
INTÉRÊT ET RISQUES D'UTILISATION DU PARACÉTAMOL CHEZ LES ANIMAUX DE COMPAGNIE

Le paracétamol exerce une activité *antipyrétique* et *analgésique* bien connue. A la différence des composés salicylés, il ne possède pas d'effet anti-inflammatoire ni anti-hémostatique, et n'est pas toxique pour la muqueuse gastro-duodénale. De nombreuses spécialités, disponibles sans prescription médicale, sont disponibles.

Son utilisation chez le chien doit néanmoins tenir compte de sa toxicité potentielle. Chez le chat, l'usage de ce composé est prohibé. Malgré ces mises en garde, des cas d'intoxication, souvent mortels, sont pourtant encore observés, le plus souvent du fait d'une administration spontanée par les propriétaires. Un traitement adéquat, entrepris rapidement, peut sauver l'animal.

Cette note a pour but de rappeler le métabolisme, les mécanismes de toxicité, les effets indésirables et toxiques ainsi que le traitement qui doit être administré lors d'une intoxication au paracétamol.

Métabolisme et toxicité

Le paracétamol est majoritairement absorbé au niveau de l'intestin grêle dans les 60 minutes suivant l'ingestion. Un retard de la vidange gastrique ou l'administration concomitante d'un repas riche en hydrate de carbone peut retarder son absorption de plusieurs heures.

L'administration orale de 10 mg/kg, une à deux fois par jour permet l'induction d'un effet analgésique significatif permettant de contrôler ponctuellement la douleur chez le *chien*. La durée du traitement doit toujours être limitée à quelques jours. L'intoxication ne survient généralement pas lorsque la dose quotidienne n'excède pas 100 mg/kg, au-delà de laquelle l'hépatotoxicité devient possible. Une dose de 200 mg/kg induit de la méthémoglobinémie. Des effets indésirables comme des vomissements et une dépression sont possibles.

A l'heure actuelle, l'utilisation du paracétamol est absolument contre-indiquée chez le *chat*, la posologie n'étant pas connue et les extrapolations vers le chat de doses utilisées chez d'autres espèces pouvant engendrer des intoxications fatales. La toxicité chez cette espèce est expliquée par sa déficience en glucuronyl transférase nécessaire à la biotransformation du paracétamol en métabolites inactifs. La sensibilité de l'hémoglobine féline au stress oxydant est également un facteur favorisant. La toxicité, semblable à celle décrite chez le chien, apparaît rapidement après l'ingestion de doses quotidiennes aussi faibles que 10 mg/kg.

Selon les doses utilisées, la durée du traitement et la sensibilité individuelle des animaux, l'intoxication peut survenir après une consommation répétée mais aussi suite à une prise unique. Les posologies proposées se basent sur l'expérience acquise avec ce principe actif chez le chien. Elles n'ont néanmoins jamais fait l'objet d'une validation similaire à celle imposée aux nouvelles molécules.

Le paracétamol est normalement éliminé sous forme de dérivés glucurono- ou sulfo-conjugués. Une faible fraction est métabolisée par le cytochrome P-450 en métabolites toxiques, le N-acétyl-p-benzoquinonéimine (NAPQI). Celui-ci est inactivé par sa réaction avec le glutathion (GSH).

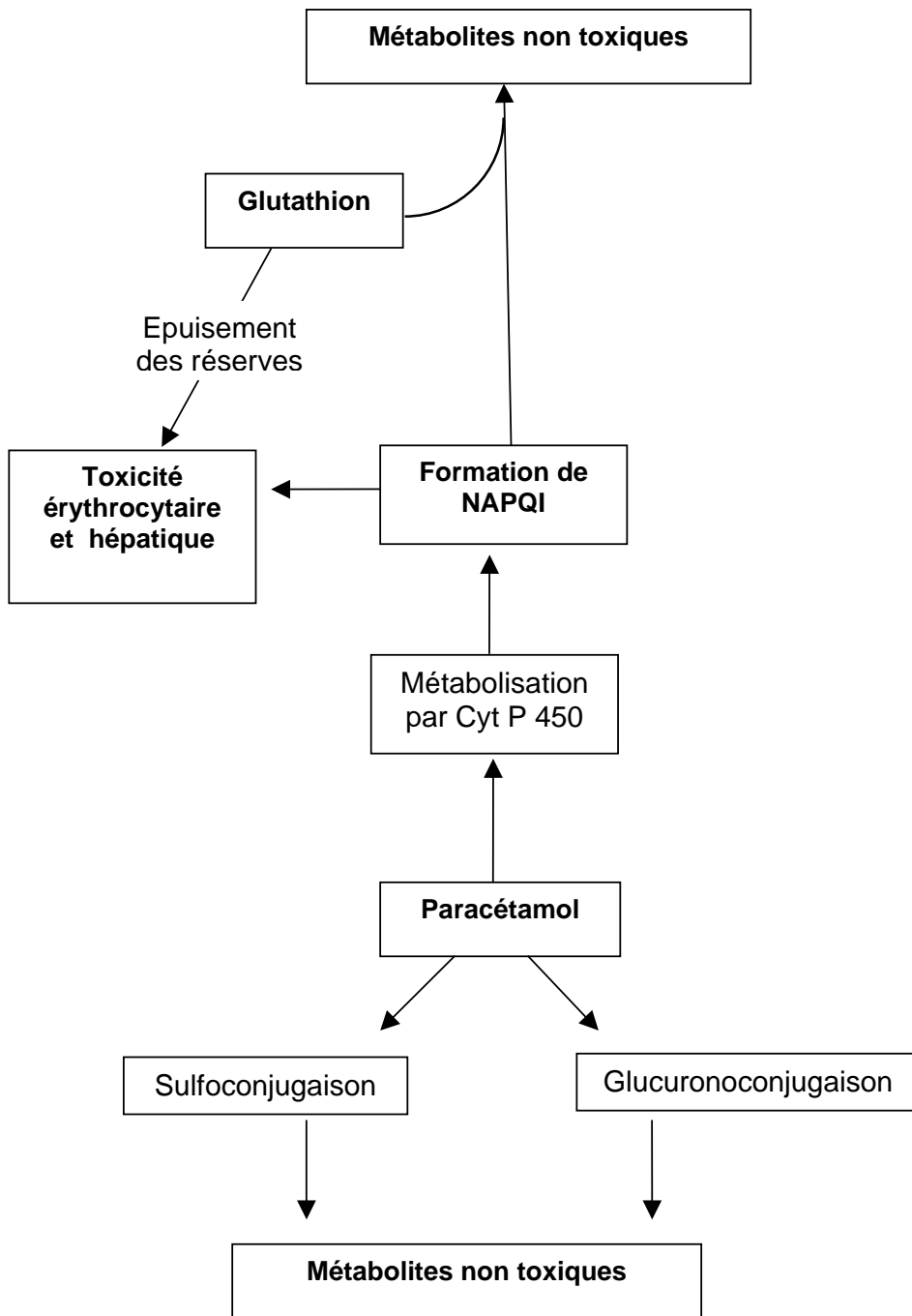


Figure 1: Les voies métaboliques empruntées par le paracétamol

Lorsque les voies métaboliques assurant la glucurono- et la sulfo-conjugaison sont saturées, par exemple, suite à un surdosage, ou déficientes comme c'est le cas chez le chat dépourvu de glucuronyl transférase et lors d'insuffisance ou d'épuisement des réserves en GSH, la NAPQI se lie à des protéines hépatiques et induit une nécrose des hépatocytes (figure 1). Ce métabolite est aussi à l'origine d'un stress oxydant découlant de l'épuisement des réserves en GSH assurant notamment, la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine. La méthémoglobinémie, la formation de corps de Heinz et la dénaturation des membranes érythrocytaires sont donc des événements fréquents lors d'intoxication au paracétamol. En épuisant les réserves en GSH, le paracétamol accentue sa propre toxicité en limitant l'élimination de ses métabolites.

Symptômes et lésions

Le chat développe une symptomatologie d'abord liée à la méthémoglobinémie, 2-4 heures après l'ingestion. Le chien sera plus enclin à souffrir, dans un premier temps, de l'hépatotoxicité révélée par une modification des paramètres enzymatiques 24-36 heures après l'ingestion et ensuite de la méthémoglobinémie.

Les symptômes et les lésions se caractérisent principalement par de la dépression, de l'apathie, une tachypnée, une dyspnée, une cyanose, de l'ictère, des vomissements, une hypothermie, de la méthémoglobinémie qui peut être révélée par une couleur chocolat des muqueuses buccales, un œdème facial et des pattes dont l'origine n'est pas connue, de la nécrose hépatique et enfin la mort.

Du fait de son élimination principalement par voie urinaire, une dose importante de paracétamol peut être responsable d'une toxicité rénale.

Traitement

Le traitement variera suivant l'état général de l'animal et la dose ingérée. Il aura pour but de prévenir l'absorption intestinale, de gérer spécifiquement les conséquences de l'intoxication, et d'assurer le support des fonctions vitales.

Lutter contre sa résorption

Si l'intoxication est survenue moins de deux heures avant l'intervention du vétérinaire, l'administration d'un émétique peut s'avérer nécessaire. Un état d'hypoxie et un mauvais état général sont cependant des contre-indications à l'utilisation d'un émétique.

L'administration de charbon activé (1-3 gr/kg, PO) a pour but de prévenir l'absorption gastro-intestinale du paracétamol.

Antidote(s)

L'antidote du paracétamol est la *N-acétylcystéine (ACC)* qui agit de plusieurs manières:

- premièrement, elle se lie directement au NAPQI pour former un composé non toxique et augmenter son élimination,
- deuxièmement, elle sert de précurseur au GSH pour la reconstitution des réserves en GSH. Cela a pour conséquences de régénérer la voie métabolique du GSH et de rendre possible la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine,
- troisièmement, l'ACC est oxydée dans le foie en sulfate ce qui augmente les capacités de sulfoconjugaison.

L'ACC 5% est recommandée à une dose initiale de 140 mg/kg puis à une dose de 70 mg/kg toutes les 4 heures à répéter 3 à 6 fois. Pour des cas d'intoxications graves la dose initiale recommandée est de 280 mg/kg.

L'administration d'ACC peut se faire par voie orale ou par voie intraveineuse *lente* (dose donnée dans une solution glucosée de 5% au cours d'une période de 15-20 minutes); ces deux voies ayant la même efficacité. Si la voie orale est préférée, il est recommandé de ne pas utiliser simultanément de charbon activé. L'administration de ces deux molécules doit être espacée de 2 à 3 heures. En médecine humaine, il est néanmoins signalé que l'absorption de l'ACC orale par le charbon activé n'a pas de conséquence significative.

L'administration de cimétidine (5-10 mg/kg, PO, IM, ou IV toutes les 6-8 heures) est controversée. Elle inhiberait le cytochrome P-450 et pourrait réduire le métabolisme du paracétamol et donc la formation de métabolites hépatotoxiques. L'efficacité de ce traitement serait augmentée par l'utilisation simultanée d'ACC et de vitamine C.

Traitements symptomatiques

L'instauration d'une *fluidothérapie* doit permettre d'éviter la toxicité rénale. Lors d'hypoxie grave, une oxygénothérapie peut-être recommandée. Une *transfusion sanguine* est préférable si la méthémoglobinémie est très importante. L'administration de *vitamine C* (30 mg/kg, PO toutes les 6 heures, 6x) est empiriquement recommandée pour favoriser la conversion de la méthémoglobine en hémoglobine.

Références

Beasley V., Poppenga R. H. *Veterinary toxicology*. [en ligne] (09/08/99) Adresse URL :

http://www.ivis.org/advances/Beasley/Cpt18b/chapter_frm.asp?LA=1#acetaminophen Consulté le 14/02/05.

Campbell A., Chapman M. *Handbook of poisoning in dogs and cats*. Blackwell Sciences. Great Britain, 2000, 272p.

Plotkine M., Trinchet J-C., Danel V. *En substance, la lettre BIAM, paracétamol*. [en ligne] (01/11/2004) Adresse URL :

<http://www.biam.fr/substance/paracetamol.asp> Consulté le 14/02/05.

Richardson J. A. *Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats* [en ligne] (sans date) Adresse URL :

http://www.aspc.org/site/DocServer/veccs_july00.pdf?docID=132 Consulté le 14/02/05.

Sellon R. K. *Acetaminophen*. Peterson E.M., Talcott A.P. *Small animal toxicology*. W.B. Saunders Company. USA, 2001,388-395.