofène : Les doses toxiques de flurbiprofène chez le chien n'ont pas été établies, seuls des cas d'intoxication ont été rapportés dans la littérature (72). Le flurbiprofène semble être ici l'AINS présentant la plus forte toxicité en effet 100% des animaux ayant été intoxiqués ont présenté des symptômes. D'après notre enquête des signes cliniques digestifs de faible gravité (vomissement, douleur abdominale) apparaissent dès 3 mg/kg, à partir de 10 mg/kg des signes digestifs de gravité plus sévère apparaissent (méléna, hématurie ...), ainsi que des signes d'atteinte rénale (azotémie). Selon la bibliographie la DL50 du flurbiprofène est de 10 mg/kg, dans notre enquête la plus forte dose ingérée était de 60 mg/kg et quatre animaux ont ingéré des doses supérieures à la DL50, mais aucun animal n'est décédé. Cela peut s'expliquer par le fait que les animaux ont été pris en charge par leur vétérinaire, en effet sans la mise en place d'un traitement on ne peut pas exclure la possibilité d'une évolution clinique moins favorable pour ces animaux.

- Kétoprofène : D'après les données de la littérature il semble que des doses très faibles de kétoprofène suffisent à provoquer des lésions digestives chez le chien (doses inférieures à 1

mg/kg) (75). Ici un cas d'intoxication au kétoprofène a présenté des signes cliniques d'atteinte digestive grave possiblement à l'origine d'une anémie ayant nécessité une transfusion. La dose ingérée par ce chien était de 4,2 mg/kg, ce qui correspond à quatre fois la dose thérapeutique orale recommandée chez le chien. Cependant cet animal était très âgé (15 ans) et il présentait plusieurs antécédents dont une parésie des postérieurs, on peut donc supposer qu'il présentait des facteurs de risque liés notamment à son âge (augmentation du risque d'ulcères, ou de maladie rénale). Comme pour le méloxicam il serait intéressant d'avoir plus de données afin de mieux pouvoir les interpréter.

Conclusion

Les AINS font partie des médicaments les plus utilisés que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire. Dû à leur utilisation fréquente et à leur présence dans la plupart des ménages français ils sont à l'origine de nombreux cas d'intoxication aigue chez les carnivores domestiques. Ils représentent en effet la neuvième catégorie de toxique pour lequel le CNITV a reçu le plus grand nombre d'appel ces deux dernières années. Leurs effets indésirables principalement digestif et rénal est à mettre en lien avec leur mécanisme d'action. En effet en inhibant la COX, ils bloquent le processus à l'origine de l'inflammation mais aussi un ensemble de régulations nécessaires au fonctionnement aussi bien du système digestif que rénal.

Les intoxications aux AINS ont été principalement rapportées chez le chien. Les principaux AINS rencontrés lors d'intoxication en France sont l'ibuprofène, le méloxicam, le diclofénac, le flurbiprofène et enfin le kétoprofène.

Les signes cliniques rapportés par les vétérinaires sont comparables à ceux décrits dans la littérature c'est-à-dire principalement des signes cliniques digestifs. Le traitement mis en place par les vétérinaires est en accord avec celui recommandé dans la bibliographie et par le CNITV, bien que de nouveaux traitements ayant fait leurs preuves lors d'intoxication aux AINS comme les intra-lipides n'aient pas été utilisés dans cette enquête.

Le flurbiprofène semble être l'AINS le plus toxique pour les chiens, une vigilance particulière est donc recommandée dans le cas d'intoxication à cet AINS. Les doses toxiques de tous les AINS n'ont pas pu être établies le nombre de cas rapportés étant trop faible pour être correctement exploité.

Bibliographie

1. Khan SA, McLean MK. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* mars 2012;42(2):289-306.
2. Lees P. Chapter 20, Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic Drugs. In: *Veterinary pharmacology & therapeutics.* Wiley Blackwell;
3. McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Front Pharmacol.* 21 juin 2021;12:684162.
4. Plumlee K. Chapter 24 Pharmaceuticals. In: *Clinical veterinary toxicology.* Elsevier Health Sciences.
5. van der Heide HJL, Koorevaar RCT, Lemmens JAM, van Kampen A, Schreurs BW. Rofecoxib inhibits heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* sept 2007;127(7):557-61.
6. Blanca-López N, Soriano V, Garcia Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy.* août 2019;Volume 12:217-33.
7. Vidal 2019: le dictionnaire. 95e éd. Issy-les-Moulineaux: Vidal France; 2019.
8. Petit S. Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France 2011. 16e éd. [livre]. Rueil-Malmaison: les Éd. du « Point vétérinaire »-Wolters Kluwer France; 2011.
9. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. *Pharmaceuticals.* 5 janv 2010;3(1):10-8.
10. Bonnesen K, Schmidt M. Recategorization of Non-Aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs According to Clinical Relevance: Abandoning the Traditional NSAID Terminology. *Can J Cardiol.* nov 2021;37(11):1705-7.
11. Brideau C, Van Staden C, Chan CC. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res.* 1 nov 2001;62(11):1755-60.
12. Kore AM. Toxicology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* mars 1990;20(2):419-30.
13. Loetsch J, Oertel B. NSAIDs, Pharmacokinetics. In: Gebhart GF, Schmidt RF, éditeurs.

Encyclopedia of Pain [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 22 sept 2022]. p. 2350-61. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-28753-4_2853

14. Edwards SH. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Animals. MSD manual Veterinary manual.

15. Scherkl R, Frey HH. Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Ther.* sept 1987;10(3):261-5.

16. Poulsen Nautrup B, Hörstermann D. [Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs]. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr.* mars 1999;106(3):94-100.

17. Tsuchiya T, Terakawa M, Ishibashi K, Noguchi H, Kato R. Disposition and enterohepatic circulation of diclofenac in dogs. *Arzneimittelforschung.* 1980;30(10):1650-3.

18. Risdall PC, Adams SS, Crampton EL, Marchant B. The Disposition and Metabolism of Flurbiprofen in Several Species Including Man. *Xenobiotica.* janv 1978;8(11):691-703.

19. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract the double-edged sword: NSAIDs AND THE GI TRACT. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):5-18.

20. Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* févr 2000;14(1):147-59.

21. Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2009;30(6):517-31.

22. Wolfe MM. NSAIDs and the Gastrointestinal Mucosa. *Hosp Pract.* 15 déc 1996;31(12):37-48.

23. Lichtenberger LM. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? *Biochem Pharmacol.* mars 2001;61(6):631-7.

24. Bertram TA, Ludlow JW, Basu J, Muthupalani S. Digestive Tract. In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 2 févr 2022]. p. 2277-359. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012415759000056X>

25. Guth PH. Current concepts in gastric microcirculatory pathophysiology. *Yale J Biol Med.*

déc 1992;65(6):677-88.

26. Scheiman JM. NSAIDS, GASTROINTESTINAL INJURY, AND CYTOPROTECTION. *Gastroenterol Clin North Am.* juin 1996;25(2):279-98.

27. Wallace J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years. *Gastroenterology.* mars 1997;112(3):1000-16.

28. Dobberstein REA, Oblak ML, Brisson BA, Singh A, Moens NMM, Ayoub S. Primary repair of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated full thickness gastrointestinal ulcers in 11 dogs. *Vet Surg.* 22 juill 2022;vsu.13853.

29. Stanton ME, Bright RM. Gastroduodenal Ulceration in Dogs. *J Vet Intern Med.* oct 1989;3(4):238-44.

30. Mabry K, Hill T, Tolbert MK. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Vet Intern Med.* mars 2021;35(2):853-9.

31. Lascelles BDX, Blikslager AT, Fox SM, Reece D. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc.* 1 oct 2005;227(7):1112-7.

32. Enberg TB, Braun LD, Kuzma AB. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *J Vet Emerg Crit Care.* 7 févr 2006;0(0):060207001234005-???

33. Goldstein J, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf.* janv 2015;31.

34. Lomas AL, Grauer GF. The Renal Effects of NSAIDs in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1 mai 2015;51(3):197-203.

35. Hart D, Lifschitz MD. Renal Physiology of the Prostaglandins and the Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents on the Kidney. *Am J Nephrol.* 1987;7(5):408-18.

36. Kim GH. Renal Effects of Prostaglandins and Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(1):35.

37. Muner Mohamed. Effects of Prostaglandins and NSAIDs on the Kidney. 2021.

38. Fackovcova D, Kristova V, Kriska M. Renal damage induced by the treatment with non-opioid analgesics--theoretical assumption or clinical significance. *Bratisl Lek Listy.* 2000;101(8):417-22.

39. Rimer D, Chen H, Bar-Nathan M, Segev G. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.* mars

2022;36(2):609-18.

40. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz J Nephrol.* mars 2019;41(1):124-30.
41. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci.* 27 janv 2014;16(5):821.
42. Kim S, Joo KW. Electrolyte and Acid-Base Disturbances Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Electrolyte Blood Press.* 2007;5(2):116.
43. Graeme KA. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, et al., éditeurs. *Critical Care Toxicology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 12 sept 2022]. p. 1219-36. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-17900-1_96
44. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* oct 2020;180:114147.
45. Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2, and the Kidneys. *Prim Care Clin Off Pract.* déc 2014;41(4):803-21.
46. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Effects on Kidney Function. *J Clin Pharmacol.* juill 1991;31(7):588-98.
47. Tsuchiya Y, Yabe K, Takada S, Ishii Y, Jindo T, Furuhashi K, et al. Early Pathophysiological Features in Canine Renal Papillary Necrosis Induced by Nefiracetam. *Toxicol Pathol.* août 2005;33(5):561-9.
48. Silverman LR, Khan KNM. « Have You Seen This? » Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Renal Papillary Necrosis in a Dog. *Toxicol Pathol.* mars 1999;27(2):244-5.
49. Knapp DW, Richardson RC, Chan TCK, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, et al. Piroxicam Therapy in 34 Dogs With Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med.* juill 1994;8(4):273-8.
50. Emma-Leigh Pearson. COMMON TOXINS THAT CAUSE ACUTE KIDNEY INJURY IN DOGS AND CATS. *MedVet.* 2018;
51. Sellers RS, Senese PB, Khan KNM. Interspecies Differences in the Nephrotoxic Response to Cyclooxygenase Inhibition. *Drug Chem Toxicol.* janv 2005;27(2):111-22.

52. Brater DC. Renal Effects of Cyclooxygenase-2-Selective Inhibitors. *J Pain Symptom Manage.* avr 2002;23(4):S15-20.
53. Grauer GF. Are NSAIDs safe in dogs with liver and kidney disease? *DVM360 éd.* avr 2009;
54. Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther Res Appl Vet Med.* 2005;6(3):237-51.
55. Center SA. Hepatotoxins in Small Animals. *MSD Manuel, Veterinary Manual.* mai 2015;
56. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018:1-13.
57. Borchers A. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Intoxications. In: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski E, Silverstein DC, éditeurs. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2018 [cité 11 oct 2022]. p. 856-61. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119028994.ch133>
58. Brainard BM, Meredith CP, Callan MB, Budsberg SC, Shofer FS, Driessen B, et al. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *Am J Vet Res.* mars 2007;68(3):251-7.
59. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 11 oct 2022]. p. 577-84. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040863000382>
60. Bushra R, Aslam N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J.* 15 juill 2010;25(3):155-61.
61. Dunayer E. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets.
62. Edink, Ewald et al. Chapter 6 Structure-based design of novel NSAID ester prodrugs : Dual targeting of cyclooxygenase-2 (COX-2) and $\alpha 7$ nicotinic receptors. In 2011.
63. Syring R. chapter 36 Human NSAIDs (Ibuprofen, Naproxen). In: *Small animal toxicology.* Wiley Blackwell.
64. Joguet A. Intoxication des carnivores domestiques par les AINS à usage humains (Thèse). 2000.
65. Khan SA. Over-the-Counter Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *MDS manual,*

Veterinary manual.

66. Modi CM, Mody SK, Patel HB. Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2 149-157. 2012;
67. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec. mars* 2003;152(11):323-9.
68. Hare JE, Niemuller CA, Petrick DM. Target animal safety study of meloxicam administered via transmucosal oral spray (Promist[®] technology) for 6 months in dogs. *J Vet Pharmacol Ther. août* 2013;36(4):412-6.
69. Baltoyiannis G, Christodoulos N, Mitsis M, Stephanou D, Ioannou H, Nousias V, et al. A comparative experimental study of the effects of diclofenac and ketoprofen on the small-bowel mucosa of canines. *Res Exp Med (Berl). mars* 2001;200(2):125-35.
70. Narendra Ramesh. A study on toxicity of diclofenac in dogs. January 2002. *The Indian veterinary journal*.
71. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Annotation Record for DICLOFENAC, Source: Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
72. Lee YH, Nam EH, Park SH, Song CY, Lee YU, Lee JM, et al. Flurbiprofen toxicity in 2 dogs. *Korean J Vet Res. 30 sept* 2013;53(3):177-80.
73. AA PHARMA INC. Monographie de produit : Flurbiprofène. 1165 Creditstone Road, Unit #1 Vaughan, Ontario L4K 4N7; 2019.
74. Cambournac M, Moumadah Y, Berny P, España B. Treatment of flurbiprofen overdose with therapeutic plasma exchange in a dog. *Vet Rec Case Rep [Internet]. 21 nov* 2022 [cité 15 janv 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vrc2.539>
75. Narita T, Tomizawa N, Sato R, Goryo M, Hara S. Effects of Long-Term Oral Administration of Ketoprofen in Clinically Healthy Beagle Dogs. *J Vet Med Sci. 2005;67(9):847-53.*
76. Buseman M, Blong AE, Walton RAL. Successful management of severe carprofen toxicity with manual therapeutic plasma exchange in a dog. *J Vet Emerg Crit Care. sept* 2022;32(5):675-9.
77. Mensching D, Volmer P. Managing acute carprofen toxicosis in dogs and cats. *Veterinary Medicine* 104 325-333. 2009;
78. Lascelles BDX, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory

drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg*. juill 2007;34(4):228-50.

79. Do Pham A. QUELQUES CAS D'UTILISATIONS ET D'INTOXICATIONS PAR DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES (Thèse). Faculté de pharmacie de Marseille;
80. DeClementi. Toxicology Brief: Naproxen toxicosis in dogs. *dvm360*. 2013.
81. Steel RJS. SUSPECTED NAPROXEN TOXICITY IN DOGS. *Aust Vet J*. févr 1981;57(2):100-1.
82. Gfeller RW, Sandors AD. Naproxen-associated duodenal ulcer complicated by perforation and bacteria- and barium sulfate-induced peritonitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 15 févr 1991;198(4):644-6.
83. Herring JM, McMichael MA, Corsi R, Wurlod V. Intravenous lipid emulsion therapy in three cases of canine naproxen overdose: Intravenous lipid emulsion for naproxen overdose. *J Vet Emerg Crit Care*. oct 2015;25(5):672-8.
84. Wallace M, Zawie D, Garvey M. Gastric ulceration in the dog secondary to the use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:467–472, 1990.
85. Talcott PA. chapter 64 Nonsteroidal antiinflammatories. In: *Small animal toxicology*. Elsevier.
86. Pennick D, Matz M, Tidwell A. ULTRASONOGRAPHY OF GASTRIC ULCERATION IN THE DOG. *Vet Radiol Htmlent Glyphamp Asciiamp Ultrasound*. juill 1997;38(4):308-12.
87. Forsyth SF, Guilford WG, Lawoko CRO. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa following non-steroidal anti-inflammatory drug administration in the dog. *N Z Vet J*. oct 1996;44(5):179-81.
88. Poortinga EW, Hungerford LL. A case–control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev Vet Med*. mai 1998;35(2):115-24.
89. Eric Dunayer. Emetics in small animals. *Today's veterinary practice*. 2023;
90. Silberman J, Galuska MA, Taylor A. Activated Charcoal. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482294/>
91. Barthélémy, Anthony. Intoxications : traitement après la décontamination. *Prat Vet*. 2018;53:142-5.
92. Peterson M. Toxicological decontamination. In: *Small animal toxicology*.
93. Zellner T, Prasa D, Färber E, Hoffmann-Walbeck P, Genser D, Eyer F. The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 3 mai 2019 [cité 20 mars

2023]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2019.0311>

94. Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med.* nov 2018;32(6):1823-40.
95. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res.* févr 2018;Volume 11:361-74.
96. BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH FRANCE. Résumé des caractéristiques du produit : PHOSPHALUVET. 2020.
97. Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, Marini M. The Effect of Misoprostol on Aspirin-Induced Gastroduodenal Lesions in Dogs. *J Vet Intern Med.* janv 1995;9(1):32-8.
98. Richardson JA. Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats. *J Vet Emerg Crit Care.* déc 2000;10(4):285-91.
99. Fernandez AL, Lee JA, Rahilly L, Hovda L, Brutlag AG, Engebretsen K. The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology: IV lipid emulsion as antidote in veterinary toxicology. *J Vet Emerg Crit Care.* août 2011;21(4):309-20.
100. Czyrski A. Determination of the Lipophilicity of Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, and Flurbiprofen with Thin-Layer Chromatography. *J Chem.* 6 janv 2019;2019:1-6.
101. Dhruvo Jyoti Sen, Jalpa G. Patel. Logarithmic Partition Coefficient Comparison Study and Molecular Weight of Synthesized Prodrugs of Ibuprofen+Paracetamol, Diclofenac Sodium+Paracetamol and Ibuprofen+Diclofenac Sodium. *American Journal of Advanced Drug Delivery.* 2016;
102. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18(1):51.
103. Bolfer L, McMichael M, Ngwenyama TR, O'Brien MA. Treatment of Ibuprofen Toxicosis in a Dog with IV Lipid Emulsion. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1 mars 2014;50(2):136-40.
104. Lynch A. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Toxicity.* 2019;
105. Tauk BS, Foster JD. Treatment of ibuprofen toxicity with serial charcoal hemoperfusion and hemodialysis in a dog: Charcoal hemoperfusion for ibuprofen toxicity. *J Vet Emerg Crit Care.* nov 2016;26(6):787-92.
106. Rosenthal MG, Labato MA. Use of therapeutic plasma exchange to treat nonsteroidal anti-inflammatory drug overdose in dogs. *J Vet Intern Med.* mars 2019;33(2):596-602.

107. Butty EM, Suter SE, Chalifoux NV, Lynch AM, Mauro KD, Moyle RB, et al. Outcomes of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis treated with therapeutic plasma exchange in 62 dogs. *J Vet Intern Med.* sept 2022;36(5):1641-7.
108. Caloni F, Cortinovis C, Pizzo F, Rivolta M, Davanzo F. Epidemiological study (2006-2012) on the poisoning of small animals by human and veterinary drugs. *Vet Rec.* mars 2014;174(9):222-222.
109. Mahdi A, Van der Merwe D. Dog and Cat Exposures to Hazardous Substances Reported to the Kansas State Veterinary Diagnostic Laboratory: 2009–2012. *J Med Toxicol.* juin 2013;9(2):207-11.
110. Cortinovis C, Pizzo F, Caloni F. Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Vet J.* janv 2015;203(1):52-8.
111. Bailey B. Réflexions sur l'utilisation de l'émulsion lipidique dans le traitement des intoxications. *Bull D'information Toxicol.* 2013;29(2).

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire sur les intoxications aux AINS

Thèse vétérinaire : Intoxications aux AINS chez les carnivores domestiques

Bonjour, dans le cadre de ma thèse d'exercice vétérinaire, je réalise une étude en partenariat avec le CNITV sur les intoxications par les AINS chez les carnivores domestiques. Ce travail a pour but d'établir un lien entre la dose ingérée et les différents signes cliniques ou anomalies des examens complémentaires observés, mais aussi d'étudier l'évolution clinique des animaux ayant été intoxiqués. Afin de récolter ces informations, je vous fais parvenir ce questionnaire à compléter.

Je vous remercie par avance pour vos réponses et pour votre aide dans la réalisation de ma thèse.

Descriptif de l'animal

1. Espèce
2. Race
3. Âge
4. Poids
5. Affection(s) précédemment diagnostiquées(s) chez cet animal (vous pouvez mettre "non" si l'animal n'a pas d'antécédents médicaux)

Intoxication

6. Date de l'intoxication
7. Molécule ingérée et nom déposé du médicament
8. Dose ingérée (si la dose n'est pas connue vous pouvez écrire "inconnue")
9. Premiers symptômes observés (plusieurs cases peuvent être cochées)
 - Asymptomatique
 - Vomissements
 - Diarrhée
 - Hématémèse
 - Diarrhée hémorragique
 - Méléna
 - Anorexie

- Douleur abdominale
- Abattement
- PUPD
- Anurie
- Dysurie
- Ataxie
- Coma
- Convulsions
- Autre :

10. Délais d'apparition des symptômes (*Une seule réponse possible*).

- <1h
- Entre 1 et 4h
- Entre 4 et 6h
- Entre 6 et 12h
- Entre 12 et 24h
- Entre 1 et 3 jours
- > 3 jours
- Inconnue
- Autre :

11. Traitement mis en place en première intention (émetisants, charbon végétal activé, perfusion ...) Si possible précisez le temps entre l'intoxication et le début de la prise en charge.

12. Durée d'évolution des symptômes (*Une seule réponse possible*).

- <1h
- 1 à 12h
- 12 à 24h
- 1 à 7 jours
- > 7 jours
- Inconnue
- Autre :

13. Symptômes observés plus tardivement dans le temps

14. Traitement mis en place sur le long terme

Examens complémentaires

Résultats des examens complémentaires réalisés, vous pouvez écrire "non réalisé" si l'examen n'a pas été fait.

Pour cette partie vous pouvez m'envoyer directement les pièces jointes des résultats d'analyses par mail si cela est plus simple pour vous.

15. Biochimie (si cela est possible, vous pouvez copier ici les résultats de l'examen biochimique, sinon vous pouvez seulement cocher les anomalies observées à la question suivante)

16. Biochimie (*Plusieurs réponses possibles*).

- Augmentation de la créatininémie
- Augmentation de l'urémie
- Augmentation des ALAT
- Augmentation des PAL
- Hypoprotéinémie
- Hypoglycémie
- Autre

17. Numération formule sanguine (si cela est possible, vous pouvez copier ici les résultats de la NFS, sinon vous pouvez seulement cocher les anomalies observées à la question suivante)

18. Numération formule sanguine (*Plusieurs réponses possibles*).

- Anémie
- Leucopénie
- Leucocytose
- Neutropénie
- Neutrophilie
- Thrombopénie
- Autre :

19. Echographie abdominale (lésions observées)

20. Gaz du sang et ionogramme (*Plusieurs réponses possibles*).

- Acidose
- Alcalose
- Hypokaliémie
- Hyperkaliémie
- Hyponatrémie
- Hypernatrémie
- Hypochlorémie
- Hyperchlorémie
- Autre :

21. Analyse d'urine (densité, pH, protéinurie, hématurie ...)

22. Endoscopie digestive (lésions observées)

23. Autres examens complémentaires réalisés

24. Pathologies ou affections diagnostiquées lors des examens complémentaires

Évolution de l'animal

25. État de l'animal à l'heure actuelle (*une seule réponse possible*)

- Guéri
- En cours de traitement
- Décès
- Inconnu
- Autre

INTOXICATION AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS LES PLUS COURANTS CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES (ÉTUDE À PARTIR DES DONNÉES DU CNITV)

Auteur

PERRIER Camille

Résumé

Les AINS font partie des médicaments les plus administrés en médecine humaine et vétérinaire, cependant leur utilisation n'est pas sans danger et peut dans certains cas être à l'origine d'effets indésirables liés à leur utilisation ou faire l'objet d'intoxication. En effet les AINS sont la neuvième catégorie de toxique pour lequel le centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) de Lyon reçoit le plus d'appel.

L'objectif de ce travail est de présenter les connaissances actuelles sur les intoxications aux AINS chez les carnivores domestiques et de réaliser une étude rétrospective sur les intoxications aux AINS à partir des données du CNITV chez le chien. Cette étude porte sur les principaux AINS rencontrés lors d'intoxication en France qui sont : l'ibuprofène, le méloxicam, le diclofénac, le flurbiprofène et enfin le kétoprofène.

Les signes cliniques rapportés par les vétérinaires dans cette étude sont comparables à ceux décrits dans la littérature c'est-à-dire principalement des signes cliniques digestifs. Le traitement mis en place par les vétérinaires est en accord avec celui recommandé dans la bibliographie et par le CNITV. Le flurbiprofène semble être l'AINS le plus toxique pour les chiens, une vigilance particulière est donc recommandée dans le cas d'intoxication à cet AINS.

Mots-clés

Intoxication, AINS, Centre antipoison vétérinaire, Chien

Jury

Président du jury : **Pr GUITTON Jérôme**

Directeur de thèse : **Pr BERNY Philippe**

2ème assesseur : **Dr VICTONI Tatiana**

Membre invité : **Dr AZAM Ameline**