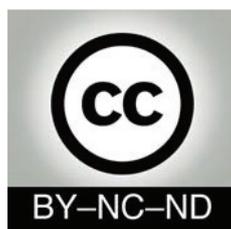




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

MAURIS DEMOURIOUX  
(CC BY-NC-ND 2.0)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°196

## THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2019 par

Mme MAURIS-DEMOURIOUX Audrey

Née le 6 mars 1994  
A Lyon

\*\*\*\*\*

### **PHARMACO-TOXICOLOGIE VÉTÉRINAIRE : ÉLABORATION DE FICHES PRATIQUES À L'USAGE DES PHARMACIENS D'OFFICINE**

\*\*\*\*\*

#### **JURY**

Mme HAMDY-DEGOBERT Ghania, Maître de Conférences  
M. FOUILLET Bruno, Maître de Conférences, Docteur en Pharmacie  
M. QUEFFELEC Stéphane, Docteur vétérinaire  
M. MAILLET Jacky, Docteur en Pharmacie

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (Pr)  
Madame Sarah PERIE-FREY (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)  
  
Madame Delphine HOEGY (AHU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU - enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)  
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr) Madame Kiao Ling LIU (MCU) Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
  - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU - PH)
  - Monsieur Michel TOD (PU – PH)
  - Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
  - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
  - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
  - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
  - Monsieur Olivier CATALA (Pr - enseignant contractuel temps partiel)
  - Madame Anne INIGO PILLET (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**
  - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
  - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
  - Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
  - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
  - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
  - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
  - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
  - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
  - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)
  - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
  - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
  - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
  - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
  - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
  - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
  - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
  - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)
  - Madame Camille LOURS (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)  
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

## INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU- enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

## REMERCIEMENTS

À **Mme Degobert Ghania**, présidente et directrice de ma thèse. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accompagnée pendant la rédaction de cette thèse malgré votre planning chargé. Vos conseils m'ont été très précieux lors de la préparation de ce travail.

À **M. Queffelec Stéphane**, Docteur vétérinaire président du CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires) et membre de mon jury. Merci de l'aide que vous m'avez apportée dans cette thèse en me fournissant des données de toxicovigilance. Ces données m'ont été d'une grande aide pour cibler les thématiques à aborder dans mes fiches.

À **M. Fouillet Bruno**, Maître de Conférence. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre présence en tant que toxicologue valorise mon travail. Votre point de vue me sera précieux.

À **M. Maillet Jacky**, Docteur en Pharmacie. Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury et pour le temps que vous me faites l'honneur de consacrer à mon travail.

À **l'équipe de la pharmacie de Saint-Bonnet**, passée et présente, Mme De Vita, Mr Gilles, Tess, Olivia, Sylvain, Anne-Sophie, Ellina, Monique, Geneviève, Gloria, Seb, Emilie, Delphine et Sabrina, pour m'avoir si bien accueillie parmi vous. Grâce à chacun d'entre vous, votre soutien, votre dynamisme et vos conseils, j'ai énormément appris sur le métier de pharmacien pendant ces quatre années. Un grand merci à vous tous. Je tiens à remercier particulièrement Mme De Vita, pour m'avoir permis d'intégrer cette pharmacie et d'avoir

été par la suite un maître de stage à l'écoute et disponible. Merci à toi Sylvain, pour la relecture de mes fiches et tous tes conseils.

**À mes copines de fac, Camélia, Eloïse, Fanny et Solène**, pour tous les bons moments passés ensemble ces six dernières années. Nos sorties étaient une véritable bouffée d'air. Merci Eloïse de m'avoir supportée, moi et mon stress quasi permanent. Tu m'as appris à prendre du recul et à relativiser. Merci Solène de m'avoir aidée si souvent, tu es un véritable puit de science, j'admire ta culture hors du commun mais surtout ton ouverture d'esprit, toujours prête pour les aventures que je te propose. Je me souviendrai longtemps de nos sorties à Paris.

**À mes parents, à mon frère**, pour leur amour et leur soutien permanent. Merci maman d'avoir lu et corrigé ma thèse un certain nombre de fois. Merci de toujours croire en moi et de me pousser vers l'avant.

**À Cécile et Pierre**, merci pour toutes vos remarques sur ma thèse et surtout merci de vous occuper si bien de mon frère et ma sœur.

Et enfin, la meilleure pour la fin, merci à **Pauline, ma sœur jumelle**. Tu n'as pas eu une année facile et pourtant tu étais toujours là pour me rassurer, me détendre et me faire rire. Je ne te le dis sans doute pas assez, je t'aime, tu es la meilleure sœur au monde.

## TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	7
Liste des abréviations .....	14
Liste des tableaux .....	15
Liste des figures .....	16
Introduction.....	18
Partie 1 : Pharmacovigilance et toxicovigilance vétérinaire en France .....	20
1.1    Le domaine vétérinaire en pharmacie.....	20
1.1.1    Généralités.....	20
1.1.2    Où trouver des informations concernant le domaine vétérinaire .....	22
1.1.2.1    Presse spécialisée .....	22
1.1.2.2    Livres .....	22
1.1.2.3    Internet.....	24
1.1.2.4    Laboratoires pharmaceutiques .....	25
1.2    Pharmacovigilance vétérinaire .....	26
1.2.1    Présentation du système de pharmacovigilance vétérinaire en France.....	26
1.2.2    Comment réaliser une déclaration de pharmacovigilance vétérinaire.....	28
1.2.3    Etat des lieux de la pharmacovigilance vétérinaire en France en 2018.....	29
1.3    Toxicovigilance – centres antipoison CNITV et CAPAE-Ouest .....	30
1.3.1    Les centres antipoison vétérinaires en France .....	30
1.3.2    Bilan du CNITV sur l’année 2018 .....	30
1.4    Données de toxicovigilance issues de l’étranger : Etats-Unis .....	34
Partie 2 : Description de différents toxiques incriminés chez les animaux de compagnie. 36	
2.1    Denrées alimentaires .....	36

2.1.1	<i>Allium</i> .....	36
2.1.2	Avocat .....	38
2.1.3	Méthylxanthines.....	39
2.1.4	Noix de macadamia .....	42
2.1.5	Raisin.....	43
2.1.6	Xylitol .....	44
2.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	47
2.2.1	Généralités.....	47
2.2.2	Caractéristiques chimiques .....	47
2.2.3	Exemples de spécialités (non exhaustif) :.....	48
2.2.4	Mécanisme d'action .....	49
2.2.4.1	Description du mécanisme de la réaction inflammatoire .....	50
2.2.4.2	Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	51
2.2.5	Doses recommandées .....	52
2.2.6	Doses toxiques.....	52
2.2.7	Mécanismes toxiques .....	52
2.2.7.1	Toxicité gastrique .....	52
2.2.7.2	Toxicité rénale .....	53
2.2.7.3	Toxicité hématologique.....	54
2.2.7.4	Particularité du chat.....	54
2.2.8	Signes d'intoxication.....	55
2.2.9	L'essentiel à retenir pour la pharmacie :.....	55
2.3	Antiparasitaires externes.....	56
2.3.1	Qu'entend-t-on par parasites externes ? .....	56
2.3.1.1	Aoutats .....	56
2.3.1.2	Gale .....	57

2.3.1.3	Puces .....	58
2.3.1.4	Phlébotomes .....	59
2.3.1.5	Poux.....	59
2.3.1.6	Tiques .....	60
2.3.2	Circonstances d'intoxications.....	62
2.3.3	Présentation des différentes formes galéniques disponibles à l'officine .....	63
2.3.4	Sécuriser la délivrance des antiparasitaires en pharmacie : démarche à suivre au comptoir .....	64
2.3.4.1	1 <sup>ère</sup> étape : Interroger le propriétaire de l'animal. ....	64
2.3.4.2	2 <sup>ème</sup> étape : Donner les conseils associés .....	66
2.3.5	Fipronil.....	67
2.3.5.1	Généralités .....	67
2.3.5.2	Caractéristiques chimiques .....	67
2.3.5.3	Exemples de spécialités (non exhaustif) : .....	67
2.3.5.4	Mécanisme de l'action anti parasitaire :.....	68
2.3.5.5	Doses recommandées .....	69
2.3.5.6	Doses toxiques .....	69
2.3.5.7	Mécanismes toxiques.....	69
2.3.5.8	Signes d'intoxication .....	69
2.3.5.9	L'essentiel à retenir pour la pharmacie : .....	70
2.3.6	Macrolides / lactones macrocycliques .....	70
2.3.6.1	Généralités .....	70
2.3.6.2	Caractéristiques chimiques .....	71
2.3.6.3	Exemples de spécialités (non exhaustif) : .....	71
2.3.6.4	Mécanisme de l'action anti parasitaire :.....	72
2.3.6.5	Doses recommandées .....	73

2.3.6.6	Doses toxiques .....	73
2.3.6.7	Mécanismes toxiques.....	73
2.3.6.8	Signes d'intoxication .....	74
2.3.6.9	L'essentiel à retenir pour la pharmacie : .....	74
2.3.7	Pyréthrinoïdes .....	75
2.3.7.1	Généralités .....	75
2.3.7.2	Caractéristiques chimiques .....	75
2.3.7.3	Exemples de spécialités (non exhaustif) .....	76
2.3.7.4	Mécanisme de l'action anti parasitaire :.....	77
2.3.7.5	Doses toxiques .....	77
2.3.7.6	Mécanismes toxiques.....	77
2.3.7.7	Signes d'intoxication .....	78
2.3.7.8	L'essentiel à retenir pour la pharmacie : .....	79
2.4	Huiles essentielles.....	80
2.4.1	Introduction aux huiles essentielles .....	80
2.4.2	Utilisation des huiles essentielles en médecine vétérinaire .....	81
2.4.3	Toxicité des huiles essentielles vis à vis des animaux de compagnie .....	83
2.4.4	Doses toxiques.....	84
2.4.5	Exemples de spécialités vétérinaires à base d'huiles essentielles .....	84
2.5	Lopéramide .....	86
2.5.1	Généralités.....	86
2.5.2	Caractéristiques chimiques .....	86
2.5.3	Exemples de spécialités .....	86
2.5.4	Doses recommandées .....	87
2.5.5	Doses toxiques.....	87
2.5.6	Mécanismes toxiques .....	87

2.5.7	Signes d'intoxication.....	89
2.5.8	L'essentiel à retenir pour la pharmacie :.....	89
2.6	Paracétamol.....	91
2.6.1	Généralités.....	91
2.6.2	Caractéristiques chimiques .....	91
2.6.3	Exemples de spécialités (non exhaustif) :.....	92
2.6.4	Doses recommandées .....	92
2.6.5	Doses toxiques.....	92
2.6.6	Mécanismes toxiques .....	93
2.6.6.1	Métabolisation du paracétamol aux posologies recommandées.....	93
2.6.6.2	Métabolisation du paracétamol en cas de surdosage .....	94
2.6.6.3	Toxicité hématologique.....	94
2.6.7	Signes d'intoxication.....	95
2.6.8	L'essentiel à retenir pour la pharmacie :.....	96
Partie 3 : Livret de toxicologie vétérinaire .....		97
Conclusions.....		129
Bibliographie.....		131
Annexe : 1 : Fiche de déclaration d'un évènement indésirable chez l'animal.....		139

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**ANMV** : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

**APE** : Antiparasitaires externes

**ATP** : Adénosine triphosphate

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique

**CNITV** : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

**COX** : Cyclooxygénase

**CPVL** : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon

**DL50** : Dose létale 50

**DMV** : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale

**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

**NAPQI** : N-acétyl-p-benzoquinone-imine

**P-gp** : Glycoprotéine P

**RCP** : Résumés des Caractéristiques du Produit

**SNC** : Système nerveux central

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Affinité de quelques AINS pour les cyclooxygénases(45,46).....	51
Tableau 2 : Spectre d'action des antiparasitaires (non exhaustif)(56,61) : .....	65
Tableau 3: Liste des spécialités à base de macrolides (non exhaustif)(72).....	72
Tableau 4: Liste des spécialités à base de pyréthrinoïdes (non exhaustif)(72).....	76
Tableau 5: Exemples de spécialités vétérinaires à base d'huiles essentielles des laboratoires Clément-Thékan® et Biocanina®(88,89).....	85

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des animaux dans les foyers français en 2016 selon l'enquête FACCO/KANTAR-TNS réalisée auprès de 14 000 foyers(3).....	20
Figure 2: Revue PharmaVet n°235-236 septembre/octobre 2018 .....	22
Figure 3: Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale, édité par le Point Vétérinaire, édition 2018.....	22
Figure 4 : "Conseil vétérinaire à l'officine pour les animaux de compagnie " écrit par Florence Desachy et publié aux éditions Pro-officina - Les Editions Le Moniteur des pharmacies. 4ème édition.....	23
Figure 5 : <a href="http://med-vet.fr/">http://med-vet.fr/</a> .....	24
Figure 6 : <a href="http://www.ircp.anmv.anses.fr/">http://www.ircp.anmv.anses.fr/</a> .....	24
Figure 7: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> .....	25
Figure 8: Répartition des types de déclarations rapportées à l'Anses-ANMV en 2018(13)	27
Figure 9: Répartition des appels reçus au CNITV en 2018 en fonction des espèces concernées.....	31
Figure 10: Les 20 toxiques les plus retrouvés dans les intoxications canines en 2018 selon les données du CNITV.....	32
Figure 11: Les 20 toxiques les plus retrouvés dans les intoxications félines en 2018 selon les données du CNITV .....	33
Figure 12: Les 10 catégories de toxiques les plus incriminées dans les appels reçus à l'APCC en 2018(15).....	34
Figure 13: Photographie d'un chien de race Akita(23).....	37
Figure 14: Photographie d'un chien de race Shiba(24) .....	37
Figure 15: Structure chimique de la caféine et de la théobromine(29).....	39
Figure 16: Structure chimique du xylitol(37).....	44
Figure 17: Structure chimique du méloxicam, de l'ibuprofène et de l'acide acétylsalicylique(28) .....	47
Figure 18: Schéma simplifié du processus inflammatoire. Les AINS inhibent les cyclooxygénases, diminuant ainsi l'inflammation.....	50
Figure 19: Recommandations en cas de pique par une tique (63).....	61

Figure 20: Structure du Fipronil (64) .....	67
Figure 21: Structure de la milbémycine(70) .....	71
Figure 22: Structure du lopéramide(29).....	86
Figure 23: Rôle de la glycoprotéine P au niveau de la BHE(93).....	88
Figure 24: Structure chimique du paracétamol(98) .....	91
Figure 25: Voies de métabolisation du paracétamol(100,102,103).....	93

## INTRODUCTION

Les animaux de compagnie font désormais partie de la vie d'un bon nombre de français. Si les détenteurs d'animaux se tournent généralement vers un vétérinaire pour toute question relative à leur animal, il est parfois possible que le pharmacien se retrouve interrogé à ce sujet. Or, le cursus pharmaceutique est largement centré sur le médicament humain. D'où une possible méconnaissance de certains aspects du domaine vétérinaire.

Que ce soit à l'intérieur des maisons ou bien dans l'environnement, de multiples toxiques sont susceptibles d'être ingérés par nos animaux menant à des intoxications potentiellement graves. Ces intoxications peuvent être le fait d'une mauvaise connaissance de ces dangers par le grand public. Il peut par exemple s'agir d'un propriétaire qui, afin de faire plaisir à son animal, lui donne du chocolat ou du raisin, qui sont pourtant des aliments très toxiques pour lui.

Une étude concernant les connaissances du grand public vis-à-vis des toxiques pour les animaux de compagnie a été menée en 2018 aux Etats-Unis(1). Un échantillon de 825 participants a été soumis à un questionnaire de 25 items. Chaque item représentait un potentiel toxique. Après avoir choisi un animal (chien ou chat), il s'agissait pour eux de quantifier leur niveau de préoccupation en cas d'ingestion par un animal avec une note allant de 1 (pas de préoccupation : pas d'urgence médicale) à 5 (préoccupation extrême : il s'agit d'une urgence sérieuse). Les auteurs ont considéré qu'un niveau de préoccupation de 3.5 ou plus était approprié pour les toxiques. Il s'est avéré qu'en moyenne les participants avaient pu identifier correctement seulement 52% des toxiques avec un niveau d'inquiétude satisfaisant. Une étude similaire a été conduite par les mêmes auteurs chez 704 pharmaciens basés en Caroline du nord(2). Seulement 60% des toxiques pour animaux avait été identifiés avec un niveau de préoccupation adéquat.

Ceci montre que des dangers pour nos animaux de compagnie, pourtant déjà bien connus dans la littérature scientifique, ne sont pas correctement identifiés par les propriétaires ou par les pharmaciens. Ce sont ces lacunes qui ont motivé la réalisation de

cette thèse. Le principal objectif de ce travail est de fournir des informations essentielles sur des toxiques présents dans les maisons pour nos animaux de compagnie. La forme choisie pour le rendu de cette thèse a été celle de fiches qui, dans un souci de clarté et de praticité, doivent être synthétiques, et contenir les informations de base sur les intoxications vétérinaires.

La première partie de cette thèse traitera de généralités sur les intoxications animales. Les systèmes de pharmacovigilances et de toxicovigilances vétérinaires français y seront brièvement décrits. Diverses sources d'informations seront également présentées pour aider l'équipe officinale dans sa recherche d'informations. Dans le but de cibler les toxiques d'intérêts qui seront détaillés par la suite, des données sur les intoxications en France et aux Etats-Unis seront également abordées.

La deuxième partie de cette thèse abordera dans le détail un ensemble de toxiques pour les animaux de compagnie en commençant par des aliments consommés en alimentation humaine. Puis seront abordés les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antiparasitaires externes, des huiles essentielles, le lopéramide et le paracétamol. Pour chacun de ces toxiques seront détaillés le mécanisme toxique, les signes d'intoxications et dans la mesure du possible au vu des données disponibles, les doses recommandées et les doses toxiques.

Enfin, la dernière partie de cette thèse regroupera les fiches synthétiques, destinées à être un outil pratique au comptoir pour les pharmaciens confrontés à ces problématiques.

## PARTIE 1 : PHARMACOVIGILANCE ET TOXICOVIGILANCE VETERINAIRE EN FRANCE

Dans cette partie, nous aborderons dans un premier temps la place de la pharmacie dans le domaine vétérinaire. Puis nous ferons un panorama de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance en France.

### 1.1 LE DOMAINE VETERINAIRE EN PHARMACIE

#### 1.1.1 Généralités

La moitié des foyers français héberge un animal. Selon les chiffres de l'enquête FACCO/KANTAR-TNS datée de 2016(3), il y aurait dans les foyers en France 32.7 millions de poissons, 13.5 millions de chats, 7.3 millions de chiens, 5.8 millions d'oiseaux et 3.4 millions de petits mammifères (lapins, hamster etc.). Ils sont généralement considérés comme des membres à part entière de la famille. Et la grande affection qui les lie avec leur maître pousse ces derniers à tout faire pour préserver leur santé. Il existe aujourd'hui des assurances pour les animaux, fonctionnant sur le même modèle que les mutuelles complémentaires humaines(4,5).

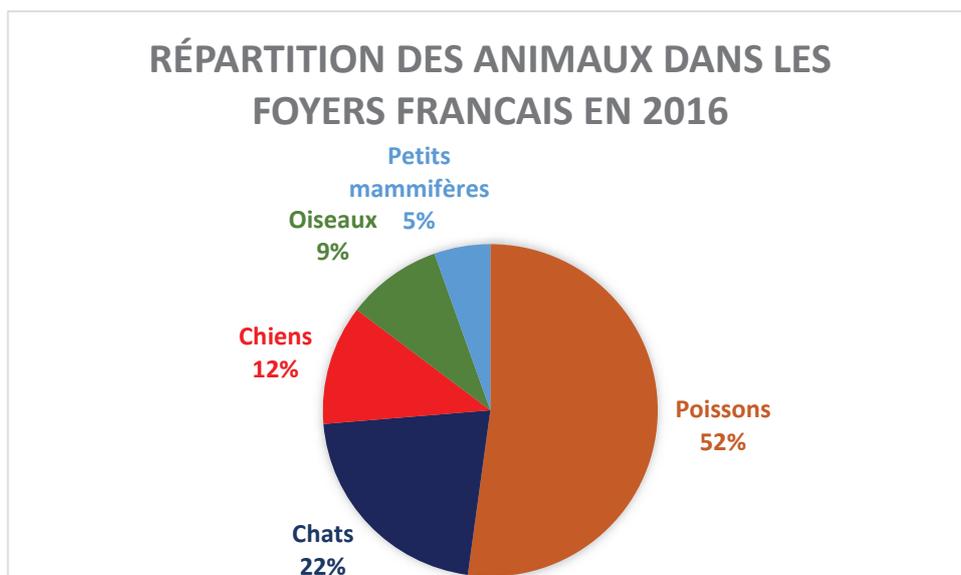


Figure 1: Répartition des animaux dans les foyers français en 2016 selon l'enquête FACCO/KANTAR-TNS réalisée auprès de 14 000 foyers(3)

Les pharmaciens ont un rôle à jouer puisque ces détenteurs d'animaux peuvent se présenter à la pharmacie. Deux cas peuvent survenir : soit un propriétaire d'animal se présente pour une demande spontanée, comme l'achat d'un antiparasitaire externe, soit il se présente avec une ordonnance provenant d'un vétérinaire.

Concernant la démarche générale d'une délivrance avec ordonnance, elle est extrêmement similaire à celle pour un médicament humain. L'Ordre des pharmaciens met à disposition des fiches pratiques, disponibles sur son site internet(6). Ces fiches apportent toutes les informations nécessaires pour une bonne délivrance avec notamment les règles générales de dispensation des médicaments vétérinaires et les particularités liées à la dispensation de médicaments à usage humain pour des animaux. Car en effet si, dans l'idéal, le médicament prescrit possède une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'animal en question et la pathologie à traiter, ce n'est malheureusement pas toujours le cas. Le principe de la cascade peut alors s'appliquer. Ainsi, s'il n'existe pas de médicament vétérinaire avec une AMM pour l'animal traité ou pour l'indication souhaitée, le vétérinaire peut prescrire un médicament vétérinaire ayant une AMM pour une autre espèce animale ou une autre indication. En dernier ressort, il peut prescrire un médicament à usage humain. Ce principe de la cascade existe pour pallier le manque de disponibilités des spécialités vétérinaires.

Parfois un propriétaire d'animal peut se présenter à la pharmacie sans ordonnance pour une question concernant son animal. Celle-ci concerne souvent des ectoparasites (puces, tiques). Dans d'autres cas, la question peut concerner l'utilisation de produits humains, comme du paracétamol, d'huiles essentielles etc. Le cœur du métier de pharmacien est le médicament à usage humain. C'est ce qui a constitué l'essentiel de ses années d'études et c'est ce qui constitue l'essentiel de ses délivrances et conseils au comptoir. C'est pourquoi l'équipe officinale peut être mal à l'aise lorsqu'il s'agit de questions ayant trait au domaine vétérinaire. Il est donc important de savoir où trouver l'information en cas de besoin. Plusieurs sources d'informations sont disponibles. Certaines seront présentées ci-dessous mais il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

## 1.1.2 Où trouver des informations concernant le domaine vétérinaire

### 1.1.2.1 Presse spécialisée



Figure 2: Revue PharmaVet n°235-236 septembre/octobre 2018

Il existe pour commencer une presse vétérinaire. Nous pouvons citer **PharmaVet**, un bimestriel d'environ une trentaine de pages à destination des officinaux. Il traite de l'actualité des médicaments vétérinaires avec notamment des points sur les nouveaux produits mis sur le marché. Cette revue contient également des fiches de formation très pratiques pour mieux appréhender certaines gammes de produits ou certaines pathologies. A noter que l'abonnement donne également accès au DMV (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale) en ligne.

### 1.1.2.2 Livres



Figure 3: Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale, édité par le Point Vétérinaire, édition 2018

Le **DMV** (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale) est l'équivalent du Vidal pour les médicaments vétérinaires. Il est édité tous les ans par le Point Vétérinaire. Avec plus de 2 600 monographies, c'est un ouvrage très complet qui permet d'avoir accès facilement à toutes les informations sur un médicament vétérinaire donné mais également sur certains produits d'hygiène, aliments complémentaires etc. La version en ligne, consultable via certains abonnements (notamment celui de la revue PharmaVet), peut se révéler être un outil de travail très pratique au comptoir puisqu'elle permet un accès rapide aux posologies et interactions médicamenteuses.



Figure 4 : "Conseil vétérinaire à l'officine pour les animaux de compagnie " écrit par Florence Desachy et publié aux éditions Pro-officina - Les Editions Le Moniteur des pharmacies. 4ème édition.

Un deuxième livre qu'il est intéressant de posséder à la pharmacie est celui écrit par Florence Desachy aux éditions Pro-officina - Les Editions Le Moniteur des pharmacies : « **Conseil vétérinaire à l'officine pour les animaux de compagnie** ». Organisé par grands thèmes (« les antiparasitaires externes », « les soins auriculaires » etc.), il permet une rapide synthèse des pathologies et un panorama des produits disponibles à l'officine. Son utilisation diffère de celui du DMV. Si le DMV est surtout un outil de comptoir, ce livre est quant à lui plutôt un outil de formation. Il est également intéressant pour les pharmacies prévoyant de mettre en place un rayon vétérinaire.

### 1.1.2.3 Internet

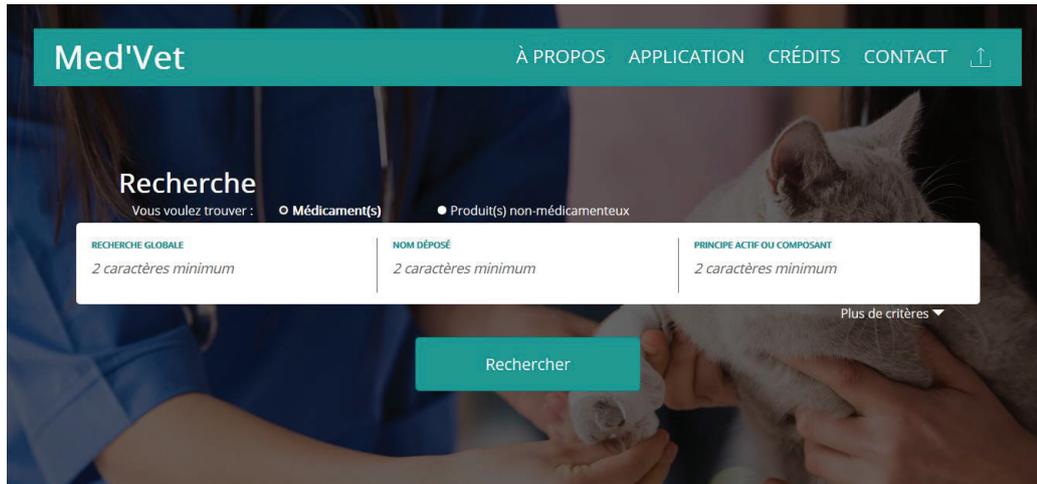


Figure 5 : <http://med-vet.fr/>

La base de données **Med'vet** est mise à jour par les laboratoires eux-mêmes et contient plus de 2500 produits référencés. A priori, cette base serait plus « biaisée » que le DMV puisque ce dernier serait rédigé par une équipe « dédiée et indépendante »(7). Mais le grand atout de Med'Vet est sa gratuité et son accessibilité très simple, ne nécessitant pas l'ouverture d'un compte. Son accès au comptoir est donc très facile.



Figure 6 : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>

Il existe un **Index des médicaments vétérinaires autorisés en France**, géré par l'ANSES. Il donne accès aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des produits possédant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Une particularité de cette base de données

est que pour certains produits, les RCP sont rédigés en anglais. Ceci pourrait être un frein à son utilisation au sein de l'équipe officinale.

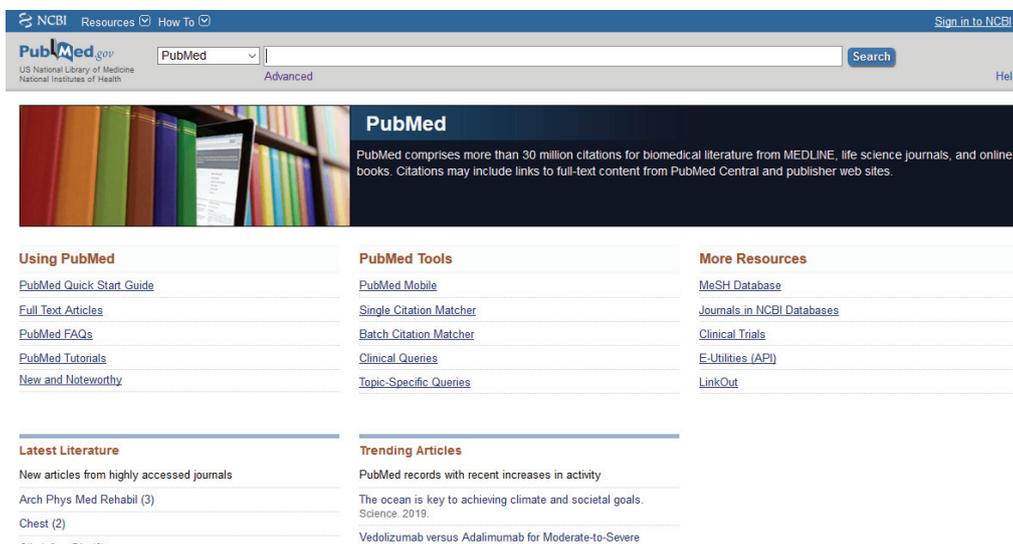


Figure 7: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

**PubMed** est un site américain fonctionnant comme un moteur de recherche, et qui donne accès à des publications scientifiques. Il ne s'agit pas d'un outil de comptoir, dans le sens où l'accès à l'information n'est pas immédiat : toute recherche nécessite du temps. Mais ce site est très pratique pour avoir des informations actualisées, issues des dernières études réalisées. A noter que PubMed permet d'avoir un résumé mais que l'accès à un article complet est généralement payant.

#### 1.1.2.4 Laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires fournissent généralement des petits livrets informatifs aux pharmacies. Ces livrets sont souvent synthétiques et apportent des informations de base sur les conditions d'utilisation de leurs produits ainsi que sur les animaux en général. Il ne faut surtout pas hésiter à les consulter car ils contiennent généralement les informations essentielles à connaître pour délivrer leurs produits en toute sécurité. Ces mêmes laboratoires possèdent également des sites internet qui, en plus de présenter leurs produits, offrent des fiches conseils.

Nous pouvons citer par exemple :

- Biocanina : <http://www.biocanina.com/>
- Clément-Thékan : <https://clement-thekan.fr/>

## **1.2 PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE**

### **1.2.1 Présentation du système de pharmacovigilance vétérinaire en France**

En France, le médicament vétérinaire appartient actuellement au domaine de compétence de l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire), qui appartient elle-même à l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). L'ANMV a de nombreuses missions. L'une d'entre elle consiste à évaluer les demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires. Après obtention de cette AMM, l'agence a également une mission de surveillance des risques d'effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance vétérinaire(8).

La pharmacovigilance vétérinaire a pour but de détecter des effets indésirables graves et/ou fréquents, qu'ils soient déjà connus ou non. Cette surveillance permet notamment l'ajout de précautions d'emploi dans les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) ou la diffusion de recommandations pour le bon usage des médicaments. Dans les cas les plus graves, elle peut mener également à la décision de l'arrêt de commercialisation. Cela a par exemple été le cas en 2012 lorsque certains colliers antiparasitaires à base de dimpylate, propoxur ou tétrachlorvinphos se sont vu retirer leur autorisation de mise sur le marché(9). Une étude de réévaluation menée par l'ANMV avait démontré l'existence d'un rapport bénéfices/risques défavorable et ce, notamment vis-à-vis des jeunes enfants en contact avec le chien traité.

La pharmacovigilance vétérinaire repose sur les déclarations spontanées, dont plus de 90% sont réalisées par les vétérinaires(10). Ces déclarations sont essentielles pour la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché. En effet, les tests cliniques réalisés au préalable sont effectués sur de faibles échantillons et pendant une durée limitée

dans le temps. De plus, toutes les espèces animales ne sont pas testées. Ces limites font qu'il n'est pas toujours possible de détecter tous les effets indésirables d'un médicament avant sa mise sur le marché. C'est pourquoi la déclaration des effets indésirables est primordiale, et ce, par tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens. Ce devoir de déclaration est inscrit dans le Code de la santé publique (CSP) dans l'article R5121-161 (11): « Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article [R. 5121-150](#) ». Tout manquement à ce devoir de signalement peut conduire à des amendes(12).

En 2018, 4750 cas de pharmacovigilances ont été enregistrés à l'ANMV(13).

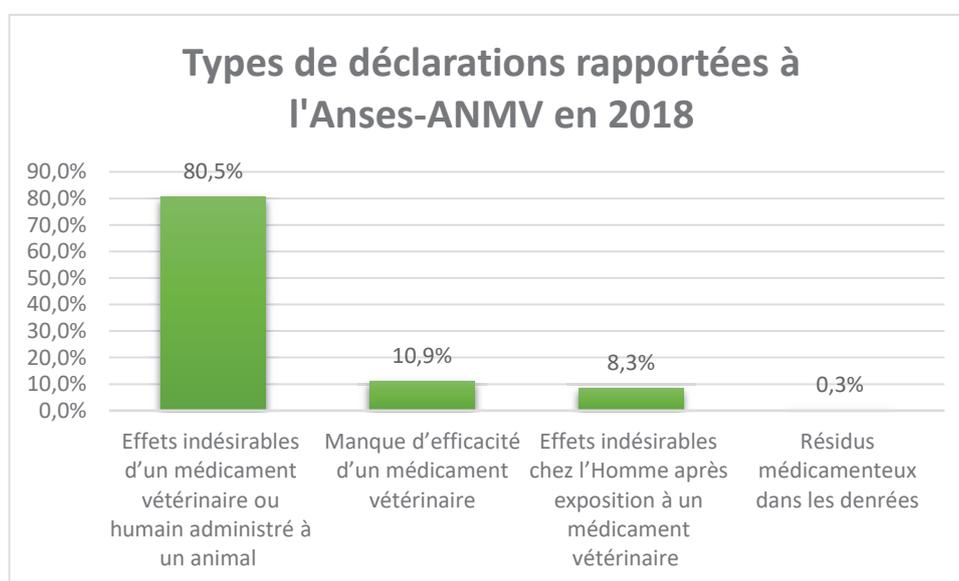


Figure 8: Répartition des types de déclarations rapportées à l'Anses-ANMV en 2018(13)

Ces déclarations concernaient principalement :

- Les effets indésirables d'un médicament vétérinaire ou humain administré à un animal : 3822 déclarations
- Les suspicions de manque d'efficacité d'un médicament vétérinaire : 519 déclarations
- Les effets indésirables chez l'Homme après exposition à un médicament vétérinaire : 395 déclarations

Les déclarations concernaient également dans une moindre mesure les problèmes liés aux résidus médicamenteux dans les denrées : seulement 14 déclarations.

### **1.2.2 Comment réaliser une déclaration de pharmacovigilance vétérinaire**

Pour tout effet indésirable sur l'animal suite à la prise d'un médicament, la déclaration doit se faire auprès de l'ANMV ou du CPVL (Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon). Tous les signalements sont ensuite traités puis centralisés au niveau de l'ANMV.

La déclaration est possible par différentes voies(10) :

- Depuis 2010, il est possible de réaliser des déclarations en ligne sur le site internet de l'ANMV: <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>
- Il est également possible de télécharger une feuille de déclaration (cf Annexe 1), disponible sur le site internet de l'ANMV. Cette feuille peut ensuite être envoyée au CPVL par mail, fax ou lettre.
- Le dernier moyen possible pour déclarer un effet indésirable est par appel téléphonique directement auprès du CPVL.

Coordonnées du CPVL Centre de Pharmacovigilance vétérinaire de Lyon :  
VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon  
1 avenue Bourgelat  
69280 Marcy-l'Étoile  
Téléphone : 04 78 87 10 40  
Fax : 04 78 87 45 85  
Courriel : [cpvl@vetagro-sup.fr](mailto:cpvl@vetagro-sup.fr)

Si l'effet indésirable concerne un humain qui a été exposé à un médicament vétérinaire, la déclaration doit se faire sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>).

### 1.2.3 Etat des lieux de la pharmacovigilance vétérinaire en France en 2018

L'ANMV publie chaque année un rapport de surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM, accessible facilement en ligne. En 2018, comme nous l'avons déjà vu, 3822 déclarations concernaient l'apparition d'un (ou plusieurs) effet(s) indésirable(s) chez l'animal après exposition à un médicament vétérinaire. La grande majorité des déclarations, plus de 80%, concernait le chat et le chien(13).

Chez le chien la première classe thérapeutique en termes de nombre de déclaration était celle des vaccins avec 944 déclarations soit 34% du nombre total de déclarations concernant le chien. Venaient ensuite les antiparasitaires externes avec 21% des déclarations, les médicaments du système nerveux et les anesthésiques avec 8% des déclarations, les antibiotiques avec 5% des déclarations et les antiparasitaires internes avec 5% des déclarations. Ces cinq classes regroupaient à elles seules 74% des déclarations chez le chien.

Chez le chat le plus grand nombre de déclarations concernait les antiparasitaires externes avec 30 % du nombre total de déclarations le concernant. La deuxième classe thérapeutique en termes de fréquence était celle des vaccins avec 17% des déclarations puis les antiparasitaires internes et externes avec 15% des déclarations, le système nerveux et les anesthésiques avec 9 % des déclarations et les antiparasitaires internes avec 6% des déclarations.

A l'officine, nous sommes particulièrement concernés par la vente des antiparasitaires, qu'ils soient externes et/ou internes, puisqu'ils sont pour certains disponibles sans ordonnances. Le rôle de conseils est donc primordial pour minimiser le risque d'effets indésirables.

### **1.3 TOXICOVIGILANCE – CENTRES ANTIPOISON CNITV ET CAPAE-OUEST**

#### **1.3.1 Les centres antipoison vétérinaires en France**

Nous allons maintenant aborder les centres antipoison vétérinaires en France. Il en existe deux actuellement : le CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires), situé au niveau de l'école vétérinaire de Lyon, et CAPAE-Ouest (Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest) situé dans l'école vétérinaire de Nantes. Ils répondent tous deux à toute sollicitation faite par des professionnels de la santé ou des particuliers 7 jours sur 7, 24h sur 24(14,15).

Voici un récapitulatif de leurs coordonnées respectives :

#### **CAPAE-Ouest**

Téléphone : 02 40 68 77 40

Déclaration en ligne : <https://www.centre-antipoison-animal.com/empoisonnement.html>

#### **CNITV**

Téléphone : 04-78-87-10-40

Fax : 04-78-87-45-85

Mail : [cnitv@vetagro-sup.fr](mailto:cnitv@vetagro-sup.fr)

#### **1.3.2 Bilan du CNITV sur l'année 2018**

En 2018, 17 990 dossiers ont été enregistrés dans la base de données du CNITV. Parmi eux, 12 969 appels concernaient un (ou plusieurs) chien(s) et 3 948 concernaient un (ou plusieurs) chat(s). A elles deux, ces seules espèces comptabilisent donc 94 % des appels reçus sur l'année.

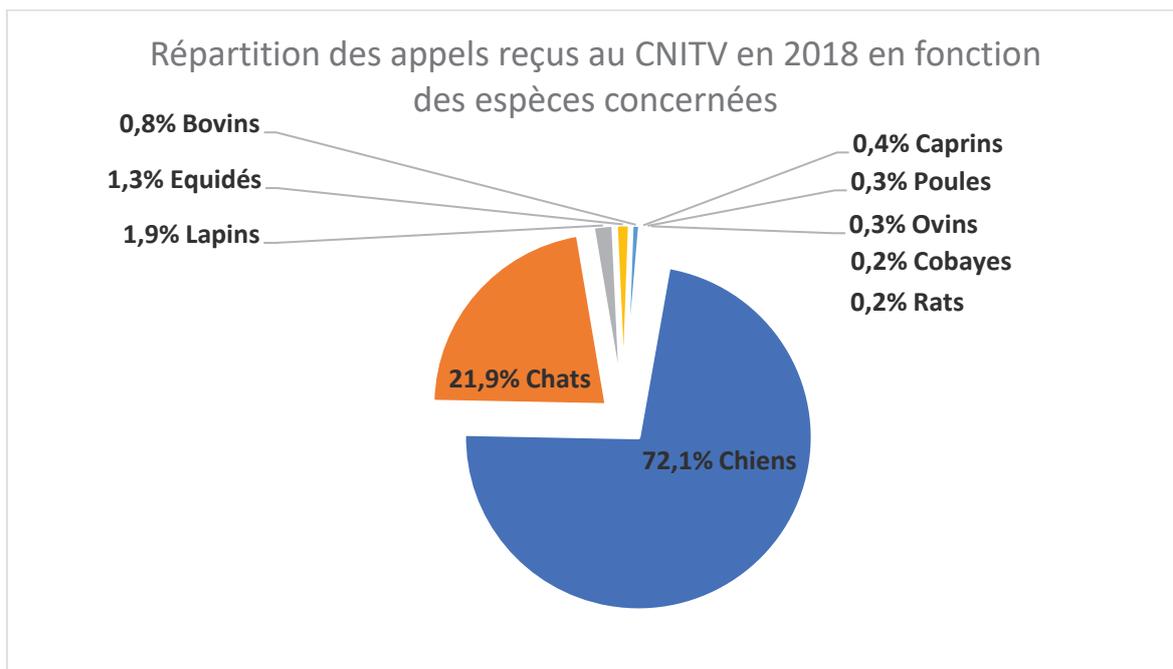


Figure 9: Répartition des appels reçus au CNITV en 2018 en fonction des espèces concernées

Parmi les intoxications retrouvées, certaines sont accidentelles. Elles résultent de l'ingestion par l'animal de plantes, de produits chimiques, de médicaments etc. qui « traînent » sur son chemin. Même si toutes les situations ne sont pas évitables, une bonne gestion du rangement de la maison et de son environnement peut réduire les risques d'intoxications.

## Les 20 toxiques les plus retrouvés dans les intoxications canines en 2018 selon les données du CNITV

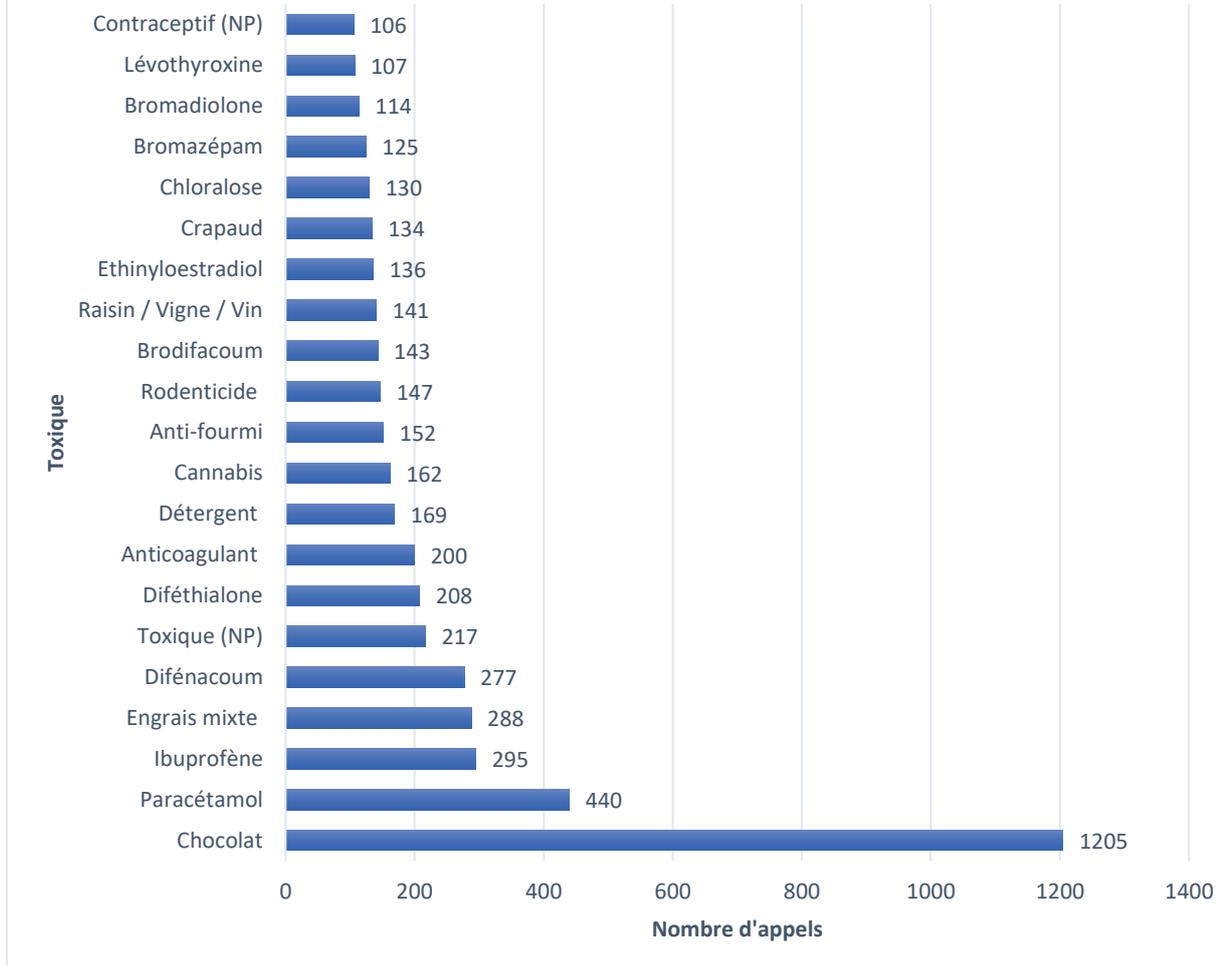


Figure 10: Les 20 toxiques les plus retrouvés dans les intoxications canines en 2018 selon les données du CNITV

## Les 20 toxiques les plus retrouvés dans les intoxications félines en 2018 selon les données du CNITV

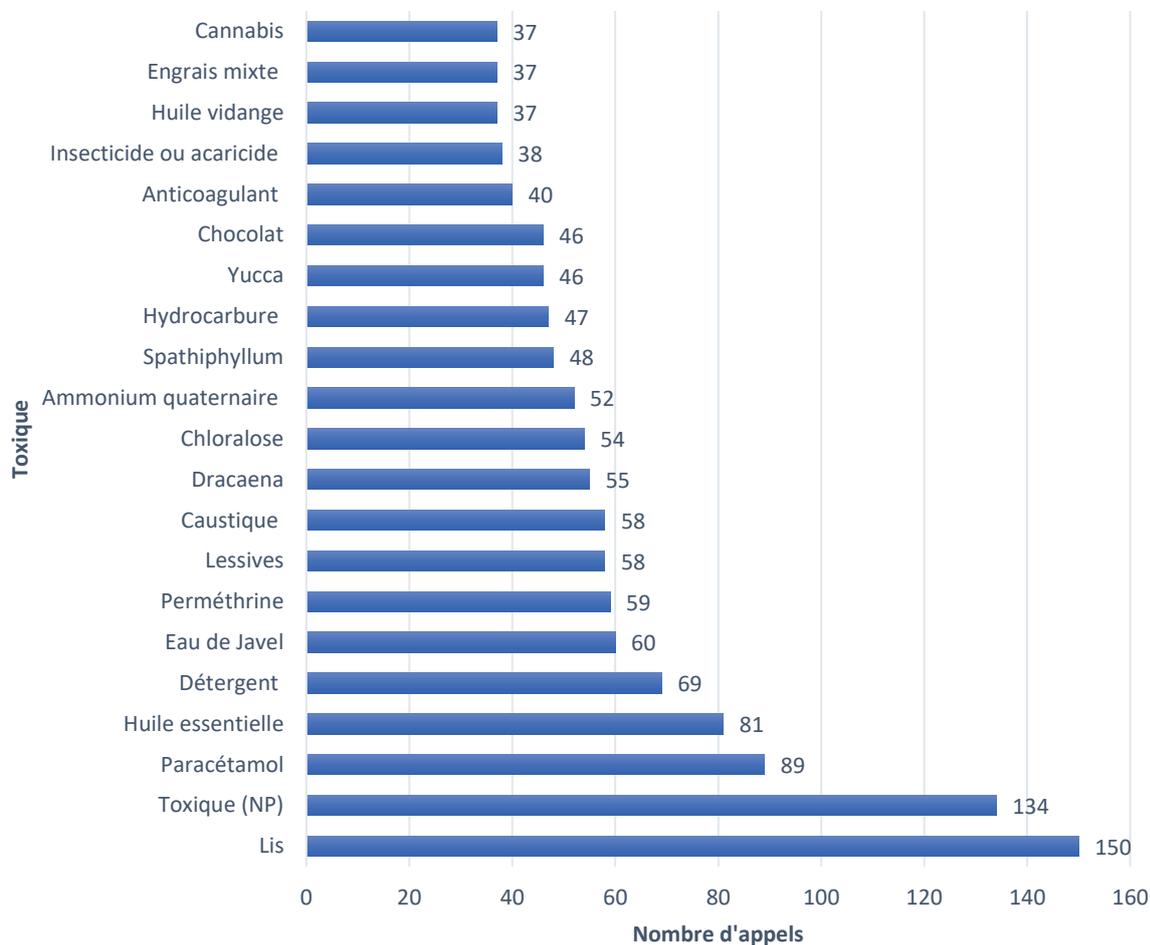


Figure 11: Les 20 toxiques les plus retrouvés dans les intoxications félines en 2018 selon les données du CNITV

Certaines intoxications résultent quant à elles d'une ingestion d'aliments ou de médicaments donnés sciemment par les propriétaires d'animaux. Ainsi, sur l'année 2018, 3.1% des intoxications rapportées au CNITV faisaient suite à une ingestion volontaire par les propriétaires. Or, rappelons que la physiologie des animaux est différente de celle de l'être humain. Un médicament ou un aliment très bien toléré chez l'être humain peut s'avérer toxique chez l'animal. L'information auprès des détenteurs d'animaux est donc primordiale car ces intoxications peuvent résulter d'une ignorance des propriétaires d'animaux.

A ce niveau, nous pouvons remarquer qu'une grande majorité des cas étudiés au CPVL et au CNITV concernait les chiens et les chats. C'est pourquoi il semble tout indiqué de centrer les fiches de toxicologie sur ces deux espèces en particulier.

#### 1.4 DONNEES DE TOXICOVIGILANCE ISSUES DE L'ETRANGER : ETATS-UNIS

L'APCC (Animal Poison Control Center) répond à toute question concernant l'intoxication d'un animal aux Etats-Unis et au Canada. Ce service est disponible 24h sur 24 par téléphone tout au long de l'année. En 2018, 213 773 appels ont été reçus à l'APCC(16) contre 199 000 en 2017(17).

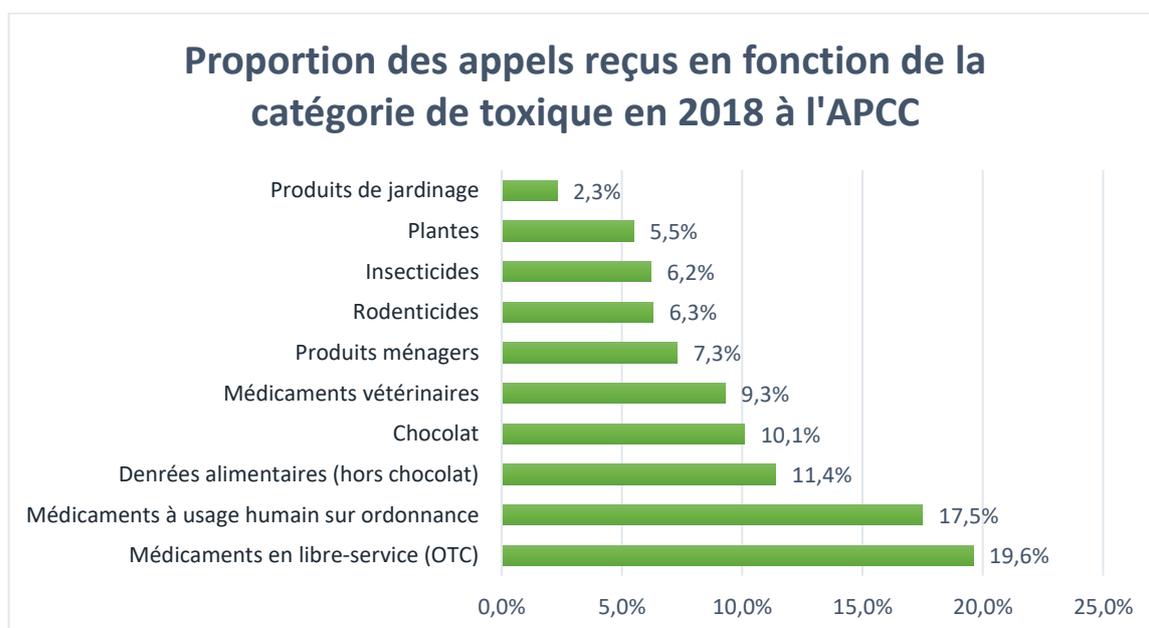


Figure 12: Les 10 catégories de toxiques les plus incriminées dans les appels reçus à l'APCC en 2018(15)

Les médicaments OTC (Over The Counter) étaient les toxiques les plus incriminés en 2018 avec 19.6% des appels, alors qu'ils n'étaient qu'en deuxième position en 2017 avec 17.4% des appels(17). Il s'agit de médicaments et compléments alimentaires ne nécessitant pas d'ordonnance et donc disponibles en vente libre. Nous pouvons citer le paracétamol, l'ibuprofène, et les médicaments pour le rhume entre autres. Cette catégorie inclut également certains médicaments délivrables uniquement sur ordonnance en France mais disponibles en vente libre aux Etats-Unis comme le naproxène.

Les médicaments à usage humain sur ordonnance descendent d'une place et se retrouvent en deuxième position en 2018 avec 17.5% des appels. Il s'agit principalement de traitements chroniques (antihypertenseurs, antidépresseurs etc.) qui sont accidentellement ingérés par l'animal.

Les denrées alimentaires représentaient quant à elles la troisième classe de toxiques les plus incriminées. Ces appels concernaient par exemple les oignons, le raisin, les noix de macadamia, l'avocat, l'alcool ou le xylitol. A noter que le chocolat n'était pas inclus dans cette catégorie car il représentait, à lui seul, une seule catégorie, quatrième en termes de fréquence d'appels. Pour l'APCC, le chocolat a donc concerné près de 60 appels par jour(16).

Les produits ménagers regroupent un large groupe de produits : liquides vaisselles, produits nettoyants pour les sols ou les sanitaires, lessives, adoucissants, peinture etc.

Ces données de toxicovigilance concluent cette première partie. Il a été choisi d'aborder dans la suite de cette thèse principalement des médicaments, d'usage humain ou non, à risque d'intoxication chez les animaux. En effet, il semblait judicieux de s'attarder sur ce type de substances, potentiellement toxiques, présentes dans les pharmacies. Une information claire à ce sujet pourra éviter des erreurs de délivrance. Une partie concernant les intoxications alimentaires a néanmoins été ajoutée au vu du nombre de cas d'intoxication et de leur caractère évitable.

## **PARTIE 2 : DESCRIPTION DE DIFFERENTS TOXIQUES INCRIMINES CHEZ LES ANIMAUX DE COMPAGNIE**

Dans cette partie, nous détaillerons la toxicologie d'un certain nombre de toxiques, dangereux pour nos animaux de compagnie. Nous commencerons par aborder la toxicité de certains aliments régulièrement consommés par les humains. Puis, dans un deuxième temps, nous aborderons la toxicité de certains antiparasitaires et de certains médicaments couramment utilisés en médecine humaine comme le paracétamol ou l'aspirine. Ces informations seront synthétisées dans des fiches pratiques disponibles dans la troisième partie de cette thèse.

### **2.1 DENREES ALIMENTAIRES**

#### **2.1.1 *Allium***

Le genre *Allium* recouvre des plantes qui sont, pour la plupart, aromatiques et bulbeuses. Nous pouvons citer les oignons (*Allium cepa*), l'ail (*Allium sativum*), la ciboulette (*Allium schoenoprasum*) ou encore les poireaux (*Allium porrum*)(18). Ces plantes sont très utilisées en cuisine en tant que condiments. Elles présentent néanmoins un risque de toxicité non négligeable chez le chien et le chat. La dose toxique, pour laquelle des premiers effets hématologiques peuvent apparaître, est de 5g/kg chez le chat et de 15 à 30g/kg chez le chien(18,19). La toxicité est constante à partir d'une quantité d'oignon ingérée équivalente à 0,5% du poids de l'animal(19).

La nocivité de ce genre végétal s'explique par la présence de dérivés soufrés(19–21), comme le sodium n-propylthiosulfate, le sodium trans-1-propenylthiosulfate ou encore le sodium cis-1-propenylthiosulfate. Ces composés, au fort pouvoir oxydant, vont s'attaquer aux hématies. Ils vont provoquer une méthémoglobinémie, c'est-à-dire une oxydation du fer de l'hème et donc une moindre capacité à transporter l'oxygène(22), ainsi qu'une dénaturation et une précipitation de l'hémoglobine, formant ainsi des corps de Heinz(18–20). Ces altérations et déformations des érythrocytes ont pour conséquence une hémolyse intravasculaire. On appelle ce phénomène une anémie hémolytique à corps de Heinz. Il est

important de souligner que les composés toxiques contenus dans les plantes du genre *Allium* persistent y compris après cuisson(18,19).

Il existe une susceptibilité de certaines races de chiens asiatiques (les Akita, les Shiba, les Jindo), liée à une particularité de leur patrimoine génétique. Chez ces derniers, il existe une forte concentration en glutathion réduit et en potassium au niveau des érythrocytes(18,19). Le glutathion est connu comme étant un composant clé dans la défense de l'organisme contre les éléments oxydants. Or, dans le cas particulier d'ingestion de sodium n-propylthiosulfate, un dérivé soufré issu de l'oignon, il a été démontré que la présence de glutathion réduit en forte quantité avait plutôt tendance à accroître les dégâts oxydatifs(21). Ainsi, lorsque la concentration en glutathion réduit dans les cellules était 5 fois supérieure à la valeur normale, la production d'ions superoxydes était 4,1 fois plus importante. Les ions superoxydes sont des espèces oxygénées réactives à l'origine de dégâts oxydatifs, et notamment de la formation de méthémoglobine et de corps de Heinz. Les espèces canines citées plus haut sont donc particulièrement à risque d'anémie hémolytique.



Figure 13: Photographie d'un chien de race Akita(23)



Figure 14: Photographie d'un chien de race Shiba(24)

Les premiers signes d'intoxication observés sont des signes digestifs tels que des vomissements, des douleurs abdominales, du ptyalisme ou encore une perte d'appétit. Quelques jours plus tard pourront apparaître des symptômes signant l'atteinte

hématologique : pâleur des muqueuses, faiblesse générale, tachypnée, tachycardie et/ou hémoglobinurie(18,19).

### 2.1.2 Avocat

Nous allons désormais aborder un arbre originaire du Mexique, l'avocatier (*Persea americana*)(25), et plus précisément son fruit, l'avocat, qui est consommé à travers le monde sous des formes très diverses : en salade, en condiment, en jus etc. Ce fruit, ainsi que ses feuilles, peuvent se révéler toxiques chez beaucoup d'animaux y compris le chien(26), le chat, le lapin, les poissons et les oiseaux(20).

Le mécanisme toxique de l'avocat n'est pas encore totalement élucidé. Un composé dérivé des acides gras, la persine, a été isolée de l'avocat et fait l'objet de nombreuses recherches en cancérologie(19). Ses potentiels effets bénéfiques pour les patientes atteintes de cancer du sein sont à l'étude(27). Mais, cette molécule pourrait aussi être à l'origine de la toxicité de l'avocat envers beaucoup d'espèces animales. Ce que l'on sait à l'heure actuelle, c'est que chez ces espèces, l'avocat provoque une nécrose de certains tissus, notamment du tissu mammaire et du tissu myocardique(25), ainsi que des épanchements pleuraux et abdominaux(19). L'animal peut à terme décéder d'une défaillance cardiorespiratoire.

Sur le plan clinique, l'animal présentera dans les premières 24 heures des signes digestifs, comme des nausées, des vomissements, des diarrhées et/ou un ptyalisme. Le comportement général de l'animal est inhabituel : il pourra présenter une certaine léthargie et une faiblesse musculaire. La possible accumulation de liquide au niveau des poumons se traduira par une dyspnée, de la toux voire une détresse respiratoire. Des troubles du rythme cardiaque, une tachycardie pourront également être observés(19,20,25).

Faute de données, l'avocat ne doit pas être donné aux animaux, quelle que soit leur espèce. A noter que les oiseaux, particulièrement la famille des Psittacidés (Perruches, Perroquets) seraient spécialement sensibles à la toxicité de l'avocat(19,20).

### 2.1.3 Méthylxanthines

Les méthylxanthines sont des alcaloïdes issus de diverses plantes. Il s'agit de la théobromine, de la caféine et de la théophylline(18,28). Pour la suite nous nous concentrerons uniquement sur les deux premières, qui sont responsables d'intoxications chez les animaux domestiques.

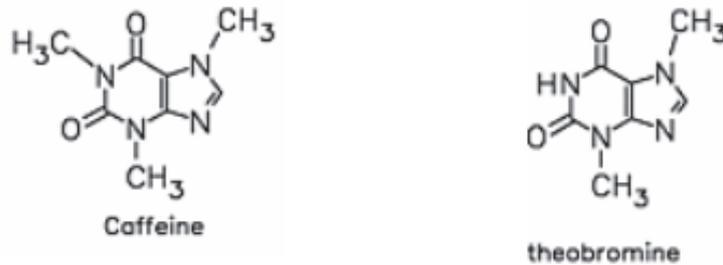


Figure 15: Structure chimique de la caféine et de la théobromine(29)

La théobromine, appelée aussi la 3,7-diméthylxanthine, est retrouvée principalement dans les graines de cacaoyer (*Theobroma cacao*)(18,19). C'est donc cette molécule qui représente un réel danger en cas d'ingestion de chocolat par un animal. La caféine, la 1,3,7-triméthylxanthine, est retrouvée dans les fruits de *Coffea arabica* et les feuilles de *Camellia sinensis* utilisés respectivement dans l'élaboration du café et du thé(18,19). Elle est aussi présente en association avec d'autres molécules dans certains médicaments à usage humain. Nous pouvons citer par exemple le Guronsan<sup>®</sup>, utilisé pour traiter les asthénies fonctionnelles, la Lamaline<sup>®</sup> ou le Claradol<sup>®</sup>, qui sont deux médicaments à visée antalgique, et Mercalm<sup>®</sup> qui est un médicament contre le mal des transports. Les intoxications chez les animaux domestiques étant plutôt dues à l'ingestion de chocolat plutôt que de thé ou de café, nous nous focaliserons donc sur cet aliment par la suite.

La biodisponibilité des méthylxanthines est très bonne puisqu'elle atteint presque les 100%(20). Les méthylxanthines sont ensuite métabolisées par le foie puis éliminées en majorité dans les urines, bien qu'il existe un cycle entérohépatique(19). Le chien est particulièrement à risque d'intoxication car le métabolisme des méthylxanthines serait chez lui très ralenti(28). La détoxification de ces molécules est donc très lente. Ceci explique pourquoi une exposition à des doses répétées, même minimales, peut conduire à des

situations dangereuses par un effet cumulatif. La demi-vie de la théobromine et de la caféine chez le chien sont respectivement de 17,5h et de 4,5h(19).

Les doses toxiques du chocolat chez le chien sont très variables. Elles dépendent du type et de la quantité de chocolat ingéré ainsi que du poids de l'animal. Il existerait également une susceptibilité génétique chez certains chiens. Des chiens se sont en effet révélés porteurs d'une mutation au niveau du gène codant pour le cytochrome 1A2. Sur ce gène, la substitution d'un nucléotide en position 1117 (1117C>T) est à l'origine de l'apparition prématurée d'un codon stop menant, après transcription, à la formation d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Ceci serait à l'origine d'une métabolisation encore plus lente des méthylxanthines(18,30–32). A l'origine, cette mutation a été détectée chez une race particulière : les beagles(32,33). Cependant, à l'heure actuelle, il semblerait que toutes les races de chiens puissent potentiellement être touchées par cette mutation(31).

Le chocolat contient principalement de la théobromine, même si des traces de caféine peuvent être retrouvées(18,19,30). Notons que tous les types de chocolats (noir, au lait ou blanc) ne contiennent pas la même concentration de théobromine(28,30) : le chocolat à cuisiner est celui qui en contient le plus avec une concentration moyenne comprise entre 13 et 20 mg par gramme de chocolat. Vient ensuite le chocolat noir avec une teneur comprise entre 4,6 et 6,5 mg par gramme de chocolat. Le chocolat au lait contient, quant à lui, de 1,5 à 2,1 mg de théobromine par gramme de chocolat. Pour finir, le chocolat blanc ne contenant quasiment pas de théobromine, le risque d'intoxication est donc minime. Ces teneurs en théobromine restent des moyennes. Tous les chocolats noirs et les chocolats au lait n'ont pas la même concentration en cacao. L'important à retenir est que plus celle-ci est élevée plus la concentration en théobromine sera haute et plus le risque toxique sera grand.

Chez le chien des signes d'intoxications modérés apparaissent généralement à partir de 20mg/kg de théobromine ingérée(18–20,28). A titre d'exemple, pour un chien pesant 10 kg, cela reviendrait à ingérer environ 10 g de chocolat à cuisiner ou 40 g de chocolat noir ou bien 100g de chocolat au lait (soit une tablette entière). La toxicité cardiaque se déclare habituellement pour des doses supérieures à 40 mg/kg. A partir de 60 mg/kg, les signes neurologiques peuvent être très sévères avec notamment des

convulsions. Le risque létal existe généralement pour des doses supérieures à 300mg/kg(28). Mais rappelons que chez le chien, l'élimination de la théobromine est lente. Ainsi, l'ingestion à intervalles courts de doses même très faibles peut mener à une toxicité importante du fait d'une accumulation de théobromine dans le sang.

Pour comprendre les signes d'intoxication, il est intéressant de se pencher sur l'influence des méthylxanthines sur le fonctionnement cellulaire.

Pour commencer les méthylxanthines permettent une augmentation du taux intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) via l'inhibition d'une phosphodiesterase(18–20). Cette dernière est normalement responsable de la dégradation de l'AMPc en AMP. L'AMPc est un messager cellulaire important. Il permet notamment l'activation de certaines protéines kinases qui elles-mêmes permettent un relâchement des fibres musculaires lisses(34). L'AMPc possède également un rôle métabolique. L'augmentation de sa concentration conduit à une stimulation de la glycolyse et une inhibition de la glycolyse aboutissant à une augmentation de la production d'adénosine triphosphate (ATP)(20,34). Les méthylxanthines sont également des antagonistes des récepteurs cellulaires à l'adénosine(18–20). Ils pourront ainsi perturber le système nerveux central et le rythme cardiaque entre autres.

Les méthylxanthines agissent sur le système orthosympathique en favorisant la libération de catécholamines dans le sang comme l'adrénaline et la noradrénaline(18–20). Ces dernières ont notamment un effet inotrope et chronotrope positifs, c'est-à-dire qu'elles augmentent la contractilité du cœur et la fréquence cardiaque.

Enfin, les méthylxanthines ont un effet sur le taux intracellulaire de calcium. En effet, elles favorisent l'entrée du calcium dans les cellules et sa libération depuis le réticulum sarcoplasmique(18–20). Cette forte concentration en calcium a des répercussions sur les fibres musculaires. Les fibres musculaires striées, retrouvées notamment au niveau du myocarde, voient leur contractilité renforcée. A l'inverse, au niveau des fibres musculaires lisses, présentes par exemple au niveau des bronches, c'est un relâchement qui est observé(18,20).

Ces différents effets des méthylxanthines permettent en partie de déduire les signes d'intoxication qui pourront être observés(18–20,28). Les premiers signes d'intoxication se déclarent dans les heures suivant l'ingestion (2 à 6 heures en moyenne). Ce sont des signes digestifs : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ptyalisme et polydipsie. Ces troubles sont également dus à la présence de lipides et de sucres dans la plupart des tablettes de chocolat. Ces signes peuvent être accompagnés :

- De signes neurologiques tels un état d'agitation intense, de nervosité et/ou la présence de tremblements voir de convulsions pouvant déboucher sur un coma.
- De signes cardiovasculaires comme des troubles du rythme cardiaque, de l'hypertension
- De signes respiratoires comme une tachypnée
- De signes urinaires comme de l'incontinence
- D'hyperthermie

Pour conclure, du fait d'un risque de toxicité important, le chien ne doit pas consommer de chocolat. Les autres espèces carnivores domestiques sont aussi à risque, même si peu d'informations sont aujourd'hui disponibles sur les raisons précises de leur sensibilité. Un facteur important est le poids de ces animaux : plus celui-ci est faible, plus le rapport de la quantité de théobromine ingérée par rapport au poids est important. Même si les données scientifiques sont incomplètes, le chocolat doit donc également être interdit chez ces espèces.

#### **2.1.4 Noix de macadamia**

Les noix de macadamia se consomment crues, grillées ou encore caramélisées et sont souvent utilisées dans des cookies et autres pâtisseries. Elles sont parfois retrouvées lors des apéritifs, sous forme de snacks à grignoter. Elles sont issues de deux espèces d'arbre : le *Macadamia tetraphylla* et le *Macadamia integrifolia*(18–20).

Des cas d'intoxication de chiens ont été rapportés(35). Le toxique incriminé ainsi que le mécanisme sont inconnus. Il semblerait néanmoins que la toxicité soit liée à un effet sur les fibres musculaires et nerveuses. Sur le plan clinique, les chiens intoxiqués présentent des signes généralement dans les 12 premières heures suivant l'ingestion(18,19). Il s'agit

d'effets au niveau digestif : vomissements et douleurs abdominales. Des effets sur le plan locomoteur peuvent également limiter les déplacements : une faiblesse musculaire (particulièrement au niveau des pattes), des tremblements, des œdèmes des membres inférieurs, une boiterie et/ou une rigidité. Enfin, le chien peut présenter une hyperthermie et une tachycardie.

A noter que l'évolution est favorable avec une résolution en 24-48 heures(18,19,35). Aucun décès n'a été rapporté jusqu'à présent.

### **2.1.5 Raisin**

La nocivité du raisin (*Vitis vinifera*) vis-à-vis des chiens est encore aujourd'hui peu connue des propriétaires. Le raisin est pourtant responsable chez eux d'une néphrotoxicité parfois létale(18–20). Le mécanisme exact de cette toxicité est encore inexpliqué. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de composé toxique identifié. De plus, il existe une grande variabilité de tolérance entre les chiens pour une même dose ingérée. Certains vont être complètement asymptomatiques malgré l'ingestion d'une forte quantité de raisin quand d'autres vont décéder après l'ingestion de seulement quelques grains(18). Cette variabilité ne s'explique pas par la race du chien. Elle ne s'explique pas non plus par la dose ingérée puisque la toxicité ne semble pas, à l'heure actuelle, être dose dépendante.

Il existe néanmoins dans la littérature certaines données issues des cas d'intoxication rapportés. Ainsi la dose létale moyenne serait de 10 à 50 g/kg(19). La toxicité rénale apparaîtrait en moyenne à 32g/kg. Les premiers signes d'intoxication apparaîtraient quant à eux à des doses de 11 à 30g/kg(20). Mais là encore toute ingestion de raisin doit être prise au sérieux puisque la toxicité est difficilement prévisible. La trop grande variabilité individuelle ne permet pas de prédire les signes qui se développeront chez le chien intoxiqué.

Les signes d'intoxication apparaissent dans les premières 24 heures avec quasiment systématiquement des vomissements(18–20). Les autres signes incluent des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées, une anorexie et une léthargie. La toxicité rénale se traduit chez le chien par une oligurie, c'est-à-dire une diminution importante du volume

d'urine émis, voire par une anurie (une absence d'émission d'urine) ainsi qu'une polydipsie, une sensation de soif exacerbée.

Pour conclure, afin d'éviter tout risque d'intoxication, le chien ne doit pas consommer de raisin sous quelque forme que ce soit, y compris séchée.

### 2.1.6 Xylitol

Du fait d'un développement des régimes sans sucre, le saccharose qu'on appelle le « sucre » dans le langage courant, est de plus en plus remplacé par des édulcorants. Ces derniers ont l'avantage d'avoir un apport calorique et un index glycémique réduit, pour un pouvoir sucrant qui est parfois le même. Même si aujourd'hui les études(36) sur leur utilisation au long terme n'écartent pas tout risque pour la santé, ces édulcorants se retrouvent désormais dans beaucoup de produits étiquetés « sans sucre ».

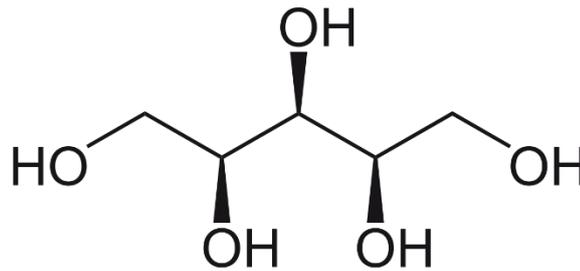


Figure 16: Structure chimique du xylitol(37)

Le xylitol (E967)(38) est un polyol à 5 carbones(18,39,40), issu notamment de l'écorce du bouleau. Il possède le même pouvoir sucrant que le saccharose mais son apport calorique n'est que de 2,4g/kg quand celui du saccharose est de 4g/kg(39). Un autre élément important dans le domaine de la santé est son index glycémique. L'index glycémique d'un aliment est le reflet de son effet sur la glycémie après ingestion : plus un aliment a un index glycémique élevé plus il augmente le taux de glucose dans le sang. L'index glycémique 100 correspond généralement au glucose. Le saccharose, qu'on appelle communément le « sucre », a un index glycémique de 65 contre seulement 13 pour le xylitol(41).

Ces avantages du xylitol expliquent pourquoi il est retrouvé dans de nombreux produits, comme des chewing-gums sans sucre, des bonbons, des friandises ou encore diverses

pâtisseries. Cet édulcorant est également retrouvé dans des produits destinés à l'hygiène bucco-dentaire. Son action anti-cariogène et sa bonne palatabilité, en fait un élément souvent incorporé dans des dentifrices ou des bains de bouche(18,39,40).

Le xylitol est très bien toléré chez la plupart des mammifères. Une étude chez le chat a même démontré l'absence d'effets toxiques après son ingestion par voie orale(42). Il existe cependant une exception parmi les mammifères : il s'agit du chien. Le xylitol peut causer chez ce dernier une hypoglycémie sévère ainsi qu'une hépatotoxicité(19,38–40). L'hypoglycémie chez le chien se déclare parfois à des doses très faibles comme 0.03g/kg(18,43). Elle est due à un pic insulinémique survenant environ 40 minutes après ingestion(40), ce pic pouvant être jusqu'à six fois plus important que si le xylitol avait été remplacé par du glucose(39). Cette sécrétion anormale d'insuline serait causée par des métabolites du xylitol qui interféreraient avec la voie des pentoses phosphates(40). Ceci, ainsi qu'une stimulation directe des cellules bêta du pancréas sécrétant normalement l'insuline(39,40), aurait pour conséquence un déséquilibre des voies de régulation de l'insulinosécrétion.

Une insuffisance hépatique peut, quant à elle, survenir à des doses aussi minimales que 0.5g/kg(18,40). L'hypothèse actuellement étudiée est que le xylitol entraîne une déplétion en adénosine triphosphate (ATP) au niveau des hépatocytes causant une nécrose hépatique(18,39,40). Une production d'espèces oxygénées réactives attaquant les hépatocytes représente également une autre piste pour expliquer cette toxicité(18,39). La perte d'hépatocytes peut être à l'origine secondairement de troubles de la coagulation par perte des facteurs de la coagulation qui sont normalement synthétisés au niveau du foie(40).

Sur le plan clinique, l'hypoglycémie se traduira très rapidement, dans les 30 minutes post-ingestion, par une léthargie, une faiblesse générale, des vomissements, des convulsions voire un coma pouvant mener au décès de l'animal(18,19,40). Selon l'APCC (Animal Poison Control Center), les signes d'hypoglycémie sont modérés pour des doses allant jusqu'à 100mg/kg. Mais une surveillance de l'animal est tout de même nécessaire dès l'ingestion de 50mg/kg de xylitol par un chien(39). Si les signes se déclarent généralement rapidement, ils sont parfois retardés, jusqu'à 12-48h après

l'ingestion(39,40). Ceci dépend notamment du type de produit ingéré : un produit ayant été mastiqué libérera rapidement du xylitol qui sera ainsi vite absorbé dans le tube digestif. A l'inverse, un aliment ayant été « gobé » présentera un délai de libération de xylitol à partir du produit plus long et donc un délai d'absorption au niveau digestif plus grand.

L'atteinte hépatique pourra apparaître dans l'heure voire dans les 72h suivant l'ingestion(39,40). Elle sera signée par une léthargie, des vomissements, un ictère et possiblement par des signes de coagulopathies : des ecchymoses, des pétéchies voir des hémorragies (intestinales en général)(18,40).

Le xylitol conclut cette première partie sur les aliments toxiques pour nos animaux de compagnie. Comme nous l'avons vu, certains fruits et légumes comestibles pour l'Homme sont donc interdits pour les chiens et/ou les chats. Les plantes n'ont pas été abordées mais elles représentent également un risque important d'intoxication, y compris les plantes ornementales retrouvées à l'intérieur des habitations comme les *Dieffenbachia*. Pour rappel, l'ingestion de lis représente la première cause d'appel au CNITV concernant un chat avec 158 appels en 2018.

Dans la suite de cette thèse, plusieurs toxicités médicamenteuses vont être détaillées, en commençant par une classe d'antidouleurs largement présente dans les pharmacies familiales.

## 2.2 ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

### 2.2.1 Généralités

Nous allons maintenant aborder une classe pharmacologique très répandue auprès du grand public : celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et agissent également sur l'agrégation plaquettaire. En médecine vétérinaire, les AINS sont généralement utilisés pour des troubles musculosquelettiques, articulaires (comme l'arthrose) ou bien en post-opératoire(44,45).

Historiquement, le premier représentant de cette classe fut découvert à partir de plantes, comme le saule. Il s'agissait de l'acide salicylique qui présentait néanmoins une très forte toxicité digestive. C'est pourquoi sa formule chimique fut retravaillée ce qui permit la synthèse en 1897 de l'acide acétylsalicylique qui sera commercialisé deux ans plus tard sous le nom d'Aspirine®(44,46). En comparaison, l'ibuprofène, largement utilisé aujourd'hui par les ménages français, ne fut découvert qu'en 1961(44). En médecine humaine, de nombreuses spécialités sont disponibles à l'officine, sous des formes galéniques diverses : comprimé, sirop, sachet à diluer dans de l'eau etc. Certaines sont d'ailleurs disponibles sans ordonnance comme l'ibuprofène. Des publicités sont régulièrement diffusées à la télévision. Cela participe à une banalisation de leur utilisation auprès du grand public. Les propriétaires peuvent être tentés d'administrer un comprimé d'ibuprofène issu de leur armoire à pharmacie familiale à leurs animaux. Or, comme nous le verrons, ceci peut être à l'origine d'une toxicité gastro-intestinale et/ou rénale sévère.

### 2.2.2 Caractéristiques chimiques

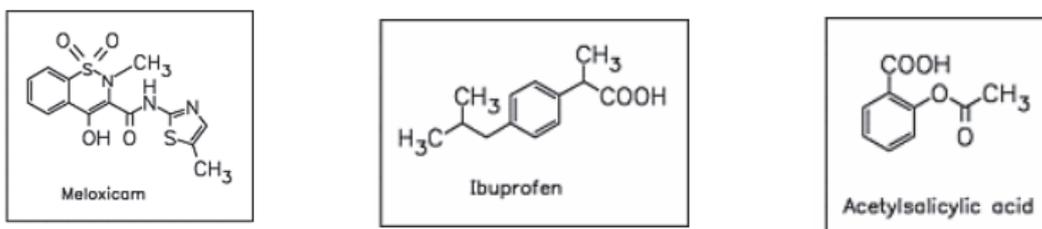


Figure 17: Structure chimique du méloxicam, de l'ibuprofène et de l'acide acétylsalicylique(28)

Les AINS sont des acides faibles(47), facilement et rapidement absorbés au niveau de l'estomac et du duodénum. Le pic plasmatique est atteint généralement en 2 à 4 heures(44). Ils ont pour la plupart une forte liaison protéique (96% pour l'ibuprofène par exemple), principalement à l'albumine, et ont par conséquent un faible volume de distribution(44,47).

Certains anti-inflammatoires subissent par la suite un cycle entéro-hépatique important responsable d'une toxicité gastro-intestinale accrue(45,47,48), particulièrement chez le chien. Ces AINS sont donc absorbés, arrivent au foie par la veine porte puis sont rejetés dans l'intestin via les sécrétions biliaires. Là, ils sont ensuite de nouveau absorbés puis vont au niveau du foie etc. Il s'agit par exemple de l'indométacine, de l'acide tolfénamique ou du cimicoxib. L'indométacine est d'ailleurs totalement contre-indiquée chez le chien car la survenue de ce cycle entéro-hépatique est à l'origine d'une trop forte toxicité digestive(45).

Pour finir, les AINS sont éliminés par voie rénale, et ce, d'autant plus rapidement que le pH urinaire est élevé. Or, les urines des carnivores domestiques sont plutôt acides(45). L'élimination des AINS se trouve donc ralentie. La demi-vie de l'ibuprofène chez le chien est de 2 à 6h. La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est de 7 à 8h chez le chien et de 38 à 45h chez le chat(25).

### **2.2.3 Exemples de spécialités (non exhaustif) :**

Il existe actuellement plusieurs spécialités vétérinaires approuvées pour les chiens et/ou les chats, délivrées sur ordonnance. Il s'agit :

- Du carprofène : CARPORAL<sup>®</sup>, CARPROX<sup>®</sup>
- Du méloxicam: ARTHRINERAL<sup>®</sup>, INFLACAM<sup>®</sup>, MELOXIDYL<sup>®</sup>, MELOXITABS<sup>®</sup>, MELOSUS<sup>®</sup>, MELOXORAL<sup>®</sup>, METACAM<sup>®</sup>,
- De l'acide tolfénamique : TOLFÉDINE<sup>®</sup>
- Du robénacoxib : ONSIOR<sup>®</sup>
- Du cimicoxib : CIMALGEX<sup>®</sup>
- Du firocoxib : PREVICOX<sup>®</sup>
- Du mavacoxib : TROCOXIL<sup>®</sup>

- Du phenylbutazone : DIFLAMIX® (en association au triamcinolone), ARTHRI-DOG® (en association à de la prednisolone)

En médecine humaine trois molécules peuvent être délivrées sans ordonnance :

- L'ibuprofène, retrouvé dans de nombreuses spécialités telles que NUROFEN®, ADVIL®, IBUPRADOLL® ou SPEDIFEN®. Un comprimé d'ibuprofène contient 200mg ou 400mg de substance active.
- L'acide acétylsalicylique, retrouvé notamment dans l'Aspirine du Rhône® et l'ASPRO® ou dans l'ASPEGIC® sous forme d'acétylsalicylate de DL-lysine. Ces spécialités sont généralement dosées à 500mg ou 1000mg d'acide acétylsalicylique. Il existe également des médicaments dans lesquels est associée de la vitamine C.
- Le kétoprofène. Concernant cette dernière molécule, de nombreuses spécialités nécessitent une ordonnance, excepté le TOPREC® dosé à 25mg.

Il existe par ailleurs de nombreuses molécules nécessitant une ordonnance mais qui « traînent » dans l'armoire à pharmacie familiale et qui peuvent donc être administrées par erreur à un animal. Les AINS à usage vétérinaire nécessitant une ordonnance, nous nous concentrerons par la suite sur les AINS en libre-service à l'officine : l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique.

#### **2.2.4 Mécanisme d'action**

L'action anti-inflammatoire des AINS est obtenue par diminution de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires. Les prostaglandines sont des médiateurs chimiques composés de vingt atomes de carbones. Elles ont de très courtes demi-vies (quelques minutes au maximum) et agissent localement, de manière autocrine, sur la cellule qui les a synthétisées, ou paracrine, sur des cellules voisines de celle qui les a synthétisées (44,46). Présentes dans pratiquement tous les tissus, elles participent au fonctionnement physiologique des organes mais ont également un rôle majeur dans l'inflammation.

### 2.2.4.1 Description du mécanisme de la réaction inflammatoire

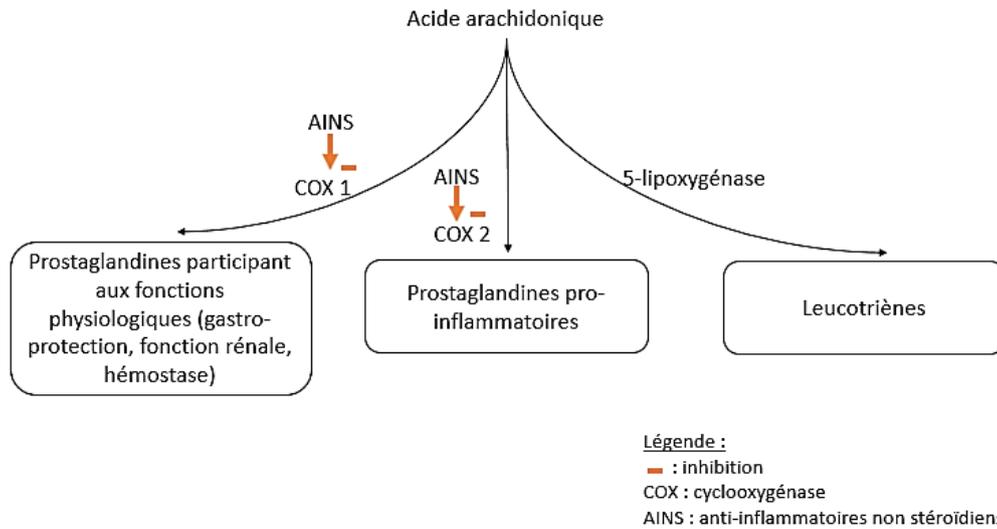


Figure 18: Schéma simplifié du processus inflammatoire. Les AINS inhibent les cyclooxygénases, diminuant ainsi l'inflammation.

Lors d'une réaction inflammatoire, l'acide arachidonique est formé grâce à l'activation de la phospholipase A2. Cet acide gras subit ensuite différentes transformations, catalysées par les cyclooxygénases (COX) et la 5-lipoxygénase(45).

Il existe deux isoformes de la cyclooxygénase : la COX 1 et la COX 2. La COX 1 est dite « constitutive » puisqu'elle est présente dans tous les tissus de manière physiologique(44–46). Elle permet la formation de prostaglandines essentielles au bon fonctionnement des organes. Ces prostaglandines participent à la protection de la muqueuse gastrique, via la sécrétion d'un mucus protecteur, et à la bonne perfusion rénale via le contrôle de la vasodilatation des artérioles afférentes rénales. Elles jouent également un rôle dans l'hémostasie via la sécrétion de thromboxane A2, composé capable de déclencher l'agrégation plaquettaire(44,46).

La COX 2 est dite « inductible »(44–46). Elle est principalement exprimée en cas d'inflammation, sous l'activation de composés pro-inflammatoires comme les cytokines. Elle permet la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires. Ces dernières sont essentielles dans la phase précoce vasculaire de l'inflammation. Elles permettent à la fois une augmentation de la perméabilité vasculaire et, par chimiotactisme, la migration de cellules circulantes comme les polynucléaires neutrophiles au niveau du site de

l'inflammation. Elles ont également un rôle dans la sensation de douleur puisqu'elles augmentent la sensibilité de certaines fibres nociceptives aux substances algogènes qui déclenchent le signal de douleur, comme l'histamine(45). Il faut noter que la COX 2 aurait également des fonctions physiologiques et que cette opposition entre la « bonne » COX 1 et la « mauvaise » COX 2 tend à être remise en cause(44,46).

#### 2.2.4.2 Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ont la capacité de bloquer la COX 1 et/ou la COX2. Ils se fixent sur le site catalytique de ces enzymes, empêchant l'acide arachidonique de s'y placer. En inhibant les COX, les AINS permettent une diminution des prostaglandines pro-inflammatoires(47,49).

L'affinité des AINS pour l'une ou l'autre des COX est dépendante de la molécule. Les « grosses » molécules auront tendance à cibler la COX 2 car cette dernière possède un canal hydrophobe plus large. L'inhibition est donc obtenue par encombrement stérique de ce canal. Les plus « petites » molécules ne parviennent pas à occuper tout le canal et bloquent donc préférentiellement la COX 1(45,46).

Tableau 1: Affinité de quelques AINS pour les cyclooxygénases(45,46)

Même affinité pour COX 1 et 2	Préférentiel COX 1	Préférentiel COX 2	Sélectif COX 2
AINS « classiques » : la majorité	Acide acétylsalicylique (il est même sélectif COX 1 à faible dose)  Kétoprofène	Acéclofénac Carprofène Nabumétone Méloxicam	Célécoxib Etoricoxib Firocoxib Parécoxib Robénacoxib

Selon certaines études, la sélectivité des COX dépendrait aussi de l'espèce. Ainsi le méloxicam serait par exemple sélectif COX 2 chez le chien mais pas chez le chat(47). Malgré ces différences au niveau des affinités pour les cyclooxygénases, en cas de surdosage, les deux voies sont touchées (COX 1 et 2)(47).

### **2.2.5 Doses recommandées**

Concernant l'acide acétylsalicylique, la posologie recommandée est de 10 à 20mg/kg deux fois par jour chez le chien. Chez le chat la posologie est de 10 à 20mg/kg tous les jours voir tous les deux jours si un simple effet antalgique est recherché(25,44). Pour les rongeurs, la posologie recommandée est de 240mg/kg/jour chez le hamster et la gerbille ; elle est de 86mg/kg toutes les 4 heures chez le cobaye. Pour finir, la posologie recommandée chez le lapin est de 50 à 100mg/kg une à deux fois par jour(50).

Concernant l'ibuprofène, la dose recommandée est de 5mg/kg par jour chez le chien(20,44) et de 2 à 7,5 mg/kg une à deux fois par jour pour le lapin(51).

### **2.2.6 Doses toxiques**

La toxicité gastrique de l'ibuprofène se déclare généralement pour des doses supérieures à 100mg/kg chez le chien et supérieures à 50mg/kg chez le chat(20,25). Quant à la toxicité rénale, elle se déclare à des doses plus élevées, généralement entre 175 et 300mg/kg pour le chien(25,44), et en présence de facteurs de risques comme une déshydratation. Des signes d'atteintes du système nerveux central peuvent apparaître pour des doses supérieures à 400mg/kg. Il s'agit de convulsions, d'ataxie, c'est-à-dire des troubles dans la coordination des mouvements, ou même de coma. Une dose supérieure à 600mg/kg est létale chez le chien(44).

Concernant l'aspirine, la limite de toxicité est de 50mg/kg par jour chez le chien et de 25mg/kg par jour chez le chat(20,25).

### **2.2.7 Mécanismes toxiques**

#### **2.2.7.1 Toxicité gastrique**

La principale toxicité des AINS est gastrique. Elle s'explique premièrement par le mécanisme d'action des AINS qui consiste en la diminution de la synthèse des prostaglandines. Or, certaines prostaglandines sont bénéfiques pour l'organisme. Comme nous l'avons vu, la COX 1 permet notamment de synthétiser des prostaglandines

permettant une gastro-protection. En cas d'utilisation d'un AINS, il est observé une diminution de la sécrétion du mucus riche en bicarbonates qui assure normalement une fonction de « barrière » naturelle(25,44,45,47). De plus, une augmentation secondaire de la sécrétion d'acide chlorhydrique est observée(45).

Les AINS causeraient également une hyper-motilité gastrique. Des contractions de l'estomac seraient à l'origine de perturbations dans la microcirculation de la muqueuse gastrique et rendraient cette même muqueuse plus fragile(52).

Rappelons que les AINS sont des acides faibles. Ils se présentent donc sous forme non ionisée dans l'estomac, dans lequel l'environnement est très acide, et diffusent facilement dans les cellules gastriques. A l'intérieur de ces dernières, le pH augmentant, les AINS passent sous forme ionisée et se retrouvent piégés(44,47). C'est cette forte concentration au niveau de la muqueuse gastrique qui explique aussi le caractère irritant des AINS pour l'estomac. La survenue d'un cycle entéro-hépatique accentue d'autant plus cette toxicité gastro-intestinale: la muqueuse est sujette à des expositions répétées aux molécules irritantes.

Auparavant, on pensait que cette toxicité digestive dépendait uniquement de l'inhibition de la COX 1. Cette théorie est aujourd'hui remise en cause. Il semblerait que cette toxicité gastrique nécessite non seulement l'inhibition de la COX 1 mais également de la COX 2. L'hypothèse est que la COX 2 serait sur-exprimée en présence d'un inhibiteur sélectif de COX 1 et « compenserait » la perte des prostaglandines gastro-protectrices. La toxicité gastrique ne surviendrait donc qu'en cas d'inhibition des deux COX(52).

A noter qu'il existerait une variabilité de sensibilité entre les races de chien. Ainsi une étude a montré que les bergers allemands seraient plus sensibles à l'ibuprofène que les autres races(53).

#### 2.2.7.2 Toxicité rénale

Il existe également un risque de néphrotoxicité. Cela s'explique par le fait que les prostaglandines produites par la COX 1 contrôlent également la perfusion rénale. Par leur effet vasodilatateur, elles veillent à réguler le flux sanguin arrivant au niveau du rein. En cas

d'exposition à des AINS, il existe donc un risque d'ischémie du rein, par hypoperfusion, pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Ce risque est augmenté en cas d'hypovolémie ou de déshydratation. Une utilisation prolongée ou une exposition à de fortes doses d'AINS peut se traduire au niveau rénal par une nécrose papillaire et une néphrite interstitielle(25,44,45,47).

#### 2.2.7.3 Toxicité hématologique

Une autre toxicité importante des AINS est leur effet sur l'hémostase. Ils forment une liaison aux cyclooxygénases des plaquettes et bloquent la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>(45,47). Ce composé possède une action vasoconstrictrice locale et surtout un effet pro-agrégant sur les plaquettes. Cette propriété est utilisée en médecine humaine dans certains médicaments antithrombotiques à base d'acide acétylsalicylique. Cet effet peut, à l'inverse, être à l'origine d'effets indésirables hématologiques graves en cas de surdosage.

La toxicité hématologique est plus importante en cas d'ingestion d'acide acétylsalicylique car cette molécule forme une liaison irréversible aux cyclooxygénases des plaquettes. Ce qui veut dire que la plaquette ne pourra plus produire de thromboxane A<sub>2</sub> pendant toute sa durée de vie soit environ 8 jours. Le taux de thromboxane A<sub>2</sub> diminue donc drastiquement ce qui se traduit cliniquement par une augmentation du temps de saignement(45–47). Or, comme nous l'avons vu, les AINS sont très irritants pour l'estomac, où ils favorisent la survenue d'érosions voire d'ulcères. Cette toxicité se combinant à la toxicité hématologique, il existe un risque d'hémorragie digestive grave.

A noter que la COX 2 n'est pas présente sur les plaquettes, ainsi les AINS sélectifs COX 2 n'ont pas de propriétés anti-agrégants plaquettaires(46).

#### 2.2.7.4 Particularité du chat

Le métabolisme de certains AINS, et particulièrement de l'acide acétylsalicylique, implique des glucuroconjugaisons(47). Or, le chat est déficient en enzymes permettant de faire ces réactions chimiques(20,44,48,49). Il est donc moins capable d'éliminer le médicament de son sang. C'est pourquoi, chez le chat, la demi-vie de l'acide

acétylsalicylique est beaucoup plus importante que chez le chien : elle est cinq fois plus grande. Les AINS ne sont pas contre-indiqués mais nécessitent de grandes précautions dans leur utilisation.

### **2.2.8 Signes d'intoxication**

Dans les 12 h suivant l'intoxication, les principaux signes exprimés traduisent la toxicité gastrointestinale des AINS. On retrouve des douleurs abdominales, des diarrhées, des vomissements, des hématuries et/ou des mélénes(25,45,49). Sur le plan neurologique, l'animal peut présenter une prostration, une ataxie, une dépression du système nerveux central, une incoordination motrice voir des convulsions(20,25).

Au-delà de ces 12 premières heures, dans les cas graves, cette irritation digestive peut évoluer en ulcération voire en perforation. On pourra également retrouver des signes de toxicité rénale : une oligurie, une augmentation de l'urémie et de la créatininémie(20,25).

### **2.2.9 L'essentiel à retenir pour la pharmacie :**

L'automédication par des anti-inflammatoires est à proscrire car elle expose à de graves effets toxiques en cas de mauvais dosages ou de non-respect des recommandations d'usage. En effet, les chiens et les chats semblent posséder une sensibilité particulière à ces molécules du fait de la présence d'un cycle entéro-hépatique et d'un métabolisme qui diffère de celui de l'Homme. Rappeler au comptoir les modalités de prise (pendant un repas), est un moyen de limiter les effets indésirables gastro-intestinaux.

## **2.3 ANTIPARASITAIRES EXTERNES**

Dans cette partie, nous aborderons la toxicité des antiparasitaires externes (APE) qui représentent un secteur majeur du marché vétérinaire en pharmacie. Une large gamme de produits est aujourd'hui disponible en pharmacie et chez les vétérinaires, avec ou sans ordonnance. Il convient de bien connaître les produits référencés dans sa pharmacie afin de les conseiller au mieux.

### **2.3.1 Qu'entend-t-on par parasites externes ?**

Les parasites externes (ou ectoparasites) ciblés par les APE sont :

- Les insectes comme les puces, les poux et les phlébotomes.
- Les acariens telles les tiques, les aoutats et les agents de la gale.

#### **2.3.1.1 Aoutats**

Une infestation par les aoutats porte le nom de trombiculose, du nom de l'acarien responsable *Trombicula autumnalis*(54). L'acarien sous sa forme « adulte » n'est pas lui-même le parasite mais plutôt les larves qu'il produit. Ces dernières, de couleur orange, s'accrochent dans les espaces interdigités, sur le ventre ou au niveau de la base des oreilles principalement. Elles se nourrissent ensuite sur l'hôte de tissus et/ou de sang pendant quelques jours. Une fois repues, elles se détachent et continuent leur développement dans la nature jusqu'à atteindre le stade adulte(55).

Les aoutats sont responsables de prurit intense chez les hôtes infestés. Ces derniers sont très variés : il peut s'agir d'animaux de toute espèce, et également d'humains. Cependant les aoutats ne se transmettent pas d'animal à animal ou d'animal à homme. La contamination se fait uniquement par contact direct dans l'environnement avec des larves n'ayant pas encore eu de « repas », par exemple en s'allongeant jambes nues sur de l'herbe dans des jardins ou des prés. Le risque d'infestation est maximal à la fin de l'été, période au cours de laquelle les larves apparaissent généralement (54,56).

### 2.3.1.2 Gale

Il existe différents types de gale suivant le parasite en cause et la localisation des lésions. Elles sont toutes dues à l'infestation par des acariens. Les gales sont souvent très prurigineuses et contagieuses entre les hôtes d'une même espèce.

La gale sarcoptique est due à *Sarcoptes scabiei*(54), un acarien qui pénètre les couches supérieures de l'épidermes pour y creuser des galeries et pondre des œufs. Elle touche surtout les chiens, et particulièrement ceux en groupes : des chiens errants ou bien des chiens de chenils ou d'élevage. Elle touche très rarement les chats. Sur le plan clinique, le prurit intense est accompagné de pertes de poils et de lésions cutanées: érythème, petites papules, squames et/ou croûtes. Chez l'animal, les zones atteintes sont généralement les membres et la tête. La transmission se fait par contact direct ou par l'environnement d'un animal infesté, puisque ce parasite peut survivre quelques jours hors de son hôte. A noter que l'homme peut être contaminé via son animal. Cependant *Sarcoptes scabiei* existe en différentes variétés qui sont spécifiques de l'hôte. Ainsi *Sarcoptes scabiei var canis* est la variété touchant le chien. Elle peut contaminer l'homme mais uniquement de manière transitoire car le parasite ne pourra pas pénétrer son épiderme(54).

Un autre type de gale, plus fréquent, est la gale des oreilles, aussi appelée otacariose ou gale otodectique, due à *Otodectes cynotis*(54). Elle est susceptible de toucher un bon nombre de mammifères, y compris le chat et le chien. L'infestation se traduit par une atteinte du conduit auditif externe avec une hypersécrétion de cérumen et l'apparition de lésions érythémateuses dans les oreilles.

Le chat peut être touché par la gale notoédrique, due à *Notoedres cati*(54). Cependant il semblerait que cette infestation ne soit plus retrouvée en France métropolitaine. Sur le plan clinique, les lésions se situent au niveau des oreilles de l'animal ainsi que sur le pourtour des yeux.

### 2.3.1.3 Puces

Les deux espèces de puces souvent retrouvées chez les animaux de compagnie sont *Ctenocephalides felis*, également appelée la puce du chat, et *Ctenocephalides canis*, la puce du chien(54). Même si les différentes espèces de puces ont des « préférences » concernant leur hôte, elles peuvent tout de même parasiter de nombreux mammifères. Ainsi si un animal est parasité il est possible que son propriétaire se fasse piquer également.

Les puces sont des insectes hématophages. Une fois leur repas sanguin pris sur l'animal, les puces pondent des œufs qui tombent dans l'environnement. Ces œufs évoluent ensuite en larves au bout d'une dizaine de jours puis passent au stade de cocon(56,57). Ces cocons, très résistants, peuvent rester des mois dans l'environnement avant de donner de nouvelles puces adultes. Les puces se cachent dans la literie, les tapis, les moquettes, le parquet, les plinthes etc.

Si un animal est infecté, il peut ne pas présenter de symptômes particuliers. D'autres vont cependant voir apparaître de fortes démangeaisons, de petits boutons rouges et une perte de poils, principalement au niveau de la croupe et du ventre. Certains animaux peuvent également développer une allergie à la salive des puces aussi nommée dermatite par allergie aux piqûres de puces (DAPP)(54,56).

Une première chose à remarquer au sujet du cycle de la puce est que cette dernière se reproduit très rapidement : elle pond au moins 50 œufs par jour(58). Un traitement précoce a donc beaucoup plus de chance de réussir. Il est également important de noter qu'une grande partie de ce cycle se déroule dans l'environnement. Ceci doit être expliqué au détenteur d'un animal infesté. En effet s'il ne traite que l'animal et pas son milieu, les puces continueront à se développer et le ré-infesteront. Si l'animal a cinq puces sur lui, cela signifie que 95 autres sont dans l'environnement(56). C'est un chiffre clé à garder en tête pour expliquer au propriétaire l'importance de mener les deux traitements de fond, celui de l'animal et celui de l'environnement.

La dernière information importante à noter concernant le cycle de la puce est que l'on retrouve dans l'environnement tous les stades de développement de la puce. A contrario sur l'animal ne sont retrouvés que des puces adultes(56). Or toutes les molécules

antiparasitaires ne sont pas actives sur les mêmes stades de développement : certaines agissent sur les œufs, elles sont donc ovicides, d'autres sur les larves, elles sont alors larvicides. D'autres molécules encore n'agissent que sur les puces adultes, elles sont dites adulticides. Le choix de l'antiparasitaire dépendra donc du statut de l'animal : s'il est déjà infesté, il faudra associer un produit adulticide et un produit agissant sur les stades immatures.

Pour finir au sujet des puces, ces dernières sont parfois porteuses de parasites, comme le *taenia*. Ainsi 3% des puces seraient porteuses d'œufs de vers digestifs(56). Si l'animal se lèche et ingère des puces il pourra donc être lui-même infesté. Il est donc fortement conseillé de vermifuger l'animal.

#### 2.3.1.4 Phlébotomes

Les phlébotomes sont des petits moucheron, surtout présent sur le pourtour méditerranéen. En France les plus retrouvés sont *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus*(59). Ils piquent surtout au niveau de la face : sur le museau, le contour des yeux, les oreilles. Ce sont les vecteurs du parasite responsable de la leishmaniose : *Leishmania infantum*(59). Si une demande d'antiparasitaire externe est formulée au comptoir, et que l'animal en question habite dans le sud de la France ou s'y rend en vacances pendant l'été, il convient de conseiller un APE qui ait également un effet répulsif sur les phlébotomes, ce qui n'est pas le cas de tous. Parmi les APE possédant une AMM contre les phlébotomes, nous pouvons citer Activyl® Tick Plus, Advantix, Perfikan®, Scalibor® et Seresto®.

#### 2.3.1.5 Poux

L'infestation par les poux, la phtiriose, est peu courante chez nos animaux domestiques. Elle se retrouve principalement sur des animaux vivant à la campagne et est responsable chez l'animal infesté de prurit. On distingue deux types de poux : les poux piqueurs, qui sont hématophages, et les poux broyeurs, qui sont mallophages et se nourrissent donc de débris cutanés(56).

Il existe différentes espèces de poux et celles-ci sont spécifiques de l'hôte. Ainsi les poux pouvant être retrouvés sur un chien sont *Trichodectes canis* (pou broyeur) ou *Linognathus setosus* (pou piqueur). Chez le chat, l'espèce en cause est *Felicola subrostratus*, un pou broyeur(60). Du fait de cette spécificité d'espèce, il n'y a pas de risque de transmission direct d'un pou de l'animal à l'homme(54). Cependant un chien contaminé pourra en contaminer un autre.

Les poux s'accrochent sur leur hôte puis pondent des lentes au niveau de la racine des poils. Ces lentes évoluent en larves, en nymphes puis en poux adultes. Le cycle dure 4 à 6 semaines. Il s'agit de parasites obligatoires(60) : ils ne survivent que quelques heures s'ils ne sont pas accrochés à leur hôte, voire quelques jours s'il s'agit de lentes. En cas d'infestation, du fait de la présence de ces lentes, il est conseillé de renouveler le traitement au bout de 2 semaines.

#### 2.3.1.6 Tiques

Acariens hématophages vivants dans les buissons et les hautes herbes, les tiques sont de plus en plus répandues en France. Les trois espèces les plus rencontrées sont *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus*(54). En Europe, les tiques sont la deuxième infestation en termes de fréquence après les puces(61).

Les tiques peuvent causer des petites plaies mais leur principal danger réside dans le fait qu'elles sont des vecteurs de plusieurs pathogènes. En effet, lors de leur repas sanguin, elles sont susceptibles de transmettre des bactéries, des parasites ou des virus à leur hôte. Les tiques peuvent par exemple provoquer chez le chien une piroplasmose, une infection causée par des parasites appartenant au genre *Babesia*. Le chat peut lui développer une hémobartonellose, due à *Mycoplasma haemofelis* ou *Mycoplasma haemominutum*. Parmi les autres maladies transmissibles par les tiques il existe l'ehrlichiose, due à la bactérie *Ehrlichia canis*, et la maladie de Lyme, due à des bactéries du genre *Borrelia*(62).

Les nombreux risques infectieux liés aux tiques justifient la nécessité d'enlever une tique dès sa détection avec un tire-tique adapté en l'utilisant suivant un mouvement de traction-rotation. L'important est de ne pas laisser le rostre de la tique planté dans la peau de l'animal et de bien désinfecter.

## • QUE DOIS-JE FAIRE EN CAS DE PIQÛRE ?

### COMMENT RETIRER UNE TIQUE ?

- Ne mettez aucun produit sur la tique.
- Ne tentez pas de la retirer avec les ongles.

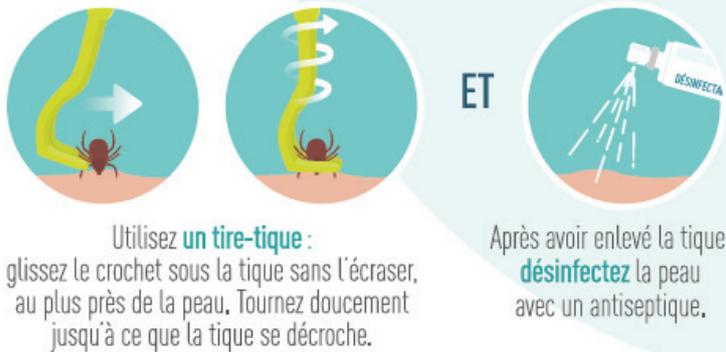


Figure 19: Recommandations en cas de piqure par une tique (63)

L'alcool et l'éther ne doivent jamais être utilisés sur des tiques car ces produits peuvent entraîner un relargage des pathogènes hébergés dans la tique. Le risque infectieux est donc beaucoup plus important. Pour les mêmes raisons, il convient d'éviter toute compression de la tique.

Pour conclure, les animaux de compagnies sont susceptibles d'être infestés par de nombreux parasites. Certains de ces parasites sont des vecteurs de maladies, comme les tiques ou les phlébotomes. Tous les APE n'étant pas efficaces de la même manière sur tous les parasites, le choix de l'APE est donc primordial. Un outil intéressant est disponible en ligne : <http://www.fleatickrisk.com/fr> . Ce site, appartenant au laboratoire Boehringer Ingelheim, offre une évaluation du risque parasitaire en France et dans le monde grâce à la publication de cartes hebdomadaires.

### 2.3.2 Circonstances d'intoxications

Les antiparasitaires sont des molécules devant présenter une sélectivité, ou à défaut une plus forte affinité, pour les insectes plutôt que pour les mammifères. Cela doit garantir la sécurité d'utilisation de ces produits à la fois chez l'animal traité et chez son maître. Malgré ces caractéristiques préalables à tout bon APE, des cas d'intoxications d'animaux domestiques se produisent tous les ans.

Les intoxications de mammifères par des antiparasitaires sont très diverses, par les produits en cause et les erreurs qui ont mené à cette intoxication. Parmi ces erreurs nous pouvons citer :

- Une erreur dans l'administration du produit. Des cas d'intoxications sont liés à la mauvaise utilisation des spot-on, petites pipettes destinées à être administrées directement sur la peau de l'animal. Par méconnaissance du produit, le propriétaire de l'animal peut le lui administrer par voie orale.
- Une erreur dans l'espèce à laquelle est destiné le produit. Certaines molécules ne peuvent pas être utilisées chez toutes les espèces. C'est le cas par exemple de la perméthrine, contenue dans de nombreux spot-on destinés aux chiens. Administrée chez le chat, elle est responsable d'une toxicité neurologique importante.
- Le comportement de l'animal a également un rôle dans les intoxications. Le chat peut, comme il se lèche beaucoup, ingérer un produit d'utilisation cutanée comme les spot-on, les lotions et les sprays. Or, ces produits sont généralement très concentrés et peuvent donc être toxiques s'ils sont absorbés par voie orale.

Les cas d'intoxication peuvent donc survenir par une méconnaissance des conditions d'utilisation du produit antiparasitaire et une méconnaissance de contre-indications vis-à-vis de certaines espèces. Le pharmacien a un rôle important à jouer au comptoir. En effet, une délivrance sécurisée, accompagnée de conseils personnalisés peut permettre de limiter le risque d'intoxication.

### 2.3.3 Présentation des différentes formes galéniques disponibles à l'officine

Un bon conseil au comptoir passe obligatoirement par une connaissance des produits référencés dans sa pharmacie. Pour commencer, un antiparasitaire externe peut se présenter sous différentes galéniques : des spot-on, des colliers, des sprays, des comprimés par voie orale, des shampoings ou sous forme de poudre. Les spécialités sous forme de comprimés sont pour la majorité sous prescription médicale et sont donc généralement directement délivrées par le vétérinaire. Ils occupent pourtant une part de plus en plus importante dans le marché des APE du fait de certains avantages indéniables:

- Une administration facilitée
- Une protection de l'ensemble du corps de l'animal (à contrario des colliers dont l'un des défauts est de ne pas bien protéger la croupe de l'animal)
- Une absence de danger pour les enfants qui caresseraient l'animal, ou les autres animaux de l'entourage
- Une efficacité identique même en cas de lavage de l'animal
- Et, suivant les spécialités, une protection antiparasitaire pouvant couvrir un large spectre (acariens, insectes, vers ronds) et ce, pendant plusieurs mois.

Les colliers sont à conseiller chez les propriétaires oubliant souvent de traiter leur animal puisqu'ils offrent une protection allant de 7 à 8 mois. Ils ne sont pas recommandés chez les chiens de grande taille ou à poils longs car ils ont, dans ces cas particuliers, une moindre efficacité. Ils sont aussi déconseillés en cas de présence d'enfants susceptibles de faire des « câlins » à l'animal. Leur effet est principalement préventif.

Les spot-on s'utilisent tous les mois. Ils ont un effet curatif et répulsif intéressants. A noter qu'il existe une perte d'efficacité en cas de lavage ou de pluie.

Les autres galéniques (shampoing, spray, poudre) sont beaucoup moins utilisés et seulement pour un usage curatif, sur un animal déjà infesté.

## **2.3.4 Sécuriser la délivrance des antiparasitaires en pharmacie : démarche à suivre au comptoir**

### 2.3.4.1 1<sup>ère</sup> étape : Interroger le propriétaire de l'animal.

De nombreuses références d'antiparasitaires sont disponibles en pharmacie. Il est donc important de savoir quelles molécules elles renferment, par quelle voie elles s'utilisent (cutanée, orale) et sur quels parasites elles fonctionnent. C'est le point de départ de toute bonne délivrance.

Lorsque le propriétaire se présente au comptoir, le pharmacien doit l'interroger sur trois points :

- L'animal à traiter et son environnement (présence d'autres animaux, d'enfants).
- Les types de parasites que l'APE doit pouvoir cibler.
- L'effet recherché : curatif et/ou préventif.

Dans un premier temps il convient d'enquêter sur l'animal. La première question à poser concerne son espèce. Certains APE, comme la perméthrine, sont interdits chez les chats. Le fipronil est quant à lui interdit chez les lapins. L'âge et le poids de l'animal sont aussi des facteurs limitants dans le choix d'une spécialité. Une erreur peut conduire à un surdosage chez l'animal.

Il est également nécessaire de s'intéresser à l'entourage de l'animal. Un chien qui est en permanence en contact avec des chats ne devrait pas être traité par de la perméthrine, au risque que ces derniers s'intoxiquent par contact. Si l'environnement comporte des reptiles ou un aquarium, les aérosols à base de perméthrine ne doivent pas être utilisés. La présence d'enfants est aussi à prendre en compte en cas de demande concernant un collier puisqu'ils sont susceptibles d'être en contact avec le produit lorsqu'ils étreignent et caressent leur animal.

Dans un deuxième temps, il s'agit de savoir quels parasites doivent être ciblés par l'APE. Les APE n'ont pas tous le même spectre d'action. Les insecticides ciblent les puces et les poux. Les acaricides ciblent les tiques, les aoutats et les agents de la gale.

Tableau 2 : Spectre d'action des antiparasitaires (non exhaustif)(56,61) :

Action uniquement sur les puces	Insecticide et acaricide	Endectocide (action sur certains parasites internes et externes) :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- néonicotinoïdes (imidaclopride, nitenpyram, dinotéfuran)</li> <li>- régulateurs de croissance des insectes (lufenuron, pyriproxifène, méthoprène) : ils agissent sur les puces à l'état de larves ou d'œufs</li> <li>- indoxacarb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fipronil,</li> <li>- pyréthri-noïdes,</li> <li>- spinosad,</li> <li>- fluralaner,</li> <li>- afoxolaner</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lactones macrocycliques</li> </ul>

Certaines molécules n'agissent que sur les puces. C'est le cas de l'imidaclopride. C'est pourquoi on le retrouve généralement associé à une molécule acaricide pour obtenir un spectre antiparasitaire plus large. Les macrolides ont une action endectocide : ils agissent également sur certains parasites internes. Ils sont donc pratiques pour les propriétaires oubliant fréquemment de traiter leur animal car ils permettent une diminution du nombre de produits à utiliser.

Il faut également dissocier les molécules agissant sur les puces adultes de celles agissant sur les œufs, dites ovicides, et/ou les larves, dites larvicides. Les régulateurs de croissance des insectes, comme le méthoprène et le pyriproxifène, ne sont actifs que sur les puces immatures. Ce sont donc des molécules de choix pour le traitement de l'environnement. Elles permettent d'interrompre le cycle de la puce. Mais elles ne suffisent pas pour traiter l'animal et doivent donc être associées à une molécule adulticide.

La dernière information à obtenir pour pouvoir choisir le bon APE est de déterminer si le propriétaire recherche un effet curatif ou préventif. Dans ce dernier cas, il n'y a pas d'intérêt à conseiller un shampoing puisque ce dernier n'a pas d'effet rémanent. Si au contraire l'animal a besoin d'un traitement curatif, le collier ne suffira pas. Il devra être associé à un spray ou bien être remplacé par un spot-on par exemple. Il est aussi essentiel de conseiller, en parallèle du traitement de l'animal, un traitement de l'environnement. Souvent oublié des propriétaires, c'est pourtant la clé de voute d'un traitement réussi.

Il est nécessaire avant de conseiller un produit de connaître les traitements antiparasitaires déjà utilisés sur l'animal. En effet des cas de résistance aux APE ont déjà été rapportés. En cas d'échec de traitement il convient de changer de molécule.

Avec ces premières questions, la moitié de la délivrance est réalisée. La deuxième moitié consiste à donner aux propriétaires tous les conseils associés.

#### 2.3.4.2 2<sup>ème</sup> étape : Donner les conseils associés

Un produit, s'il est utilisé d'une manière non conforme à son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) peut provoquer une toxicité importante. Par exemple l'utilisation d'un spot-on, produit très concentré en vue d'une utilisation externe, est interdit par voie orale.

Il faut donc systématiquement rappeler les règles d'utilisation de ces divers produits. Le spot-on étant très largement utilisé actuellement, son utilisation est détaillée ci-dessous.

Le spot-on se présente sous la forme de petites pipettes. Lors de l'administration, l'embout de la pipette doit être cassé. Puis le contenu doit être vidé en un ou deux points (suivant la spécialité) : entre les omoplates et/ou à la base du cou. Pour que le produit agisse correctement, l'administration doit se faire directement sur la peau ; il est donc primordial de bien écarter les poils de l'animal. Par la suite le propriétaire doit veiller à ce que l'animal ne se lèche pas. Il convient également d'éviter tout contact rapproché avec l'animal pendant 24h. Si l'animal est au contact d'autres animaux il peut être nécessaire de les séparer pendant ces mêmes 24h car une toxicité par contact peut survenir. A titre d'exemple, le chat peut s'intoxiquer en cas de contacts rapprochés avec un chien traité par un spot-on de perméthrine.

Les classes d'APE présentant une toxicité particulière sont détaillées dans les paragraphes qui suivent.

## 2.3.5 Fipronil

### 2.3.5.1 Généralités

Le fipronil, insecticide et acaricide de la famille des phénylpyrazoles, est utilisé depuis les années 90(61). Sa grande marge de sécurité chez les chats et les chiens en a fait l'un des antiparasitaires présentant la plus faible toxicité du marché. C'est pourquoi il est utilisable aussi bien chez les très jeunes animaux que les femelles gestantes ou allaitantes. Cela n'empêche cependant pas la survenue de cas d'intoxications, en grande partie dues au non-respect des conseils d'administration.

Concernant son action insecticide, il est important de noter que le fipronil n'agit que sur les puces adultes. En cas d'infestation par ces dernières, il est donc nécessaire d'associer un traitement des formes immatures (larves et œufs).

### 2.3.5.2 Caractéristiques chimiques

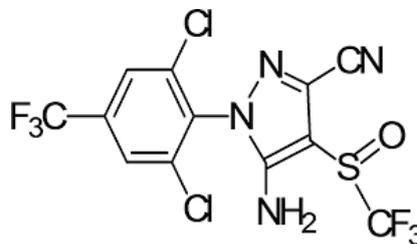


Figure 20: Structure du Fipronil (64)

Le fipronil est disponible sous des galéniques à destination de la voie cutanée. Après l'application, il n'est pas absorbé. Il diffuse dans le derme et se stocke dans les glandes sébacées et les follicules pileux pour être ensuite progressivement relargué pendant plusieurs semaines(47,65).

### 2.3.5.3 Exemples de spécialités (non exhaustif) :

Le fipronil est présent sous forme de sprays et de spot-on. La plupart des présentations sont disponibles sans ordonnances.

Le fipronil est parfois l'unique composé actif du médicament. C'est le cas de l'EFFIPRO®, de l'ELIMINALL®, du FIPROKIL® ou encore du FRONTLINE®.

Il peut également être associé à d'autres molécules dans certaines spécialités :

- Le pyriproxyfène dans l'EFFIPRO DUO®
- La perméthrine dans l'EFFITIX®, le PERFIKAN® et le SYNERGIX®. Rappelons que la présence de perméthrine contre indique leur utilisation chez les chats.
- Le méthoprène dans FRONTLINE® Combo ou STRECTIS®

Certaines spécialités incorporent un régulateur de croissance des insectes (RCI) comme le méthoprène ou le pyriproxyfène. Ces derniers ont la particularité d'agir sur les puces immatures. Ainsi l'association de ces deux familles de molécules permet d'avoir un médicament ayant une action sur tous les stades de développement de la puce. Ainsi, en cas d'infestation par les puces, le traitement agit à la fois sur l'animal mais également sur l'environnement puisque le cycle de la puce est interrompu.

#### 2.3.5.4 Mécanisme de l'action anti parasitaire :

Le fipronil cible des canaux chlores, activés par des ligands spécifiques : le GABA (acide gamma-aminobutyrique), un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, ou le glutamate, un neuromédiateur excitateur. En bloquant l'ouverture de ces canaux, il perturbe la transmission neuronale provoquant une hyperexcitabilité puis la mort de l'insecte(47,65).

Les canaux chlores dépendants du glutamate sont spécifiques aux invertébrés. D'autre part, certaines études ont démontré que le fipronil avait une plus forte affinité pour les récepteurs au GABA des invertébrés que ceux des mammifères. Ces deux particularités confèrent une certaine marge de sécurité dans l'utilisation du fipronil chez les mammifères(61,65,66).

A noter que des cas de résistances ont été rapportés(67,68).

#### 2.3.5.5 Doses recommandées

Les doses recommandées chez le chien sont de 7.5 à 15 mg/kg sous forme de spray, et de 67 à 268 mg par animal sous forme de spot-on.

Concernant le chat, la dose conseillée est de 7.5 à 15 mg/kg sous forme de spray (identique au chien), et de 50mg par animal sous forme de spot-on(20).

#### 2.3.5.6 Doses toxiques

La dose toxique pour un chien ou un chat est élevée, ce qui explique la relative « sécurité » de ce produit. A titre d'exemple, la DL50, c'est-à-dire la dose administrée qui tuerait 50% des animaux recevant la substance, par voie orale du chien est de plus de 640mg/kg(20,25).

A contrario, chez le lapin, la marge de sécurité est réduite. La DL50 per os est de 40mg/kg et de 440 mg/kg par voie cutanée(51).

#### 2.3.5.7 Mécanismes toxiques

Il existe une sensibilité particulière des rongeurs et particulièrement du lapin à cette molécule. C'est pourquoi l'utilisation du fipronil est fortement déconseillée chez ces espèces. Cependant le mécanisme expliquant cette sensibilité n'est à l'heure actuelle toujours pas résolu.

Chez le chat et le chien, les intoxications sont essentiellement liées à un surdosage dû à l'utilisation de spot-on par voie orale. Mais la faible toxicité du fipronil est dans ce cas très rassurante. A contrario, en cas d'intoxication chez le lapin, le pronostic vital peut être engagé.

#### 2.3.5.8 Signes d'intoxication

Chez le lapin, l'intoxication peut se traduire par une léthargie, des tremblements, une anorexie voire le décès de l'animal(25). Des convulsions peuvent également survenir

du fait de la présence d'un excipient alcoolique dans les sprays. Le pronostic est très réservé chez un lapin présentant déjà des signes d'intoxication.

En cas de surdosage chez un chien ou un chat, des signes digestifs et neurologiques peuvent apparaître en 24-48h. Ainsi, l'animal peut présenter des tremblements, des convulsions, une ataxie, une prostration ainsi qu'une anorexie, un transit intestinal perturbé et/ou un ptyalisme, définissable par une hypersalivation, (20,65).

#### 2.3.5.9 L'essentiel à retenir pour la pharmacie :

Il n'existe pas de sensibilité particulière du chien ou du chat au fipronil ce qui explique sa large utilisation. Les intoxications sont souvent dues à une erreur dans la voie d'administration. Il est cependant fortement déconseillé de donner une spécialité à base de fipronil à un lapin ou tout autre rongeur du fait d'une sensibilité particulière à cette molécule.

### 2.3.6 Macrolides / lactones macrocycliques

#### 2.3.6.1 Généralités

La classe des macrolides est apparue dans les années 80(61). Ces molécules sont issues de la fermentation de bactéries du genre *Streptomyces* et se divisent en deux grandes familles : les avermectines et les milbémycines. Parmi les avermectines on retrouve entre autres l'abamectine, l'ivermectine et la sélamectine. Quant aux milbémycines, nous pouvons citer la moxidectine et la milbémycine(69).

Cette famille de molécules a la particularité d'être endectocide(61). C'est-à-dire qu'elle est active à la fois sur des parasites internes, les nématodes (les « vers ronds »), et également sur certains parasites externes comme les puces et les poux. Mais la plupart des spécialités commercialisées actuellement le sont en tant que vermifuge. Le spectre d'activité des macrolides sur les parasites internes ne couvrant que les nématodes, ils sont généralement associés à des molécules agissant aussi sur les cestodes (les « vers plats »), comme le praziquantel.

Les macrolides peuvent être utilisés à la fois chez le chien et le chat.

### 2.3.6.2 Caractéristiques chimiques

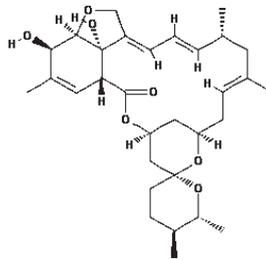


Figure 21: Structure de la milbémicine(70)

Les macrolides agissent par action systémique, même en cas d'utilisation sous la forme de spot-on. Ce sont des molécules très lipophiles, qui sont stockées dans les tissus graisseux, ce qui explique leurs longues demi-vies. A titre d'exemple, la sélamectine, appliquée au niveau cutané (via un spot-on) atteint sa concentration sanguine maximale en 72h chez le chien et en 15h chez le chat. Sa demi-vie d'élimination est de 11,1 jours chez le chien et 8,25 jours chez le chat(69,71,72).

### 2.3.6.3 Exemples de spécialités (non exhaustif) :

Actuellement, seuls trois macrolides sont utilisés pour les animaux de compagnie : la milbémicine, la moxidectine et la sélamectine.

Les spécialités à base de sélamectine et de moxidectine ne sont disponibles que sur ordonnance. Elles se présentent sous la forme de spot-on actifs contre des parasites internes et externes. Les spécialités à base de milbémicine se présentent sous forme de comprimés et sont, pour la plupart, vendues en tant que vermifuges. Il existe cependant l'INTERCEPTOR® et le NEXGARD SPECTRA® qui revendiquent une action sur certains parasites externes comme les acariens responsables de la démodécie (*Demodex canis*) et ceux responsables de la gale sarcoptique (*Sarcoptes scabiei var. canis*). Certaines spécialités sont disponibles sans ordonnance comme le Milpraziquan® et le Milbetel®.

Tableau 3: Liste des spécialités à base de macrolides (non exhaustif)(72)

<b>Milbémycine</b>	<b>Sélamectine</b>	<b>Moxidectine</b>
<p><i>Comprimés :</i></p> <p><u>Milbémycine seul</u> : INTERCEPTOR®</p> <p><u>Association au praziquantel</u> : MILBACTOR®, MILBEMAX®, MILBETEL®, MILPRAZIQUAN®, MILPRO®</p> <p><u>Association à l'afoxolaner</u> : NEXGARD SPECTRA®</p> <p><u>Association au spinosad</u> : TRIFEXIS®</p>	<p><i>Spot-on :</i></p> <p><u>Sélamectine seule</u> : STRONGHOLD®, SELAMES®</p> <p><u>Association à du sarolaner</u> : STRONGHOLD® PLUS</p>	<p><i>Spot-on :</i></p> <p><u>Association à l'imidaclopride</u> : ADVOCATE®, MOXICLEAR®</p> <p><u>Association à du fluralaner</u> : BRAVECTO® Plus</p>

#### 2.3.6.4 Mécanisme de l'action anti parasitaire :

Chez les invertébrés, les macrolides ont pour cibles deux types de récepteurs différents qui ont la particularité d'être liés à des canaux ioniques perméables au chlore(69).

Le premier récepteur est celui du glutamate. Chez les mammifères, ce récepteur est uniquement perméable aux cations. Chez les invertébrés, en revanche, il existe un type de récepteur au glutamate perméable aux ions chlorures. C'est celui-ci qui est visé par les macrolides(61,69,73).

Les récepteurs au GABA de type A sont la deuxième cible(69). Ce récepteur, composé de cinq sous-unités, contient un canal chlore(34). Les mammifères possèdent également ce type de récepteurs mais ces derniers sont protégés par la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Après liaison à ces récepteurs, un influx de chlore par les canaux va provoquer une hyperpolarisation. La paralysie qui en résulte mène à la mort du parasite(69).

#### 2.3.6.5 Doses recommandées

Les doses recommandées pour prévenir l'infestation par certains vers sont (69,72):

- de 0.5mg/kg chez le chien et de 2mg/kg chez le chat par voie orale pour la milbémycine
- de 2.5mg/kg chez le chien et de 1mg/kg chez le chat par voie cutanée, pour la moxidectine
- de 6mg/kg pour le chien et le chat par voie cutanée pour la sélamectine

#### 2.3.6.6 Doses toxiques

Les DL50 de ces molécules ne sont pas disponibles. Ce qu'on peut dire en revanche c'est que 10 fois la dose recommandée de sélamectine par voie cutanée chez un chien ou chat adulte n'a pas provoqué d'effets indésirables. Chez les espèces sensibles, de type colleys, cette dose sans effet est abaissée à 5 fois la dose thérapeutique(74).

#### 2.3.6.7 Mécanismes toxiques

Chez les mammifères il n'existe pas de canaux chlores dépendants du glutamate. Quant à ceux dépendants du GABA, ils sont situés dans le cerveau. Ils sont donc protégés par la barrière hémato-encéphalique (BHE)(69). Sur cette BHE, la glycoprotéine P (P-gp) a pour rôle de « détoxifier » le compartiment cérébral en rejetant les molécules du cerveau au compartiment sanguin. L'accumulation de molécules neurotoxiques dans le cerveau est donc évitée. Cependant en cas de surdosage, ou bien de BHE n'assurant plus son rôle de « barrière », c'est le cas pour certaines races de chien comme nous le verrons par la suite, les macrolides peuvent atteindre le cerveau et provoquer une hyperpolarisation des neurones. En résulte une inhibition du système nerveux central (SNC) (69).

Certaines races de chien, les Colleys et apparentés, les bergers australiens, les bergers des Shetland, les bergers suisses ou les bobtails, sont fréquemment touchés par une mutation du gène ABCB1 (ex MDR1) codant la P-gp(69). Chez eux, la glycoprotéine P est tronquée et donc non fonctionnelle. Or les macrolides étant des substrats de cette

glycoprotéine P, ils vont d'autant plus facilement s'accumuler dans le cerveau de l'animal traité et provoquer une neurotoxicité.

Les spécialités présentes aujourd'hui sur le marché étant peu dosées, elles sont tout de même utilisables chez l'ensemble des chiens. La marge de sécurité est en revanche réduite pour les races plus sensibles. Il est donc primordial de respecter les doses recommandées mais aussi de vérifier les autres traitements de l'animal. En effet, certains médicaments ont un effet inhibiteur sur la glycoprotéine P et renforcent donc le risque d'accumulation de macrolides dans le cerveau. Nous pouvons citer des antifongiques azolés, comme le kétoconazole, certains inhibiteurs de la pompe à protons, comme l'oméprazole ou le pantoprazole, certains traitements à visée cardiaque, comme l'amiodarone, le vérapamil ou la nicardipine(69,75).

A noter que les avermectines auraient un effet excitateur sur le système nerveux central à faible dose, en réduisant l'effet du GABA, et inhibiteur à forte dose(69,76).

#### 2.3.6.8 Signes d'intoxication

Les signes d'intoxication sont principalement neurologiques. L'animal peut présenter une dépression du système nerveux central, une ataxie, une mydriase, une hypersalivation, une cécité temporaire et/ou des tremblements voire des convulsions. En raison de la longue demi-vie des macrolides, ces signes peuvent persister plusieurs jours voire plusieurs semaines(69).

#### 2.3.6.9 L'essentiel à retenir pour la pharmacie :

Les lactones macrocycliques sont utilisables à la fois chez le chien et le chat. Il existe une sensibilité particulière des Colleys et races apparentées du fait d'une mutation génétique. Chez eux, les macrolides vont s'accumuler rapidement dans le cerveau pouvant provoquer une toxicité neurologique. Cette particularité génétique sera abordée plus en détails dans la partie 2.5 concernant le loperamide. Les spécialités à visée antiparasitaire contenant des macrolides sont actuellement suffisamment peu dosées pour autoriser leur

utilisation chez l'ensemble des chiens. Il est néanmoins indispensable de respecter les doses recommandées qui varient en fonction du poids de l'animal.

### 2.3.7 Pyréthrinoïdes

#### 2.3.7.1 Généralités

Les pyréthrines sont une famille de molécules ayant des propriétés insecticides et acaricides. Historiquement, les premières substances actives de cette famille ont été extraites naturellement, notamment du pyrèthre de Dalmatie (*Chrysanthemum cinerariifolium*)(65). Néanmoins, la photo-labilité de ces composés naturels a fortement limité leur utilisation au profit des organophosphorés ou des organochlorés par exemple. C'est par la suite grâce à la chimie que les pyréthrinoïdes ont pu être remis à l'ordre du jour. Ces nouveaux pyréthrinoïdes de synthèse, beaucoup plus stables, sont maintenant utilisés dans une grande partie des APE sous des galéniques très diverses : en spot-on, en collier, en spray, en shampoing etc.

#### 2.3.7.2 Caractéristiques chimiques

Les pyréthrinoïdes de synthèse se décomposent en deux catégories : les pyréthrinoïdes de type 2, possédant un groupe  $\alpha$ -cyano, et ceux de type 1 n'en possédant pas. A titre d'exemple, la perméthrine et la tétraméthrine font partie des pyréthrinoïdes de type 1. La deltaméthrine et la fluméthrine appartiennent aux pyréthrinoïdes de type 2(65). Cette particularité de la structure chimique est responsable d'une légère différence dans le mécanisme provoquant la mort de l'insecte et/ou l'acarien.

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont lipophiles et ont donc une affinité forte pour les tissus riches en lipides comme le tissu adipeux et le cerveau. C'est pourquoi, nous le verrons par la suite, la principale manifestation d'intoxication est de type neurologique(65). Par leur caractère volatil et de leur longue rémanence, les pyréthrinoïdes bénéficient, en plus d'un effet curatif, d'un effet répulsif vis-à-vis des moustiques et des phlébotomes(61,77).

### 2.3.7.3 Exemples de spécialités (non exhaustif)

Cette famille chimique est aujourd’hui retrouvée dans beaucoup d’antiparasitaires externes pour le chien, seule ou en association.

Tableau 4: Liste des spécialités à base de pyréthrinoïdes (non exhaustif)(72)

Spot-on	Collier	Spray	Shampooing
<p><u>Perméthrine</u>: DOG-NET®</p> <p><u>Perméthrine associée à de l’indoxacarbe</u> : ACTIVYL TICK PLUS®</p> <p><u>Perméthrine associée à de l’imidaclopride</u> : ADVANTIX®</p> <p><u>Perméthrine associée à du fipronil</u> : EFFITIX®, FRONTLINE TRI-ACT®, PERFIKAN®, SYNERGIX®</p> <p><u>Perméthrine associée à du dinotéfurane et du pyriproxifène</u> : VECTRA 3D®</p>	<p><u>Deltaméthrine</u> : SCALIBOR®</p> <p><u>Fluméthrine associée à de l’imidaclopride</u> : SERESTO®</p>	<p><u>Perméthrine</u>: DOG-NET®</p> <p><u>Perméthrine associée au pyriproxifène</u> : DUOWIN®</p>	<p><u>Perméthrine</u>: PULVEX®</p>

Il existe quelques spécialités à destination du chat et du chien :

- Le collier SERESTO® contenant de la fluméthrine et de l’imidaclopride
- De la poudre et un shampooing à base de tétraméthrine

A cela s’ajoutent des diffuseurs et pulvérisateurs à destination de l’environnement dans lesquels la perméthrine est souvent associée au méthoprène, un régulateur de croissance des insectes. Ces traitements de l’environnement sont nécessaires en cas d’infestation de l’animal et doivent donc être recommandés systématiquement au comptoir. Cependant, ils ont des contre-indications. En cas de présence d’animaux aquatiques ou de reptiles, ces sprays à base de perméthrine sont interdits. En revanche, la présence de chats ne contre indique pas leur utilisation. En effet, la quantité de perméthrine inhalée ne sera pas assez élevée pour provoquer une intoxication si les conditions d’utilisation sont respectées : c’est-à-dire si l’animal est hors de la pièce pendant

le traitement et pendant le temps « d'aération » propre à chaque produit (de plusieurs heures en général).

#### 2.3.7.4 Mécanisme de l'action anti parasitaire :

Les pyréthrinoïdes agissent soit par contact, en traversant la cuticule des insectes, soit par ingestion. Ils ciblent ensuite les canaux sodiques voltage-dépendants situés au niveau des membranes neuronales. Les pyréthrinoïdes sont capables d'inhiber leurs fermetures(61,78). En résulte une augmentation de la concentration intracellulaire de sodium qui va donc provoquer une perturbation de la neurotransmission. Cette action sur les canaux sodiques est renforcée en cas de température corporelle basse(79).

Les récepteurs au GABA (acide gamma-aminobutyrique) sont une autre cible des pyréthrinoïdes. En inhibant la transmission GABAergique, ils lèvent l'effet inhibiteur de ce neurotransmetteur(20).

Dans la littérature de nombreux cas de résistances ont été rapportés. Ces cas de résistance sont notamment causés par des mutations au niveau des canaux sodiques des insectes, les rendant moins sensibles aux pyréthrinoïdes(80).

#### 2.3.7.5 Doses toxiques

La DL50 de perméthrine appliquée par voie cutanée chez le chat est de 100mg/kg(78,81). Or, si nous prenons comme exemple le spot-on Perfikan®, la dose délivrée pour la spécialité « chien moyen » est de 1199 mg de perméthrine par pipette. Utilisée chez un chat ayant un poids de 4kg, la DL50 est largement dépassée puisqu'on atteint presque 300mg/kg.

#### 2.3.7.6 Mécanismes toxiques

La sensibilité particulière du chat aux pyréthrinoïdes n'est à ce jour pas totalement élucidée. Une hypothèse repose sur l'incapacité du chat à réaliser des glucurono-conjugaisons.

Chez la plupart des mammifères, les pyréthriinoïdes sont facilement éliminés via une métabolisation hépatique(61). Cette dernière se déroule en deux phases. La première phase consiste en des réactions de fonctionnalisation (oxydations, hydrolyses par exemple) via des enzymes hépatiques. Vient ensuite la deuxième phase qui consiste en des réactions de conjugaison. Les glucurono-conjugaisons en font partie, tout comme les sulfoconjugaisons(34). Les métabolites hydrophiles obtenus suite à ces réactions chimiques sont ensuite facilement éliminés dans les urines.

Il existe cependant chez le chat un déficit en UDP-glucuronyl-transférases, enzymes permettant la glucurono-conjugaison(61,81). Ainsi l'élimination des pyréthriinoïdes est fortement limitée et ces derniers vont pouvoir s'accumuler dans l'organisme de l'animal.

Mis à part les chats, les pyréthriinoïdes présentent également une toxicité importante chez les animaux poïkilothermes, dit « à sang froid », comme les batraciens. Ceci s'explique notamment par le fait qu'une température basse renforce l'effet des pyréthriinoïdes sur les canaux sodiques. La toxicité est donc augmentée(61,79).

#### 2.3.7.7 Signes d'intoxication

Les signes d'intoxications peuvent apparaître très rapidement, en quelques minutes, en cas d'ingestion orale. Ce délai peut s'étendre à plusieurs jours en cas d'application cutanée. Les pyréthriinoïdes sont dans ce dernier cas stockés dans le sébum et les glandes sébacées de l'animal puis sont progressivement relargués. Il s'agit d'un effet « patch »(81).

Les signes d'intoxication sont principalement neurologiques du fait d'une accumulation du toxique dans le tissu neuronal. L'animal peut présenter une paresthésie, un changement de comportement, des tremblements, une incoordination motrice, des fasciculations musculaires et/ou des convulsions. Peuvent aussi apparaître des signes digestifs de types ptyalisme, diarrhées, vomissements. Enfin des troubles cardiovasculaires et respiratoires sont possibles mais beaucoup plus rares(20,78,79).

### 2.3.7.8 L'essentiel à retenir pour la pharmacie :

Pour conclure, il faut retenir d'une manière générale que les pyréthriinoïdes ne doivent pas être utilisés chez le chat. Il existe des exceptions, comme la fluméthrine présente dans les colliers Seresto® pour chat, mais elles sont très peu nombreuses. En 2018, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a enregistré 122 déclarations d'effets indésirables pour lesquels de la perméthrine avait été utilisée chez des chats. Parmi ces cas rapportés, 54 ont été jugés graves et 6 ont mené au décès de l'animal(82). Le propriétaire de l'animal doit donc être sensibilisé aux dangers de l'utilisation de perméthrine chez un chat. En cas d'utilisation d'un APE par voie cutanée destiné au chien, conseiller un lavage immédiat du chat, sans trop frotter, avec de l'eau tiède et du savon (ou du liquide vaisselle), le froid favorisant la toxicité des pyréthriinoïdes et le chaud favorisant leur pénétration dans le derme. Finir par un séchage rapide. L'avis d'un vétérinaire est, dans tous les cas, nécessaire.

Il est également important de sécuriser la délivrance de spray ou d'aérosol à destination de l'environnement. Il existe des contre-indications qu'il est nécessaire de connaître, comme la présence d'animaux à « sang froid ». Ces sprays sont facilement disponibles en officine et sont à recommander en cas d'infestation par des puces, des poux ou des acariens.

## **2.4 HUILES ESSENTIELLES**

La mode du « naturel » est aujourd’hui très présente chez le grand public. De plus en plus de patients se tournent vers ces médecines naturelles, comme la phytothérapie ou l’homéopathie. Ceci a fortement participé au développement du marché des huiles essentielles en pharmacie. Elles font aujourd’hui l’objet de demandes régulières au comptoir. Ces demandes concernent par exemple des pathologies hivernales (rhume, toux, sinusite), des douleurs musculaires, des cicatrices, des troubles du sommeil, de l’anxiété etc. L’été, les huiles essentielles sont souvent demandées comme répulsif contre les moustiques et autres insectes volants. Ces demandes concernent parfois un animal. A l’heure actuelle, peu de données relatives à l’usage des huiles essentielles sur un animal sont disponibles. Tout conseil doit donc être raisonné et précautionneux. Il existe cependant des livres pour toute personne s’intéressant aux huiles essentielles et leur usage chez les animaux :

- « Guide pratique aromathérapie animal de compagnie » de Pascal Debauche et Dominique Baudoux, paru en 2012 aux éditions Amyris
- « Soins des animaux par les plantes » de Françoise Heitz et Vincent Delbecque, paru en 2017 aux éditions QUINTESENCE

### **2.4.1 Introduction aux huiles essentielles**

L’aromathérapie est une médecine naturelle utilisant des huiles essentielles pour prévenir ou traiter des problèmes de santé. Elle appartient au domaine de la phytothérapie, aussi appelée la médecine par les plantes. Les huiles essentielles sont des liquides volatils, odorants, obtenus généralement par distillation d’une partie de plante (écorce, feuille etc.). La plante est mise en présence de vapeur d’eau à faible pression. Ceci va provoquer l’éclatement des poches aromatiques de la plante et les molécules aromatiques qui y étaient contenues passent en phase gazeuse(83). Pour finir une phase de condensation permet d’obtenir l’huile essentielle sous forme liquide.

A la pharmacie, on retrouve les huiles essentielles pures sous forme de petits flacons compte-gouttes. On peut également les retrouver dans des spécialités prêtes à l’emploi

contenant généralement un mélange d'huiles essentielles comme des capsules à avaler par voie orale, des baumes ou des gels.

L'essor des huiles essentielles s'explique notamment par leurs nombreuses propriétés intéressantes pour la santé humaine ou animale :

- Action antiinfectieuse : propriétés antibactériennes, antivirales, antifongiques, antiparasitaires
- Action antidouleurs, antiinflammatoires, antispasmodiques
- Action immunostimulante
- Action cicatrisante
- Action calmante, sédative
- Action mucolytique, expectorante

Les huiles essentielles possèdent donc de nombreux attraits. De par leur caractère « naturel », elles jouissent, à tort, d'une image d'innocuité. Or, si elles sont mal utilisées, des effets toxiques peuvent survenir.

#### **2.4.2 Utilisation des huiles essentielles en médecine vétérinaire**

En médecine humaine, les différentes voies possibles d'administration sont la voie orale, la voie sublinguale, la voie cutanée, la voie respiratoire, la voie vaginale et la voie rectale. Chez l'animal, les voies utilisées sont essentiellement la voie cutanée, la voie orale et la voie respiratoire.

Pour commencer, une première voie possible d'administration est la voie orale. Les huiles essentielles ne doivent jamais être utilisées pures car elles peuvent irriter les muqueuses. L'huile essentielle doit être diluée dans une huile végétale, comme l'huile d'olive par exemple, avec généralement une dilution de l'ordre de 5 à 20 %<sup>(83,84)</sup>. Il est également possible de la diluer dans du miel (dilution de 7 à 15%) qui a l'avantage d'augmenter l'appétence du mélange en masquant notamment les odeurs très fortes des huiles essentielles<sup>(84)</sup>. Il est également possible de déposer quelques gouttes sur un comprimé neutre ou directement dans la gamelle de l'animal. Pour des raisons que nous verrons par la suite, cette voie ne doit pas être utilisée chez le chat. D'une manière

générale, les huiles essentielles de thuya, de genévrier, de sabine, d'absinthe et de sauge officinale sont contre indiquées par voie orale(84).

Une autre voie d'administration possible est la voie cutanée. Suivant l'huile essentielle, celle-ci pourra être utilisée pure, comme la lavande aspic (*Lavandula latifolia*), ou diluée dans une huile végétale (dilution de 5 à 20%), une crème, un gel ou un shampoing. Certaines précautions sont cependant à prendre. Toute huile essentielle doit être testée en petite quantité sur l'animal. Si l'animal ne développe pas de signes d'allergie après 48h, l'huile essentielle pourra être utilisée en plus grande quantité, selon les recommandations de posologie. Ensuite, il ne faut pas déposer d'huile essentielle directement sur la truffe, les babines, les oreilles ou la zone ano-génitale car ce sont des zones sensibles(84). D'autre part, il est interdit d'utiliser les huiles essentielles au niveau des yeux. Certaines huiles essentielles sont irritantes, photosensibilisantes et/ou allergisantes. Il s'agit, par exemple, de celles à base de coumarine(84) comme la bergamote (*Citrus bergamia*), le pamplemousse (*Citrus maxima*), le citron (*Citrus limon*) ou l'orange amère (*Citrus aurantium*) qui ne doivent pas être utilisés en cas d'exposition au soleil. Les huiles essentielles contenant des phénols aromatiques ou des aldéhydes aromatiques sont quant à elles dermocaustiques(83–85) ; elles sont donc déconseillées par cette voie. C'est le cas par exemple du thym vulgaire à thymol (*Thymus vulgaris*), de l'origan compact (*Origanum compactum*), du cannelier de Ceylan (*Cinnamomum verum*) ou de la sarriette des montagnes (*Satureja montana*). Leur usage est possible mais seulement à forte dilution.

Un dernier point concernant la voie cutanée : les animaux ont un comportement de toilettage qui leur est propre. Ceci doit être pris en compte puisque l'animal est donc susceptible de se lécher et d'ingérer une partie de l'huile essentielle qui aura été administrée. La zone d'application de l'huile essentielle doit donc être préférentiellement sur des zones « inatteignable » par l'animal : le cou, l'encolure. Il s'agit des mêmes zones d'applications que les spot-on antiparasitaires. Si cela est impossible, il faut veiller à ce que l'animal ne se lèche pas pendant au moins 10 minutes.

Une autre voie d'utilisation des huiles essentielles est la voie respiratoire, par diffusion dans l'air. Méfiance là encore avec les chats qui ont un système olfactif très

développé. Certaines huiles essentielles peuvent également être trop irritantes pour les muqueuses et ne doivent donc pas être utilisées par cette voie. C'est le cas des plantes à phénols aromatiques ou des aldéhydes aromatiques citées ci-dessus.

### **2.4.3 Toxicité des huiles essentielles vis-à-vis des animaux de compagnie**

Les animaux de compagnie ont la particularité d'être de plus petite taille que les Hommes. Ils sont donc plus à risque de surdosage. Ils sont également recouverts d'un pelage et ont comme nous l'avons déjà vu un comportement de toilettage pouvant mener à l'ingestion d'une huile essentielle. Ces particularités expliquent en partie les différences à la fois dans l'utilisation des huiles essentielles (certaines voies d'administration sont privilégiées par rapport à d'autres) et dans les risques toxiques.

Parmi les animaux de compagnie, le chat est particulièrement sensible aux huiles essentielles. Pour comprendre pourquoi, il faut préciser que les huiles essentielles sont généralement métabolisées par le foie via notamment des réactions de glucuroconjugaisons(65). Or le chat possède un déficit en enzymes permettant de réaliser des glucuroconjugaisons au niveau du foie(83,84). Il a donc une capacité d'élimination des huiles essentielles très limitée. Les huiles essentielles resteront donc plus longtemps dans son sang, l'exposant à un plus grand risque d'effets toxiques. C'est le cas par exemple des huiles essentielles contenant des phénols, comme le thym vulgaire à thymol (*Thymus vulgaris*), l'origan compact (*Origanum compactum*), le cannelier de Ceylan (*Cinnamomum verum*) ou la sarriette des montagnes (*Satureja montana*). Une utilisation sur une durée trop longue ou une dose trop forte pourra causer une importante hépatotoxicité(85).

Le chat présente également une hypersensibilité aux odeurs due premièrement à la surface de sa muqueuse olfactive qui est bien plus grande que chez les humains. Il possède en effet 200 millions de cellules olfactives quand l'homme n'en possède que 5 millions(83). Deuxièmement, il possède un organe de Jacobson (organe voméro-nasal) très développé, qui lui confère une sensibilité très fine aux substances volatiles telles les phéromones et les molécules aromatiques(83,84). Il est donc très sensible aux odeurs. Les huiles essentielles peuvent déclencher chez lui une « crise d'hypersensibilité » avec une hypersalivation, des

troubles respiratoires, une régurgitation et des troubles du comportement. Le chat peut réagir par une attitude de prostration ou au contraire une fuite extrême.

Chez le chat, les signes d'intoxications sont dominés par des signes neurologiques et digestifs, et apparaissent généralement dans les heures suivant l'intoxication. Sur le plan neurologique, il peut présenter une ataxie, une prostration et/ou des trémulations musculaires. Globalement, son comportement est inhabituel(65). Sur le plan digestif, il peut présenter une hypersalivation, des vomissements et une anorexie. En cas d'inhalation, une dyspnée, une polypnée et une toux peuvent apparaître. En cas d'utilisation par voie cutanée, une perte de poils peut être observée(87).

#### **2.4.4 Doses toxiques**

Il existe une grande variété d'huiles essentielles d'où des variations dans les doses toxiques. Cependant, il semblerait que la DL 50 varie généralement entre 2 et 5 mg/kg(65).

#### **2.4.5 Exemples de spécialités vétérinaires à base d'huiles essentielles**

Les huiles essentielles peuvent être utilisées chez les animaux de compagnie mais avec précautions. Dans la mesure du possible, il est préférable de conseiller des spécialités vétérinaires prêtes à l'emploi. La plupart des gammes vétérinaires présentes en pharmacie proposent déjà des spécialités contenant une ou plusieurs huiles essentielles. Parmi les leaders, nous pouvons citer Clément-Thékan® et Biocanina®. Le tableau qui suit présente quelques exemples de produits présents dans leur gamme.

Tableau 5: Exemples de spécialités vétérinaires à base d'huiles essentielles des laboratoires Clément-Thékan® et Biocanina®(88,89)

Nom de spécialité	Laboratoire	Huile(s) essentielle(s) présente(s) dans la spécialité	Indication
Spot-on ou collier: Insectifuge Naturel®	Clément-Thekan®	- spot-on : géraniol - collier : géraniol et huile essentielle de lavandin	Antiparasitaire externe pour chat ou chien.
Spray: Caniderma®	Clément-Thekan®	- Huile essentielle de lavande - Huile essentielle de thym - Huile essentielle de cannelle	Cicatrisation des plaies pour chat et chien. Evite que l'animal lèche sa plaie.
Spot-on: Insectifuge Naturel®	Biocanina®	Géraniol et huile essentielle de lavandin	Antiparasitaire externe pour chien ou chat.
Lait auriculaire®	Biocanina®	Huile essentielle d'eucalyptus	Nettoyant auriculaire pour chiens et chats.

## 2.5 LOPERAMIDE

### 2.5.1 Généralités

Le loperamide est un anti-diarrhéique dont la structure est analogue à celle des opiacés. Il est synthétisé pour la première fois en 1969(50) par le laboratoire Janssen. D'utilisation ancienne en médecine humaine, son efficacité est depuis largement prouvée. L'effet est rapide, en quelques heures, contrairement à d'autres antidiarrhéiques comme les pansements gastriques (Smecta® par exemple) qui agissent en 24-48h. Ceci qui explique son importante utilisation, y compris en automédication.

Cependant, cette molécule a la particularité de ralentir excessivement le transit colique. Ceci peut donc dans certains cas provoquer une stase et une prolifération bactérienne. Le loperamide doit donc être utilisé avec parcimonie. En cas de présence de sang dans les selles ou de fièvre, il doit être proscrit.

### 2.5.2 Caractéristiques chimiques

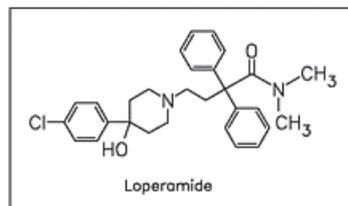


Figure 22: Structure du loperamide(29)

Le nom chimique du loperamide correspond au 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl-α,α-diphenyl-1-piperidinebutanamide. Chez le chien, la biodisponibilité du loperamide par voie orale est de 20%(90) et la demi-vie de 6 à 14h. Il est éliminé majoritairement par les selles à la suite d'un cycle entérohépatique soutenu(91).

### 2.5.3 Exemples de spécialités

Le loperamide est retrouvé à la fois dans des spécialités humaines et vétérinaires. En médecine humaine, il est disponible en vente libre en officine. Il s'agit de l'IMODIUM® 2mg, existant sous forme de gélules, de lyophilisat ou bien encore associé à de la

diméticone dans l'IMODIUMDUO®. Une spécialité buvable est également disponible, mais qui nécessite une ordonnance.

On retrouve deux spécialités vétérinaires, indiquées uniquement pour le chien : DIARSTOP®(92) et LOPERAL®(90). Ces deux spécialités se présentent sous la forme de comprimés quadri-sécables dosés à 0.93mg. La posologie est de 1 comprimé pour 10 kg de poids, administré matin et soir pendant trois jours.

#### **2.5.4 Doses recommandées**

La dose usuelle chez le chien est de 0.04 à 0.2 mg/kg deux fois par jour(50,91). Ainsi, si une spécialité humaine, dosée à 2mg, est administrée à un animal de moins de 10 kg, l'animal est déjà en surdosage.

Le lopéramide peut également être utilisé chez le chat, à une posologie comprise entre 0.08 à 0.16 mg/kg deux fois par jour(50).

Chez le furet la posologie est de 0.2 mg/kg toutes les 12 heures. Pour les lapins de compagnie et les rongeurs la posologie est de 0.1 mg/kg toutes les 8 heures(90)

#### **2.5.5 Doses toxiques**

La DL 50 (Dose Létale 50) chez le chien, c'est-à-dire la dose administrée qui tuerait 50% des animaux recevant la substance, est de 40 mg/kg(25,91).

Cependant il existe une sensibilité particulière au lopéramide chez les Colleys et les races apparentées qui a pour conséquence un seuil de toxicité plus faible. Ainsi la dose toxique de lopéramide chez les Colleys est de 0.2mg/kg contre 0.4mg/kg chez les races ayant une glycoprotéine P fonctionnelle(25).

#### **2.5.6 Mécanismes toxiques**

Chez la plupart des mammifères, la toxicité neurologique du lopéramide est très limitée. Cela s'explique par la présence d'une barrière naturelle protégeant le système nerveux central (SNC) : la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette barrière a pour rôle

de « contrôler » le passage de toute molécule du compartiment sanguin au cerveau. Ainsi, elle bloque l'accès de certains médicaments et évite la survenue d'effets délétères neurologiques.

Ces échanges entre le sang et le SNC sont conditionnés par différents mécanismes. Certaines molécules, de par leur lipophilie et leur faible masse moléculaire, peuvent traverser librement par diffusion simple. D'autres, à l'inverse, ont besoin d'intermédiaires pour pénétrer dans le parenchyme cérébral. Il s'agit de pompes à influx ou bien encore de récepteurs spécifiques permettant l'endocytose(93). Le transfert ne se fait pas à sens unique. En effet, il existe également des pompes à efflux qui régulent ces flux entrants et permettent de rejeter certaines molécules dans le compartiment sanguin. Parmi ces pompes à efflux existe la glycoprotéine P (aussi appelée ABCB1) qui a pour rôle notamment de faire sortir le lopéramide du système nerveux central.

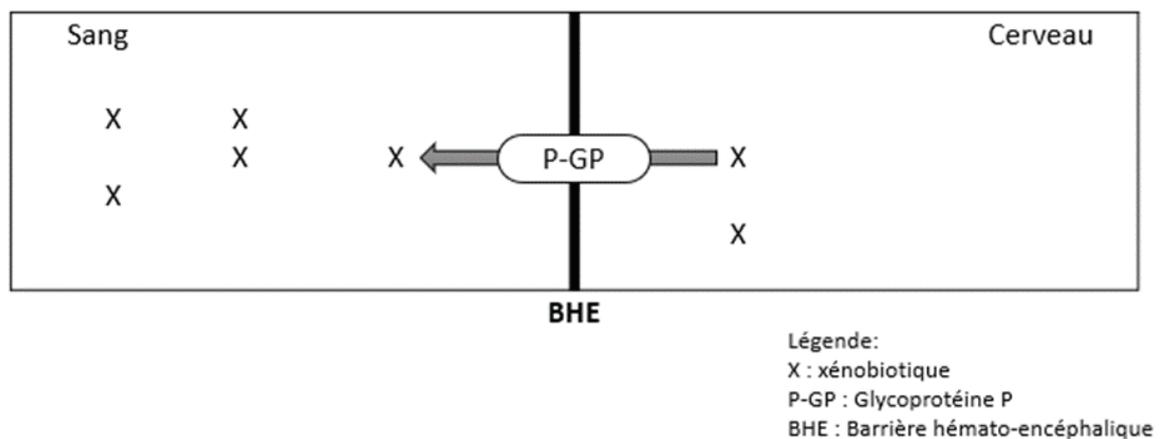


Figure 23: Rôle de la glycoprotéine P au niveau de la BHE(93)

Ce rôle important de la glycoprotéine P peut être altéré :

- en cas de surdosage,
- en cas d'interaction avec des médicaments inhibant la P-gp : antifongiques azolés (kétokonazole), inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, pantoprazole etc.), certains traitements à visée cardiaque (amiodarone, vérapamil ou nicardipine entre autres)
- en cas de mutation du gène codant la P-gp,

La glycoprotéine P, retrouvée chez tous les mammifères(69), est codée par le gène MDR1 (MultiDrug Resistance), aussi appelé gène ABCB1. Chez certaines races de chien, ce gène est fréquemment muté. La délétion de quatre paires de base dans l'exon 4 de ce gène provoque un défaut de synthèse de la protéine et rend la glycoprotéine P non fonctionnelle(94). Par conséquent, la barrière hémato-encéphalique est plus poreuse et certaines molécules comme le lopéramide peuvent s'accumuler dans le compartiment cérébral.

Les races fréquemment concernées par cette mutation sont principalement les Colleys et les races apparentées ; les bergers australiens, les bergers des Shetland, les bergers suisses, les lévriers de soie et les bobtails(91,95). Chez ces races, mais également chez les chiens croisés, la prudence est donc de mise avant toute mise en place de traitement par lopéramide. Une recherche de cette mutation est possible aujourd'hui via une PCR (polymerase chain reaction)(96). Attention cependant, si le test est négatif à cette mutation, il est impossible d'affirmer avec certitude que l'animal ne fera pas partie des espèces sensibles au lopéramide. En effet d'autres types de mutation du gène ABCB1 pourraient également causer une anomalie de la glycoprotéine P (69,97).

### **2.5.7 Signes d'intoxication**

Les signes d'intoxication sont multiples et apparaissent généralement dans les heures suivant l'ingestion. Parmi les signes possibles, on retrouve des troubles digestifs avec des vomissements, une constipation et du ptyalisme. Sur le plan neurologique, l'animal peut présenter une léthargie, une incoordination et une ataxie. Ses pupilles sont anormales (mydriases ou myosis), aréactives. Il est prostré, fait des vocalises(25,49,91).

En cas de gravité, des diarrhées hémorragiques voir un collapsus cardiovasculaire et/ou respiratoire allant jusqu'au coma peuvent être observés.

### **2.5.8 L'essentiel à retenir pour la pharmacie :**

Le lopéramide, comme les macrolides que nous avons étudiés plus tôt, sont des molécules potentiellement neurotoxiques. Leur toxicité est prévenue par la présence de la

glycoprotéine P qui « protège » le système nerveux central. Or, en cas de surdosage, d'interaction, ou de mutation, ce rôle peut être compromis. Le lopéramide ne doit donc jamais être conseillé en automédication pour un animal. En cas de délivrance, une analyse des traitements concomitants est nécessaire pour écarter toute interaction avec des médicaments diminuant les capacités de la glycoprotéine P.

## 2.6 PARACETAMOL

### 2.6.1 Généralités

Le paracétamol, très largement utilisé en médecine humaine pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques, est pour un large pan de notre population considéré sans danger. Sa disponibilité sans ordonnance a fortement contribué à cette fausse idée. En médecine vétérinaire, il n'est pas rare que des détenteurs d'animaux leurs administrent d'eux-mêmes du paracétamol tout droit sorti de l'armoire à pharmacie familiale. Cependant, le résultat peut être dramatique, premièrement du fait de particularités génétiques chez certaines espèces, comme le chat, qui les rendent plus sensibles à la toxicité du paracétamol. Mais également du fait d'une erreur de dosage très importante. En effet, les comprimés issus des spécialités humaines sont bien souvent beaucoup trop dosés pour de si petits animaux.

### 2.6.2 Caractéristiques chimiques

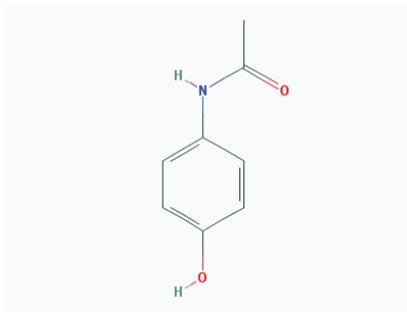


Figure 24: Structure chimique du paracétamol(98)

Le paracétamol est un antalgique de palier I, appartenant à la famille des paraminophénols. Après ingestion par voie orale, il est rapidement absorbé au niveau de l'intestin grêle(99). Le paracétamol est ensuite métabolisé par quatre voies revêtant une importance différente suivant l'espèce et la dose ingérée(48,87,99,100) :

- la sulfoconjugaison : voie majeure chez le chat.
- la glucuroconjugaison : voie majeure chez le chien.
- l'oxydation par le cytochrome p 450
- la n-désacétylation

Les métabolites obtenus sont par la suite éliminés principalement par les urines.

### **2.6.3 Exemples de spécialités (non exhaustif) :**

Les spécialités à base de paracétamol en médecine humaine sont légions. Certaines sont disponibles sans ordonnance. Il s'agit :

- de médicaments à base de paracétamol seul : DAFALGAN<sup>®</sup>, DOLIPRANE<sup>®</sup>, EFFERALGAN<sup>®</sup>, et autres génériques
- ou bien de médicaments anti rhume contenant à la fois du paracétamol et un antihistaminique et/ou un vasoconstricteur : FERVEX<sup>®</sup>, ACTIFED<sup>®</sup> etc.

Il existe également des spécialités nécessitant une ordonnance. Dans ces dernières, le paracétamol est associé à d'autres molécules comme :

- la codéine : CO-DOLIPRANE<sup>®</sup>, DAFALGAN CODEINE<sup>®</sup>
- le tramadol : IXPRI<sup>®</sup>
- la poudre d'opium : LAMALINE<sup>®</sup>, IZALGI<sup>®</sup>

### **2.6.4 Doses recommandées**

Le paracétamol ne doit pas être utilisé chez le chat. Chez le chien, il peut être utilisé à la dose de 15mg/kg toutes les 8h(48,99).

### **2.6.5 Doses toxiques**

La dose toxique du paracétamol per os chez le chat est de 50-60 mg/kg et celle du chien est de 150-200 mg/kg(91,99,101). Or, les plus petits comprimés disponibles en médecine humaine sont dosés à 500mg, soit une dose de 125mg/kg pour un chat pesant 4kg : la dose toxique est donc largement dépassée.

## 2.6.6 Mécanismes toxiques

### 2.6.6.1 Métabolisation du paracétamol aux posologies recommandées

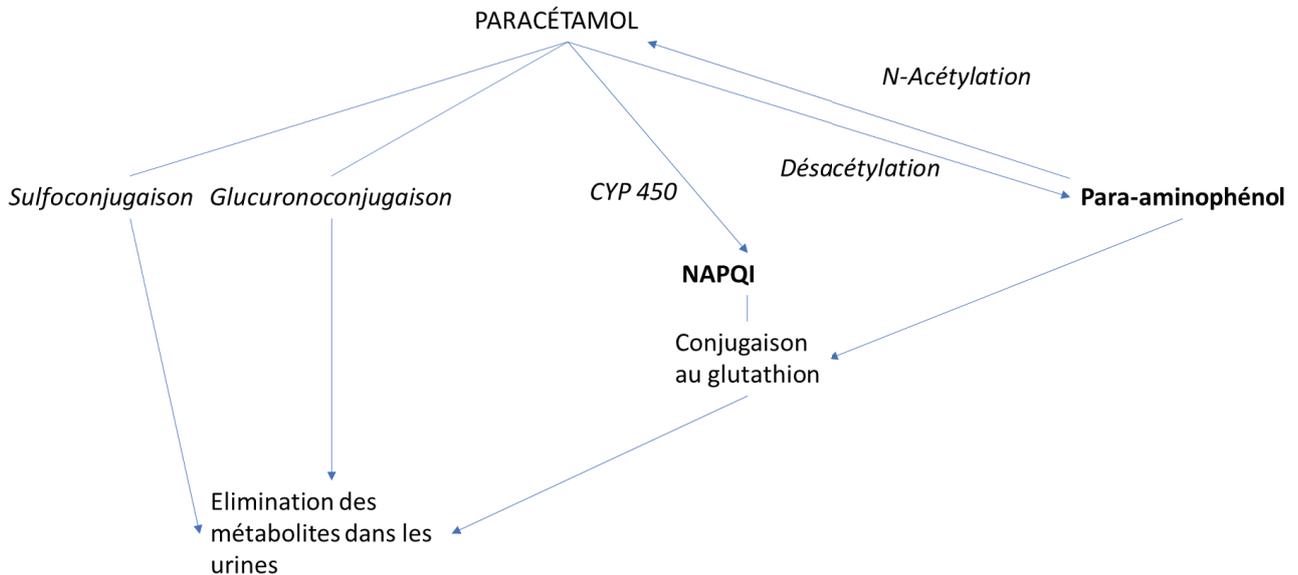


Figure 25: Voies de métabolisation du paracétamol(100,102,103)

La sulfoconjugaison représente la voie de métabolisation principale du chat. Or, elle est très vite saturée, que ce soit pour le chien ou pour le chat.

La glucuroconjugaison est une voie de détoxification qui revêt une importance différente selon l'espèce. Cette voie est prédominante chez le chien mais mineure chez le chat car il est déficient en enzymes de la famille des glucuronyl-transférases.

La troisième voie de métabolisation est l'oxydation par le cytochrome P450 (CYP450). Cela aboutit à la formation de N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI). Cette espèce réactive se conjugue par la suite au glutathion avant d'être excrétée sous forme de dérivés mercaptopuriques ou de dérivés cystéinés dans les urines(99,100,103).

Enfin, la quatrième et dernière voie de métabolisation est la N-désacétylation qui aboutit à la formation de para-aminophénol, une amine aromatique primaire toxique. Une détoxification est possible de deux manières : soit via une prise en charge par le glutathion soit via une acétylation(102).

### 2.6.6.2 Métabolisation du paracétamol en cas de surdosage

Lors d'une intoxication, la sulfoconjugaison et la glucuroconjugaison sont vite saturées et la métabolisation du paracétamol est déviée vers la voie du CYP450. Il en résulte une formation accrue de NAPQI qui va saturer le glutathion. Or le glutathion est un agent réducteur essentiel, notamment au niveau des globules rouges où il empêche l'oxydation de l'hème de l'hémoglobine. Le NAPQI en excès va pouvoir se fixer aux groupements SH des protéines et des enzymes provoquant une perturbation des membranes cellulaires et in fine une mort cellulaire, notamment au niveau des cellules hépatiques(99).

La formation de NAPQI est encore plus importante chez le chat car sa capacité à réaliser des glucuroconjugaisons est très réduite du fait de sa déficience en enzyme de glucuroconjugaison. De plus, sa capacité à lier le glutathion est également plus faible(99). Ainsi, chez cette espèce, la quantité de NAPQI va rapidement augmenter sans pouvoir l'éliminer efficacement.

La deuxième espèce réactive rapidement produite en cas de surdosage est le para-aminophénol. Comme nous l'avons vu, en cas d'intoxication, le glutathion est vite saturé. La détoxification du para-aminophénol via cette méthode est donc très limitée. La deuxième méthode de détoxification, l'acétylation, nécessite des enzymes de la famille des N-acétyltransférases, présentes dans les érythrocytes. Cependant les chats ne sont pourvus que de la N-acétyltransférase de type 1 et les chiens n'en ont quant à eux aucune(87,102). Le para-aminophénol sera donc moins bien éliminé de leurs hématies, ce qui explique en partie la toxicité hématologique du paracétamol retrouvée chez ces deux espèces.

### 2.6.6.3 Toxicité hématologique

Par rapport à une intoxication humaine au paracétamol, où l'atteinte hépatique prédomine, il existe chez le chat, et dans une moindre mesure chez le chien, une toxicité sanguine particulière : la méthémoglobinisation.

Comme vu précédemment, les chats et les chiens voient une rapide augmentation de la formation de NAPQI et de para-aminophénol en cas d'intoxication. Ces espèces réactives vont provoquer au sein de l'hémoglobine(99) :

- une oxydation du fer ferreux en fer ferrique.
- une oxydation des ponts disulfures, engendrant une précipitation de l'hémoglobine et la formation de corps de Heinz.
- une hémolyse suite à la fragilisation des hématies par les corps de Heinz.

Le mécanisme exact de cette méthémoglobinisation n'est pas encore totalement résolu et paraît être multifactoriel mais il semblerait que le para-aminophénol joue un rôle majeur dans cette toxicité hématologique. Dans une étude de 2009(102), des érythrocytes de chiens, de chats, de souris et de rats ont été mis en contact in vitro avec du paracétamol, du NAPQI ou bien du para-aminophénol. Il s'est révélé que seulement les érythrocytes en contact avec du para-aminophénol avaient subi une méthémoglobinisation. Les chats sont d'autant plus sensibles à cette toxicité hématologique que leurs globules rouges possèdent huit ponts disulfures quand l'homme n'en possède que deux et quatre pour le chien(48,99).

Pour conclure, la sensibilité particulière du chat et du chien au paracétamol peut s'expliquer par des capacités de métabolisation qui diffèrent de l'Homme. En résulte une exposition prolongée à des métabolites toxiques : le NAPQI et le para-aminophénol.

### **2.6.7 Signes d'intoxication**

Le chat est très sensible à la toxicité hématologique. Sur le plan clinique, la méthémoglobinémie arrivera très vite, avant même l'atteinte hépatique. Cela se traduira cliniquement par du sang de couleur « chocolat », une cyanose des muqueuses, une hématurie ainsi qu'une tachycardie et des troubles respiratoires dus à une hypoxie. Les autres signes d'intoxication comprennent une prostration, une hypersalivation, une hypotension, et des œdèmes de la face et des membres(25,99).

Chez le chien, cette méthémoglobinémie est possible mais n'apparaîtra que plus tard, après l'atteinte hépatique, et seulement si les doses ingérées sont très fortes. Les signes d'intoxication retrouvés sont des douleurs abdominales, des vomissements, des nausées, un ictère, une tachycardie et des troubles respiratoires(48).

A noter qu'il n'y a pas de sensibilité particulière des rongeurs. En cas de surdosage, une toxicité hépatique est retrouvée(51).

### **2.6.8 L'essentiel à retenir pour la pharmacie :**

Le paracétamol ne doit pas être utilisé chez le chat car ce dernier est déficient en certaines enzymes permettant la détoxification des métabolites toxiques. Chez le chien, l'utilisation du paracétamol est possible mais seulement avec un suivi strict des posologies recommandées par le vétérinaire. En effet, la plupart des spécialités humaines sont trop dosées.

### PARTIE 3 : LIVRET DE TOXICOLOGIE VETERINAIRE

L'objectif de cette thèse étant de créer un outil pratique au comptoir, les informations précédentes ont été synthétisées sous forme de fiches. Dans un souci de clarté pour les futurs lecteurs de ces fiches, seules les informations « vitales » ont été retenues. Ainsi les parties « généralités » et « caractéristiques chimiques » n'ont pas été abordées ; la partie mécanisme toxique a été résumée en quelques informations essentielles pour comprendre les signes d'intoxications.

Les fiches suivront le modèle suivant :

<b>Catégorie de toxique</b>		<b>1</b>
<b>Nom du toxique</b>		
<u>ESPECE(S) CONCERNEE(S) :</u>		
		
<u>SPECIALITES DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :</u>		
Usage humain		Usage vétérinaire
<b>Dose usuelle</b>		<b>Dose toxique</b>
<u>MECANISME TOXIQUE :</u>		
<u>SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :</u>		



# Livret de toxicologie vétérinaire à l'usage de l'équipe officinale



Des informations essentielles pour conseiller  
et répondre aux questions des détenteurs  
d'animaux afin d'éviter  
les erreurs de délivrance.

# Sommaire



Abréviations .....	3
<b>GÉNÉRALITÉS</b> .....	4
Règles de délivrance d'une ordonnance (Fiche 1) .....	5
Sources d'informations (Fiche 2) .....	6
Pharmacovigilance / Toxicovigilance (Fiche 3).....	7
Identifier les risques d'intoxications (Fiche 4) .....	8
Prévenir les risques d'intoxications (Fiche 5) .....	9
<b>INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	10
Lopéramide (Fiche 6) .....	11
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : généralités (Fiche 7).....	12
Aspirine (Fiche 8).....	13
Ibuprofène (Fiche 9).....	14
Paracétamol (Fiche 10).....	15
Antiparasitaires externes : généralités (Fiche 11) .....	16
Fipronil (Fiche 12).....	17
Lactones macrocycliques (Fiche 13).....	18
Pyréthroïdes (Fiche 14).....	19
<b>INTOXICATIONS NON MÉDICAMENTEUSES</b> .....	20
Allium (Fiche 15).....	21
Avocat (Fiche 15) .....	21
Méthylxanthines (Fiche 16) .....	22
Noix de macadamia (Fiche 17) .....	23
Raisin (Fiche 17).....	23
Xylitol (Fiche 18) .....	24
Huiles essentielles (Fiche 19 et 20) .....	25
Annexes .....	27
Références.....	28

# Abréviations :

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANMV** : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

**APE** : Antiparasitaires externes

**CAPAE-Ouest** : Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest

**CNITV** : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

**COX** : Cyclooxygénase

**CPVL** : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon

**HE** : Huiles essentielles

**RCP** : Résumés des Caractéristiques du Produit



# GÉNÉRALITÉS

# Règles de délivrance d'une ordonnance

1

Se référer aux « Fiches pratiques pharmacie vétérinaire : dispensation des médicaments soumis à prescription à l'officine », disponibles sur le site de l'Ordre national des pharmaciens.

## MENTIONS OBLIGATOIRES SUR L'ORDONNANCE :

<b>Prescripteur :</b> vétérinaire	
<b>Animal :</b> nom, espèce, sexe et âge	<b>Propriétaire de l'animal :</b> nom et adresse
<b>Date de prescription</b> (inférieure à 1 an)	
<b>Traitement :</b> nom du princeps ou DCI (Dénomination Commune Internationale), son dosage, sa posologie, sa voie d'administration et sa durée de traitement	
<b>Signature</b>	

Cas particuliers :

- Stupéfiant : mêmes règles qu'en médecine humaine (ordonnance sécurisée, écrite en toutes lettres, présentée dans les 3 jours suivant la prescription etc.)
- Principe de la cascade : un vétérinaire peut prescrire un médicament vétérinaire n'ayant pas une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour l'espèce de l'animal malade ou bien un médicament à usage humain, si aucun médicament vétérinaire possédant la bonne AMM n'est disponible.
- Médicament humain à prescription restreinte : délivrance interdite

## DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS :

- Pour 1 mois maximum.
- Mention « **usage vétérinaire** » à apposer sur la boîte.
- Pas de substitution princeps/générique

## RÈGLES DE RENOUVELLEMENT :

Catégories	Renouvellement possible	Conditions de renouvellement
Antibiotiques d'importance critique (AIC)	NON	
Anabolisants, anti-catabolisants, bêta-agonistes	NON	
Liste I	Possible	Autorisé si mention écrite du vétérinaire précisant la durée du renouvellement
Liste II	Possible	Autorisé sauf interdiction expresse du vétérinaire

### EN LIGNE

<http://www.ircp.anmv.anses.fr/> : index des médicaments vétérinaires autorisés en France, géré par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Donne accès aux RCP (Résumé des caractéristiques du produit) des médicaments mais ceux-ci sont parfois en anglais. Accès gratuit.

<http://med-vet.fr/> : base de données sur les médicaments vétérinaires alimentée par les laboratoires. Interface pratique permettant un accès rapide à l'information. Accès gratuit.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> : site américain répertoriant les dernières études scientifiques. Accès aux articles complets généralement payant.

### LIVRES



*Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale, édité par le Point Vétérinaire, édition 2018.*

Equivalent du Vidal pour les médicaments et autres produits de santé vétérinaires comme les produits d'hygiène, les aliments complémentaires etc.



*Conseil vétérinaire à l'officine pour les animaux de compagnie, écrit par Florence Desachy et publié aux éditions Pro-officina - Les Editions Le Moniteur des pharmacies. 4ème édition.*

Livre de formation à destination de l'équipe officinale

### PRESSE

Pharma'VET : bimestriel traitant de l'actualité des médicaments vétérinaires et offrant des fiches de formation synthétiques.

### LABORATOIRES

Les laboratoires peuvent fournir des petits livrets de formation avec des informations de base sur leurs produits. Leurs sites internet sont également des sources d'informations.

### DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE SUR UN ANIMAL SUITE À LA PRISE D'UN MÉDICAMENT HUMAIN OU VÉTÉRINAIRE

- Directement en ligne : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>
- Déclaration auprès du CPVL (Centre de Pharmacovigilance vétérinaire de Lyon) par mail, fax ou courrier en envoyant un formulaire de déclaration préalablement téléchargé sur le site ci-dessus ; ou bien par téléphone.

Coordonnées du CPVL Centre de Pharmacovigilance vétérinaire de Lyon :

VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon  
1 avenue Bourgelat  
69280 Marcy-l'Étoile  
Téléphone : 04 78 87 10 40  
Fax : 04 78 87 45 85  
Courriel : [cpvl@vetagro-sup.fr](mailto:cpvl@vetagro-sup.fr)

### DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE SUR L'HOMME SUITE A LA MANIPULATION D'UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Directement en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

### INTOXICATION D'UN ANIMAL

Contactez un des 2 centres antipoison vétérinaires (répondent 7 jours sur 7, 24h sur 24):

#### CAPAE-Ouest

Téléphone : 02 40 68 77 40  
Déclaration en ligne :  
<https://www.centre-antipoison-animal.com/empoisonnement.html>

#### CNITV

Téléphone : 04 78 87 10 40  
Fax : 04 78 87 45 85  
Mail : [cnitv@vetagro-sup.fr](mailto:cnitv@vetagro-sup.fr)

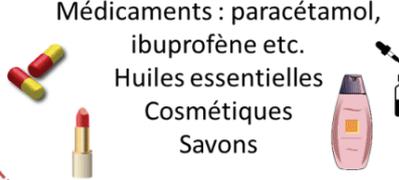
# Identifier les risques d'intoxications

4

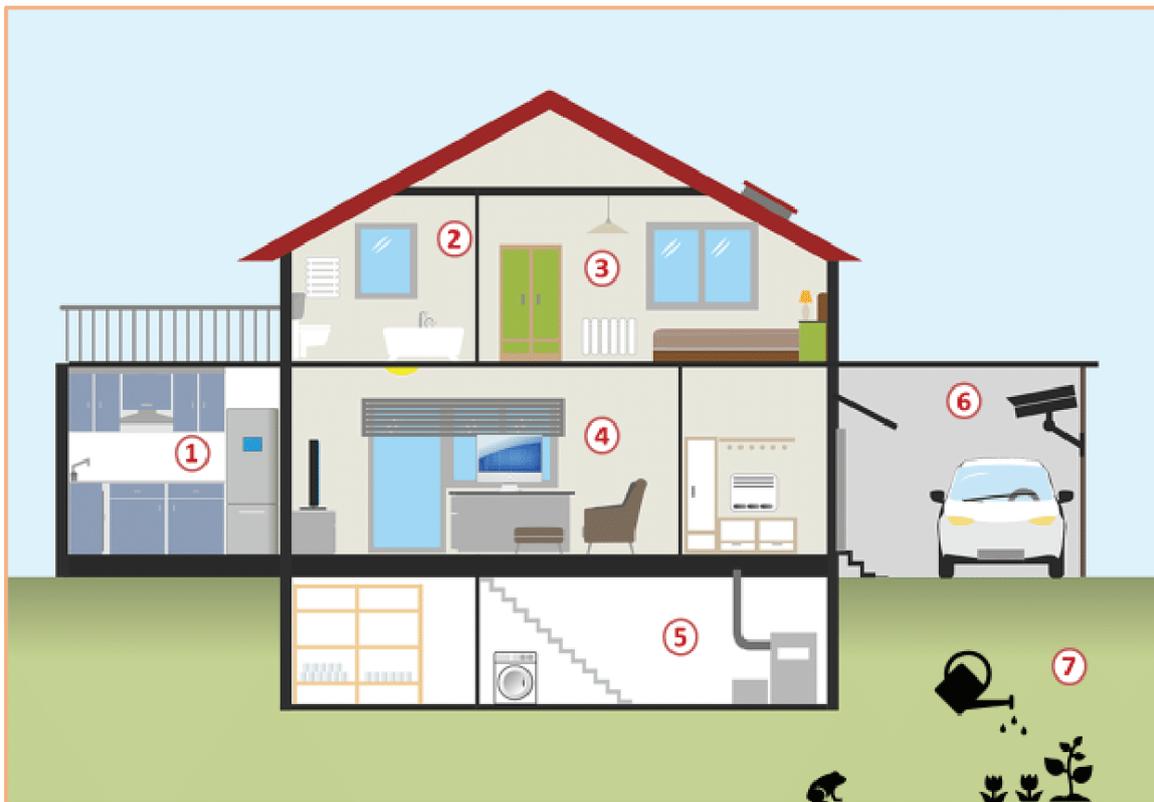
① **Cuisine:**  
Produits ménagers comme le liquide vaisselle  
Aliments : chocolat, avocat, raisin, noix de macadamia, oignon, poireau



② **Salle de bain:**  
Médicaments : paracétamol, ibuprofène etc.  
Huiles essentielles  
Cosmétiques  
Savons



③ **Chambre**  
Médicaments : pilule etc.



④ **Salon:**  
Plantes d'intérieur: *Lys*, *Dieffenbachia*, *Spathiphyllum* (« Fleur de lune »)  
Cigarettes, cannabis  
Alcool



⑤ **Buanderie:**  
Produits ménagers : nettoyeurs pour les sols, les vitres, lessive etc.

⑥ **Garage:**  
Produits d'entretien de la voiture



⑦ **Jardin:**  
Insecticides  
Rodenticides  
Produits phytosanitaires  
Crapauds, chenilles processionnaires  
Plantes





**Le chat** se lèche beaucoup : attention à toutes les projections sur son pelage (brumisateurs, produits ménagers etc.)  
Il peut aussi grimper sur les meubles : une simple mise en hauteur des produits toxiques ne suffit pas.

**Le propriétaire, en croyant faire plaisir à son animal, peut en fait lui faire du mal !**

Attention notamment pendant les périodes de fête (Noël, Pâques) où la tentation est grande de faire plaisir à son animal. Excès de gras, chocolat etc. : les intoxications se multiplient durant ces périodes.

Tous les médicaments doivent être mis en sûreté dans **un placard fermé à clé**.

Pas d'automédication sans l'avis d'un professionnel de santé ! Un médicament bien toléré chez l'humain, y compris chez les nourrissons, peut être toxique chez l'animal.

Aliments

Médicaments

Plantes

Produits ménagers

Certaines plantes ornementales sont toxiques, se renseigner avant toute acquisition.

Tous les produits ménagers peuvent présenter un risque. Ils sont à garder dans un placard fermé à clé.



Le **chien** possède un comportement exploratoire très développé, il peut mâchonner/ ingérer tout ce qu'il voit. Rien ne doit donc être laissé à sa portée.

# INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES

# LOPÉRAMIDE

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Certaines races de chiens sont très sensibles : les Colleys et les races apparentées, bergers australiens, bergers des Shetland, bergers suisses, lévriers de soie, bobtails. Le lopéramide peut s'utiliser seulement après un avis vétérinaire.

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Usage humain	Usage vétérinaire
Multiples spécialités sur ordonnance (IMODIUM®, ARESTAL® et génériques)  Spécialités en vente libre : ImodiumCaps®, ImodiumLingual®, ImodiumDuo®, DIARETYL®	DIARSTOP® LOPERAL®

### Doze usuelle

Chien : 0.04 à 0.2 mg/kg 2 fois par jour  
 Chat : 0.08 à 0.16 mg/kg 2 fois par jour



### Doze toxique chez le chien

Colleys et apparentés : 0.2 mg/kg  
 Autres races canines : 0.4 mg/kg



Attention aux inhibiteurs de la glycoprotéine P! (cf. Annexe)

## MÉCANISME TOXIQUE :

Chez la plupart des mammifères : présence au niveau de la barrière hémato-encéphalique d'une protéine (la Glycoprotéine P) permettant l'expulsion du lopéramide du cerveau vers le compartiment sanguin.

Chez les chiens de race Colley et apparentés : glycoprotéine P non fonctionnelle due à une mutation génétique. Le lopéramide s'accumule donc dans le cerveau.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

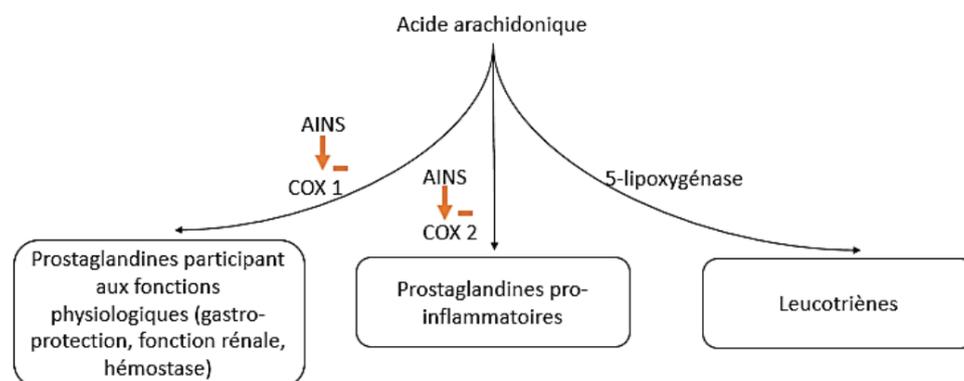
Digestifs	Neurologiques	Dans les cas les plus graves
Vomissements Constipation Hypersalivation	Léthargie, prostration Incoordination des mouvements Pupilles aréactives	Diarrhées hémorragiques Collapsus cardio-vasculaire Collapsus respiratoire Coma

## Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

### SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Usage humain	Usage vétérinaire
<p><b>Sans ordonnance :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide acétylsalicylique : Aspirine du rhône®, ASPRO®, l'ASPEGIC® etc.</li> <li>- Ibuprofène : NUROFEN®, ADVIL®, IBUPRADOLL®, SPEDIFEN® etc.</li> <li>- Kétoprofène : TOPREC®</li> </ul> <p><b>Sur ordonnance :</b> multiples spécialités</p>	<p><b>Sur ordonnance :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carprofène : CARPORAL®, CARPROX®</li> <li>- Méloxicam: ARTHRINERAL®, INFLACAM®, MELOXIDYL®, MELOXITABS®, MELOSUS®, MELOXORAL®, METACAM®,</li> <li>- Acide tolfénamique : TOLFÉDINE®</li> <li>- Robénacoxib : ONSIOR®</li> <li>- Cimicoxib : CIMALGEX®</li> <li>- Firocoxib : PREVICOX®</li> <li>- Mavacoxib : TROCOXIL®</li> </ul>

### MÉCANISME D'ACTION :



#### Légende :

— : inhibition

COX : cyclooxygénase

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS inhibent les cyclooxygénases (COX), enzymes responsables notamment de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires.

### TOXICITÉS :

Trois grandes toxicités sont retrouvées avec les AINS :

- Toxicité gastrique : simple irritation pouvant aller jusqu'au développement d'ulcères.
- Toxicité hématologique : risque élevé d'hémorragie dû à l'effet anti-agrégant des AINS, particulièrement avec l'Aspirine, ayant pour conséquence une augmentation du temps de saignement.
- Toxicité rénale : risque d'insuffisance rénale aigue par défaut de perfusion et donc ischémie du rein.



Conseiller la prise pendant un repas pour limiter la toxicité digestive

# ASPIRINE

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chats particulièrement sensibles à cette molécule. Son utilisation n'est donc pas recommandée du fait d'un risque de toxicité accru.

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Spécialités à usage humain :

Sans ordonnance ASPIRINE DU RHONE® ASPRO® ASPEGIC®
---

### **Dose usuelle**

Chien : 10-20 mg/kg deux fois par jour  
Chat : 10-20 mg/kg tous les jours voire tous les deux jours



### **Dose toxique**

Chien : 50 mg/kg/jour  
Chat : 25 mg/kg/jour

## MÉCANISME TOXIQUE :

Risque de toxicité hématologique plus important par rapport aux autres AINS. Ceci s'explique par le fait que l'Aspirine inhibe la COX 1 de manière irréversible : les plaquettes ne pourront plus déclencher l'agrégation plaquettaire pendant toute leur durée de vie, soit 8 jours environ.

Particularité du chat : défaut d'élimination de l'Aspirine, dû à une déficience en enzymes de métabolisation, menant à son accumulation dans le sang de l'animal.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

Signes digestifs	Signes hématologiques	Autres signes d'intoxication
Nausées Vomissements Irritation voire ulcères gastriques	Mélénas Hématémèse	Ataxie Prostration Convulsions Tachypnée

# IBUPROFÈNE

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chiens et chats sensibles à la toxicité de l'ibuprofène.

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Spécialités à usage humain :

Sans ordonnance	Avec ordonnance
NUROFEN®, ADVIL®, IBUPRADOLL®, SPEDIFEN®, RHINADVIL RHUME® (associé à de la pseudoéphédrine)	SPIFEN®, NUREFLEX®

### Dose usuelle

Chien : 5 mg/kg/jour en deux prises



### Dose toxique

Chien : 100 mg/kg  
Chat : 50 mg/kg

## MÉCANISME TOXIQUE :

Chien : survenue d'un cycle entéro-hépatique important expliquant la grande sensibilité du chien à la toxicité gastro-intestinale de cette molécule.

Chat : défaut d'élimination de l'ibuprofène dû à une déficience en enzymes de métabolisation.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

Signes digestifs	Signes hématologiques	Autres signes d'intoxication
Nausées Vomissements Irritation voire ulcères gastriques	Mélanas Hématémèse	Ataxie Prostration Convulsions Tachypnée

# PARACÉTAMOL

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Le chat est très sensible au paracétamol. Son utilisation est donc interdite.

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Spécialités à usage humain :

Sans ordonnance	Avec ordonnance
Paracétamol seul : DAFALGAN®, DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, et autres génériques  Paracétamol associé à un antihistaminique et/ou un vasoconstricteur : FERVEX®, ACTIFED®, HUMEX®	Paracétamol associé - à la codéine : CO-DOLIPRANE®, DAFALGAN CODEINE® - au tramadol : IXPRI® - à la poudre d'opium : LAMALINE®, IZALGI®

### Dose usuelle

Chien : 15 mg/kg toutes les 8h



### Dose toxique

Chien : 200 mg/kg  
 Chat : 50-60 mg/kg

## MÉCANISME TOXIQUE :

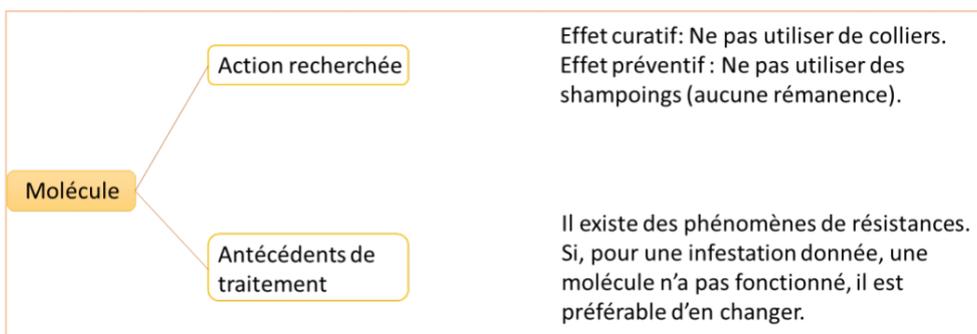
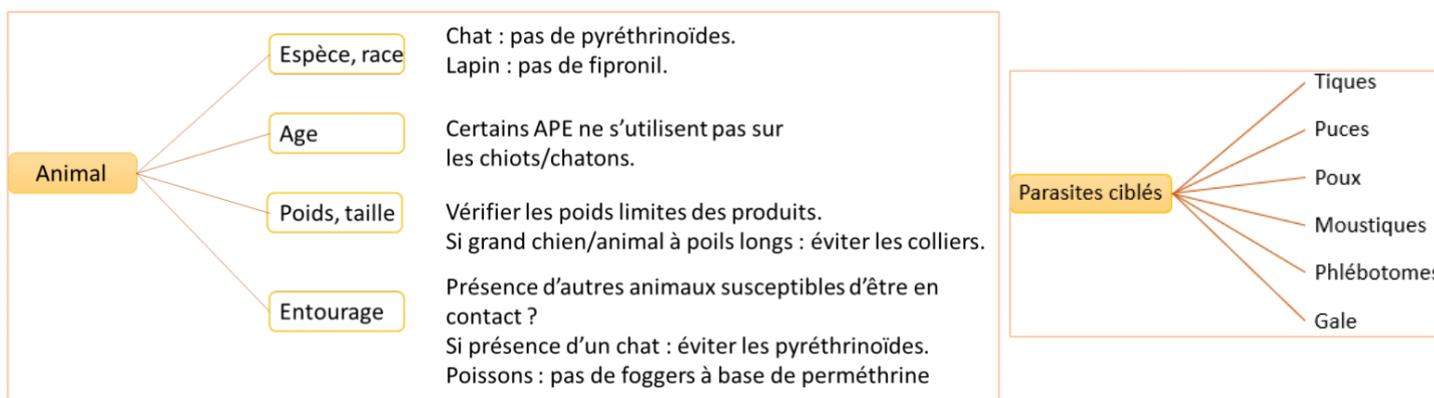
Chat : défaut d'élimination des métabolites toxiques du paracétamol dû à une déficience en enzymes de métabolisation. Ces métabolites sont responsables d'une hémato et hépatotoxicité.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

Toxicité hématologique	Toxicité hépatique	Autres signes d'intoxication
Prédomine chez le chat - signes d'hypoxie : tachycardie, troubles respiratoires - sang couleur "chocolat" - cyanose des muqueuses - hématurie	Prédomine chez le chien - douleurs abdominales - nausées, vomissements - ictère	- dépression - prostration - hypersalivation - oedèmes de la face et des membres

## Généralités

Informations à recueillir auprès du détenteur de l'animal avant toute délivrance pour sécuriser la délivrance des APE et ainsi diminuer les risques d'intoxication.



### Spectre d'action des anti-parasitaires

#### Action uniquement sur les puces :

- néonicotinoïdes (imidaclopride, nitenpyram, dinotéfuran)
- régulateurs de croissance des insectes (lufenuron, pyriproxyfène, méthoprène) : agissent sur les puces à l'état de larves ou d'œufs >> permettent d'interrompre le cycle de la puce.
- indoxacarb

Insecticide et acaricide : fipronil, pyréthri-noïdes, spinosad, fluralaner, afoxolaner

Endectocide (action sur certains parasites internes et externes) : lactones macrocycliques

# FIPRONIL

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Les rongeurs et les lapins sont très sensibles au fipronil. Son utilisation chez eux est donc fortement déconseillée.

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

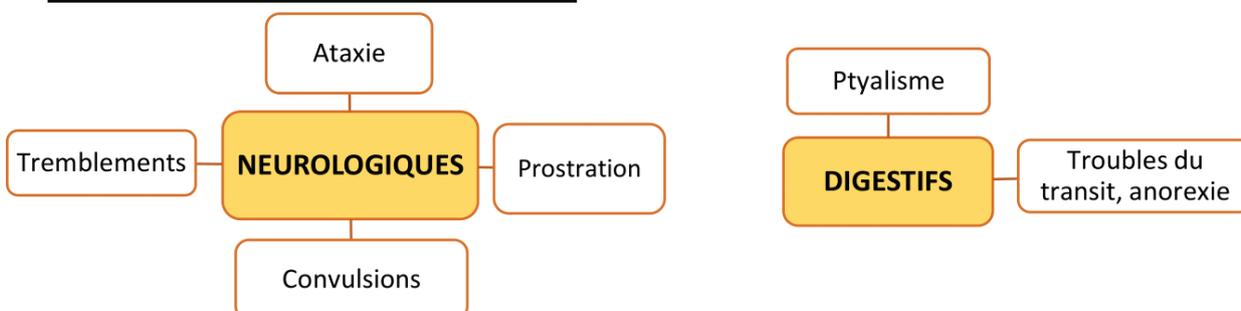
Les spécialités à base de fipronil se présentent sous forme de sprays et/ou de spot-on.

Fipronil seul	Fipronil en association
EFFIPRO®	Fipronil associé à de la perméthrine : EFFITIX®, FRONTLINE TRI-ACT®, PERFIKAN®, SYNERGIX®
ELIMINALL®	Fipronil associé à du pyriproxifène : EFFIPRO DUO®
FIPROKIL®	Fipronil associé à du méthoprène : FRONTLINE® Combo, le STRECTIS®
FRONTLINE®	Fipronil associé à l'éprinomectine, méthoprène, et du praziquantel: BROADLINE®

## MÉCANISME TOXIQUE :

Non résolu.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :



Chez le lapin l'intoxication peut mener au décès de l'animal !

# LACTONES MACROCYCLIQUES

milbémycine – moxydectine - sélamectine

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chiens de races particulières : les Colleys et les races apparentées, bergers australiens, bergers des Shetland. Les macrolides ne sont pas contre-indiqués mais les doses doivent suivre strictement les recommandations.



Action endectocide : anti parasites internes (uniquement les nématodes) et externes (poux, puces, gale) pour certaines molécules.

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Milbémycine	Moxidectine
Comprimés vermifuges avec ou sans ordonnance.	ADVOCATE®, MOXICLEAR®, BRAVECTO® Plus : spot-on antiparasitaire interne et externe (puces, gale). Sur ordonnance.
Exemples de spécialités sans ordonnance : MILPRAZIQUAN® et le MILBETEL® qui contiennent également du praziquantel.	

Sélamectine
STRONGHOLD®, SELAMES® : spot-on antiparasitaire interne et externe (puces, gale). Sur ordonnance.



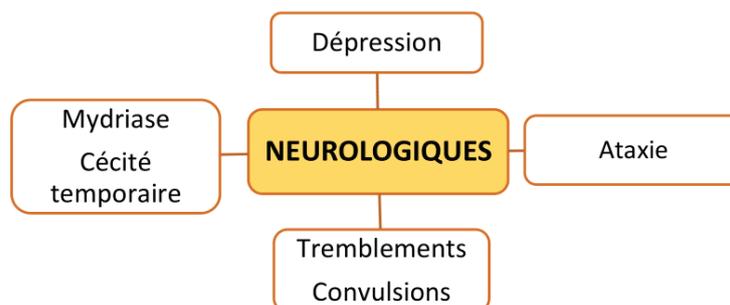
Attention aux inhibiteurs de la glycoprotéine P ! (cf. Annexe)

## MÉCANISME TOXIQUE :

Chez la plupart des mammifères : présence au niveau de la barrière hémato-encéphalique d'une protéine (la Glycoprotéine P) permettant l'expulsion des macrolides du cerveau vers le compartiment sanguin.

Chez les chiens de race Colleys et apparentés : glycoprotéine P non fonctionnelle due à une mutation génétique. Les macrolides s'accumulent donc dans le cerveau.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :



# PYRÉTHRINOÏDES

deltaméthrine – fluméthrine – perméthrine – tétraméthrine etc.

## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :

 <p>Chats : Contre-indication de la majorité des APE à base de pyréthri-noïdes. Mais les sprays pour l'environnement peuvent être utilisés.</p>	 <p>Poissons, reptiles : Ne pas utiliser de brumisateurs/sprays traitant l'environnement.</p>
--	--

## SPÉCIALITÉS DISPONIBLES (NON EXHAUSTIF) :

Spot-on pour chiens	Autres APE pour chiens
Perméthrine associée à de l'Imidaclopride : ADVANTIX®	Collier: SCALIBOR®
Perméthrine associée à du Fipronil : Effitix®, FRONTLINE TRI-ACT®, PERFIKAN®, SYNERGIX®	Spray: DOG-NET®, DUOWIN®  Shampoing : PULVEX®
Perméthrine associée à du dinotéfurane et du pyriproxifène: VECTRA 3D®	

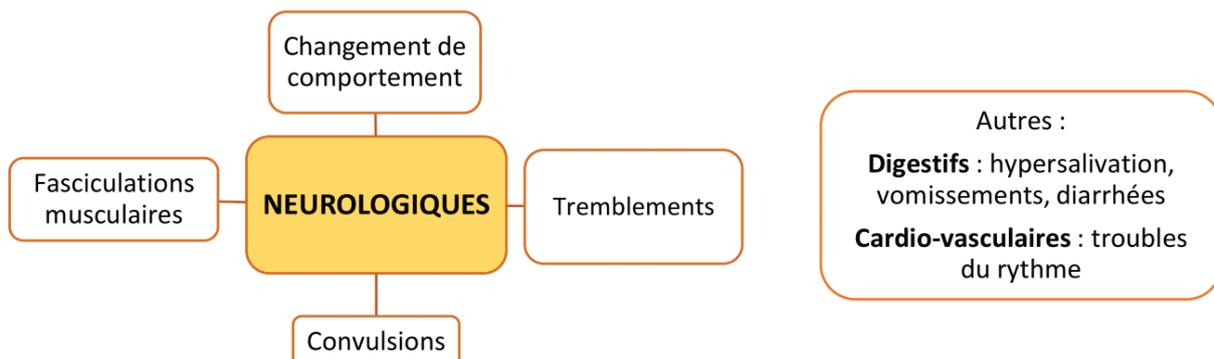
APE pour chiens ET chats
Collier : SERESTO® Poudre, shampoing à base de tétraméthrine

## MÉCANISME TOXIQUE :

Chats : défaut d'élimination des métabolites toxiques dû à une déficience en enzymes de métabolisation.

Animaux à « sang froid » : toxicité accrue par une faible température corporelle.

## SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :



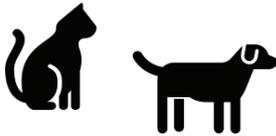
# INTOXICATIONS NON MÉDICAMENTEUSES

## ALLIUM

oignon – ail – ciboulette – poireaux



### ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chats, chiens (particulièrement les Akita, les Shiba, les Jindo)

### MECANISME TOXIQUE :

Toxicité hématologique : atteinte de l'hémoglobine aboutissant in fine à une anémie hémolytique à corps de Heinz.

#### **Dose toxique**

Quantité d'oignon ingérée équivalente à 0,5% du poids de l'animal.



La toxicité persiste après cuisson !

### SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

- Signes digestifs : vomissements, douleurs abdominales, ptyalisme, perte d'appétit
- Signes d'anémie : pâleur des muqueuses, faiblesse générale, tachypnée, tachycardie et/ou hémoglobinurie

## AVOCAT



### ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :

Potentiellement tous les animaux domestiques : chiens, chats, lapins, poissons et oiseaux.

### MECANISME TOXIQUE :

Nécroses tissulaires (notamment de tissu mammaire et myocardique), épanchements.

### SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

- Signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, ptyalisme
- Léthargie, faiblesse musculaire
- Signes respiratoires : dyspnée, toux voire une détresse respiratoire
- Signes cardiaques : troubles du rythme cardiaque, tachycardie

# MÉTHYLXANTHINES

Théobromine (chocolat) – Caféine (café, thé)



## ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chiens (et particulièrement ceux porteurs d'une mutation sur le gène codant le cytochrome 1A2, responsable de la métabolisation des méthylxanthines).

## MÉCANISME TOXIQUE :

Perturbation du fonctionnement cellulaire, avec notamment un effet sur la concentration en calcium et en AMPc (adénosine monophosphate cyclique, un messenger intracellulaire) au sein des cellules. En résulte une atteinte des fibres musculaires lisses et striées.

### **Teneur moyenne en théobromine**

Chocolat à cuisiner : 13 à 20 mg par gramme de chocolat.

Chocolat noir : 4,6 à 6,5 mg par gramme de chocolat.

Chocolat au lait : 1,5 à 2,1 mg de théobromine par gramme de chocolat.

### **Dose toxique**

Chien : Dès 20 mg/kg de théobromine

## SIGNES D'INTOXICATION :

- Signes digestifs : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ptyalisme, polydipsie
- Signes neurologiques : agitation intense, nervosité, tremblements, convulsions, coma
- Signes cardiovasculaires : troubles du rythme cardiaque, hypertension
- Signes respiratoires : tachypnée
- Incontinence urinaire
- Hyperthermie

## NOIX DE MACADAMIA



### ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chiens.

### MÉCANISME TOXIQUE :

Atteinte des fibres musculaires et nerveuses.

### SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

- Signes digestifs : vomissements, douleurs abdominales
- Signes locomoteurs : faiblesse musculaire particulièrement au niveau des pattes, tremblements, œdèmes des membres inférieurs, boiterie, rigidité
- Hyperthermie, tachycardie

Aucun décès n'a été rapporté à ce jour.

## RAISIN



### ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chiens.

### MÉCANISME TOXIQUE :

Néphrotoxicité.

### SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

- Signes digestifs : douleurs abdominales, nausées, diarrhées, anorexie
- Léthargie
- Oligurie voire une anurie ainsi qu'une polydipsie.

Dose toxique très variable d'un animal à l'autre : toute ingestion doit être prise au sérieux.

## XYLITOL



Le xylitol est un édulcorant (E967), utilisé dans de nombreux produits « sans sucre », des pâtisseries, des confiseries etc.

### ESPÈCE(S) CONCERNÉE(S) :



Chiens.

### MÉCANISME TOXIQUE :

Le xylitol est à l'origine :

- D'une sécrétion anormale d'insuline provoquant une hypoglycémie.
- D'une hépatotoxicité liée à une génération d'espèces oxygénées réactives et à une déplétion en ATP (adénosine triphosphate) dans les hépatocytes. La nécrose hépatique est à l'origine secondairement de troubles de la coagulation dus au fait que les facteurs de coagulation sont synthétisés au niveau du foie.

#### **Dose toxique**

Chien : Surveillance nécessaire dès l'ingestion de 50 mg/kg.

### SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

- Signes d'hypoglycémie : léthargie, faiblesse générale, vomissements, convulsions voire coma
- Signes d'atteinte hépatique : léthargie, vomissements, ictère
- Signes de coagulopathies : ecchymoses, pétéchies, hémorragies

## Recommandations générales

### VOIES D'ADMINISTRATION :

Voie orale	Voie cutanée	Voie respiratoire
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voie interdite chez le chat</li> <li>- Pas d'huiles essentielles (HE) pures : diluer dans une huile végétale, du miel ou bien quelques gouttes dans la gamelle</li> <li>- Pas d'HE de thuya, de genévrier, de sabine, d'absinthe ou de sauge officinale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'HE photosensibilisantes ou dermocaustiques</li> <li>- Pas sur les yeux, la truffe, les lèvres, les oreilles, la zone ano-génitale</li> <li>- A appliquer préférentiellement sur le cou ou l'encolure pour éviter que l'animal ne se lèche</li> <li>- Certaines huiles essentielles peuvent s'utiliser pure mais pas toutes !</li> </ul>	<p>Certaines huiles essentielles sont trop irritantes pour s'utiliser par cette voie.</p>

### QUELQUES HUILES ESSENTIELLES À UTILISER AVEC PRÉCAUTIONS :

Voici quelques exemples, mais il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

Famille chimique	Phénols aromatiques	Aldéhydes aromatiques	Coumarines
Type de toxicité	<p>Dermocaustique : éviter la voie cutanée.</p> <p>Irritant pour les voies respiratoires : éviter les diffusions.</p>	<p>Dermocaustique : éviter la voie cutanée.</p> <p>Irritant pour les voies respiratoires : éviter les diffusions.</p>	<p>Photosensibilisant : ne pas utiliser si exposition au soleil.</p> 
Exemple de plantes riches en cette famille	Thym vulgaire à thymol, de l'origan compact, cannellier de Ceylan, sarriette des montagnes.	Cannellier de Ceylan	Bergamote, pamplemousse, citron, orange amère

## Huiles essentielles et chats



### PARTICULARITÉS DU CHAT :

Parmi les mammifères, le chat est particulièrement sensible aux huiles essentielles (HE). Ceci s'explique par plusieurs raisons :

- Un défaut d'élimination des huiles essentielles dû à une déficience en enzymes de métabolisation.
- Une muqueuse olfactive plus développée que chez les humains (200 millions de cellules olfactives contre 5 millions chez les humains) et un organe de Jacobson lui conférant une sensibilité très fine aux molécules volatiles.

En cas d'utilisation d'HE chez un chat, la prudence est de rigueur. La voie cutanée est à privilégier.

### SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION :

- Signes neurologiques : ataxie, trémulations musculaires. Globalement, son attitude est inhabituelle. Possible comportement de prostration ou à l'inverse de fuite.
- Signes digestifs : hypersalivation, vomissements, anorexie.
- En cas d'inhalation, une dyspnée, une polypnée et une toux peuvent apparaître.
- Si utilisation par voie cutanée, une perte de poils peut être observée.

# Annexes



## Exemples de médicaments substrats de la glycoprotéine P :

Classe thérapeutique	Médicaments
Antalgique	Morphine
Antibiotiques	Erythromycine, tétracycline, doxycycline
Antidépresseurs	Paroxétine, venlafaxine, amitriptyline
Antidiarrhéique	Lopéramide
Antifongiques azolés	Kétoconazole, itraconazole
Anti-inflammatoires	Hydrocortisone, méthylprednisolone, dexaméthasone
Antiparasitaires	Macrolides (ivermectine, moxidectine, milbémycine etc.), spinosad
Glucoside cardiotonique	Digoxine
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, vérapamil

## Exemples de médicaments inhibant la glycoprotéine P

Classe thérapeutique	Médicaments
Antiarythmiques	Amiodarone
Antibiotiques de la classe des macrolides	Erythromycine, clarithromycine
Antidépresseurs	Fluoxétine, paroxétine, sertraline
Antifongiques azolés	Kétoconazole, itraconazole
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, vérapamil, nicardipine
Inhibiteurs de la pompe à protons	Esoméprazole, oméprazole, lansoprazole, pantoprazole

# Références

## Organismes officiels :

- Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
- Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV)

## Littérature scientifique :

Cortinovis C, Caloni F. Household Food Items Toxic to Dogs and Cats. *Front Vet Sci.* 2016;3:26.

Kovalkovičová N, Sutiaková I, Pistl J, Sutiak V. Some food toxic for pets. *Interdiscip Toxicol.* sept 2009;2(3):169-76.

Dhaussy Pauline. Les principaux toxiques pour les animaux de compagnie : enquête auprès de clients du CHUVA et élaboration d'un recueil informatif [Thèse d'exercice]. [Créteil, France]: Faculté de médecine de Créteil; 2015.

Yamato O, Hayashi M, Kasai E, Tajima M, Yamasaki M, Maede Y. Reduced glutathione accelerates the oxidative damage produced by sodium n-propylthiosulfate, one of the causative agents of onion-induced hemolytic anemia in dogs. *Biochim Biophys Acta.* 19 avr 1999;1427(2):175-82.

Normand R. Création d'un site internet de toxicologie des animaux de compagnie: intoxications domestiques, hors intoxications végétales [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: École nationale vétérinaire; 2010.

Buoro IB, Nyamwange SB, Chai D, Munyua SM. Putative avocado toxicity in two dogs. *Onderstepoort J Vet Res.* mars 1994;61(1):107-9.

Field J, Kanakkanthara A, Brooke D, Sinha S, Pillai SD, Denny W, et al. Microtubule-stabilizing properties of the avocado-derived toxins (+)-(R)-persin and (+)-(R)-tetrahydropersin in cancer cells and activity of related synthetic analogs. *Invest New Drugs.* juin 2016;34(3):277-89.

Masson L. Aspects épidémiologiques des intoxications chez les animaux de compagnie. *EMC - Vétérinaire.* févr 2018;15(1):12.

Bates N, Rawson-Harris P, Edwards N. Common questions in veterinary toxicology. *J Small Anim Pract.* mai 2015;56(5):298-306.

Aretz JS, Geyer J. Detection of the CYP1A2 117C > T polymorphism in 14 dog breeds: CYP1A2 117C > T in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* févr 2011;34(1):98-100.

Mise M, Hashizume T, Matsumoto S, Terauchi Y, Fujii T. Identification of non-functional allelic variant of CYP1A2 in dogs. *Pharmacogenetics.* nov 2004;14(11):769-73.

Kamimura H. Genetic polymorphism of cytochrome P450s in beagles: possible influence of CYP1A2 deficiency on toxicological evaluations. *Arch Toxicol.* nov 2006;80(11):732-8.

Hansen SR, Buck WB, Meerdink G, Khan SA. Weakness, tremors, and depression associated with macadamia nuts in dogs. *Vet Hum Toxicol.* févr 2000;42(1):18-21.

Robinson N, Brant B, Radford A, Noble PJ, Pinchbeck G. Risks of xylitol poisoning in dogs. *Vet Rec.* 2 févr 2019;184(5):157-157.

Murphy LA, Dunayer EK. Xylitol Toxicosis in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* nov 2018;48(6):985-90.

Jerzsele Á, Karancsi Z, Pászti-Gere E, Sterczler Á, Bersényi A, Fodor K, et al. Effects of p.o. administered xylitol in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* juin 2018;41(3):409-14.

DuHadway MR, Sharp CR, Meyers KE, Koenigshof AM. Retrospective evaluation of xylitol ingestion in dogs: 192 cases (2007-2012). *J Vet Emerg Crit Care San Antonio Tex* 2001. oct 2015;25(5):646-54.

McLean MK, Khan SA. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* nov 2018;48(6):969-84.

Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology - E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2013. 955 p.

Fitzgerald KT, Bronstein AC, Flood AA. « Over-the-counter » drug toxicities in companion animals. *Clin Tech Small Anim Pract.* nov 2006;21(4):215-26.

Mallem Y, Gogny M. Anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. *EMC - Vét.* févr 2014;11(1):13.

Cortinovis C, Pizzo F, Caloni F. Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Vet J Lond Engl* 1997. janv 2015;203(1):52-8.

Clement-Guercia S. Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2003.

Bancharel L. Les intoxications d'origine environnementale et médicamenteuse des lapins et rongeurs de compagnie [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2016.

Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2012;18(18):2147-60.

Poortinga EW, Hungerford LL. A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev Vet Med.* 1 mai 1998;35(2):115-24.

Callait-Cardinal M-P. Ectoparasitoses canines. *EMC - Vét.* nov 2012;9(4).

Desachy F. *Conseils vétérinaires à l'officine pour les animaux de compagnie.* Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies; 2015. 200 p.

Beugnet F. Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. *EMC - Vét Pharmacol-Toxicol.* sept 2011;(TO0350).

Wisner T, Means C. Toxicology of Newer Insecticides in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* nov 2018;48(6):1013-26.

Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Salgado VL, Yeh JZ. Glutamate-activated chloride channels: Unique fipronil targets present in insects but not in mammals. *Pestic Biochem Physiol.* juin 2010;97(2):149-52.

Merola VM, Eubig PA. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* nov 2018;48(6):991-1012.

Buronfosse-Roque F, Bellebeau-Barbier F, Pineau X, Queffélec S. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques des antiparasitaires externes. *Point Vét.* avr 2017;(374).

Goulin M. La perméthrine à usage vétérinaire: origine, mécanismes d'action, effets toxiques, et implication du pharmacien [Thèse d'exercice]. [France]: Université d'Angers; 2016.

Puyt J-D, Pineau X. Toxiques neurotropes. *EMC - Vét.* nov 2015;12(4).

Linnett P-J. Permethrin toxicosis in cats. *Aust Vet J.* févr 2008;86(1-2):32-5.

Zhorov BS, Dong K. Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel. *Neurotoxicology.* mai 2017;60:171-7.

Masson L. Aspects épidémiologiques des intoxications chez les animaux de compagnie. *EMC - Vétérinaire.* févr 2018;15(1):12.

Baudoux D. *Guide pratique d'Aromathérapie chez l'animal de compagnie.* Bruxelles: Amyris; 2012. 174 p.

Alicia C. Utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cadre du conseil vétérinaire chez le chat, le chien et le cheval [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Faculté de Pharmacie de Nancy; 2016.

Collin A-H, Blanc A, Boltz P, Gomes E. Les huiles essentielles. *Le Moniteur des pharmacies*. 1 juin 2019;(3276):16.

Dominique Baudoux, Debauche Pascal. *Guide pratique d'Aromathérapie chez l'animal de compagnie*. Bruxelles: Amyris; 2012. 174 p.

Mailland V. Les intoxications majeures du chat d'après les données du C.N.I.T.V de Lyon 2008-2009 [Thèse d'exercice]. [Toulouse, France]: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2011.

Besson C. Contribution à l'élaboration d'un manuel pratique de toxicologie vétérinaire [Thèse d'exercice]. [France]: VetAgro Sup; 2012.

Mallem Y, Gogny M. Applications pharmacologiques de la barrière hémato-méningée en médecine vétérinaire. *EMC - Vét.* mai 2018;15(2).

Mayousse V. Pharmacogénétique et individualisation thérapeutique: concept et perspectives en médecine vétérinaire [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2011.

Firdova Z, Turnova E, Bielikova M, Turna J, Dudas A. The prevalence of ABCB1:c.227\_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. *Res Vet Sci*. juin 2016;106:89-92.

Vermorel E. Les Intoxications des carnivores domestiques par les médicaments humains: étude épidémiologique et toxicologique d'après les données du C.N.I.T.V. de Lyon concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol et les benzodiazépines [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2002.

McConkey S, Cribb A. The Molecular Mechanism of Acetaminophen Toxicity in Dogs & Cats. In 2008 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vin.com/doc/?id=6696580>

McConkey SE, Grant DM, Cribb AE. The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther*. déc 2009;32(6):585-95.



## Livret de toxicologie vétérinaire à l'usage de l'équipe officinale



Par Audrey Mauris-Demourieux

Livret élaboré dans le cadre de la thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie intitulée  
« *Pharmacotoxicologie vétérinaires : élaboration de fiches pratiques à l'usage des pharmaciens  
d'officine* »,

Disponible gratuitement en ligne dans le catalogue du Système Universitaire de Documentation  
(Sudoc).



## CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle MAURIS-DEMOURIUX Audrey

L'officine est un lieu de santé humaine dans lequel passe une multitude de patients chaque jour pour obtenir leurs médicaments et/ou demander conseil. Il ne faut pas oublier que l'officine est également un lieu de santé animale puisqu'on y délivre des médicaments à destination des animaux, qu'ils s'agissent de médicaments vétérinaires ou de médicaments à usage humain. Ces médicaments sont souvent prescrits sur ordonnance mais pas toujours. Le propriétaire de l'animal décide parfois de médicurer son animal de son propre chef ou bien décide de demander conseil en pharmacie sans passer par le vétérinaire. Les pharmaciens et préparateurs en pharmacie se doivent donc d'avoir certaines notions dans le domaine vétérinaire car ils engagent également leur responsabilité pour tous les conseils donnés et tous les produits délivrés à destination d'un animal. Or, l'équipe officinale a principalement été formée à la clinique humaine et non animale.

Mais on ne traite pas un animal comme un être humain. En effet, chaque espèce animale possède ses propres particularités génétiques. Ces particularités peuvent engendrer des différences de métabolisation, de distribution d'une même molécule. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique chez un animal peuvent donc complètement différer de celles d'un humain. L'idée de pouvoir rapporter une posologie simplement au poids de l'animal est par conséquent fautive et surtout dangereuse. Certaines molécules prescrites chez l'humain, y compris chez les nourrissons, peuvent s'avérer fatales pour certaines espèces animales.

L'objectif de cette thèse était donc d'augmenter les compétences de l'équipe officinale dans le domaine vétérinaire en fournissant un support didactique.

Dans ce but, il s'agissait dans un premier temps de sélectionner les thèmes les plus cités et à l'origine des intoxications en France et pour lesquels une formation de l'équipe officinale pouvait avoir un impact positif. Pour cela, des données toxicologiques récentes ont été récoltées et analysées. Ces données ont été trouvées en ligne (pour les données américaines) ou bien recueillies directement auprès du CNITV pour les données françaises.

Une fois les molécules ciblées, un recueil bibliographique, à partir de la littérature scientifique, puis une analyse ont permis la sélection des informations. Ces informations ont ensuite été synthétisées sous forme de fiches pour permettre un accès rapide à l'information au comptoir.

Le livret qui résulte de ce travail regroupe des notions essentielles de toxicologie vétérinaire afin d'éviter les erreurs au comptoir. Les thématiques abordées ne sont pas exhaustives mais permettent un premier aperçu des molécules largement délivrées au comptoir et bien présentes dans les armoires à pharmacie familiales : le paracétamol, l'ibuprofène, l'aspirine®, le lopéramide et les huiles essentielles. Ont également été abordés certains antiparasitaires externes qui peuvent être délivrés sans ordonnances et donc sans conseils préalables du vétérinaire. Pour finir, la toxicité de certains aliments présents dans la consommation humaine a également été décrite ; il s'agit des oignons, de l'avocat, du chocolat, des noix de macadamia, du raisin et du xylitol.

La médecine vétérinaire est une médecine à part entière. Les recommandations et les posologies humaines ne peuvent pas être transposées au règne animal telles quelles. L'équipe officinale doit être consciente de ses limites dans ce domaine et ne doit jamais conseiller des produits sans certitudes de leur innocuité. Rappelons que le pharmacien ne peut en aucun cas se substituer au vétérinaire et que cette thèse n'a pas pour but de favoriser une automédication mais d'éviter des erreurs et de favoriser une délivrance raisonnée.

**Le Président de la thèse,**  
Nom : HAMDI-DEGOBERT

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **26 NOV. 2019**  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Young N, Royal K, Lovee B, Davidson G. Baseline Knowledge of Potential Pet Toxins among the US General Public. J Appl Anim Welf Sci JAAWS. sept 2019;22(3):219-28.
2. Young NW, Royal KD, Davidson GS. Baseline knowledge of potential pet toxins: a survey of pharmacists. Pharm Pract. déc 2017;15(4):1058.
3. Les chiffres pour tout savoir sur le marché du petfood [Internet]. Facco. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.facco.fr/les-chiffres/>
4. SantéVet - Assurance Chien, Chat, NAC [Internet]. SantéVet. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.santevet.com>
5. Assurance Santé Chien Chat - Carrefour Assurance [Internet]. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: [https://assurance.carrefour.fr/carrefourassurance/assurance-sante-chien-chat?cda\\_campaign=animaux\\_gen\\_assurancegenerique&cda\\_medium=adwords\\_search&gclid=EAIaIQobChMIIm-ersIHp4gIViuAYCh0F3QNVEAAYAIAAEgKbavD\\_BwE&gclid=aw.ds](https://assurance.carrefour.fr/carrefourassurance/assurance-sante-chien-chat?cda_campaign=animaux_gen_assurancegenerique&cda_medium=adwords_search&gclid=EAIaIQobChMIIm-ersIHp4gIViuAYCh0F3QNVEAAYAIAAEgKbavD_BwE&gclid=aw.ds)
6. Pharmacie vétérinaire : quatre fiches pratiques pour bien dispenser [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Pharmacie-veterinaire-quatre-fiches-pratiques-pour-bien-dispenser>
7. Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale - 2018 [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/boutique/livres/dictionnaire-des-medicaments-veterinaires-et-des-produits-de-sante-animale-dmv.html>
8. L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire – missions et actions [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99agence-nationale-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-%E2%80%93-missions-et-actions>
9. L'Anses retire l'autorisation de mise sur le marché de certains colliers antiparasitaires destinés aux animaux de compagnie [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-retire-lautorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9-de-certains-colliers-antiparasitaires>
10. Dispositif national de pharmacovigilance vétérinaire [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>
11. Code de la santé publique - Article R5121-161. Code de la santé publique.

12. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. 2018 févr [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier\\_2018.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier_2018.pdf)
13. Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2018. [Internet]. 2019 oct [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2018.pdf>
14. Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) [Internet]. VetAgro Sup. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.vetagro-sup.fr/centre-national-dinformatons-toxicologiques-veterinaires-cnitv/>
15. Centre Antipoison animal Capae Ouest - Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest - urgences vétérinaires poison [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.centre-antipoison-animal.com/>
16. This Just In: Announcing the Top 10 Toxins of 2018! [Internet]. ASPCA. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.aspca.org/news/just-announcing-top-10-toxins-2018>
17. Announcing the Top Pet Toxins of 2017! [Internet]. ASPCA. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.aspca.org/news/announcing-top-pet-toxins-2017>
18. Cortinovis C, Caloni F. Household Food Items Toxic to Dogs and Cats. *Front Vet Sci.* 2016;3:26.
19. Kovalkovičová N, Sutiaková I, Pistl J, Sutiak V. Some food toxic for pets. *Interdiscip Toxicol.* sept 2009;2(3):169-76.
20. Dhaussy Pauline. Les principaux toxiques pour les animaux de compagnie : enquête auprès de clients du CHUVA et élaboration d'un recueil informatif [Thèse d'exercice]. [Créteil, France]: Faculté de médecine de Créteil; 2015.
21. Yamato O, Hayashi M, Kasai E, Tajima M, Yamasaki M, Maede Y. Reduced glutathione accelerates the oxidative damage produced by sodium n-propylthiosulfate, one of the causative agents of onion-induced hemolytic anemia in dogs. *Biochim Biophys Acta.* 19 avr 1999;1427(2):175-82.
22. Wajcman H. Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. *EMC - Hématologie.* janv 2008;3(3):1-11.
23. Pixabay - Chien Akita [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://pixabay.com/fr/photos/chien-akita-carri%C3%A8re-sable-lac-2366239/>
24. Yozakura. Shiba-Inu, one of the Japanese dog breeds. [Internet]. 2006 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Shiba\\_Inu.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Shiba_Inu.jpg)

25. Normand R. Création d'un site internet de toxicologie des animaux de compagnie: intoxications domestiques, hors intoxications végétales [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: École nationale vétérinaire; 2010.
26. Buoro IB, Nyamwange SB, Chai D, Munyua SM. Putative avocado toxicity in two dogs. *Onderstepoort J Vet Res.* mars 1994;61(1):107-9.
27. Field J, Kanakkanthara A, Brooke D, Sinha S, Pillai SD, Denny W, et al. Microtubule-stabilizing properties of the avocado-derived toxins (+)-(R)-persin and (+)-(R)-tetrahydropersin in cancer cells and activity of related synthetic analogs. *Invest New Drugs.* juin 2016;34(3):277-89.
28. Masson L. Aspects épidémiologiques des intoxications chez les animaux de compagnie. *EMC - Vétérinaire.* févr 2018;15(1):12.
29. Thieme Pharmaceutical Substances [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://pharmaceutical-substances.thieme.com/ps/>
30. Bates N, Rawson-Harris P, Edwards N. Common questions in veterinary toxicology. *J Small Anim Pract.* mai 2015;56(5):298-306.
31. Aretz JS, Geyer J. Detection of the CYP1A2 1117C > T polymorphism in 14 dog breeds: CYP1A2 1117C > T in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* févr 2011;34(1):98-100.
32. Mise M, Hashizume T, Matsumoto S, Terauchi Y, Fujii T. Identification of non-functional allelic variant of CYP1A2 in dogs. *Pharmacogenetics.* nov 2004;14(11):769-73.
33. Kamimura H. Genetic polymorphism of cytochrome P450s in beagles: possible influence of CYP1A2 deficiency on toxicological evaluations. *Arch Toxicol.* nov 2006;80(11):732-8.
34. Faure Sébastien, Guerriaud Mathieu, Clère Nicolas. Bases fondamentales en pharmacologie: Sciences du médicament. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2014. 229 p.
35. Hansen SR, Buck WB, Meerdink G, Khan SA. Weakness, tremors, and depression associated with macadamia nuts in dogs. *Vet Hum Toxicol.* févr 2000;42(1):18-21.
36. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Can Med Assoc J.* 17 juill 2017;189(28):E929-39.
37. Kemikungen. Xylitol, structural formula [Internet]. 2010 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Xylitol-2D-structure.svg>
38. Robinson N, Brant B, Radford A, Noble PJ, Pinchbeck G. Risks of xylitol poisoning in dogs. *Vet Rec.* 2 févr 2019;184(5):157-157.

39. Murphy LA, Dunayer EK. Xylitol Toxicosis in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* nov 2018;48(6):985-90.
40. Peterson ME. Xylitol. *Top Companion Anim Med.* févr 2013;28(1):18-20.
41. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev.* déc 2003;16(02):163.
42. Jerzsele Á, Karancsi Z, Pászti-Gere E, Sterczler Á, Bersényi A, Fodor K, et al. Effects of p.o. administered xylitol in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* juin 2018;41(3):409-14.
43. DuHadway MR, Sharp CR, Meyers KE, Koenigshof AM. Retrospective evaluation of xylitol ingestion in dogs: 192 cases (2007-2012). *J Vet Emerg Crit Care San Antonio Tex* 2001. oct 2015;25(5):646-54.
44. McLean MK, Khan SA. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* nov 2018;48(6):969-84.
45. Mallem Y, Gogny M. Anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. *EMC - Vét.* févr 2014;11(1):13.
46. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. *Rev Fr Allergol.* avr 2014;54(3):212-7.
47. Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology - E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2013. 955 p.
48. Fitzgerald KT, Bronstein AC, Flood AA. « Over-the-counter » drug toxicities in companion animals. *Clin Tech Small Anim Pract.* nov 2006;21(4):215-26.
49. Cortinovis C, Pizzo F, Caloni F. Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Vet J Lond Engl* 1997. janv 2015;203(1):52-8.
50. Clement-Guercia S. Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2003.
51. Bancharel L. Les intoxications d'origine environnementale et médicamenteuse des lapins et rongeurs de compagnie [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2016.
52. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2012;18(18):2147-60.
53. Poortinga EW, Hungerford LL. A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev Vet Med.* 1 mai 1998;35(2):115-24.
54. Callait-Cardinal M-P. Ectoparasitoses canines. *EMC - Vét.* nov 2012;9(4).

55. Trombicula : life cycle [Internet]. Flea Tick Risk. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.fleatickrisk.com/en/ectoparasites/parasitetrombiculalifecycle>
56. Desachy F. Conseils vétérinaires à l'officine pour les animaux de compagnie. Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies; 2015. 200 p.
57. Rivaud A. Puces, maîtrise de l'environnement. PharmaVET. oct 2018;(235-236):8-12.
58. Van den Acker A. Protection antiparasitaire. PharmaVET. juin 2018;(233):15-8.
59. Leishmaniosis [Internet]. Flea Tick Risk. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.fleatickrisk.com/en/diseases/diseaseleishmaniosis>
60. Lice [Internet]. Flea Tick Risk. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.fleatickrisk.com/en/ectoparasites/parasitelice>
61. Beugnet F. Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. EMC - Vét Pharmacol-Toxicol. sept 2011;(TO0350).
62. Ticks [Internet]. Flea Tick Risk. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.fleatickrisk.com/en/ectoparasites/parasiteticksriskdiseases>
63. Hautes-Pyrénées P des. Prévention des maladies transmises par les piqûres de tiques [Internet]. 2018 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.hautes-pyrenees.gouv.fr/prevention-des-maladies-transmises-par-les-piqures-a4372.html>
64. Fipronil (FT 286). Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_286](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_286)
65. Wismer T, Means C. Toxicology of Newer Insecticides in Small Animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. nov 2018;48(6):1013-26.
66. Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Salgado VL, Yeh JZ. Glutamate-activated chloride channels: Unique fipronil targets present in insects but not in mammals. Pestic Biochem Physiol. juin 2010;97(2):149-52.
67. Klafke G, Webster A, Dall Agnol B, Pradel E, Silva J, de La Canal LH, et al. Multiple resistance to acaricides in field populations of Rhipicephalus microplus from Rio Grande do Sul state, Southern Brazil. Ticks Tick-Borne Dis. 2017;8(1):73-80.
68. Eiden AL, Kaufman PE, Oi FM, Allan SA, Miller RJ. Detection of Permethrin Resistance and Fipronil Tolerance in Rhipicephalus sanguineus (Acari: Ixodidae) in the United States. J Med Entomol. mai 2015;52(3):429-36.
69. Merola VM, Eubig PA. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. nov 2018;48(6):991-1012.

70. PubChem. Milbemycin [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9828343>
71. Sarasola P, Jernigan AD, Walker DK, Castledine J, Smith DG, Rowan TG. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* août 2002;25(4):265-72.
72. Dictionnaire des médicaments vétérinaires [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/comptoir/medicaments/medicaments-veterinaires.html>
73. Gielen M. Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate: Des protéines responsables de la transmission synaptique excitatrice. *médecine/sciences.* janv 2010;26(1):65-72.
74. Buronfosse-Roque F, Bellebeau-Barbier F, Pineau X, Queffélec S. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques des antiparasitaires externes. *Point Vét.* avr 2017;(374).
75. Guide pharmaco clinique GPC Edition 2013 - Marc Talbert, Gérard Willoquet, Roselyne Gervais [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/guide-pharmaco-clinique-gpc-9791090018426.html>
76. Bloomquist JR. Chloride channels as tools for developing selective insecticides. *Arch Insect Biochem Physiol.* déc 2003;54(4):145-56.
77. Goulin M. La perméthrine à usage vétérinaire: origine, mécanismes d'action, effets toxiques, et implication du pharmacien [Thèse d'exercice]. [France]: Université d'Angers; 2016.
78. Puyt J-D, Pineau X. Toxiques neurotropes. *EMC - Vét.* nov 2015;12(4).
79. Linnett P-J. Permethrin toxicosis in cats. *Aust Vet J.* févr 2008;86(1-2):32-5.
80. Zhorov BS, Dong K. Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel. *Neurotoxicology.* mai 2017;60:171-7.
81. Masson L. Aspects épidémiologiques des intoxications chez les animaux de compagnie. *EMC - Vétérinaire.* févr 2018;15(1):12.
82. Pas de perméthrine pour les chats | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/pas-de-perm%C3%A9thrine-pour-les-chats>
83. Baudoux D. Guide pratique d'Aromathérapie chez l'animal de compagnie. Bruxelles: Amyris; 2012. 174 p.

84. Alicia C. Utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cadre du conseil vétérinaire chez le chat, le chien et le cheval [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Faculté de Pharmacie de Nancy; 2016.
85. Collin A-H, Blanc A, Boltz P, Gomes E. Les huiles essentielles. Le Moniteur des pharmacies. 1 juin 2019;(3276):16.
86. Dominique Baudoux, Debauche Pascal. Guide pratique d'Aromathérapie chez l'animal de compagnie. Bruxelles: Amyris; 2012. 174 p.
87. Mailland V. Les intoxications majeures du chat d'après les données du C.N.I.T.V de Lyon 2008-2009 [Thèse d'exercice]. [Toulouse, France]: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2011.
88. Nos produits [Internet]. Clément Thékan. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://clement-thekan.fr/nos-produits/>
89. Produit vétérinaire chien et chat - Biocanina - Médicaments pour chats et chiens [Internet]. biocanina. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.biocanina.com/produits-biocanina-chiens-chats/>
90. Loperal [Internet]. Index des médicaments vétérinaires autorisés en France. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=LOPERAL>
91. Besson C. Contribution à l'élaboration d'un manuel pratique de toxicologie vétérinaire [Thèse d'exercice]. [France]: VetAgro Sup; 2012.
92. Diarstop [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DIARSTOP>
93. Mallem Y, Gogny M. Applications pharmacologiques de la barrière hématoméningée en médecine vétérinaire. EMC - Vét. mai 2018;15(2).
94. Mayousse V. Pharmacogénétique et individualisation thérapeutique: concept et perspectives en médecine vétérinaire [Thèse d'exercice]. [France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2011.
95. Firdova Z, Turnova E, Bielikova M, Turna J, Dudas A. The prevalence of ABCB1:c.227\_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. Res Vet Sci. juin 2016;106:89-92.
96. Sensibilité Médicamenteuse MDR1 | Antagene [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.antagene.com/fr/aucune/sensibilite-medicamenteuse-mdr1>
97. Han J-I, Son H-W, Park S-C, Na K-J. Novel insertion mutation of ABCB1 gene in an ivermectin-sensitive Border Collie. J Vet Sci. déc 2010;11(4):341-4.

98. PubChem. Acetaminophen [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>
99. Vermorel E. Les Intoxications des carnivores domestiques par les médicaments humains: étude épidémiologique et toxicologique d'après les données du C.N.I.T.V. de Lyon concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol et les benzodiazépines [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2002.
100. McConkey S, Cribb A. The Molecular Mechanism of Acetaminophen Toxicity in Dogs & Cats. In 2008 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vin.com/doc/?id=6696580>
101. Do Pham A. Quelques cas d'utilisations et d'intoxications par des médicaments à usage humain chez les carnivores domestiques [Thèse d'exercice]. [Marseille, France]: Université d'Aix-Marseille; 2017.
102. McConkey SE, Grant DM, Cribb AE. The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther.* déc 2009;32(6):585-95.
103. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr.* 21 mars 2018;18(1):19-30.

# ANNEXE : 1 : FICHE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE CHEZ L'ANIMAL

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Déclaration à envoyer à :  
[cpvl@vetagro-sup.fr](mailto:cpvl@vetagro-sup.fr)  
 Centre de pharmacovigilance  
 vétérinaire de Lyon (CPVL)  
**VetAgro Sup**  
**Campus Vétérinaire de Lyon**  
 1 Avenue Bourgelat  
 69280 Marcy L'Etoile  
 Tél. 04 78 87 10 40 - Fax 04 78 87 45 85

**Pharmacovigilance**  
**Médecine individuelle**  
 Déclaration d'événement indésirable  
chez l'animal  
 susceptible d'être dû  
 à un médicament vétérinaire

Art. R. 5141-103 à R. 5141-105-1 du Code de la santé publique



**anses**  
 agence nationale de sécurité sanitaire  
 alimentation, environnement, travail  
*Connaître, évaluer, protéger*

Type d'événement  Effet indésirable  Manque d'efficacité  Résidus  Environnement  Agent infectieux

**A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) \* Champs obligatoires**

Profession  Vétérinaire  Pharmacien  Autre Autre, précisez

Nom\* Prénom\*  ou cachet du déclarant  **B - Propriétaire de l'animal**

Adresse

Ville\*  Code postal\*

Téléphone  Courriel

Nom\* (3 premières lettres)

Prénom\* (première lettre)

Code postal\*

**C- Animal ou animaux traité(s) ou exposé(s)**

Nombre total d'animaux traités  Nombre d'animaux concernés par l'événement indésirable  Nombre d'animaux concernés morts

Espèce\*  Race  Sexe  mâle  femelle  stérilisé(e)

Type de production  Laitière  viande Physiologie  Gestation  Allaitement / lactation

Poids moyen (kg)  Âge ou fourchette d'âge  Identification

Administration à titre :  curatif  Préventif  Autre

Préciser le diagnostic ou les symptômes traités

État de santé avant le traitement  Bon  Correct  Mauvais  Critique  Non connu

**D- Médicament(s) administrés AVANT l'événement (si le nombre de produits est supérieur à 3, merci de dupliquer le formulaire)**

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
Nom du médicament (ND)* <small>nom complet tel que mentionné dans l'AMM</small>			
Laboratoire pharmaceutique (titulaire de l'AMM)			
Présentation (Forme pharmaceutique et concentration)			
N° d'AMM (FR/V/... ou EU/...)			
N° de lot fabricant			
Date de péremption			
Voie et site d'administration utilisés			
Dose, fréquence			
Début du traitement (date et heure)			
Durée du traitement (ou date de fin)			
Administré par	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre
Déjà administré auparavant ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, y avait-il une réaction ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas



### E - Chronologie

Date du constat de l'événement*	Délai entre le début du traitement et l'événement (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'événement (en minutes, heures ou jours)

F- Évolution	mort	euthanasie	guérison avec séquelles	guérison sans séquelle	inconnue	en cours
nombre d'animaux						
date						

### G - Description de l'événement\*

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques survenus suite au traitement, de leur sévérité et toute autre information utile.

### H - Traitement entrepris à l'apparition de l'événement

Mesures thérapeutiques et sanitaires lors de la découverte des signes d'alerte

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
<b>Arrêt du médicament</b>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet
<b>Si oui, les signes ont-ils disparu après l'arrêt du médicament ?</b>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Autres mesures thérapeutiques

### I- Investigations

Examens complémentaires, diagnostic de confirmation, autopsie, ...

### J- Avis sur le cas

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3	Commentaires
<b>Rôle du médicament</b>	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<div style="border: 1px solid black; height: 60px;"></div>

Souhaitez-vous recevoir l'évaluation du Centre de pharmacovigilance vétérinaire ?

Oui     Non

Nom du déclarant, date et signature

Merci pour votre déclaration.

Les informations recueillies à partir de ce formulaire font l'objet d'un traitement informatique destiné à l'Agence nationale du Médicament Vétérinaire pour enregistrer votre déclaration. Le destinataire des données est le Département pharmacovigilance de l'ANMV. Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit par courrier électronique ou par voie postale auprès de l'Agence nationale du Médicament vétérinaire. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. Les données personnelles des déclarants recueillies à partir de ce formulaire sont conservées pendant 10 ans. Les vétérinaires et professionnels de santé amenés, pour les besoins d'une déclaration, à utiliser des données à caractère personnel appartenant à des tiers (propriétaire d'un animal, incident concernant un être humain), doivent informer ces derniers du droit dont ils bénéficient au titre de la présente application.

anses.fr

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**MAURIS-DEMOURIoux Audrey**

**Pharmaco-toxicologie vétérinaire : élaboration de fiches pratiques à l'usage des pharmaciens d'officine**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 142 p.

#### **RESUME**

Dans nos pharmacies françaises, les médicaments vétérinaires cohabitent avec les médicaments humains. Comme pour toute délivrance, l'équipe officinale engage sa responsabilité en cas de délivrance d'un médicament pour un animal, que ce soit un médicament vétérinaire ou un médicament à usage humain. L'objectif de cette thèse est d'offrir un outil simple et pratique à destination de l'équipe officinale afin d'éviter de potentielles intoxications animales.

Dans un premier temps, nous avons présenté les systèmes de pharmacovigilance et de toxicovigilance vétérinaires. Des sources d'informations, disponibles en ligne ou sur papier, ont été mentionnées pour aider l'équipe officinale à trouver une information fiable. Puis des données de cas d'intoxications ont été collectées : soit en ligne (pour les données américaines) ou bien recueillies directement auprès du CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires) pour les données françaises. L'analyse de ces données a permis de choisir les thèmes abordés dans la suite de la thèse.

Dans un deuxième temps, une recherche bibliographique a été menée sur les thèmes retenus : certains aliments (les oignons, l'avocat, le chocolat, les noix de macadamia, le raisin), un édulcorant (le xylitol), les huiles essentielles et des médicaments : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antiparasitaires externes, le lopéramide et le paracétamol. Cette recherche, puis l'analyse de ces données ont permis la réalisation d'un livret de toxicologie vétérinaire qui se veut synthétique et pratique.

#### **MOTS CLES**

Intoxications animales  
Fiches pratiques  
Pratique officinale

#### **JURY**

Mme DEGOBERT Ghania, Maître de Conférences, Présidente du jury  
M. FOUILLET Bruno, Maître de Conférences  
M. QUEFFELEC Stéphane, Docteur vétérinaire  
M. MAILLET Jacky, Docteur en Pharmacie

#### **DATE DE SOUTENANCE**

Mercredi 18 décembre 2019

#### **ADRESSE DE L'AUTEUR**

10, rue Franz Liszt – 38090 Vaulx-Milieu