



CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 005

EFFICACITE ET EFFETS SECONDAIRES DE L'INDUCTION DE VOMISSEMENTS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THESE

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

Et soutenue publiquement le 1er juillet 2021 Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

de BURETEL de CHASSEY Jeanne







CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 005

EFFICACITE ET EFFETS SECONDAIRES DE L'INDUCTION DE VOMISSEMENTS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THESE

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

Et soutenue publiquement le 1er juillet 2021 Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

de BURETEL de CHASSEY Jeanne



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-04-2021)

ABITBOL Marie DEPT-BASIC-SCIENCES Professeur **DEPT-BASIC-SCIENCES** ALVES-DE-OLIVEIRA Laurent Maître de conférences **ARCANGIOLI** Marie-Anne **DEPT-ELEVAGE-SPV** Professeur **AYRAL** Florence **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences **BECKER** Claire **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences **BELLUCO** Sara **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Maître de conférences **BENAMOU-SMITH DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Agnès Maître de conférences **BENOIT** Etienne **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur **BERNY** Philippe **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur **BONNET-GARIN** Jeanne-Marie **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur **BOULOCHER** Caroline DEPT-BASIC-SCIENCES Maître de conférences **BOURDOISEAU** Gilles **DEPT-ELEVAGE-SPV** Professeur émérite DEPT-ELEVAGE-SPV **BOURGOIN** Gilles Maître de conférences **BRUYERE DEPT-BASIC-SCIENCES** Pierre Maître de conférences **BUFF** Samuel **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur **BURONFOSSE** Thierry **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur Maître de conférences **CACHON Thibaut DEPT-AC-LOISIR-SPORT** CADORÉ Jean-Luc **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur CALLAIT-CARDINAL Marie-Pierre **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences CAROZZO **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Claude Maître de conférences **CHABANNE** Luc **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur CHALVET-MONFRAY **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur Karine DE BOYER DES ROCHES Alice DEPT-ELEVAGE-SPV Maître de conférences **DEPT-BASIC-SCIENCES DELIGNETTE-MULLER** Marie-Laure Professeur **DJELOUADJI** Zorée **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences **ESCRIOU** Catherine **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Maître de conférences Mohamed-Ridha Maître de conférences **FRIKHA DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences **GALIA** Wessam **DEPT-ELEVAGE-SPV GILOT-FROMONT** DEPT-ELEVAGE-SPV Professeur Emmanuelle **GONTHIER** Alain **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences **GRANCHER** Denis **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences **GREZEL** Delphine **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences **HUGONNARD** Marine **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Maître de conférences JUNOT **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur Stéphane **KODJO** Angeli **DEPT-ELEVAGE-SPV** Professeur **KRAFFT DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Maître de conférences **Fmilie** LAABERKI Maria-Halima **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences LAMBERT Véronique **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences Dominique **DEPT-ELEVAGE-SPV** LE GRAND Professeur LEBLOND Agnès **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur **LEDOUX** Dorothée **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences **LEFEBVRE** Sébastien **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences LEFRANC-POHL Anne-Cécile **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences **LEGROS** Vincent **DEPT-ELEVAGE-SPV** Maître de conférences Professeur **LEPAGE** Olivier **DEPT-AC-LOISIR-SPORT LOUZIER** Vanessa DEPT-BASIC-SCIENCES Professeur MARCHAL Thierry **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur MOISSONNIER **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Pierre Professeur **MOSCA** Marion **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Maître de conférences **MOUNIER DEPT-ELEVAGE-SPV** Professeur Luc Michel **PEPIN DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur PIN Didier DEPT-AC-LOISIR-SPORT Professeur **PONCE** Frédérique **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur Karine DEPT-AC-LOISIR-SPORT Professeur **PORTIFR** POUZOT-NEVORET Céline **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Maître de conférences **PROUILLAC** Caroline **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Denise Professeur REMY RENE MARTELLET Magalie DEPT-ELEVAGE-SPV Maître de conférences **ROGER** Thierry **DEPT-BASIC-SCIENCES** Professeur DEPT-BASIC-SCIENCES **SAWAYA** Serge Maître de conférences **SCHRAMME** Michael **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur **SERGENTET** Delphine **DEPT-ELEVAGE-SPV** Professeur **THIEBAULT** Jean-Jacques **DEPT-BASIC-SCIENCES** Maître de conférences **TORTEREAU** Antonin DEPT-AC-LOISIR-SPORT Maître de conférences **VIGUIER** Eric **DEPT-AC-LOISIR-SPORT** Professeur **DEPT-ELEVAGE-SPV** ZENNER Professeur Lionel

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur Bernard ALLAOUCHICHE,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury,

Mes hommages les plus respectueux.

A Madame le Docteur Céline POUZOT-NEVORET,

De Vetagro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

De m'avoir fait l'honneur d'encadrer et de corriger ce travail,

Pour sa disponibilité, sa bienveillance et ses précieux conseils,

Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Philippe BERNY,

De Vetagro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

D'avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse,

Pour son accessibilité et sa gentillesse,

Mes sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TAE	BLE DES ANNEXES	13
TAE	BLE DES FIGURES	15
TAE	BLE DES TABLEAUX	17
LIS	TE DES ABREVIATIONS	19
	RODUCTION	
PAF	RTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	23
I.	LA PHYSIOLOGIE DU VOMISSEMENT ET SES INDICATIONS / CONTRE-	
IND	ICATIONS	23
Α	. Physiologie	23
В	Indications et contre-indications de l'induction des vomissements	25
	1. Espèce animale	26
	2. Nature du produit ingéré	26
	3. Moment de l'ingestion	
	4. Etat clinique de l'animal	29
	5. Traitement médicamenteux en cours	
	6. Conclusion : cinq points à vérifier avant d'induire des vomissements	31
С	Des traitements éliminatoires alternatifs à entreprendre en cas de contre-indication de vomissements	33
II.	UN LARGE PANEL DE MOLECULES DISPONIBLES	
_	. Disponibilité des molécules sur le marché en France	
	s. Entre fiabilité et dangerosité des molécules émétiques : un choix difficil	
	-	
C	Les principales molécules utilisables en médecine vétérinaire pou induire des vomissements	
	1. L'apomorphine	
	La xylazine	
	3. La dexmédétomidine	
	4. L'eau oxygénée à 3%	
	5. L'acide tranexamique	
	6. Le carbonate de sodium (cristaux de soude)	
	7. Le ropinirole	
	8. L'hydromorphone	
D	Des produits « maison » à proscrire de la liste des vomitifs	79

PAR	TIE II : ETUDE EXPERIMENTALE	83
I. I	ETUDE RETROSPECTIVE	83
Α.	Objectif de l'étude	83
В.	Matériel et méthodes	84
٥.	1. Recueil des données	
	2. Critères d'inclusion	
	3. Critères d'exclusion	
	4. Informations récoltées	85
	5. Méthode d'analyse des données	85
C.	Résultats concernant l'espèce canine	86
	Description de la population	86
	2. Nature du produit ingéré	86
	3. Probabilité d'ingestion	
	4. Informations concernant les vomissements	88
D.	Résultats concernant l'espèce féline	98
	Description de la population	98
	Nature du produit ingéré	98
	3. Probabilité d'ingestion	99
	4. Informations concernant les vomissements	100
II. I	ETUDE PROSPECTIVE	105
A.	Objectif de l'étude	105
В.	Matériel et méthodes	105
	1. Recueil des données	105
	2. Protocole d'induction des vomissements employé au SIAMU	106
	3. Critères d'inclusion	106
	4. Critères d'exclusion	106
	5. Informations récoltées	
	6. Méthode d'analyse des données	107
C.	Résultats	
	1. Description de la population	
	2. Nature du produit ingéré	
	3. Probabilité d'ingestion	
	4. Informations concernant les vomissements	110

III.	DISCUSSION	119
A.	Intérêts des deux études et comparaison des données avec la littérature 1. Contexte de l'induction des vomissements	
	 Efficacité de l'apomorphine chez le chien Délai d'administration d'apomorphine et âge de l'animal concerné par 	
	l'échec d'induction de vomissements de l'étude prospective	
	4. Nature du produit ingéré et quantité vomie	124
	5. Effets secondaires observés chez le chien	125
	6. Diversité des inducteurs de vomissements et efficacités associées chez le	
	chat (étude rétrospective)	126
	7. Effets secondaires observés chez le chat	.127
В.	Limites des deux études	.128
	1. Limites de l'étude rétrospective	
	2. Limites de l'étude prospective	129
	3. Une limite majeure commune aux deux études	
CON	CLUSION	131
BIBL	IOGRAPHIE	.133
ANNI	EXES	142

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 – Récapitulatif des principaux inducteurs de vomissements chez le chien et le chat	
(molécules, nom déposés, posologies, voies d'administration, mode d'action, efficacité, délai	
d'action, effets secondaires, antagonistes)	142
Annexe 2 – Fiche de recueil d'informations mise en place au SIAMU dans le cadre de l'étude	
prospective menée entre septembre 2019 et avril 2021, visant à étudier l'efficacité et les	
effets secondaires de l'apomorphine comme inducteur de vomissements chez le chien	144

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Schéma récapitulatif des différentes structures impliquées dans le déclenchement du réflexe de vomissement
Figure 2 - Schéma récapitulant cinq critères majeurs à considérer avant d'induire des vomissements chez un animal ayant ingéré un corps étranger ou un toxique (d'après l'auteur) 32
Figure 3 - Schéma récapitulant les différents antagonistes de l'apomorphine et soulignant les plus pertinents (d'après l'auteur)
Figure 4 - Schéma récapitulant la conduite à tenir face à l'apparition d'effets secondaires sévères survenus après administration d'eau oxygénée per os par un chien ou un chat (d'après l'auteur)
Figure 5 - Schéma récapitulatif des modes d'actions des principaux inducteurs de vomissements utilisés en médecine vétérinaire (d'après l'auteur)
Figure 6 - Diagramme circulaire résumant la nature et l'importance respective des effets indésirables immédiats observés au cours de 9 des 213 consultations étudiées (population canine)

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I - Catégories de corps étrangers ingérés et fréquences respectives associées parmi les 48 des 213 consultations étudiées (population canine)	7
Tableau II - Catégories de toxiques ingérés et fréquences respectives associées parmi les 165 des 213 consultations étudiées (population canine)	7
Tableau III - Voies d'administrations de l'apomorphine et fréquences respectives associées parmi 217 des 228 inductions de vomissements étudiées (population canine)	9
Tableau IV - Doses moyenne, minimum et maximum d'apomorphine en fonction des différentes voies d'administrations parmi les 228 inductions de vomissements étudiées (population canine)	9
Tableau V - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de la nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique) parmi les 211 des 213 consultations étudiées qui précisent ces informations (population canine)	0
Tableau VI - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du type de corps étranger ingéré parmi 48 des 213 consultations étudiées (population canine) 91	1
Tableau VII - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du type de toxique ingéré parmi 163 des 213 consultations étudiées (population canine) 91	1
Tableau VIII - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de la voie d'administration et pourcentage d'efficacité de l'apomorphine correspondant, parmi les 215 des 228 inductions de vomissements où ces données sont indiquées (population canine). 93	3
Tableau IX - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction des posologies d'apomorphine les plus fréquentes parmi les 228 inductions de vomissements étudiées (population canine)	4
Tableau X - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du délai entre ingestion du toxique ou du corps étranger et administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h) parmi les 175 des 213 consultations étudiées où ces informations sont fournies (population canine)	5
Tableau XI - Catégories de toxiques ingérés et fréquences respectives associées parmi 10 des 13 consultations étudiées (population féline)	9
Tableau XII - Catégories de corps étrangers ingérés et fréquences respectives associées parmi 3 des 13 consultations étudiées (population féline)	9

Tableau XIII - Liste des différents inducteurs de vomissements utilisés et importances respectives parmi les 17 inductions de vomissements effectuées lors des 13 consultations recensées (population féline)
Tableau XIV - Voies d'administrations utilisées pour chaque inducteur de vomissement et fréquences respectives parmi les 17 inductions de vomissements étudiées (population féline)103
Tableau XV - Doses administrées (minimum et maximum en cas de posologies variables) pour chaque inducteur de vomissements utilisé parmi les 17 inductions de vomissements étudiées (population féline)
Tableau XVI - Nombre de succès ou d'échecs et pourcentage d'efficacité associé pour chaque inducteur de vomissement utilisé parmi les 17 inductions de vomissements étudiées (population féline)
Tableau XVII - Catégories de corps étrangers ingérés et fréquences respectives associées parmi 12 des 40 consultations étudiées (population canine)
Tableau XVIII - Catégories de toxiques ingérés et fréquences respectives associées parmi 28 des 40 consultations étudiées (population canine)
Tableau XIX - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de la nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique) parmi les 40 consultations étudiées (population canine)
Tableau XX - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du délai entre ingestion du produit toxique ou du corps étranger et administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h) parmi les 38 des 40 cas étudiés où ce délai est renseigné (population canine)
Tableau XXI - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de l'âge du patient (plus ou moins d'un an) parmi les 40 inductions de vomissements étudiées (population canine)
Tableau XXII - Nature et importance respective des effets indésirables immédiats observés à la suite de 6 des 40 consultations étudiées (population canine), entreprises à la suite d'ingestions de toxiques ou de corps étrangers dont la nature est précisée dans la dernière colonne
Tableau XXIII - Quantité de toxique vomie en fonction de la nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique, dont chocolat et médicaments) parmi 34 des 41 inductions de vomissements étudiées (population canine)

LISTE DES ABREVIATIONS

- Anti-5HT₃: antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 3
- **Anti-D2** : antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2
- Anti-NK1 : antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1
- APCC : Animal Poison Control Center
- **ASPCA**: American Society for the Prevention of Cruelty to Animals
- **BHE**: barrière hémato-encéphalique
- **CHUVAC** : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des animaux de compagnie de Lyon
- **CNITV**: Centre national d'information toxicologiques vétérinaires
- CTZ : chémoreceptor trigger zone
- IM: intramusculaire
- IV : intraveineuse
- PLMS: Periodic limb movements during sleep (mouvements involontaires des membres pendant le sommeil)
- Point d'acupression MC6 : point d'acupression Nei Guan, dit Maître du Cœur 6
- **Récepteurs μ** : récepteurs mû
- Récepteurs κ : récepteurs kappa
- SC: sous-cutanée
- SIAMU: Service de Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence de VetAgroSup, Campus Vétérinaire de Lyon

INTRODUCTION

Chez nos carnivores domestiques, lors d'une suspicion d'intoxication ou face à l'ingestion d'un corps étranger, la mise en place rapide d'un traitement éliminatoire est généralement conseillée. La décontamination se base sur différents gestes incontournables, tels que l'**induction de vomissements** ou le lavage gastrique, qui permettent l'évacuation digestive du produit ou de l'objet ingéré (BERNY, QUEFFELEC 2015). Rares sont les intoxications pour lesquelles un antidote existe. En cas d'ingestion d'un produit toxique, sont donc parfois ajoutés à ce traitement éliminatoire des adsorbants permettant de limiter l'absorption de la molécule ingérée, ainsi qu'une perfusion permettant de stimuler lorsque nécessaire l'élimination rénale du produit. Face à certaines ingestions de toxiques ou de corps étrangers, un traitement symptomatique adapté est également administré en parallèle du traitement éliminatoire. Il est important de rappeler que la meilleure prise en charge médicale reste le recours à plusieurs de ces méthodes plutôt qu'une seule (GUPTA 2018).

Les connaissances relatives à la gestion médicale des intoxications sont de plus en plus précises au fil des années. La diffusion de ces connaissances est facilitée aujourd'hui par le développement de services téléphoniques ouverts aux vétérinaires ou aux propriétaires ayant besoin d'informations concernant un produit toxique ou une conduite à tenir face à une intoxication, tels que l'Animal Poison Control Center (APCC) de l'American Society for the Prevention of Cruelty to Animals (ASPCA) basé aux Etats-Unis et le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) basé en France. Un des objectifs de ces centres d'appels est de renseigner le traitement éliminatoire le plus indiqué face à l'ingestion d'un produit toxique, et de conseiller ou non l'induction de vomissements.

Facilitée aujourd'hui par l'existence d'un grand nombre de molécules disponibles et adaptées, l'induction des vomissements reste une des méthodes les plus efficaces chez l'espèce canine ou féline pour évacuer rapidement un élément ingéré. Un inducteur de vomissement idéal est une molécule facile à administrer, efficace, c'est-à-dire déclenchant quasi systématiquement des vomissements chez l'animal, et provoquant peu d'effets secondaires.

Cette thèse a d'abord pour but de rappeler, grâce à une étude bibliographique, la physiologie des vomissements chez les carnivores domestiques, les indications et contre-indications de l'induction de vomissements et le panel de molécules disponibles aujourd'hui à cet effet chez le chien et le chat. Dans un second temps, une étude statistique étudie l'efficacité des principales molécules inductrices de vomissements chez ces deux espèces ainsi que leurs potentiels effets secondaires. Cette étude comporte une partie rétrospective et une partie prospective et se focalise plus particulièrement sur l'utilisation de l'apomorphine chez le chien. L'objectif de ce travail est de faciliter la prise de décision d'induire ou non des vomissements ainsi que le choix raisonné d'une molécule émétique plutôt qu'une autre, tout en considérant les risques associés à ce traitement éliminatoire.

PARTIE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. LA PHYSIOLOGIE DU VOMISSEMENT ET SES INDICATIONS / CONTRE-INDICATIONS

A. Physiologie

Le vomissement est un phénomène réflexe, caractérisé par l'évacuation rétrograde, soudaine et violente du contenu gastrique. Ce rejet actif par la gueule du contenu de l'estomac (LAROUSSE 2019) est un comportement sélectionné au cours de l'évolution permettant de se défendre contre les toxiques ingérés ou les surcharges alimentaires. C'est aussi un des effets secondaires les plus fréquents associés à la fois à la maladie en général et au traitement médical de celle-ci (WOOLDRIDGE, KANGAS 2019; FERRAN 2018). Ce comportement peut être précédé de prodromes tels que l'hypersalivation (WOOLDRIDGE, KANGAS 2019), le léchage rythmique de la truffe chez le chien, des déglutitions répétées ou encore la nausée, plus difficile à détecter chez nos carnivores domestiques (GOINEAU, CASTAGNE 2016).

Le mécanisme du vomissement est caractérisé par l'enchaînement de plusieurs étapes successives : une inspiration profonde forcée, la fermeture de la glotte, le relâchement total de l'estomac ; des contractions violentes des muscles abdominaux et du diaphragme, puis un réponse œsophagienne réflexe avec distension de l'œsophage et apparition d'une onde antipéristaltique œsophagienne, aboutissant au vomissement.

Le réflexe de vomissement est un réflexe complexe, contrôlé par le centre du vomissement, qui se situe dans le noyau du tractus solitaire du tronc cérébral, protégé par la barrière hémato-encéphalique. Une autre zone est déterminante dans la physiologie des vomissements et se trouve sous le plancher du quatrième ventricule, au niveau de l'area postrema. Elle est connectée au centre du vomissement : il s'agit de la zone gâchette, appelée aussi Chemosensible Trigger Zone (CTZ). Sa stimulation provoque la libération de dopamine, à l'origine de la stimulation du centre du vomissement. Contrairement au centre du vomissement, la CTZ, elle, n'est pas protégée par la barrière hémato-encéphalique car elle se situe au dehors. Elle est donc sensible

aux molécules véhiculées dans le sang, telles que les anesthésiques, les opioïdes, les molécules de chimiothérapie, les toxiques ou encore des molécules endogènes comme l'urée.

Le centre du vomissement peut être activé par le biais de divers afférences, d'origine centrale, labyrinthique ou périphérique, faisant intervenir la zone CTZ comme intermédiaire ou non. Les afférences d'origine centrale proviennent de deux zones : les centres corticaux supérieurs, qui activent le centre du vomissement par le biais de sensations olfactives ou visuelles, de douleur, d'une émotion de peur, d'anticipation ou de mémoire, et la zone gâchette, chémosensible, qui peut être stimulée par certaines molécules présentes dans le sang. Les afférences labyrinthiques, elles, proviennent comme leur nom l'indique du labyrinthe situé dans l'oreille interne. Elles sont activées lors de mal des transports, de mal de mer ou à la suite d'une chirurgie affectant ces structures par exemple. Enfin, la majorité des afférences périphériques proviennent de l'estomac et de l'intestin grêle, stimulés par une chirurgie traumatisante, des séances de radiothérapie ou chimiothérapie, ou encore une irritation provoquée par des molécules telles que l'eau oxygénée. Une fois les informations reçues, le centre du vomissement élabore les commandes motrices destinées aux organes effecteurs, permettant leur coordination dans le réflexe du vomissement.

Les vomissements peuvent donc être déclenchés tout aussi bien par stimulation des structures centrales du vomissement telles que le centre du vomissement ou la zone gâchette chémosensible (FOURNET 2003) que par irritation de l'oropharynx ou de la paroi gastrique (KAKIUCHI et al. 2014), stimulant des zones réflexogènes périphériques. Les différentes structures impliquées dans le déclenchement du réflexe de vomissement sont résumées dans la figure 1.

Les molécules utilisées pour déclencher des vomissements sont ainsi regroupées en trois catégories : des **vomitifs centraux**, qui agissent sur le centre de vomissement directement ou par le biais de la zone gâchette, des **vomitifs périphériques**, possédant des propriétés irritantes et qui stimulent les muqueuses digestives de l'oropharynx au duodénum et enfin des **vomitifs mixtes**, combinant des actions centrales et périphériques.

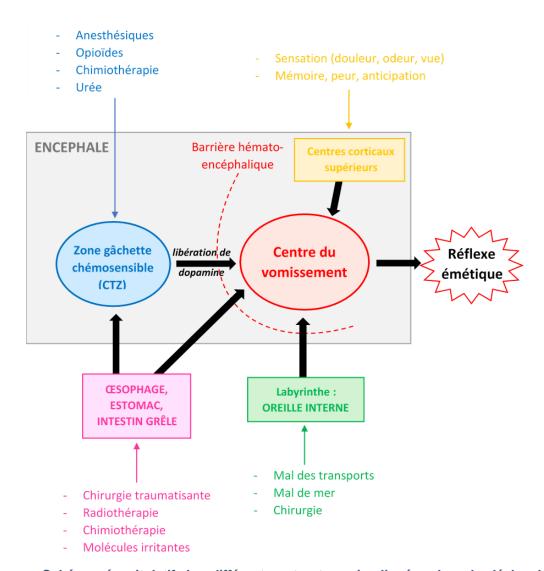


Figure 1 - Schéma récapitulatif des différentes structures impliquées dans le déclenchement du réflexe de vomissement (d'après (SAINT-PIERRE, SIMARD, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale 2015; THIEBAULT 2019))

B. <u>Indications et contre-indications de l'induction des vomissements</u>

La décontamination digestive par induction de vomissements est envisagée face à l'ingestion d'un produit, soit pour **limiter l'exposition à un toxique**, soit pour **retirer un corps étranger matériel** qui pourrait créer des lésions par la suite (YAM, HOSGOOD, SMART 2016). De nombreux paramètres sont à prendre en compte avant de prendre la décision d'induire ou non des vomissements chez un animal : l'espèce animale, la nature du produit ingéré, le moment de l'ingestion, l'état clinique de l'animal et les traitements médicamenteux potentiels de celui-ci (BERNY, QUEFFELEC 2015).

1. Espèce animale

Il est impossible de faire vomir certaines espèces pour des raisons anatomiques et de réflexes nerveux (WOOLDRIDGE, KANGAS 2019). C'est le cas notamment des rongeurs tels la souris, le cochons d'inde et le rat, qui ne peuvent tout simplement pas vomir, ainsi que des ruminants, des lagomorphes et des chevaux, pour qui les vomissements provoqués présentent trop de risques, tel que celui de déchirure gastrique (GUPTA 2018). En revanche, il est possible de déclencher des vomissements chez l'Homme et les singes ainsi que certains carnivores domestiques comme le chien, le chat et le furet (HORN et al. 2013). Le porc est un cas particulier : il peut vomir de façon physiologique mais il n'existe plus de vomitifs utilisables dans cette espèce (BERNY, QUEFFELEC 2015).

Dans cette thèse, l'intérêt sera porté sur les deux carnivores domestiques les plus fréquemment rencontrés en consultation d'urgence : le chien et le chat. Il s'agit de deux espèces chez lesquelles il est possible de déclencher le réflexe émétique. L'arsenal thérapeutique est cependant bien plus complet chez le chien que chez le chat, pour lequel il existe encore peu d'inducteurs de vomissements efficaces et peu dangereux (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019).

2. Nature du produit ingéré

Les deux indications majeures de l'induction de vomissements sont l'ingestion d'un corps étranger et l'ingestion d'un toxique chez un animal asymptomatique. Cependant, cette recommandation est à nuancer en fonction de la nature du produit ingéré.

En pratique, un vétérinaire peut réagir de trois façons distinctes face à un animal ayant ingéré un corps étranger : monitorer le patient afin d'observer l'apparition ou non de signes cliniques, localiser puis retirer le corps étranger chirurgicalement ou sous contrôle endoscopique, ou enfin déclencher des vomissements (ZERSEN, PETERSON, BERGMANN 2020). Cette dernière option, c'est-à-dire induire des vomissements dans un contexte d'ingestion d'un corps étranger, est un premier réflexe intéressant en terme

d'efficacité et de coût par rapport à la réalisation d'une endoscopie, d'une laparotomie exploratrice ou la localisation de l'objet ingéré par radiographie (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017; ZERSEN, PETERSON, BERGMANN 2020). En revanche, il est tout de même préférable d'identifier lorsque c'est possible la forme de l'objet ingéré avant d'avoir recours aux vomissements provoqués (THAWLEY, DROBATZ 2015). Même si les corps étrangers ingérés sont souvent situés dans l'estomac au moment du diagnostic, l'endoscopie ne permet parfois pas d'explorer les territoires nécessaires pour les localiser. Concernant les techniques d'imagerie, la radiographie permet en général de distinguer aisément les objets métalliques. La visualisation du corps étranger s'avère plus difficile lorsqu'il s'agit d'un fragment de tissu par exemple. C'est au clinicien d'apprécier le risque de lésions de l'œsophage ou de perforation associé au chemin rétrograde du corps étranger avant d'induire des vomissements. S'il juge cela dangereux pour l'animal, les vomissements sont bien évidemment déconseillés (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). Bien que l'efficacité de l'induction de vomissements soit très satisfaisante lors de l'ingestion de déchets de salle de bain (tampons, serviettes hygiéniques, préservatifs, couches) ou encore d'objets en cuir ou en tissu, les résultats sont moins bons en cas d'ingestion de balles, de cailloux ou d'objets métalliques. Enfin, il est fortement déconseillé d'induire des vomissements lors d'ingestion de corps étrangers perforants comme les lames de rasoir, les aiguilles ou tout autre objet pointu. Dans ces situations, le recours à d'autres techniques de décontamination digestive telle que l'endoscopie ou la laparotomie exploratrice sont préférables pour visualiser et retirer le corps étranger perforant (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019).

La deuxième situation dans laquelle l'induction de vomissements est indiquée est l'ingestion d'un toxique. Contrairement aux intoxications humaines, les indiscrétions alimentaires animales sont bien plus variées : les animaux peuvent ingérer sans problème une quantité importante du contenu d'une poubelle, comprenant parfois des emballages également (COTE, COLLINS, BURCZYNSKI 2008). Les deux toxiques les plus fréquemment retrouvés et pour lesquels l'induction de vomissements est conseillée sont le chocolat et les anti-vitamine K utilisés comme appâts contre les souris et les rats (YAM, HOSGOOD, SMART 2016). Lors de l'ingestion de produits irritants, de détergents ou de solvants pétroliers par exemple, il est préférable de ne pas envisager de vomissements

provoqués. En effet, tout produit irritant ou caustique risque, s'il est vomi, d'étendre ou d'aggraver les lésions de la barrière épithéliale en repassant en sens inverse dans l'œsophage (BERNY, QUEFFELEC 2015). Ceci expose la paroi musculaire et augmente donc sensiblement le risque d'ulcères ou de perforation de la paroi digestive. Les détergents sont moussants et provoquent donc un risque non négligeable de fausse déglutition, pouvant conduire à long terme à des broncho-pneumopathies. Les hydrocarbures ou solvants pétroliers de type white spirit sont volatils, peu visqueux et ont un fort pouvoir couvrant. Ils sont donc associés eux aussi à un risque d'aspiration pulmonaire et de pneumopathie, augmenté lors de l'induction des vomissements (BERNY, QUEFFELEC 2015). Par ailleurs, l'induction de vomissements est déconseillée en cas d'ingestion d'un médicament ayant des propriétés antiémétiques, puisque cet effet perturbera le déclenchement des vomissements (KHAN et al. 2012). Enfin, même si cela semble évident, il est important de rappeler qu'il est inutile et même déconseillé d'induire des vomissements lorsque la quantité de produit ingéré est bien inférieure aux doses toxiques (BATES, RAWON-HARRIS, EDWARDS 2015).

3. Moment de l'ingestion

En cas d'ingestion d'un produit toxique ou d'un corps étranger, l'intérêt de l'induction des vomissements est en général limité au-delà d'un certain délai suivant l'ingestion.

Plus les vomissements sont induits rapidement, plus les chances d'éliminer le toxique ou l'objet ingéré sont élevées (KAKIUCHI et al. 2014; KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). En ce qui concerne les toxiques, la plupart étant absorbés rapidement, le succès de l'induction est très faible au-delà d'une heure après l'ingestion (BERNY, QUEFFELEC 2015). Concernant les corps étrangers, le temps de transit moyen d'un aliment dans l'estomac est de deux heures environ chez un chien, et de moins d'une heure chez un chat (KAKIUCHI et al. 2014; WALTON, OTTO 2018). Ce temps de transit est modulable. L'exposition prolongée de la muqueuse gastrique à un corps étranger génère progressivement de l'inflammation et de l'œdème pouvant réduire la motilité gastrique mais aussi gêner l'expulsion rétrograde de l'objet par diminution de la lumière

du cardia (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). Ainsi, sont considérés comme potentiellement efficaces des vomissements provoqués dans les 2 à 3 heures maximum suivant l'ingestion d'un toxique ou d'un corps étranger (GUPTA 2018). Cette généralité est à moduler en prenant en compte d'autres paramètres : l'état de réplétion de l'estomac, la présentation du produit et sa vitesse d'absorption.

L'efficacité de l'induction des vomissements est meilleure lorsque l'animal a un estomac rempli et que le produit ingéré est de nature solide, à absorption lente ou prolongée comme certains médicaments (BERNY, QUEFFELEC 2015). Ainsi, il est souvent illusoire de faire vomir un animal à jeun ayant ingéré un liquide ou tout autre produit à absorption rapide (BERNY, QUEFFELEC 2015). A l'inverse, il est conseillé d'essayer de faire vomir un animal ayant ingéré des produits pouvant former des bézoards dans l'estomac, tels des médicaments à libération prolongée, du chocolat ou des produits à mâcher, même au-delà de 3 heures après l'ingestion (GUPTA 2018). Pour le chocolat, l'induction de vomissements est indiquée et potentiellement efficace jusqu'à 6h après l'ingestion. Il en va de même pour les colliers antiparasitaires, même 24 heures après leur ingestion (BERNY, QUEFFELEC 2015). Un léger repas sous forme humide peut éventuellement être administré à un individu n'ayant pas mangé dans les deux dernières heures pour augmenter les chances de succès de l'induction des vomissements (GUPTA 2018). Si le moment exact de l'ingestion est inconnu et que l'animal est asymptomatique, l'induction de vomissements peut être envisagée si le risque de complications associé à l'ingestion du toxique ou du corps étranger est élevé (LEE 2013).

4. Etat clinique de l'animal

Un quatrième critère majeur à prendre en compte avant de déclencher des vomissements chez un animal est son état clinique. Dans l'idéal, des vomissements ne doivent être induits que chez un **animal asymptomatique**. Un animal inconscient, en convulsions ou en dyspnée présente des réflexes pharyngés très diminués, rendant le risque de fausse déglutition important : il est donc fortement conseillé de ne pas provoquer de vomissements tant que l'état clinique de l'animal n'est pas stable et correct (BERNY,

QUEFFELEC 2015). Il en est de même lorsqu'un animal est convalescent ou qu'il est prédisposé aux risques de fausse déglutition à cause d'une anomalie anatomique telle qu'un méga-œsophage ou une paralysie laryngée par exemple (LEE 2013; THAWLEY, DROBATZ 2015). Enfin, il faut être extrêmement prudent en cas de dépression même modérée du système nerveux central, ainsi qu'en présence d'une femelle gestante. Lorsque les vomissements provoqués sont déconseillés ou infructueux, d'autres techniques de décontamination digestive sont envisageables : le lavage gastrique ou la gastrotomie, voire le lavage intestinal orthograde, aussi appelé irrigation intestinale totale (BERNY, QUEFFELEC 2015; FABER, RAUBER-LUTHY, BLOCH 2015). Si un animal intoxiqué a vomi de façon conséquente au moment où il est pris en charge par un vétérinaire, il n'est pas nécessaire d'induire les vomissements s'il a déjà rejeté une majeure partie de son contenu gastrique (KAKIUCHI et al. 2014; BATES, RAWON-HARRIS, EDWARDS 2015).

5. Traitement médicamenteux en cours

Un dernier critère directement lié au choix de la molécule émétique est à prendre en compte avant d'envisager l'induction de vomissements : les traitements médicamenteux en cours de l'animal. En effet, même s'il ne s'agit pas d'une contre-indication à proprement parler, la vérification systématique des traitements en cours de l'animal est primordiale car certains peuvent interférer avec le mode d'action des molécules émétiques (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). Ces traitements peuvent diminuer mais aussi exacerber l'efficacité des vomitifs utilisés, et provoquent dans certains cas l'apparition d'effets indésirables supplémentaires. La diminution de l'efficacité des vomissements attendus peut avant tout être due à l'utilisation de substances empêchant ou prévenant le vomissement. Il s'agit des molécules antiémétiques, telles que les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (anti-NK1 : maropitant et aprépitant), les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 3 (anti-5HT3 : ondansétron et dolasétron), les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (anti-D2 : phénotiazines, dompéridone, halopéridol), les anti-D2 et 5HT3 (métoclopramide), les glucocorticoïdes (dexaméthasone), les anti-histaminiques (prométhazine, cétirizine), les

anti-muscariniques (atropine, scopolamine) et les benzodiazépines (CNPM 2017). Aux anti-vomitifs s'ajoutent les molécules qui interfèrent directement avec le mode d'action des inducteurs de vomissements, comme les antagonistes des récepteurs α2-adrénergiques vis-à-vis de la dexmédétomidine ou de la xylazine. Toutes diminuent considérablement la chance de succès de l'induction de vomissements (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). Enfin, la prudence est requise chez des animaux qui reçoivent des traitements dont le mode d'action peut être identique à un vomitif utilisé couramment en médecine vétérinaire : la cabergoline par exemple est un agoniste de la dopamine, tout comme l'apomorphine, utilisée pour déclencher les vomissements chez le chien. L'utilisation d'apomorphine chez un chien traité avec de la cabergoline est déconseillée en raison des possibles effets additifs pouvant provoquer l'exacerbation ou l'inhibition des vomissements.

6. Conclusion : cinq points à vérifier avant d'induire des vomissements

Tous les critères évoqués dans cette partie - espèce animale, nature du toxique ou de l'objet ingéré, moment de l'ingestion, état clinique de l'animal et traitements médicamenteux en cours - sont à évaluer systématiquement avant de prendre ou non la décision d'induire des vomissements. En effet, il ne s'agit pas d'un geste anodin. L'induction de vomissements ne doit pas être entreprise automatiquement en routine face à une intoxication ou l'ingestion d'un corps étranger, mais doit être justifiée dans chaque cas (BATES, RAWON-HARRIS, EDWARDS 2015).

La figure 2 résume les cinq critères majeurs à considérer avant d'induire des vomissements chez un animal ayant ingéré un corps étranger ou un toxique.

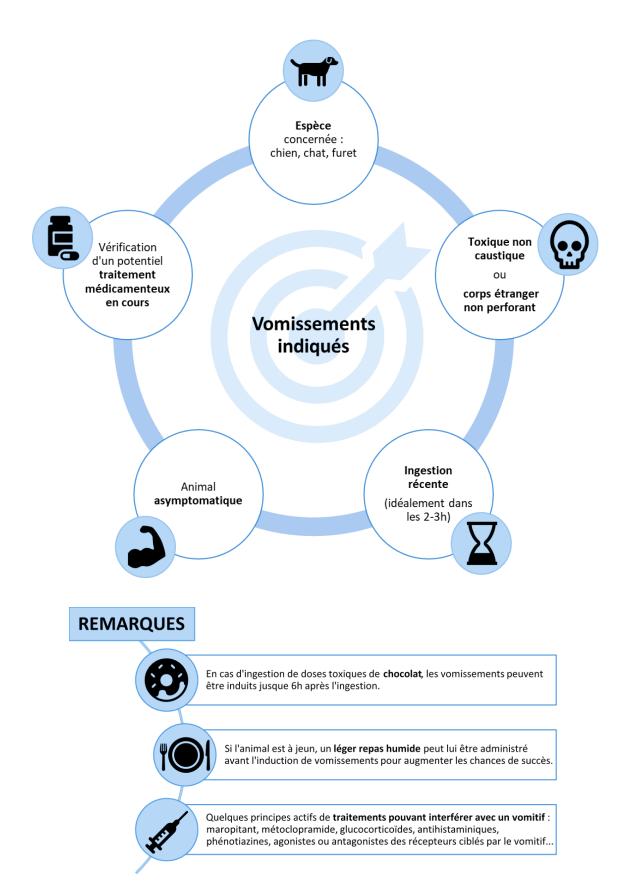


Figure 2 - Schéma récapitulant cinq critères majeurs à considérer avant d'induire des vomissements chez un animal ayant ingéré un corps étranger ou un toxique (d'après l'auteur)

C. <u>Des traitements éliminatoires alternatifs à entreprendre en cas de</u> contre-indication de vomissements

Face à un chien ou un chat ayant ingéré un produit ou objet par accident, lorsque l'ingestion est trop ancienne ou qu'elle concerne un produit caustique, un hydrocarbure ou un corps étranger perforant, lorsque l'animal présente déjà des symptômes ou lorsqu'il a reçu des médicaments pouvant interférer avec le vomitif, l'induction de vomissements s'avère dangereuse. Dans chacun de ces cas, les vomissements sont fortement déconseillés. Cependant, d'autres traitements éliminatoires alternatifs existent pour décontaminer le tractus gastro-intestinal de l'animal : le lavage gastrique et le lavage intestinal orthograde (MARSHALL, LEE 2011).

Le lavage gastrique permet de vider le contenu de l'estomac lorsque l'induction de vomissements s'est avérée inefficace ou est contre-indiquée. C'est une technique de choix lorsque l'animal est sédaté, voire inconscient, ou qu'il présente des trémulations musculaires ou convulsions. Elle est également indiquée lors d'ingestions massives d'objets présentant un risque élevé d'obstruction par corps étranger, avec des os ou de la litière pour chat par exemple, ou lors d'ingestions massives de médicaments pouvant conduire à la formation d'un bézoard, avec des gélules à base de fer, de l'aspirine, des quantités très élevées de vitamines ou de chewing-gum contenant du xylitol. Le lavage gastrique peut également être envisagé en première intention lors de l'ingestion d'un médicament possédant une marge thérapeutique très faible, présentant un risque élevé d'apparition d'effets indésirables sévères ou dont la quantité ingérée est proche de la DL50. Cette technique est cependant déconseillée lorsque l'ingestion concerne un produit caustique, un hydrocarbure ou un corps étranger perforant (MARSHALL, LEE 2011; LEE 2013). Après mise en place d'une voie veineuse, le patient est anesthésié et intubé à l'aide d'une sonde endotrachéale adaptée et bien fixée. L'animal est placé en décubitus latéral avec la tête en position déclive, puis intubé à l'aide d'une sonde gastrique. Du soluté salé isotonique tiédi est administré à raison de 5 à 10 mL/kg, puis récupéré par aspiration. Cette opération est renouvelée jusqu'à l'obtention d'un liquide clair : 20 à 40 cycles peuvent être nécessaires (BERNY, QUEFFELEC 2015). Le sondage trachéal est primordial pour limiter tout risque de fausse déglutition. Il s'agit en effet d'un des effets indésirables principal du lavage gastrique. Les autres dangers de cette technique concernent le risque anesthésique représenté par la sédation d'un animal intoxiqué ainsi que le risque de léser la bouche, l'oropharynx, l'œsophage ou l'estomac (LEE 2013).

Le lavage intestinal orthograde, également désigné sous le nom d'irrigation intestinale totale, est une seconde méthode alternative à l'induction de vomissements. L'objectif est de vider les intestins afin d'éliminer les toxines du tractus gastro-intestinal et donc de diminuer leur absorption. Il s'agit initialement d'une technique utilisée en médecine humaine afin de préparer les patients en vue d'une coloscopie notamment. Cette technique est peu courante en médecine vétérinaire mais est de plus en plus considérée dans certains pays anglo-saxons. Peu d'études ont été réalisées à ce jour concernant sa réelle utilité clinique chez les animaux de compagnie, mais elle pourrait s'avérer intéressante notamment face à des intoxications médicamenteuses. Une étude a ainsi montré que le lavage orthograde permet une diminution de près de 70% de la biodisponibilité de certains médicaments ingérés par des chiens. Il s'agit donc d'une option envisageable lors d'ingestions de médicaments à libération prolongée, de médicaments entéro-solubles ou encore de fortes doses de toxiques non absorbables par le charbon activé, comme le fer ou le plomb. En revanche, elle est contre-indiquée en cas d'ingestion d'un corps étranger, en cas d'iléus ou de suspicion de perforation intestinale ou sur un animal en état de choc présentant des vomissements ou une hémorragie gastro-intestinale. Sa mise en œuvre consiste à administrer via une sonde nasogastrique ou à défaut par voie intra-rectale de grandes quantités d'une solution iso-osmotique composée d'électrolytes et de polyéthylène glycol (PEG-ES), afin d'obtenir des selles liquides. Des spécialités humaines pour lavage colique à base de polyéthylène glycol telles que le COLOPEG®, le FORTRANS®, le KLEAN PREP® ou le MOVIPREP® sont utilisées. Chez le chien, les doses préconisées sont de 25 mL/kg toutes les 45 minutes, pendant 4h. Cela peut être prolongée pendant 8 à 12 heures s'il le faut, jusqu'à ce que l'effluent liquide provenant du côlon soit clair. Les complications possibles sont des vomissements, un inconfort abdominal et dans certains cas une pneumonie par fausse déglutition (MARSHALL, LEE 2011; THANACOODY et al. 2015; BERNY, QUEFFELEC 2015; FABER, RAUBER-LUTHY, BLOCH 2015). Davantage de données médicales sont nécessaires afin d'évaluer l'utilité et la fiabilité de cette méthode en médecine vétérinaire, à ce jour peu utilisée.

II. UN LARGE PANEL DE MOLECULES DISPONIBLES

Le choix d'une molécule permettant d'induire des vomissements n'est pas aisé. En général, les cliniciens se basent sur deux critères principaux : la **disponibilité** de la molécule sur le marché, ainsi que sa **fiabilité** et sa **dangerosité** (KHAN et al. 2012).

A. Disponibilité des molécules sur le marché en France

Peu de médicaments vétérinaires possédant une AMM en tant qu'inducteurs de vomissements existent. Les deux les plus connus sont composés d'apomorphine et utilisés par voie parentérale chez le chien : il s'agit de l'EMEDOG® 1mg/mL et de l'APOVOMIN® 3mg/mL, disponibles respectivement depuis 2015 et fin 2018 (ANSES 2010). Début 2018, un laboratoire finlandais a également mis au point un collyre vétérinaire à base de ropinirole destiné à faire vomir les chiens. Ce produit est commercialisé sous le nom de CLEVOR°® 30 mg/mL. Il n'est cependant pas encore référencé en France (VANDAËLE 2019).

Outre ces trois médicaments, de nombreuses spécialités vétérinaires à base de **xylazine** (BELAZIN®, NERFASIN®, PAXMAN®, ROMPUN®, SEDAXYLAN®, XYLASOL®, toutes dosées à 20 mg/mL), de **dexmédétomidine** (DOMITOR®, DORBENE VET®, DORMILAN®, MEDETOR®, NARCOSTART®, SEDATOR®, SEDEDORM®) ou de **médétomidine** existent et sont utilisées hors AMM pour induire des vomissements chez le chien ou le chat (ANSES 2010).

Enfin, le recours à des médicaments ou produits pharmaceutiques humains, tels que l'eau oxygénée à 3%, l'acide tranexamique injectable (ACIDE TRANEXAMIQUE® Accord/Aguettant/Arrow/ Mylan/Stragen, EXACYL®, tous à 0,5g/5mL) ou encore de l'hydromorphone injectable (DILAUDID®, SOSEGAN®, tous à 2 mg/mL) s'avère parfois nécessaire. Certains sont faciles à se procurer, comme l'eau oxygénée, couramment retrouvée en officine. D'autres sont en revanche plus délicats à trouver, comme l'hydromorphone injectable, qui dispose d'une AMM mais n'est plus commercialisée en France (ANSM 2017). Il faut donc s'en procurer à l'étranger. Cette molécule est bien plus utilisée aux Etats-Unis qu'en France.

B. Entre fiabilité et dangerosité des molécules émétiques : un choix difficile

L'induction des vomissement permet en général d'évacuer entre 40 et 60% du contenu gastrique (BATES, RAWON-HARRIS, EDWARDS 2015; GUPTA 2018). Toutefois, ce pourcentage varie d'une molécule à une autre. De même, l'efficacité, c'est-à-dire le pourcentage de cas pour lesquels les vomissements sont provoqués avec succès, est très variable. Elle dépend notamment de la nature de la molécule émétisante utilisée, de la posologie, de la voie d'administration, mais aussi de l'espèce concernée. Les molécules provoquant plusieurs vomissements successifs maximisent les chances de rendre efficace la décontamination gastro-intestinale, mais augmentent aussi le risque d'œsophagite et de fausse déglutition pouvant conduire à long terme au développement d'une pneumonie (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). Ainsi, il faut trouver un juste équilibre entre l'efficacité d'une molécule émétique et les effets secondaires potentiels qui découlent de son utilisation comme inducteur de vomissements, souvent hors AMM. Le choix du vomitif doit être réfléchi et adapté à chaque situation, à commencer par l'espèce concernée par l'ingestion du produit à évacuer (LEE 2013).

C. <u>Les principales molécules utilisables en médecine vétérinaire pour induire des vomissements</u>

1. L'apomorphine

a) Présentation et mode d'action

L'apomorphine ou chlorhydrate d'apomorphine est un dérivé aporphine de la classe des dibenzoquinoléines et un dérivé synthétique de la morphine dépourvu de propriétés analgésiques, opiacées ou addictives (ANSES 2018). Il s'agit en d'autres termes d'un dérivé de semi-synthèse de la morphine dont l'effet sédatif a été supprimé afin de ne conserver que son activité émétisante. Synthétisé pour la première fois en 1845 (BHIDAYASIRI, GARCIA RUIZ, HENRIKSEN 2016), c'est un agoniste non sélectif des

récepteurs dopaminergiques de la zone CTZ. Il active donc les récepteurs dopaminergiques D1, D2S, D2L, D3, D4 et D5, mais également les récepteurs sérotoninergiques 5-HT 1A/2A/2B/2C/3 et α₂-adrénergiques (RIBARIC 2012; AUFFRET et al. 2016). A des faibles doses, l'apomorphine induit les vomissements par stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 dans la zone chémoréceptrice CTZ. À doses plus élevées, l'apomorphine peut inhiber les vomissements par stimulation des récepteurs µ dans le centre du vomissement du cerveau, après avoir traversé la barrière hématoencéphalique (ANSES 2015). Depuis des dizaines d'années, c'est la molécule de référence utilisée par les vétérinaires pour induire des vomissements chez le chien notamment (WOOLDRIDGE, KANGAS 2019). En revanche, l'apomorphine est contreindiquée chez le chat en raison d'une très forte variabilité interindividuelle et d'une sensibilité accrue aux dérivés morphiniques. La marge thérapeutique est très étroite, et certains chats peuvent présenter de véritables « folies morphiniques » avec des doses qui s'avèrent inefficaces chez d'autres. Ces folies sont suivies d'une phase de dépression puis d'arythmies sur les animaux sensibles. L'apomorphine n'est donc pas utilisée chez le chat puisque jamais une posologie sans danger n'a pu être établie et que son efficacité est très médiocre chez cette espèce (WILLEY et al. 2016). Elle est en revanche utilisée chez l'Homme, et pour de multiples indications : troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer, les troubles de la conscience, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington, le PLMS, la maladie de Parkinson, ainsi que les troubles de la sexualité chez l'Homme et la femme, le syndrome malin des neuroleptiques et certains cancers (AUFFRET, DRAPIER, VERIN 2019).

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

Il existe deux spécialités vétérinaires à base de chlorhydrate d'apomorphine possédant une AMM pour induire des vomissements chez le chien : l'**EMEDOG**® 1 mg/mL et l'**APOVOMIN**® 3 mg/mL. La posologie préconisée par l'AMM est de **0,05 à 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée** (ANSES 2015). Le délai d'action de la molécule est alors de 2 à 15 minutes en moyenne (ANSES 2015; 2018). La plupart des études ont recours à d'autres voies d'administration que la voie sous-cutanée (SC) indiquée dans les RCP, avec par ordre décroissant la voie intraveineuse (IV), la voie intramusculaire (IM) et la voie oculaire.

En effet, l'apomorphine peut aussi être utilisée, hors AMM, à 0,03 mg/kg par voie intraveineuse ou 0,04 mg/kg par voie intramusculaire. Le délai d'action est plus rapide par voie intraveineuse que par voie intramusculaire : les vomissements provoqués apparaissent quelques secondes à 1 minute seulement après une injection IV contre 5 minutes après une injection IM. Les effets durent 20 à 30 minutes en moyenne (KHAN et al. 2012; KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). Il est également possible d'introduire l'apomorphine dans le cul-de-sac conjonctival, soit à 0,25 mg/kg en écrasant une portion de comprimé dans quelques gouttes d'eau ou dans une solution de NaCl à 0,9%, soit par l'utilisation d'unidoses de 2 mg d'apomorphine sur des chiens faisant jusque 25 ka. Au-delà de ce poids, il faut une dose plus importante d'apomorphine pour observer des résultats (COTE, COLLINS, BURCZYNSKI 2008). Il est possible d'aller jusque 3 mg par chien pour des chiens de petite taille et 6 mg par chien pour des chiens de grande taille (TREMBLAY 2016). Les vomissements sont observés entre 3 et 10 minutes après introduction d'apomorphine dans le cul-de-sac conjonctival (COTE, COLLINS, BURCZYNSKI 2008). La voie d'administration oculaire est de plus en plus étudiée car elle présente de multiples avantages. En plus d'être pratique d'usage pour le vétérinaire, elle permet de rincer rapidement l'œil de l'animal dès que l'induction est réussie, ce qui limite l'absorption prolongée de la molécule ainsi que l'apparition d'éventuels effets secondaires (C. Gupta 2018, Plumb 2015). L'apomorphine n'est jamais délivrée per-os pour déclencher des vomissements en raison d'un fort effet de premier passage hépatique, qui réduit fortement sa biodisponibilité et rend la molécule inefficace (COTE, COLLINS, BURCZYNSKI 2008).

En termes d'efficacité, l'administration par voie intraveineuse d'apomorphine et les unidoses appliquées dans le cul-de-sac conjonctival sont comparables : l'apomorphine induit avec succès des vomissements dans 90,6% des cas lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse et dans 83,5% des cas lorsqu'elle est administrée dans le cul-de-sac conjonctival, sans différence significative selon une étude réalisée en 2008. Le délai de réponse est en revanche un peu plus long avec l'administration par voie oculaire (COTE, COLLINS, BURCZYNSKI 2008). D'autres études plus récentes citent des efficacités supérieures, 94% avec des doses de 0,03 mg/kg administrées IV ou par voie oculaire

(KHAN et al. 2012), voire même 97% d'efficacité avec des doses de 0,015 à 0,8 mg/kg administrées par voie IV, IM, SC ou par voie oculaire (YAM, HOSGOOD, SMART 2016).

Une étude s'est également penchée plus spécifiquement sur l'efficacité de l'apomorphine dans le cadre de l'ingestion de corps étrangers. L'administration de 0,03 mg/kg par voie IV d'apomorphine a permis de déclencher des vomissements dans 95,6% des 495 cas étudiés rétrospectivement, et le rejet de l'objet ingéré dans 75,6% des cas. L'expulsion du corps étranger grâce à l'induction de vomissements par l'apomorphine survenait plus fréquemment lorsque l'objet avait été ingéré moins de 2h auparavant, lorsque le corps étranger était en tissu, en cuir ou composé de déchets de salle de bain, lorsque l'animal n'avait pas été prémédiqué ou qu'il était jeune. La nature des corps étrangers expulsés de façon plus courante peut être influencée par la vitesse à laquelle les propriétaires remarquent l'ingestion et emmènent leur chien chez le vétérinaire. Les chiens dont les vomissements ont permis d'évacuer le corps étranger avaient une médiane d'âge de 1,54 ans, contre 4 ans pour les autres. Le lien entre l'efficacité de l'apomorphine dans le rejet d'un corps étranger et l'âge de l'animal peut être expliqué grâce à la plus forte densité de récepteurs dopaminergiques dans le cerveau des jeunes mammifères, au sein duquel se trouve le centre du vomissement. Les jeunes animaux sont donc potentiellement plus sensibles à l'apomorphine, ce qui accroit son efficacité au sein de cette catégorie d'individus (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). Une étude plus récente, publiée en 2020, montre des résultats similaires : sur 61 cas étudiés, 97% des chiens ayant ingéré un corps étranger ont répondu à une injection intraveineuse de 0,02 à 0,05 mg/kg d'apomorphine, et 78% ont émis le corps étranger ingéré grâce aux vomissements, sans aucune complication ultérieure. Dans la littérature, les effets secondaires potentiellement observés dans ces situations sont de la léthargie, une nausée persistante et de l'hypersalivation. Les autres techniques envisageables face à l'ingestion d'un corps étranger ont été jugées comme présentant un risque plus élevé pour l'animal. En effet, le retrait du corps étranger sous contrôle endoscopique présente une efficacité comparable à l'induction de vomissements, un coût moindre mais des complications plus fréquentes ou plus sévères. De même, le retrait du corps étranger par une méthode chirurgicale présente un taux de réussite supérieur mais des risques post-opératoires bien plus graves, telles que la déhiscence de plaie (ZERSEN, PETERSON, BERGMANN 2020). Le recours à l'induction de vomissements semble donc être une méthode fiable et efficace pour évacuer un corps étranger non perforant ingéré par un chien en bon état de santé.

Lorsqu'une administration unique d'apomorphine ne permet pas d'induire des vomissements, certains ont recours à une deuxième administration afin d'augmenter les chances de succès de l'induction. Cela permet effectivement d'augmenter l'efficacité de l'apomorphine de 2 à 3%. Cependant, la balance bénéfice-risque d'un renouvellement de l'administration d'apomorphine est contestée. Une fois que tous les récepteurs dopaminergiques sur lesquels se fixe l'apomorphine sont saturés, les molécules supplémentaires d'apomorphine se lient aux récepteurs µ opioïdes situés dans le centre du vomissement du cerveau, ce qui inhibe le réflexe émétique dans un second temps. Ainsi, l'administration de deux doses d'apomorphine à seulement quelques minutes d'intervalle présente des risques, notamment celui de provoquer des effets secondaires systémiques liés à sa fixation sur les récepteurs opioïdes. Sans parler de la forte probabilité d'inhiber les vomissements, cela peut être à l'origine d'autres effets secondaires tels que la léthargie (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019; SUOKKO et al. 2019). Enfin, l'apomorphine perd de son efficacité si elle est n'est pas stockée à l'abri de la lumière : elle vire alors au vert, signe qu'il faut jeter l'ampoule (ANSES 2018).

Pour résumer, l'induction de vomissements grâce à l'apomorphine est très efficace : autour de 97%. Aucune étude n'a été faite dans le but de comparer l'efficacité de l'ensemble des voies d'administration possibles : intraveineuse, intramusculaire, souscutanée et oculaire. Les voies intraveineuse et oculaire ont une efficacité comparable, et il semblerait que l'administration par voie sous-cutanée soit plus efficace que par voie intramusculaire (SCHERKL, HASHEM, FREY 1990; YAM, HOSGOOD, SMART 2016). Malgré le fait qu'il s'agisse de la voie d'administration indiquée dans les RCP de l'EMEDOG® et de l'APOVOMIN®, l'efficacité précise concernant l'administration par voie sous-cutanée de 0,1 mg/kg d'apomorphine n'est pas précisée dans la littérature.

c) Effets secondaires connus

Chez l'Homme, en raison d'une multitude d'indications d'utilisation d'apomorphine, de nombreuses études ont été faites afin d'évaluer les effets secondaires de cette molécule. Parmi ces effets, les plus fréquents sont les suivants : nausée, vomissements, hypotension, arythmies, dyskinésie, sédation, réactions au point d'injection, effets indésirables neuro-systémiques, troubles du contrôle des impulsions, anémie hémolytique, dysfonctionnement de l'érection, bâillements (BHIDAYASIRI, GARCIA RUIZ, HENRIKSEN 2016).

Chez le chien, les études réalisées sont plus rares. Une étude rétrospective publiée en 2019 a rapporté l'apparition de légers effets secondaires chez seulement 4 sur 495 chiens (0,8%) à la suite d'une administration intraveineuse de 0,03 mg/kg par voie intraveineuse. Il s'agissait de nausée dans deux cas, et de tachycardie ou d'ataxie dans les deux autres cas. En revanche, 20% des chiens avaient reçu de façon préventive un antiémétique (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). A des doses habituelles utilisées pour induire des vomissements, c'est-à-dire autour de 0,04 mg/kg, les effets secondaires qui peuvent être attendus sont : de la sédation ou léthargie, des vomissements prolongés incoercibles, de l'hypersalivation, une nausée persistante et la dépression du CNS (YAM, HOSGOOD, SMART 2016; KHAN et al. 2012). L'administration d'apomorphine dans le cul-de-sac conjonctival provoque des effets secondaires supplémentaires tels qu'une irritation oculaire avec apparition d'hyperhémie de la conjonctive oculaire (KHAN et al. 2012). Les effets secondaires liés à la voie oculaire sont plus nombreux mais d'apparition moins fréquente et de sévérité généralement inférieure à ceux qui sont observés lors de l'utilisation d'apomorphine par voie intraveineuse : la voie oculaire est donc d'efficacité similaire mais présente moins de risques (COTE, COLLINS, BURCZYNSKI 2008). Pour diminuer l'inconfort oculaire et empêcher l'auto-traumatisme, un anesthésique ophtalmique à l'aide d'alcaïne ou de tétracaïne par exemple peut être administré dans chaque œil avant d'avoir recours à l'apomorphine (TREMBLAY 2016). Lors d'un surdosage, d'autres effets comme la stimulation du CNS et la dépression cardiorespiratoire peuvent apparaître (GUPTA 2018). Des études menées sur des chiens dans le but d'étudier les effets secondaires chez l'Homme ont cependant montré qu'à des doses de 0,01 mg/kg à 1 mg/kg par voie intraveineuse lente, l'apomorphine n'induit ni prolongation du temps de repolarisation ni arrêt cardiaque contrairement à de nombreuses idées reçues, et peut donc aujourd'hui être considérée comme une molécule possédant une marge de sécurité cardiovasculaire importante (WATANABE et al. 2015). Au-delà de 25 mg/kg par voie intraveineuse et 100 mg/kg par voie sous-cutanée, l'apomorphine provoque des convulsions (WOOLDRIDGE, KANGAS 2019). Pour finir, il faut être particulièrement vigilant aux chiens atteints de la mutation génétique MDR-1, chez qui la dépression du système nerveux central est plus forte en raison d'une déficience de glycoprotéine P et donc d'une pénétration plus forte dans l'encéphale (CAMPBELL, de LORIMIER, MEALEY 2017).

d) De multiples antagonistes

L'apomorphine active plusieurs types de récepteurs : des récepteurs dopaminergiques, des récepteurs sérotoninergiques, des récepteurs α_2 -adrénergiques et des récepteurs μ -opioïdes lorsqu'elle est utilisée à de fortes doses (RIBARIC 2012; ANSES 2015). Il est donc possible d'antagoniser une partie seulement de ces récepteurs dans le but de contrer un effet ciblé de l'apomorphine. Cela reste délicat puisque certains types de récepteurs sont impliqués dans plusieurs modes d'action. Les antagonistes de l'apomorphine peuvent donc être séparés en trois catégories : ceux qui sont utilisés pour contrer les effets de l'apomorphine sur le système nerveux central et respiratoire, et ceux qui permettent de bloquer les vomissements qu'elle induit, regroupant des antagonistes des récepteurs dopaminergiques et des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques. Enfin, une dernière catégorie de molécules exerce une action antiémétique efficace sur les vomissements induits par l'apomorphine sans en être un antagoniste à proprement parler : il s'agit du citrate de maropitant.

 Antagoniser les effets de l'apomorphine sur le système respiratoire grâce à la naloxone, un antagoniste des morphiniques, et éventuellement des antagonistes dopaminergiques

Il existe une molécule qui peut être utilisée pour antagoniser les effets de l'apomorphine sur le système nerveux central et respiratoire sans pour autant bloquer les vomissements qu'elle induit : la **naloxone**, appartenant à la famille des antagonistes des morphiniques (GUPTA 2018). En d'autres termes, c'est un antagoniste compétitif des récepteurs aux opiacés (BERNY, QUEFFELEC 2015). La posologie est à adapter selon la situation mais peut être fixée à 0,02 mg/kg par voie intraveineuse (MONTASTRUC et al. 1994). Elle peut également être utilisée pour gérer les arrêts cardio-respiratoires liés à l'utilisation d'apomorphine mais n'a d'effet ni sur l'effet émétisant de cette dernière, ni sur l'hypotension artérielle dont elle est parfois à l'origine (MONTASTRUC, RASCOL, MONTASTRUC 1992; MONTASTRUC et al. 1994). Il s'agit d'un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste, utilisé couramment en médecine vétérinaire (ANSM 2011). De multiples études ont été réalisées afin de comprendre pourquoi cet antagoniste de récepteurs opioïdes bloque les effets dépresseurs du système respiratoire provoqués par l'apomorphine. Cette dépression respiratoire semble liée à la fois à l'activation de récepteurs opioïdes, plus précisément l'activation de récepteurs µ en cas d'utilisation de fortes doses d'apomorphine, mais également à l'activation de récepteurs dopaminergiques (MONTASTRUC, RASCOL, MONTASTRUC 1992; ANSES 2015). En revanche, elle ne résulte pas de l'activation des récepteurs α₂adrénergiques (MONTASTRUC, RASCOL, MONTASTRUC 1992).

Par conséquent, la naloxone n'est donc en théorie pas la seule molécule utilisable afin de contrer les effets sur le système respiratoire qui peuvent être observés lors de l'induction de vomissements par l'apomorphine : les antagonistes des récepteurs dopaminergiques peuvent également être employés. Une étude a ainsi prouvé que l'haloperidol, qui se fixe à la fois sur les récepteurs D1 et D2 dopaminergiques, permet d'antagoniser l'effet dépresseur sur le système respiratoire provoqué par l'utilisation d'apomorphine. La posologie employée dans cette étude était de **0,5 mg/kg par voie intraveineuse**, après administration de 200 µg/kg d'apomorphine par voie intraveineuse (MONTASTRUC,

RASCOL, MONTASTRUC 1992). Cependant, la fixation sur les récepteurs D2 interfère potentiellement avec l'induction des vomissements provoqués par cette dernière, et en pratique l'halopéridol n'est pas utilisé dans ce cadre.

Antagoniser les vomissements induits par l'apomorphine à l'aide d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 : les antidopaminergiques

Toutefois, il est possible de bloquer volontairement et spécifiquement les vomissements pouvant être déclenchés par l'utilisation d'apomorphine. Des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 sont utilisés dans ce contexte. Ces récepteurs sont en effet les principaux qui interviennent dans le déclenchement du réflexe du vomissement par ce vomitif. Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques, appelés antidopaminergiques, peuvent ensuite être qualifiés de centraux ou de périphériques selon si ce sont leurs effets centraux ou périphériques qui dominent respectivement. Cela dépend essentiellement de leur capacité et de leur facilité à traverser la barrière hématoencéphalique (BHE) (ALLAIN 2016).

→ Antidopaminergiques périphériques

Il existe deux antidopaminergiques périphériques principaux : la **dompéridone** et le **métoclopramide**. Ils ont à la fois des propriétés antiémétiques et de stimulation de la motricité gastro-intestinale (ALLAIN 2016). Leur principale différence est leur capacité à passer la barrière hémato-encéphalique ou non : ils n'antagonisent pas les mêmes récepteurs dopaminergiques D2. En effet, la dompéridone ne bloque que les récepteurs dopaminergiques D2 de l'area postrema, sans passer ou très peu la BHE, tandis que le métoclopramide bloque les récepteurs dopaminergiques D2 centraux après passage de la BHE (DEPLANQUE 2019). Ses effets centraux restent toutefois limités, d'où sa place parmi les antidopaminergiques périphériques (ALLAIN 2016). Pour information, le métoclopramide possède également une action pro-kinétique sur la partie proximale du tractus gastrointestinal permise par ses effets anti-dopaminergiques mais aussi par son caractère agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4 (LORENZUTTI et al. 2017).

Cet effet gastrocinétique est observé avec la dompéridone également, mais sans certitude chez le chien.

Chez l'Homme, dans le cadre de l'utilisation d'apomorphine pour traiter la maladie de Parkinson, seule la **dompéridone** peut être prescrite car elle bloque les récepteurs responsables de l'induction des vomissements par l'apomorphine sans aggraver les signes parkinsoniens car elle ne traverse pas ou très peu la BHE. Les autres antiémétiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 dont le **métoclopramide** sont contre-indiqués car ils empêchent l'agoniste d'agir en se fixant sur les récepteurs dopaminergiques centraux (DEPLANQUE 2019).

Chez le chien, une étude a montré que la dompéridone administrée à 0,2 mg/kg par voie intraveineuse 15 minutes avant l'administration de 0,1 mg/kg d'apomorphine par voie sous-cutanée empêche l'effet émétisant de cette dernière (GOINEAU, CASTAGNE 2016). Il n'existe aujourd'hui plus de spécialité vétérinaire à base de dompéridone : le MOTILIUM VET®, qui existait sous forme de comprimés de 10 mg, n'est plus fabriqué. Il faut donc avoir recours à des spécialités injectables utilisées en médecine humaine. Attention cependant, ce médicament a également été partiellement retiré du marché chez l'Homme en 2014 car il augmentait le risque d'arythmies cardiaques ou de mort subite chez les sujets à prédisposition ou lors de surdosages (Le Petit Bleu 2014). Contrairement à ce qui a longtemps été préconisé en médecine humaine, l'utilisation de métoclopramide comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 semble donc plus adapté que celle de dompéridone. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'en ce qui concerne le métoclopramide, l'effet anti-vomitif est en théorie plus efficace puisque cette molécule passe la BHE, mais les effets indésirables extra-pyramidaux plus fréquents également. Lorsque le métoclopramide est administré à 0,5 mg/kg par voie souscutanée une heure avant l'injection de 0,1 mg/kg d'apomorphine par voie intraveineuse, son efficacité antiémétique vis-à-vis de cette molécule a été estimée à 100% suite à un essai sur 20 chiens (SEDLACEK et al. 2008). Il existe plusieurs spécialités vétérinaires à base de métoclopramide, dont certaines sous forme injectables: EMEPRID® et METOMOTYL®, dosées à 5 mg/mL et possédant une AMM pour chiens et chats (ANSES 2010).

Les effets antiémétiques de la dompéridone et du métoclopramide ont donc été testés chez le chien par une administration anticipée, avant l'injection d'apomorphine. Or dans le cadre de l'induction des vomissements, le réflexe émétique ne doit pas être bloqué avant même d'administrer de l'apomorphine mais plutôt à posteriori, dans les cas où l'animal présenterait des vomissements incoercibles plusieurs dizaines de minutes après l'injection. L'efficacité antiémétique précise d'une administration tardive et visant à mettre fin à des vomissements incoercibles n'est pas précisément connue à ce jour.

→ Antidopaminergiques centraux

Il existe également de nombreux antidopaminergiques centraux. Ils appartiennent à la famille des neuroleptiques, également appelés tranquillisants majeurs, utilisés en première intention dans le traitement des psychoses (ALLAIN 2016). Ils peuvent être classés selon leur structure chimique en plusieurs groupes, parmi lesquels les **phénotiazines** telle que la chlorpromazine, l'acépromazine ou la métopimazine, et les **butyrophénones** tel que le dropéridol et l'haloperidol. Une étude a ainsi montré que l'administration de **0,5 mg/kg de chlorpromazine par voie sous-cutanée** une heure avant l'administration de **0,1** mg/kg d'apomorphine permet effectivement de réduire considérablement son effet émétique (SEDLACEK et al. 2008). Cependant, les neuroleptiques ont de nombreux effets secondaires, et en pratique ils ne sont donc pas utilisés pour antagoniser l'apomorphine bien qu'ils aient des propriétés anti-dopaminergiques.

Antagoniser les vomissements induits par l'apomorphine à l'aide d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃

Il est également possible de bloquer les vomissements provoqués par l'apomorphine en utilisant les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃. La sérotonine est en effet un médiateur important dans le réflexe du vomissement. Les antagonistes de la sérotonine tels que l'ondansétron ou le dolasétron sont donc une famille supplémentaire de molécules antagonistes de l'apomorphine.

L'administration d'**ondansétron** à **0,5 mg/kg par voie intraveineuse** une heure avant l'administration de 0,1 mg/kg d'apomorphine permet de réduire l'effet émétisant de cette dernière. Cependant, son efficacité est significativement moins bonne que celle de la chlorpromazine aux mêmes doses mais par voie sous-cutanée lorsqu'il s'agit de bloquer les vomissements induits par l'apomorphine (SEDLACEK et al. 2008).

 D'autres façons de stopper les vomissements induits par l'apomorphine : l'utilisation du maropitant, antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (anti-NK1)

Enfin, une dernière façon de bloquer les vomissements induits par l'apomorphine est l'utilisation d'un antiémétique qui n'antagonise pas directement un des types de récepteurs sur lesquels agit l'apomorphine. Le citrate de maropitant à 1 mg/kg par voie sous-cutanée est couramment utilisé afin de mettre fin aux vomissements provoqués par l'apomorphine (BERNY, QUEFFELEC 2015). Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1, ce qui en fait un des antiémétiques les plus puissants. Son mode d'action repose sur l'inhibition de nombreuses voies de transmission liées au centre du vomissement: la protection des influences corticales centrales, la suppression des influences venant de la zone gâchette, l'inhibition des afférences labyrinthiques et la neutralisation de toutes les influences sensitives ainsi que des voies efférentes. Par son action anti-substance P au niveau du centre du vomissement, le maropitant empêche ce dernier d'exercer son action « aval » et s'oppose donc à sa stimulation par la CTZ, rendant donc l'apomorphine inefficace (LORENZUTTI et al. 2017; KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). Cet antiémétique est utilisé dans de multiples situations, dont la chimiothérapie, le mal des transports, la parvovirose, les pancréatites mais aussi pour mettre fin aux vomissements déclenchés par des vomitifs à la fois centraux, comme l'apomorphine, et périphériques. Plusieurs spécialités vétérinaires à base de maropitant existent, d'où son utilisation fréquente chez nos animaux domestiques. Les formes injectables, qui disposent toutes les trois d'une AMM pour chiens et chat, sont les suivantes: le CERENIA® (10mg/mL), le PREVOMAX® (10mg/mL) et le VETEMEX® (10 mg/mL) (ANSES 2010). Il s'agit d'un antiémétique de choix puisqu'il s'agit d'un des plus puissants et qu'il est très efficace. Le seul inconvénient est que son coût est élevé : certains privilégient donc l'utilisation de métoclopramide lorsque cela est possible.

La figure suivante (figure 3) résume les molécules antagonistes ou capables de bloquer des effets ciblés de l'apomorphine.

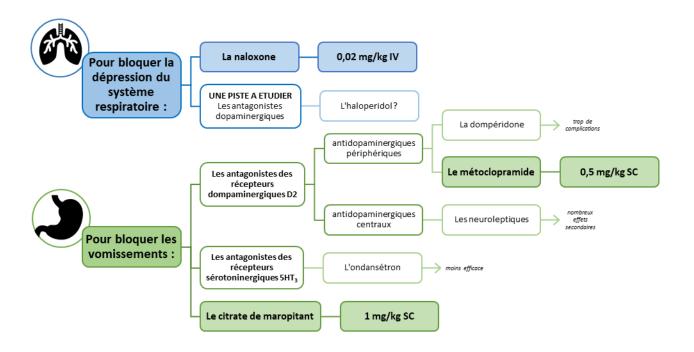


Figure 3 - Schéma récapitulant les différents antagonistes de l'apomorphine et soulignant les plus pertinents (d'après l'auteur)

2. La xylazine

a) Présentation et mode d'action

Développé en Allemagne en 1962 comme anti-hypertenseur chez l'Homme, l'hydrochloride de xylazine a ensuite été utilisé pour ses effets sur le système nerveux central en médecine vétérinaire (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). La xylazine est à la fois un puissant sédatif, un analgésique et un inducteur de vomissements efficace chez le chat (COLBY, McCARTHY, BORISON 1981). Elle n'est pas utilisée comme émétique chez le chien en raison de résultats imprévisibles et inconstants (GUPTA 2018), et ce d'autant plus lors d'une administration sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire (ANSES 2014). Elle peut provoquer une forte dépression du système nerveux central, de l'ataxie et de l'hypotension chez cette espèce (KHAN et al. 2012).

En ce qui concerne son mode d'action, la xylazine est un agoniste des récepteurs α₂adrénergiques : elle a un effet émétisant par fixation et activation de récepteurs α2adrénergiques qui stimulent à leur tour des chémorécepteurs de la zone CTZ du système nerveux central (THAWLEY, DROBATZ 2015) (COLBY, McCARTHY, BORISON 1981). Cela active alors le centre du vomissement (FOURNET 2003). La stimulation des récepteurs α₂-adrénergiques centraux et périphériques est aussi à l'origine d'une puissante activité antinociceptive. En plus de son activité α2-adrénergique, la xylazine a également des effets α1-adrénergiques. Elle produit une relaxation des muscles squelettiques en inhibant la transmission intra-neuronale des impulsions au niveau du système nerveux central. Toutefois, l'effet analgésique et myorelaxant est très dépendant de l'espèce considérée. En général, cette molécule est associée à d'autres produits pour que l'analgésie soit suffisante. L'action combinée de la xylazine sur les récepteurs α1 et α₂-adrénergiques provoque des actions opposées sur la pression artérielle : un effet vasoconstricteur de courte durée est d'abord observé, suivi d'une vasodilatation sur une plus longue période, associée à de l'hypotension et de la bradycardie. Enfin, la xylazine possède divers effets endocriniens. L'insuline, l'hormone antidiurétique (ADH) et l'hormone folliculostimulante (FSH) sont influencées par la xylazine : elle inhibe la libération d'insuline, provoque la diminution de production d'ADH à l'origine d'une polyurie et entraîne une diminution de la FSH (ANSES 2014).

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

On se concentrera ici sur l'utilisation de xylazine chez le chat, les résultats étant imprévisibles et inconstants chez le chien (GUPTA 2018). En effet, l'efficacité de l'induction des vomissements chez un chien à l'aide de xylazine est inférieure à 30% (BERNY, QUEFFELEC 2015).

La posologie préconisée chez le chat afin de déclencher des vomissements est de **0,44 mg/kg par voie intramusculaire** (GUPTA 2018). Ces doses peuvent être augmentées jusque 1 mg/kg (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). Pour obtenir un effet sédatif, les doses utilisées sont plus élevées. Il existe de nombreuses spécialités vétérinaires à base de xylazine, toutes dosées à 20 mg/mL pour celles dont l'AMM concerne chiens et chats : BELAZIN®, NERFASIN®, PAXMAN®, ROMPUN®, SEDAXYLAN®, XYLASOL®.

Cependant, aucune n'a une AMM mentionnant la xylazine comme inducteur de vomissements efficace chez le chat. Les vomissements sont en revanche mentionnés comme un effet indésirable.

L'absorption est rapide après injection intramusculaire : les concentrations de xylazine atteignent rapidement leur niveau maximal, habituellement dans un délai de 15 minutes, puis diminuent de manière exponentielle. Les RCP des spécialités vétérinaires contenant de la xylazine mentionnent un délai de 3 à 5 minutes avant d'observer des vomissements (ANSES 2014). Les résultats sont en général observés environ 5 minutes après l'administration (GUPTA 2018).

Le pourcentage d'efficacité de la xylazine est de l'ordre de 44% lorsqu'elle est employée aux doses citées ci-dessus, c'est-à-dire à 0,44 mg/kg par voie IM (THAWLEY, DROBATZ 2015). L'efficacité de ce vomitif est dose-dépendante : elle est de 60% pour une administration à 0,49 mg/kg en IM (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017), de 91% pour une administration à 0,5 mg/kg en IM et de 100% pour une administration à 1 mg/kg en IM. Toutefois, ces résultats sont différents d'une étude à une autre, montrant que la sensibilité des chats à la xylazine dépend aussi de l'individu (WILLEY et al. 2016). Un autre facteurs qui rentre en jeu dans la variabilité de l'efficacité est le remplissage gastrique de l'animal : les effets émétisants de la xylazine sont bien moins observés sur un animal à jeun depuis 12h que chez un animal qui vient d'ingérer un repas (ANSES 2014). Il faut aussi prendre en compte les potentiels traitements médicamenteux de l'animal : les glucocorticoïdes tels que la dexaméthasone, le métoclopramide, les phénothiazines comme la prométhazine ou tout antagoniste des récepteurs α₂adrénergiques peuvent interférer avec le mode d'action de la xylazine, diminuant l'efficacité de cet inducteur. Dans la littérature, les taux de succès rapportés varient en général entre 60 et 90%, mais il faut savoir que les doses utilisées dans les études rapportant ces efficacités sont souvent bien au-delà de celles utilisées en pratique dans les cliniques vétérinaires (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). La xylazine est donc une molécule relativement peu fiable en raison du manque de prédictibilité de son efficacité (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019).

c) Effets secondaires connus

En fonction des références bibliographiques, les effets secondaires observés chez les carnivores domestiques vont d'une simple sédation (THAWLEY, DROBATZ 2015) à des effets plus prononcés: dépression du système nerveux central et du système respiratoire, hypotension et bradycardie (GUPTA 2018). Chez le chat, c'est la bradycardie qui domine (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). Le RCP du SEDAXYLAN® mentionne les effets secondaires suivants chez le chien et le chat : tremblements musculaires, bradycardie avec bloc auriculo-ventriculaire, hypotension, diminution de la fréquence respiratoire, mouvements en réponse à des stimuli auditifs puissants, hypersalivation et augmentation de la production d'urine chez le chat. Dans certains cas, une altération de la thermorégulation est également notée. Il faut également être vigilant aux chattes gestantes car chez cette espèce, la xylazine provoque des contractions utérines et peut induire une mise bas prématurée (ANSES 2014). Une étude publiée en 2017 mentionne aussi l'apparition de nausée chez quelques chats suite à l'utilisation de xylazine (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017). Enfin, les interactions médicamenteuses sont possibles entre la xylazine et l'utilisation d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que barbituriques, narcotiques, anesthésiques, tranquillisants : le risque d'induire une dépression plus prononcée du système nerveux central est important. De même, la xylazine ne doit pas être utilisée en association avec des médicaments sympathomimétiques comme l'adrénaline, sous peine de favoriser le risque d'apparition d'une arythmie ventriculaire (ANSES 2014).

d) Existence d'un antagoniste

Les antagonistes de la xylazine sont les antagonistes des récepteurs α₂-adrénergiques. Ces molécules se fixent sur les récepteurs α₂-adrénergiques et permettent de contrer l'action émétisante, les effets cardiovasculaires et l'effet de sédation dont la xylazine peut être à l'origine. Il en existe deux principaux : la yohimbine et l'atipamézole (THAWLEY, DROBATZ 2015). Les doses administrées pour ces deux antagonistes sont de **0,1 mg/kg** par voie intraveineuse pour la yohimbine et de **25-50 μg/kg par voie intramusculaire** ou par voie intraveineuse lente pour l'atipamézole (C. Gupta 2018, Plumb 2015). La posologie de l'atipamézole est à adapter selon la dose de xylazine administrée.

Aucune spécialité vétérinaire à base de yohimbine n'existe à ce jour. En revanche, plusieurs contenant de l'atipamézole sont en vente sur le marché des médicaments vétérinaires : ALZANE®, ANTIDORM®, ANTISEDAN®, ATIPAM®, NARCOSTOP®, NOSEDORM®, REVERTOR®, TIPAFAR® (ANSES 2010). D'autres antagonistes des récepteurs α₂-adrénergiques existent mais ne sont pas utilisés couramment, tels que la tolazoline ou la phentolamine (KOLAHIAN, JAROLMASJED 2012).

Certaines molécules permettent également de diminuer significativement la nausée et le nombre de vomissements induits par la xylazine sans agir directement sur les récepteurs α₂-adrénergiques. Il s'agit par exemple de la prométhazine, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques et des récepteurs histaminiques H1, mais aussi d'antiémétiques plus répandus tels que le métoclopramide, le maropitant et la dexaméthasone (KOLAHIAN, JAROLMASJED 2012).

Pour traiter les effets dépresseurs respiratoires de la xylazine, un support respiratoire mécanique associé ou non à des stimulants respiratoires tel que le doxapram sont recommandés (ANSES 2014).

3. La dexmédétomidine

a) Présentation et mode d'action

La médétomidine est un mélange racémique de deux énantiomères : la D-isomère, appelée dexmédétomidine, et la L-isomère, appelée lévomédétomidine. Seule la dexmédétomidine est connue pour avoir des effets pharmacologiques. Découverte plus récemment, le dexmédétomidine est supposée plus efficace et comme ayant moins d'effets secondaires que la xylazine (THAWLEY, DROBATZ 2015). Il s'agit, tout comme la xylazine, d'un agoniste des récepteurs α₂-adrénergiques : son mode d'action est donc identique mais sa sélectivité pour ces récepteurs est plus forte. Elle est intéressante aujourd'hui car avec la survenue de nouvelles molécules anesthésiques plus performantes et plus sécuritaires, la présence de xylazine dans une clinique vétérinaire n'est pas toujours systématique (WILLEY et al. 2016). La dexmédétomidine est donc un inducteur de vomissements de choix chez le chat. Chez le chien, comme la xylazine, la

médétomidine et la dexmédétomidine ne sont pas utilisées comme émétiques en raison de résultats imprévisibles et inconstants (GUPTA 2018). Des vomitifs plus fiables et plus efficaces existent chez cette espèce, notamment l'apomorphine.

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

On se concentrera ici sur la dexmédétomidine. Toutefois, tout ce qui est dit hormis la posologie s'applique également à la médétomidine puisqu'elle est constituée d'un mélange racémique de deux isomères dont seule la dexmédétomidine est active.

La dexmédétomidine est administrée pour induire des vomissements chez un chat soit par voie intramusculaire à 7,0 μg/kg, soit par voie intraveineuse à 3,5 μg/kg (THAWLEY, DROBATZ 2015). Les posologies de la médétomidine peuvent être déduites de celles de la dexmédétomidine en les doublant : 14 μg/kg par voie intramusculaire ou 7 μg/kg par voie intraveineuse. L'effet émétique apparait dans les 10 à 12 minutes lors d'une administration par voie IM, et dans les 5 minutes lors d'une utilisation par voie IV (THAWLEY, DROBATZ 2015; NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). La posologie par voie intramusculaire est cependant encore empirique puisque l'utilisation de cette molécule comme inducteur de vomissements est assez récente. Les doses utilisées par voie intramusculaire restent en général comprises entre 5,7 et 18,4 μg/kg. Une étude publiée en 2016 montre que le taux de succès de vomissements ne diffère pas entre l'utilisation de doses inférieures ou égales à 10 μg/kg et l'utilisation de doses de plus de 10 μg/kg. Il semblerait toutefois que les doses de 10 μg/kg soient optimales, même si certains chats vomissent déjà avec seulement 5,7 μg/kg.

L'efficacité de la dexmédétomidine comme inducteur de vomissements chez le chat est estimée autour de 81% lorsqu'elle est employée à 7,0 µg/kg par voie intramusculaire ou à 3,5 µg/kg par voie intraveineuse (THAWLEY, DROBATZ 2015). Cependant, tout comme pour la xylazine, elle est difficile à calculer car très individu dépendante (WILLEY et al. 2016). Enfin, l'efficacité des agonistes α_2 -adrénergiques peut être fortement diminuée par l'utilisation de certains médicaments : les glucocorticoïdes comme la dexaméthasone, le métoclopramide, les phénothiazines comme la prométhazine ou tout antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017).

c) Effets secondaires connus

Peu d'effets secondaires ont été rapportés lors d'utilisation de dexmédétomidine comme inducteur de vomissements chez le chat. Le principal cité est la sédation (THAWLEY, DROBATZ 2015). C'est un effet indésirable dangereux puisqu'il est fortement déconseillé de faire vomir un animal dont l'état de vigilance est altéré. D'autres risques liés à l'utilisation d'α2-agonistes en général ne peuvent être exclus, comme la bradycardie, l'hypertension et l'hypotension rebond. La diminution de la fréquence cardiaque est dûe à deux mécanismes connus : la diminution de norépinephrine dans le système nerveux central provoque une baisse de la stimulation du système sympathique, et l'augmentation de la pression artérielle, détectée par des barorécepteurs, provoque une augmentation de la stimulation du système parasympathique. L'effet bradycardisant est fréquemment observé chez le chat, et semblerait durer dans certains cas jusqu'à 6h après l'administration. Cependant, le temps d'action de la molécule et ses effets sur la fréquence cardiaque varient beaucoup d'un individu à un autre. L'utilisation de cette famille de molécules est fortement déconseillée chez des animaux cardiopathes, possédant des arythmies cardiaques ou des troubles de la pression artérielle (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019).

d) Existence d'un antagoniste

La dexmédétomidine peut être antagonisée par l'atipamézole, utilisée à 25-50 µg/kg par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente (C. Gupta 2018, Plumb 2015). Cette dose n'est pas celle utilisée dans toutes les études : certaines mentionnent une posologie IM égale à la dose de dexmédétomidine administrée, ou encore 70 µg/kg par voie intramusculaire (THAWLEY, DROBATZ 2015; NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). La yohimbine peut également être utilisée pour antagoniser la dexmédétomidine. Les doses employées sont de 0,1 mg/kg par voie intraveineuse (WILLEY et al. 2016).

Enfin, il est intéressant de souligner que ces dernières années, plusieurs études ont été réalisées afin de trouver des molécules permettant de limiter l'effet émétisant de la dexmédétomidine lorsqu'elle est utilisée en anesthésie. Les vomissements provoqués par

cet α₂-agoniste sont en effet considérés comme un effet secondaire embêtant hors du cadre d'intoxication et de décontamination digestive. Deux découvertes ont ainsi été faites : l'utilisation d'**ondansétron 0,22 mg/kg IM 30 minutes avant** l'induction des vomissements et l'utilisation de **butorphanol 0,2 mg/kg IM** permettent chacune de réduire significativement l'incidence de vomissements, mais aussi de nausée, lors de l'utilisation de dexmédétomidine (SANTOS et al. 2011; PAPASTEFANOU et al. 2015). Il a été noté aussi que le maropitant pourrait diminuer les effets d'induction de vomissements de la dexmédétomidine (THIES, BRACKER, SINNOTT 2017)..

L'ondansétron, le butorphanol et la maropitant ne sont cependant pas des antagonistes de la xylazine à proprement parler puisqu'ils n'agissent pas sur les récepteurs adrénergiques.

4. L'eau oxygénée à 3%

a) Présentation et mode d'action

L'eau oxygénée, aussi connue sous le nom de peroxyde d'hydrogène et notée H₂O₂, est un oxydant puissant. Il se présente sous la forme d'un liquide incolore et inodore à des concentrations allant de 3 à 90%, fréquemment retrouvé en milieu hospitalier et industriel, ainsi que dans les ménages. Aux plus faibles concentrations, de 3 à 9%, cette molécule est utilisée comme désinfectant courant (solution à 3%), blanchisseur de dents, teinture de cheveux (6%), détachant (5-15%), produit pour retirer le cérumen et pour blanchir le linge (6%). A des concentrations plus fortes, plus de 10%, elle sert en milieu industriel d'oxydant puissant pour blanchir et déodoriser les tissus, la laine et le papier (NIEDZWECKI et al. 2017). En médecine, l'eau oxygénée peut être utilisée pour désinfecter des plaies ou pour stériliser des instruments ophtalmologiques ou endoscopiques. Elle a aussi été utilisée chez l'Homme pour détruire des cellules cancéreuses des marges de résection des tumeurs du sein ou du foie (WATT, PROUDFOOT, VALE 2004). En milieu vétérinaire, l'eau oxygénée est également utilisée pour déclencher des vomissements lors d'urgences en toxicologie (KAKIUCHI et al. 2014).

Concernant son mode d'action, cet oxydant puissant agit directement par irritation gastrique, sans action sur le système nerveux central (THAWLEY, DROBATZ 2015). Il se décompose rapidement en dioxygène et en eau par le biais d'une réaction exothermique lorsqu'il se trouve dans des solutions alcalines, en présence de la plupart des métaux ou en présence de l'enzyme catalase. Cette dernière est retrouvée notamment dans les globules rouges mais aussi la moëlle osseuse, les membranes des muqueuses, les reins et le foie. Elle accélère le clivage du peroxyde d'hydrogène en deux molécules d'eau et une molécule de dioxygène, selon la réaction suivante :

$$2 \text{ H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{catalase} 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{ O}_2$$

Le réflexe émétique est induit par stimulation directe de l'oropharynx et de la muqueuse de l'estomac (ORITO et al. 2017). Cela présente un intérêt notamment lorsque l'animal présente déjà un léger effet de sédation : l'utilisation d'eau oxygénée ne jouant pas sur le système nerveux central, cet effet ne sera pas aggravé par l'induction des vomissements (DO PHAM 2017). Il faut cependant être vigilant lors de l'utilisation de cette molécule chez un animal dont l'état de conscience est altéré en raison d'un risque important de fausse déglutition. Ce vomitif peut être intéressant pour faire vomir un animal de compagnie à la maison puisqu'il est souvent détenu par les propriétaires pour d'autres utilisations, comme désinfectant par exemple. De plus, l'eau oxygénée n'est pas très chère et facile d'utilisation. Cette molécule est efficace chez le chien mais est rarement utilisée chez le chat en raison d'un risque élevé d'œsophagite et de gastrite hémorragique (OBR et al. 2017).

Seuls des produits faiblement concentrés doivent être utilisés pour faire vomir un animal, idéalement l'eau oxygénée à 3%. Il n'existe aucune forme déposée pour usage vétérinaire, il faut donc avoir recours aux spécialités disponibles en pharmacie humaine. La plupart des eaux oxygénées à 3% commercialisées en pharmacie et utilisées par les vétérinaires sont dites à « 10 volumes », ce qui signifie que 1 mL d'eau oxygénée libère 10 mL de dioxygène sous forme de gaz. Ces formes sont donc peu concentrées mais la libération de gaz provoquée par leur décomposition est importante.

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

La dose habituelle employée pour de l'eau oxygénée à 3% est de 1,5 à 2,0 mL/kg par voie orale, sans jamais dépasser 50 mL pour les chiens et 10 mL pour les chats (GUPTA 2018). A des doses légèrement supérieures, de 2,2 mL/kg par voie orale, le pourcentage d'efficacité est de l'ordre de 90%. Les effets sont observés au bout d'une dizaine de minutes et ils durent environ 45 minutes en moyenne (KHAN et al. 2012; ORITO et al. 2017). Une publication plus récente préconise 1 à 2 mL/kg sans dépasser les 45 mL chez le chien, et déconseille vivement l'utilisation de péroxyde d'hydrogène chez le chat en raison des risques d'entérite hémorragique (TREMBLAY 2016).

Lorsque l'animal ne vomit pas dans les 15 minutes suivant la première administration, une seconde administration peut être envisagée. La marche lente ou tout autre mouvement demandant peu d'effort peut aider à déclencher les vomissements plus rapidement (GUPTA 2018).

c) Effets secondaires connus

En médecine humaine, la toxicité rapportée de l'eau oxygénée se base sur trois mécanismes : son effet corrosif, la formation d'oxygène sous forme de gaz et la peroxydation des lipides. Lorsqu'elle est sous forme très concentrée, l'eau oxygénée est un caustique puissant, qui détériore donc fortement les tissus. L'ingestion de formes concentrées à plus de 35% peut générer d'importants volumes de dioxygène : 30 mL de peroxyde d'hydrogène à 35% produit plus de 3,5L de dioxygène après décomposition. La formation rapide de dioxygène dans des cavités corporelles fermées peut provoquer des distensions mécaniques, avec potentiel risque de rupture. De plus l'augmentation de pression peut provoquer la formation d'emboles gazeux, qui sont alors absorbés dans la circulation lorsque la quantité d'oxygène dégagée dépasse sa solubilité maximale dans le sang. Ces emboles gazeux artériels ou veineux peuvent causer de graves dégâts. Les potentielles lésions du système nerveux central provoquées par le peroxyde d'hydrogène sembleraient être dues à des infarcti cérébraux provoqués par les emboles artériels notamment. Par ailleurs, la mousse intravasculaire qui survient après l'absorption peut gêner le débit du ventricule droit, allant parfois jusqu'à bloquer complètement le flux cardiaque.

De nombreux effets secondaires ont été notés chez l'Homme, tant liés à une administration orale ou une inhalation qu'à une application cutanée. L'ingestion de peroxyde d'hydrogène peut en effet provoquer une forte irritation du tractus gastrointestinal avec apparition de nausée, vomissements, hémochésie et production de mousse dans la bouche. Cette mousse présente un risque supplémentaire : elle peut obstruer les voies respiratoires ou provoquer une pneumonie par fausse déglutition. L'ingestion de formes concentrées (35%) peut léser la muqueuse, provoquer des brûlures de la sphère oro-pharyngée, un laryngospasme et des gastrites hémorragiques. Dans les minutes suivant l'exposition, des cas rapportés de tachycardie sinusale, léthargie, confusion, coma, convulsions, stridor, rétrécissement des voies respiratoires, apnée, cyanose et arrêt cardiorespiratoire ont été décrits. Des emboles d'oxygène sous forme gazeuse peuvent produire de multiples infarcti cérébraux. Lors d'une exposition par inhalation, de la toux et de la dyspnée sont observées dans certains cas, associées à une inflammation et une irritation de la muqueuse des voies respiratoires. Dans les cas les plus graves, un choc, un coma, des convulsions ou un œdème pulmonaire peuvent apparaître, parfois jusqu'à 72h après l'exposition. A la suite d'un contact cutané, les effets secondaires décrits sont l'apparition d'inflammation, de lésions ulcératives et d'érosions cutanées. Il a été montré qu'à plus long terme, l'utilisation de cet oxydant lèse significativement l'arachnoïde et le stroma, abimant les cellules nerveuses et gliales (WATT, PROUDFOOT, VALE 2004).

Aujourd'hui, l'eau oxygénée à 3% est utilisée pour induire des vomissements lors d'intoxications graves, chez le chien essentiellement. Certes, par rapport à l'ingestion de formes très concentrées allant jusqu'à 35%, qui s'est avérée potentiellement mortelle chez l'Homme, l'ingestion d'eau oxygénée à 3% semble avoir une toxicité bien moindre (WATT, PROUDFOOT, VALE 2004). Mais après des années d'utilisation en urgence par les vétérinaires ou les propriétaires, des effets secondaires non négligeables liés à son utilisation sont constatés : ulcères gastriques et gastrite hémorragique principalement. Grâce à des gastro-duodénoscopies, une étude a montré que l'utilisation d'eau oxygénée à 3% comme vomitif chez le chien lèse la muqueuse duodénale et surtout la muqueuse gastrique, créant même parfois des hémorragies, de l'inflammation, des érosions, des ulcères, voire des zones de dégénérescence et de nécrose. Ces lésions apparaissent

quelques heures après l'administration, s'empirent durant les premières 24h puis disparaissent dans les deux semaines en général. Étonnamment, contrairement à ce qui est observé chez l'Homme, la muqueuse œsophagienne est en revanche rarement atteinte chez le chien (KHAN et al. 2012). Même s'il est faible, le risque de formation d'emboles gazeux décrit chez l'Homme est présent chez l'animal également : il a été observé chez le chien mais pas encore chez le chat à ce jour, même s'il ne peut être exclu (OBR et al. 2017).

L'utilisation d'eau oxygénée n'est pas sans danger chez le chat. Il semblerait en effet que le risque de gastrite hémorragique suite à l'utilisation de peroxyde d'hydrogène soit bien plus élevé chez le chat que chez le chien (TREMBLAY 2016). L'ASPCA estime d'ailleurs à 25% les effets secondaires liés à l'utilisation d'eau oxygénée chez le chat. Une étude publiée en 2017 en est un exemple et révèle un cas de gastrite nécro-ulcérative hémorragique chez un chat, consécutive à l'administration de 15 à 30 mL d'eau oxygénée à 3% par son propriétaire afin de le faire vomir un corps étranger en mousse. En raison de vomissements persistants et d'hémochésie, ce chat a été présenté en urgence dans une structure vétérinaire. Après avoir diagnostiqué par laparotomie exploratoire des lésions ulcératives sévères touchant 60% de la muqueuse gastrique, l'animal a été euthanasié au vu du pronostic très sombre (OBR et al. 2017).

d) Existence d'un antagoniste

Puisque l'eau oxygénée n'agit pas sur le système nerveux central mais par irritation gastrique directement, il n'existe **aucun antagoniste**. Cependant, la marche à suivre en cas d'intoxication à l'ingestion d'eau oxygénée est connue.

Dans les cas où l'administration d'eau oxygénée provoque l'apparition d'effets secondaires sévères, l'animal doit être mis sous oxygène, avec ECG et monitorage cardio-respiratoire en cas de suspicion d'emboles gazeux veineux ou artériels. Chez l'Homme, l'oxygénothérapie hyperbare semblerait aider au traitement des emboles cérébraux, mais les données existantes sont limitées à ce jour, et donc l'utilité de ce traitement sur des animaux de compagnie est incertaine. En ce qui concerne les examens sanguins, la réalisation de gaz sanguins artériels et d'une numération formule complète

est également indiquée. Il ne faut pas administrer de fluides per os si la solution ingérée est concentrée (plus de 10%), car cela risquerait de déclencher la réaction exothermique. L'acidose métabolique parfois observée chez l'Homme peut être corrigée par l'administration de bicarbonate de sodium. L'administration d'antiacides d'antiémétiques au besoin est également recommandée. En cas de persistance de vomissements, d'hémochésie, de douleur abdominale ou encore de dysphagie, l'endoscopie est indiquée afin de visualiser les lésions de la muqueuse gastrique ou intestinale. La suspicion forte d'emboles gazeux ou de perforation peut être explorée grâce à la réalisation d'une radiographie thoracique et abdominale. Si des symptômes nerveux sévères persistent, la réalisation d'un scanner ou d'une IRM est indiquée. Dans tous les cas, la décontamination digestive n'est jamais indiquée pour évacuer l'eau oxygénée ingérée en raison de la rapidité de sa décomposition (WATT, PROUDFOOT, VALE 2004). La conduite à tenir lors d'apparition d'effets secondaires sévères après ingestion d'eau oxygénée chez le chien et le chat est résumée dans la figure ci-dessous.

Conduite à tenir face à des effets secondaires sévères survenus après administration d'eau oxygénée per os chez un chien ou un chat

Ce qu'il faut faire

Ce qu'il ne faut pas faire



POUR STABILISER L'ANIMAL



- Fluidothérapie (IV)
- Oxygénothérapie
- ECG, monitorage cardiorespiratoire, gaz sanguins artériels et NFS complète
- Bicarbonate de sodium en cas d'acidose métabolique sévère
- Antiacides, antiémétiques

- Essayer de faire vomir l'animal



- Administrer des fluides per os



POUR EXPLORER LES LESIONS

- Endoscopie
- Radiographie thoracique et abdominale
- IRM voire scanner en cas de symptômes nerveux

Figure 4 - Schéma récapitulant la conduite à tenir face à l'apparition d'effets secondaires sévères survenus après administration d'eau oxygénée per os par un chien ou un chat (d'après l'auteur)

5. L'acide tranexamique

a) Présentation et mode d'action

L'acide tranexamique est un médicament anti-fibrinolytique utilisé de façon courante pour contrôler des saignements chez des patients traumatisés, aussi bien en médecine vétérinaire qu'humaine. En plus de ses propriétés antihémorragiques, cet acide a un effet émétisant efficace et rapide lorsqu'il est administré à forte dose par voie intraveineuse. Cette molécule a été utilisée comme vomitif chez le chien au Japon jusqu'en 2012 de façon empirique car la forme pharmaceutique de l'apomorphine n'y était pas disponible et que l'eau oxygénée demandait des délais trop longs entre son administration et les vomissements (KAKIUCHI et al. 2014).

Son mode d'action d'induction de vomissements n'est pas encore connu à ce jour. En revanche, des chercheurs ont remarqué que l'acide tranexamique provoque l'augmentation de la prise de kaolin, considérée chez l'Homme et le chien comme un indicateur de vomissements. Or l'aprépitant, un anti-NK1, fait baisser la prise de kaolin. L'induction de vomissements par l'acide tranexamique se ferait donc via la stimulation d'une voie impliquant l'activation de récepteurs à la neurokinine 1. Même s'il n'est pas encore complètement élucidé, le mode d'action de cette molécule semble se démarquer de ceux de l'apomorphine et de l'eau oxygénée, deux vomitifs couramment utilisés chez le chien : il ne fait ni intervenir les récepteurs dopaminergiques D2 de la CTZ, ni ne provoque l'irritation de la muqueuse gastrique (KAKIUCHI et al. 2014; ORITO et al. 2017).

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

La posologie idéale de l'acide tranexamique n'est aujourd'hui pas définitivement fixée puisqu'il ne s'agit pas encore d'une molécule utilisée couramment par les vétérinaires pour déclencher des vomissements. Seules deux études à ce jour se sont penchées sur l'utilisation chez le chien d'acide tranexamique comme vomitif.

Une première étude effectuée sur dix beagles après l'ingestion de croquettes uniquement a montré que pour obtenir une efficacité maximale tout en limitant les effets secondaires éventuels, la dose idéale à administrer est de 50 mg/kg, par voie intraveineuse. Il est aussi possible de commencer par des doses moins importantes, à 20 mg/kg, puis augmenter progressivement jusqu'à ce que les vomissements soient déclenchés. L'efficacité de cet inducteur de vomissements n'a pas pu être réellement établie lors de cette étude car le nombre de chiens utilisés pour l'étude était limité à dix seulement. Cependant, elle semble nettement dose-dépendante : après administration de 20 mg/kg, seulement 10% des chiens ont présenté des vomissements, contre 100% des chiens avec 50 mg/kg. Enfin, quelles que soient les doses utilisées, le nombre maximal de vomissements consécutifs observés était de deux seulement. Cette étude présente toutefois de nombreuses limites. Pour pouvoir tirer des conclusions plus générales, il faudrait étudier l'effet émétique de l'acide tranexamique sur une population plus importante et constituée de chiens de races, d'âges et de sexes variés, et dont les vomissements sont provoqués après l'ingestion d'éléments divers (KAKIUCHI et al. 2014).

C'est ce qui a été réalisé trois ans plus tard, au Japon, sur 137 chiens ayant ingéré des produits toxiques ou corps étrangers. La posologie employée est la même que celle déterminée comme idéale dans l'étude précédente, c'est à dire 50 mg/kg par voie intraveineuse. A cette dose, le délai d'action de l'acide tranexamique est de 2 minutes environ, et les vomissements durent 2 à 3 minutes. Le nombre de vomissements induits est de 2 en moyenne mais varie entre 1 et 8. En ce qui concerne son efficacité, l'acide tranexamique est un émétique performant. Le pourcentage d'efficacité de l'induction de vomissements par une administration unique d'acide tranexamique a ainsi été estimé à 84,7%. Lorsque les vomissements étaient infructueux, une deuxième voire troisième dose de 20 à 50 mg/kg et 25 à 50 mg/kg respectivement étaient administrées par voie intraveineuse, 5 à 10 minutes après l'injection précédente. Les taux de succès de vomissements obtenus grâce à ces renouvellements d'administration étaient de 64,7% et 66,7% respectivement. L'induction de vomissements par une deuxième ou troisième dose d'acide tranexamique est donc moins efficace que par la première dose administrée. Cependant, le pourcentage d'efficacité global obtenu à la suite d'une, de deux ou de trois

administrations d'acide tranexamique est de 94,2%, ce qui est relativement élevé. Ce pourcentage reste élevé quel que soit l'âge ou le poids du chien, et quelle que soit la nature de l'objet ou du toxique ingéré (ORITO et al. 2017).

Pour résumer, la dose idéale à administrer pour induire des vomissements grâce à l'acide tranexamique semble être **50 mg/kg par voie intraveineuse**. Cette posologie donne de très bons résultats en termes d'efficacité, et peu d'effets secondaires sont observés. L'administration peut être renouvelée une à deux fois pour augmenter les chances de succès de l'induction de vomissements (ORITO et al. 2017).

c) Effets secondaires connus

Par son efficacité ainsi que sa rapidité d'action, ce vomitif présente un potentiel intéressant dans le cadre de l'induction des vomissements chez un animal ayant ingéré un toxique ou un corps étranger.

Cependant, deux premières interrogations viennent freiner son utilisation en tant que vomitif : le dosage approprié et l'ampleur de ses effets antihémorragiques ne sont pas précisément connus. C'est justement l'objet de l'étude menée en 2014. D'une part, la posologie idéale semble être 50 mg/kg par voie intraveineuse. D'autre part, l'effet antihémorragique semble s'estomper à partir de 3 heures et a complètement disparu au bout de 24 heures. Cet effet ne serait donc pas inquiétant lors d'une utilisation d'acide tranexamique comme inducteur de vomissements (KAKIUCHI et al. 2014).

En ce qui concerne les effets secondaires potentiels observés lors de l'utilisation de fortes doses d'acide tranexamique pour induire des vomissements, le plus fréquemment observé, même s'il reste rare, est la nausée. Sur les 10 beagles de l'étude menée en 2014, aucun effet indésirable n'avait été noté (KAKIUCHI et al. 2014). Sur les 137 chiens de l'étude menée en 2017, deux cas ont présenté des complications : un cas de convulsions tonico-cloniques résolues médicalement par injection de diazépam et un cas de saignements importants au retrait du cathéter intraveineux résolus par compression mécanique (ORITO et al. 2017).

d) Existence d'un antagoniste

Le mode d'action de l'acide tranexamique induisant les vomissements n'est pas connu avec certitude à ce jour, mais il semblerait qu'il repose sur un mécanisme faisant intervenir les récepteurs à une tachykinine : la neurokinine 1 (KANTYKA 2019). Cette hypothèse repose sur plusieurs constatations, qui concernent deux antagonistes de ces récepteurs : l'aprépitant et le maropitant. L'aprépitant, qui est l'équivalent en médecine humaine du maropitant en médecine vétérinaire, semble perturber le mode d'action de l'acide tranexamique (KAKIUCHI et al. 2014).

6. <u>Le carbonate de sodium (cristaux de soude)</u>

a) Présentation et mode d'action

Le carbonate de sodium, noté Na₂CO₃, est un sel disodique d'acide carbonique possédant des propriétés alcalines. Lorsqu'il est dissout dans l'eau, il forme de l'acide carbonique et de l'hydroxyde de sodium. Comme il s'agit une base forte, l'hydroxyde de sodium neutralise les acides gastriques et joue un rôle d'antiacide (PubChem - National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology information 2005). Le mécanisme d'action n'est pas totalement maîtrisé, mais c'est par irritation directe de la muqueuse gastrique et œsophagienne que cette molécule provoquerait des vomissements (WATSON, INDRAWIRAWAN 2019). Cet effet irritant à l'origine des vomissements est probablement lié à la nature alcaline de ce produit lorsqu'il est dissout (WATSON, INDRAWIRAWAN 2019).

Le carbonate de sodium se trouve principalement sous formes de cristaux, vendus sous le nom de cristaux de soude, comme les « Bexters Washing Crystals » en Australie. Il est également commercialisé depuis peu sous forme de poudre. Contrairement aux cristaux de carbonate de sodium, la poudre n'est pas diluée avec de l'eau pendant sa fabrication industrielle, ce qui la rend donc plus caustique (YAM, HOSGOOD, SMART 2016).

Cette molécule présente plusieurs avantages par rapport aux vomitifs cités précédemment : elle est facile d'accès et peu chère, tout comme l'eau oxygénée, et son administration se fait simplement par voie orale (YAM, HOSGOOD, SMART 2016; WATSON, INDRAWIRAWAN 2019).

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

Dans le cadre de l'induction de vomissements, le carbonate de sodium s'administre par voie orale, à 1 cm³ pour 20 kg, soit 130 mg/kg environ. Il est important de l'utiliser sous forme de cristaux et non sous forme de poudre. Le délai d'action de cette molécule est très rapide : les effets sont observés immédiatement ou quelques secondes après l'administration en général (WATSON, INDRAWIRAWAN 2019). Son efficacité est de 81%, soit significativement moins que l'apomorphine. Ce pourcentage peut fortement baisser en cas de dénaturation du produit par la lumière : il est donc important de veiller à ce que le produit ne soit pas exposé à la lumière lors du stockage. Malgré une efficacité légèrement moins élevée que l'apomorphine, le carbonate de sodium a l'avantage d'être peu onéreux et facile à se procurer : cette molécule a donc sa place en urgentologie, à condition d'être utilisée par des vétérinaires et sous la forme de cristaux (YAM, HOSGOOD, SMART 2016).

c) Effets secondaires connus

Malgré son usage assez fréquent comme inducteur de vomissements dans certains pays, très peu de données existent sur les effets secondaires potentiels du carbonate de sodium (WATSON, INDRAWIRAWAN 2019).

Avant 2019, une des uniques études publiées porte sur l'intoxication orale chronique au carbonate de sodium d'un élevage de chinchillas. Des autopsies ont été réalisées sur des chinchillas morts à la suite d'une inhalation chronique de carbonate de sodium. Ces études nécropsiques ont montré des lésions de la muqueuse gastrique, du foie, des reins, des glandes surrénales, de la peau, des poumons et du tractus génital, à l'origine de

nombreux avortements et de décès. L'inhalation de carbonate de sodium chez d'autres rongeurs tels que le rat, la souris et le cochon d'inde est aussi à l'origine de lésions sévères du système respiratoire. De plus, il a été montré que l'application par voie oculaire de carbonate de sodium sous forme de poudre a provoqué chez des lapins une inflammation des yeux en raison de son fort pouvoir alcalin. Enfin, un cas reporté mais non publié du centre d'appels d'informations toxicologiques vétérinaires américain (Veterinary Poisons Information Service) a révélé des ulcères de la langue et de la fièvre chez un chien pour qui des vomissements avaient été induits grâce à du carbonate de sodium. Ceci semblerait ne pouvoir survenir qu'en cas d'exposition prolongée, puisque sur les 395 chiens à qui cette molécule émétique a été administrée dans le cadre d'une étude comparative à l'apomorphine, aucun effet secondaire local n'a été remarqué (YAM, HOSGOOD, SMART 2016). Dans cette étude réalisée en 2016 afin de comparer l'apomorphine au carbonate de sodium, quelques effets secondaires digestifs ont toutefois été notés : vomissements incoercibles, diarrhée, nausée. Un suivi mené auprès des propriétaires, leur demandant de répondre à une enquête quelques mois après leur consultation d'urgence, a permis de noter d'autres effets secondaires potentiels à plus ou moins long terme : de la léthargie, une diminution de l'appétit, de la toux et des trémulations musculaires modérées. Il faut toutefois rappeler que ces signes peuvent aussi être liés à l'ingestion du toxique, qui n'a pas toujours été évacué intégralement via l'induction de vomissements. En bref, seuls des troubles gastro-intestinaux modérés pourraient être causés par l'utilisation de cristaux carbonate de sodium comme inducteur de vomissements chez le chien (YAM, HOSGOOD, SMART 2016).

Cependant, le peu de complications rapportées n'est pas suffisant pour juger de l'innocuité ou non de l'utilisation de carbonate de sodium comme inducteur de vomissements.

Une étude récente, publiée en 2019, recense 5 cas cliniques canins montrant des effets secondaires sévères liés à l'utilisation de poudre de carbonate de sodium comme inducteur de vomissements. Avant administration de cette poudre, aucun des chiens n'avait le moindre signe de maladie. Parmi les cas répertoriés, deux des chiens ont dû être euthanasiés ou sont morts à cause de l'ampleur des lésions survenues après

administration du carbonate de sodium. Il s'agissait principalement d'atteintes sévères des muqueuses gastro-intestinale et respiratoire. Il est démontré chez l'Homme que le degré de sévérité de lésions de la muqueuse gastro-intestinale est fortement corrélé au risque de mort et de complications systémiques suivant l'ingestion de substances nocives. D'autres effets secondaires sont évoqués chez le chien, tels que des ulcères buccaux, laryngés et gastriques, de l'œdème ou des érosions linguales importantes mais aussi un potentiel laryngospasme, de l'hypoxémie, de l'hémochésie et de la dyspnée. Les désordres du larynx et de l'œsophage augmentent le risque de pneumonie par fausse déglutition, auxquels contribuent aussi les vomissements ou régurgitations. La pneumonie, dont la pneumonie par fausse déglutition, est un facteur de risque connu conduisant parfois au développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez le chien.

Il semblerait que la forme - cristaux ou poudre - sous laquelle est administré le produit ait une grande importance dans la gravité des lésions secondaires observées. En effet, la poudre de carbonate de sodium possède un pouvoir caustique plus élevé et a une plus grande surface de contact avec les muqueuses gastro-intestinale et respiratoire que les cristaux de carbonate de sodium. L'utilisation de poudre, surtout sous forme sèche, est donc associée à un risque plus important de fausse déglutition. Son élimination par les vomissements est aussi moins facile puisqu'elle adhère mieux aux muqueuses. Pour information, en Australie, une des formes les plus répandues commercialisée sous forme de poudre a pris un nom très similaire à celui qui désignait auparavant les cristaux de soude : « Lectric Washing Soda », ce qui a donc provoqué des confusions auprès des consommateurs. C'est à cause d'amalgames comme celui-ci que la poudre est fréquemment achetée par mégarde par les propriétaires au lieu des cristaux, à l'origine parfois de graves effets indésirables lorsqu'elle est utilisée comme inducteur de vomissements.

Il est difficile de comprendre l'origine des symptômes respiratoires décrits après administration par voie orale de poudre de carbonate de sodium : ils sont liés soit à l'ingestion directe de carbonate de sodium, soit aux vomissements profus, au dysfonctionnement du larynx et de l'œsophage et donc à l'aspiration de contenu gastrique

provoqués par cette molécule. La concomitance de ces deux processus est aussi envisageable. Les reflux gastriques, acides, provoquent d'abord une réponse inflammatoire aseptique qui lèse la muqueuse. Ce phénomène affaiblit les défenses immunitaires de l'hôte, facilitant ainsi une surinfection secondaire, soit par des pathogènes inspirés par l'animal, soit par la microflore de l'hôte lui-même. Ceci peut donc conduire au développement de pneumonies sévères. Trois des cinq chiens de l'étude publiée en 2019 montraient des signes très évocateurs de pneumonies par fausse déglutition : infiltrats pulmonaires présents dans différents lobes, anomalies de la formule leucocytaire, toux, léthargie et hypoxémie artérielle. Cette hypothèse de pneumonie a été confirmée ensuite au laboratoire.

Pour résumer, l'utilisation de carbonate de sodium comme inducteur de vomissements peut être envisagée à condition de respecter certaines précautions. Malgré un manque important de renseignements concernant son innocuité, il est fréquemment utilisé par certains vétérinaires, sous forme de cristaux. L'utilisation, pour déclencher des vomissements, de poudre de carbonate de sodium, beaucoup plus caustique que les cristaux, doit en revanche être proscrite. Il faut être vigilant avec les propriétaires : ils n'ont pas toujours recours à un avis vétérinaire préalable et peuvent acheter la poudre plutôt que les cristaux par mégarde. Des risques importants en découlent, notamment celui de pneumonie par fausse déglutition, voire de syndrome de détresse respiratoire aigüe (WATSON, INDRAWIRAWAN 2019).

d) Existence d'un antagoniste

Tout comme l'eau oxygénée, il n'existe pas d'antagoniste pour le carbonate de sodium puisque son action repose sur ses propriétés alcalines et une irritation mécanique (YAM, HOSGOOD, SMART 2016). En cas d'effets indésirables, un traitement de soutien doit être mis en place (WATSON, INDRAWIRAWAN 2019).

7. Le ropinirole

a) Présentation et mode d'action

Le ropinirole est un agoniste complet de la dopamine possédant une forte sélectivité pour les récepteurs de la famille D2 de la dopamine, c'est-à-dire les récepteurs D2, D3 et D4. L'induction de vomissements par le ropinirole est ainsi permise par l'activation des récepteurs de la famille D2 dans la CTZ qui permet, par stimulation du centre du vomissement, de déclencher le réflexe émétique (EMA 2018; SUOKKO et al. 2019). Tout comme l'apomorphine, ce vomitif est utilisé chez le chien.

Depuis avril 2018, une spécialité vétérinaire à base de chlorhydrate de ropinirole a obtenu une AMM et est commercialisée sous le nom de **CLEVOR**°® **30 mg/mL.** Il s'agit d'une solution oculaire vendue sous la forme d'unidoses (EMA 2018). Ce produit n'est pas encore commercialisé en France.

Le laboratoire finlandais Orion, à l'origine de ce nouveau médicament, souhaitait initialement qu'il puisse être stocké « par précaution » chez les propriétaires pour être administré rapidement en cas de suspicion d'intoxication (VANDAËLE 2019). Le conditionnement sous forme d'unidoses avec des gouttes à introduire dans l'œil vise à faciliter au maximum l'administration. Une étude faisant intervenir les propriétaires a permis de montrer qu'ils considéraient l'application oculaire de ce produit comme facile à très facile dans 96% des cas, et que l'administration était correctement effectuée dans 93% des cas aux yeux du vétérinaire supervisant (SUOKKO et al. 2019). Le but serait de minimiser le délai entre l'ingestion d'un produit toxique ou corps étranger et l'administration d'un vomitif, afin de maximiser les chances de succès de l'induction de vomissements. Cependant, cela soulève un problème : face à une telle situation, de nombreux autres paramètres sont à prendre en compte et le propriétaire n'est pas en mesure de décider seul si les vomissements sont en effet indiqués. Ainsi l'Agence Européenne des Médicaments recommande fermement qu'il soit administré par un vétérinaire ou à minima sous son contrôle (VANDAËLE 2019).

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

La dose idéale permettant d'induire des vomissements grâce au ropinirole est de 3,73 mg/m². En pratique, cela correspond à 1 à 8 gouttes à appliquer par voie oculaire, dans un ou deux yeux selon le nombre de gouttes. En effet, il ne faut pas administrer simultanément plus de 2 gouttes dans le même œil. Ainsi, pour les chiens de 5 à 35 kg devant recevoir entre 2 et 4 gouttes, la dose doit être divisée entre les deux yeux. Pour les chiens de plus de 35 kg, les 6 à 8 gouttes à administrer doivent être réparties en deux applications, espacées de 2 minutes (EMA 2018).

Ce produit n'a pas été testé chez les chiens de moins de 1,8 kg ainsi que les jeunes de moins de 4,5 mois. L'utilisation de ropinirole face à des chiens rentrant dans une de ces deux catégories ne doit donc se faire qu'après évaluation par un vétérinaire du rapport bénéfice/risque (EMA 2018).

Si le chien ne vomit pas dans les 15 minutes, une dose supplémentaire peut être administrée 15 à 20 minutes après l'administration de la dose initiale. Cette seconde dose est identique à la première (EMA 2018). Le renouvellement de l'administration de ropinirole est possible car il présente peu de risques en raison de sa très forte sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques D2. Contrairement à l'apomorphine qui se fixe à de fortes doses sur les récepteurs µ opioïdes, le ropinirole n'agit pas sur d'autres types de récepteurs que les récepteurs dopaminergiques (SUOKKO et al. 2019).

Le ropinirole induit des vomissements en une dizaine de minutes seulement : le délai d'action est de 12 minutes en moyenne mais peut s'étendre jusqu'à 37 minutes. Environ 50% des chiens vomissent en moins de 10 minutes. Les vomissements durent 23 minutes en moyenne. Le nombre médian de vomissements observés est de quatre. En ce qui concerne l'efficacité de l'action émétique du ropinirole, 95% des chiens vomissent dans les 30 minutes, ce qui est très satisfaisant. Dans une étude réalisée sur 100 chiens, 13% ont nécessité une seconde dose par manque d'efficacité de la première. Seuls 3% de chiens n'ont finalement pas vomi malgré le renouvellement de l'administration dans les 15 à 20 minutes (EMA 2018; SUOKKO et al. 2019). L'efficacité du ropinirole après renouvellement de l'administration est donc de 97%.

c) Effets secondaires connus

Le ropinirole est, comme l'apomorphine, un agoniste des récepteurs D2 de la dopamine. Des effets secondaires systémiques similaires tels que la tachycardie sont donc attendus. Cependant, l'avantage majeur de cette molécule est sa sélectivité vis-à-vis de ces récepteurs, limitant considérablement les effets secondaires potentiels résultant de la stimulation d'autres types de récepteurs (SUOKKO et al. 2019).

Les effets indésirables très fréquents, c'est-à-dire observés chez plus d'un animal sur dix, sont en majeure partie liés à la voie d'administration oculaire : hyperhémie légère ou modérée et passagère de l'œil, écoulement oculaire, protrusion de la troisième paupière et blépharospasme. Des effets systémiques peuvent également être observés, comme une légère léthargie ou de la tachycardie. Ces effets indésirables sont passagers et se résolvent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets secondaires existent mais sont moins fréquents et concernent moins de 10 animaux sur 100 : chemosis léger et passager, démangeaisons de l'œil, tachypnée, diarrhée, nausée, ataxie, incoordination de mouvements, vomissements incoercibles. Dans de très rares cas, des ulcères de la cornées ont été rapportés (EMA 2018; SUOKKO et al. 2019).

D'autres récepteurs dopaminergiques D2 que ceux impliqués dans l'induction de vomissements sont situés dans le striatum et sur les cellules lactotropes de la glande pituitaire. En se fixant sur ces récepteurs, le ropinirole inhibe la sécrétion de prolactine. L'utilisation de cette molécule n'est donc pas recommandée chez les chiennes gestantes ou en lactation (EMA 2018).

d) Existence d'un antagoniste

Il existe plusieurs molécules permettant d'antagoniser l'action pharmacologique du ropinirole : il s'agit des antagonistes dopaminergiques, tels que le **métoclopramide** et la **dompéridone**. Dans les cas où des vomissements incoercibles persistants plus d'une heure après l'administration de ropinirole, une hyperhémie oculaire importante, de la tachycardie ou encore des tremblements seraient observés, l'administration de **0,5 mg/kg**

de métoclopramide par voie sous-cutanée ou de 0,2 mg/kg de dompéridone par voie intraveineuse est indiquée (EMA 2018). L'effet antiémétique du métoclopramide vis-àvis du ropinirole a été testé sur 5 chiens au cours d'une étude et a montré une efficacité de 100% lorsqu'il s'agissait de mettre fin à des vomissements incoercibles (SUOKKO et al. 2019).

Enfin, le **maropitant** est également une molécule antiémétique efficace pour mettre fin aux vomissements déclenchés par le ropinirole (EMA 2018). La dose à administrer est de **1 mg/kg par voie sous-cutanée.** Tout comme pour l'apomorphine, il ne s'agit pas d'un antagoniste à proprement parler : il n'annule pas les symptômes liés à l'action pharmacologique du ropinirole. Son effet antiémétique repose sur son action antisubstance P au niveau du centre du vomissement, qui ne peut donc pas être stimulé par la CTZ à la suite de son activation par le ropinirole.

8. L'hydromorphone

a) Présentation et mode d'action

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine. Il s'agit d'un agoniste pur des récepteurs µ-opioïdes, utilisé en médecine humaine comme analgésique en seconde intention dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse, en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts tels que la morphine (ANSM 1999).

Il n'existe pas de spécialité vétérinaire à base d'hydromorphone. En médecine humaine, il est utilisé sous forme de comprimés à libération prolongée principalement. Une forme injectable à diffusion immédiate existe également mais n'est pas commercialisée en France en raison de sa très courte durée d'action (QUATREBARBES 2014).

Il s'agit d'une molécule récente, dont l'usage est peu fréquent en médecine vétérinaire. Elle est principalement utilisée comme sédatif, comme analgésique ou comme préanesthésique chez le chien et le chat (PLUMB, McCLUSKEY 2018). Des recherches récentes évoquent une potentielle utilisation comme analgésique chez le cochon d'Inde également (AMBROS, KNYCH, SADAR 2020). Cependant, c'est chez le chat que

l'hydromorphone présente un intérêt majeur, puisqu'elle permet d'éviter les effets secondaires liés à l'utilisation d'α₂-agonistes tels que la xylazine ou la dexmédétomidine. Une étude menée afin de caractériser ses propriétés analgésiques chez cette espèce a montré que 5 chats sur 6 ont vomi à la suite de son administration sous-cutanée. C'est cette découverte qui a motivé l'idée d'utiliser l'hydromorphone comme inducteur de vomissements chez le chat (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). Bien que des vomissements soient observés lors de son administration chez le chien également, aucune publication n'envisage son utilisation comme vomitif chez cette espèce (HAY KRAUS 2014a). Cela présenterait peu d'intérêt puisqu'il existe déjà des produits fiables et efficaces pour induire des vomissements, notamment l'apomorphine, qui est la molécule de choix pour faire vomir un chien.

Le mode d'action l'hydromorphone est d'ailleurs très similaire à celui de l'apomorphine. Les vomissements sont provoqués par la stimulation de la CTZ, située dans *l'area postrema* de la medulla, à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique. Contrairement à l'apomorphine qui se fixe sur les récepteurs dopaminergiques D2 de la CTZ, l'hydromorphone se fixe sur les récepteurs µ-opioïdes. Cet effet dépend évidemment de plusieurs paramètres dont la voie d'administration, la posologie, les traitements en cours de l'animal et son espèce. Après avoir traversé la barrière hémato-encéphalique et une fois arrivé au niveau du centre du vomissement, l'opioïde inhibe le réflexe émétique, limitant le nombre de vomissements. Ce mode d'action explique pourquoi l'administration d'hydromorphone IV est moins efficace que l'administration IM ou SC pour induire des vomissements : l'opioïde atteint plus rapidement la barrière hémato-encéphalique puis le centre du vomissement par voie intraveineuse, inhibant son effet émétique de façon plus précoce (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019).

b) Posologie, voies d'administration et efficacité

La posologie employée aujourd'hui pour induire des vomissements chez un chat à l'aide d'hydromorphone est de **0,1 mg/kg par voie sous-cutanée**. Elle sera surement menée à évoluer grâce aux futures investigations qui seront menées. Peu d'études ont été réalisées pour l'instant afin d'évaluer l'efficacité de l'hydromorphone comme inducteur de vomissements chez le chat. Elle est estimée aujourd'hui autour de 75%, avec des

pourcentages publiés allant de 58% à 81%. Par rapport aux α₂-agonistes, l'hydromorphone agirait plus rapidement. Cette piste est à investiguer mais serait très intéressante lorsqu'un chat ingère un toxique dont les effets attendus sont précoces et sévères. Dans l'étude réalisée en 2019, le nombre de vomissements observés ne dépasse jamais deux et le délai d'action est de 5 minutes environ (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019).

Les études réalisées chez le chien sont plus nombreuses mais aucune n'envisage l'utilisation de l'hydromorphone comme vomitif : les vomissements sont considérés comme un effet secondaire. Cependant, les nombreuses publications ont permis de montrer que l'incidence de vomissements à la suite de l'utilisation d'hydromorphone chez le chien dépend de nombreux paramètres : les chiffres évoqués dans les différentes études vont de 0 à 100%. Deux facteurs prédominants sont la dose et la voie d'administration. Ainsi, une étude a montré que l'injection de 0,1 mg/kg d'hydromorphone a provoqué des vomissements chez 3 chiens sur 9 (33%) lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse, contre 6 chiens sur 8 (75%) lorsqu'elle était administrée par voie souscutanée. Avec des doses plus élevées, les résultats sont encore différents. L'injection de 0,5 mg/kg d'hydromorphone a provoqué des vomissements chez aucun des 9 chiens (0%) avec une administration par voie intraveineuse, contre 8 chiens sur 8 (100%) avec une administration par voie sous-cutanée (KUKANICH et al. 2008). A de faibles doses ou lors d'une absorption lente (administration par voie sous-cutanée notamment), les opioïdes atteignent la CTZ mais pas le centre du vomissement, déclenchant ainsi le réflexe émétique. A l'inverse, à de fortes doses ou lors d'une absorption rapide (administration par voie intraveineuse notamment), les opioïdes atteignent le centre du vomissement et bloquent les effets sur la CTZ, inhibant le réflexe émétique. D'autres facteurs déterminants sont évoqués, tels que la mise à jeun préalable de l'animal ainsi que son origine (chien d'expérimentation ou animal de compagnie) (HAY KRAUS 2014a). Par exemple, une étude réalisée sur des chiens qui n'étaient pas à jeun a observé des vomissements dans 22% des cas consécutivement à l'injection de 0,1 mg/kg d'hydromorphone par voie IM. 45% des chiens inclus dans l'étude appartenaient au personnel ou à des étudiants de la structure dans laquelle ont été menées ces expérimentations. Ces chiens étaient donc habitués à être manipulés et fréquentaient de façon régulière cet environnement (HOFMEISTER, CHANDLER, READ 2010). Dans une autre étude utilisant la même posologie de 0,1 mg/kg d'hydromorphone par voie IM mais réalisée sur des chiens de compagnie mis à jeun au préalable, 6 sur les 9 chiens (66%) ont présenté des vomissements (KRAUS 2013). Les différences sont donc importantes. La mise à jeun ainsi que la peur ou l'anxiété seraient deux facteurs augmentant l'incidence de vomissements induits par l'hydromorphone (SMITH et al. 2001). Ces découvertes ne font que renforcer l'idée que l'hydromorphone ne peut être envisagé comme vomitif de choix chez le chien : son manque de prédictibilité est non négligeable.

c) Effets secondaires connus

L'hydromorphone est majoritairement utilisé chez les chiens et chats comme sédatif, comme analgésique ou encore comme agent préanesthésique. Les effets secondaires observés lors de ces trois utilisations sont très semblables à ceux provoqués par d'autres opioïdes telles que l'oxymorphone et la morphine (HAY KRAUS 2014b; PLUMB, McCLUSKEY 2018). Ainsi, chez les chiens comme chez les chats, l'hydromorphone est parfois à l'origine de vasodilatation ou d'hypotension. Son administration par voie intraveineuse provoque dans de rares cas une très légère libération d'histamine, qui peut cependant s'avérer dangereuse chez des patients à risque. Ce phénomène est toutefois moins marqué que lors de l'utilisation de morphine (PLUMB, McCLUSKEY 2018).

Chez le chien, les effets secondaires les plus observés sont des vomissements, de la sédation, du halètement, des vocalisations et de la défécation. Dans de plus rares cas, une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire ou encore de la bradycardie peuvent également être notés. Une administration sur le long terme peut réduire la motilité gastro-intestinale, provoquant la constipation de l'animal (PLUMB, McCLUSKEY 2018).

Chez le chat, l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré est la nausée, mais de l'ataxie, de l'hyperesthésie, de la dysphorie et des changements comportementaux en l'absence d'une tranquillisation concomitante sont parfois rapportés (ROBERTSON, WEGNER, LASCELLES 2009; PLUMB, McCLUSKEY 2018). Une étude réalisée en 2019

a montré que les chats ont tendance à beaucoup se lécher les babines dans les minutes suivant l'injection, et certains présentent également de l'hypersalivation. Il s'agit de deux signes évoquant fortement la nausée. De plus, plusieurs publications ont soulevé que l'hydromorphone semble provoquer une augmentation légère à modérée de la température dans les quatre heures en moyenne suivant son administration. Cette augmentation de température reste en général limitée : les valeurs ne dépassent pas 39,4°C dans l'étude réalisée en 2019. De rares cas d'hyperthermie plus sévère (> 41,7°C) ont été rapportés. Si ces cas concernent en majorité les agonistes purs des récepteurs µopioïdes tels que l'hydromorphone, il s'agit d'un effet également observé lors de l'usage d'agonistes partiels des récepteurs μ ou κ (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). Une autre étude a montré qu'une élévation de la température cutanée est aussi observée à la suite de l'administration d'hydromorphone. Son apparition ne dépend significativement de la voie d'administration mais de la dose administrée. En revanche, la voie d'administration joue un rôle déterminant dans sa durée : la voie sous-cutanée est responsable d'une augmentation de la température cutanée plus durable (ROBERTSON, WEGNER, LASCELLES 2009). De façon plus générale, il semblerait que les opioïdes limitent la capacité des chats à effectuer une régulation thermique adéquate : les animaux recevant des opioïdes sont donc plus enclins à développer une hyperthermie rebond suivant un épisode d'hypothermie dû à une anesthésie et une chirurgie par exemple. Cette hyperthermie est en général limitée et transitoire. Cet effet indésirable observé à la suite de l'administration sous-cutanée d'hydromorphone chez certains chats n'est donc pas alarmant. Enfin, comparée à la dexmédétomidine, l'hydromorphone semblerait avoir un effet sédatif et bradycardisant moindre. Contrairement aux α2-agonistes, il est plus rarement question de sédation, d'hypertension, d'hypotension ou de bradycardie lors d'utilisation d'hydromorphone chez le chat. Des publications récentes affirment que cet opioïde peut être considéré comme peu voire non dangereux pour le système cardiovasculaire. L'hydromorphone semble donc être un candidat optimal comme inducteur de vomissements chez le chat par rapport aux α₂-agonistes, qui possèdent plus d'effets secondaires et sont moins efficaces (NYSTROM, ODUNAYO, OKAFOR 2019). Cependant, il ne faut pas oublier que le pouvoir antinociceptif de cette molécule est important : le seuil thermique de détection de la douleur augmente dans les 120 à 210 heures suivant son administration (SIMON et al. 2019).

L'utilisation d'hydromorphone comme inducteur de vomissement chez le chat étant assez récente, très peu d'études ont été faites à ce jour. Celle de Nystrom, Odunayo et Okafor de 2019 citée dans cette partie présente quelques limites : population d'étude limitée, une seule dose testée, pas de suivi de la pression artérielle (donc potentiellement des épisodes d'hypotensions non détectés). D'autres études futures plus détaillées permettront donc de préciser les découvertes relatives à cette molécule qui pourrait à l'avenir être intéressante pour faire vomir les chats.

d) Existence d'un antagoniste

Il existe un antagoniste de l'hydromorphone permettant de bloquer rapidement ses effets systémiques tels que la sédation et la dépression cardiorespiratoire. Il s'agit de la **naloxone**, un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes. Elle est utilisée à **0,02 mg/kg par voie intraveineuse**. Cette molécule permet par exemple de faire rapidement diminuer la température corporelle des chats qui présentent de l'hyperthermie, ou encore de gérer d'éventuelles dépressions du système nerveux central ou respiratoire. Un ouvrage rapporte qu'à des doses plus faibles (0,01 mg/kg par voie intraveineuse), la naloxone permet de mettre fin à des états dysphoriques provoqués par des opioïdes sans avoir de conséquences sur leur effet analgésique (RIVIERE, PAPICH 2018). Une étude réalisée en 2019 a également montré que la naloxone employée à 0,04 mg/kg par voie IV 30 minutes après l'injection de 0,1 mg/kg d'hydromorphone par voie IV antagonise de façon complète son action antinociceptive en 30 minutes. A ces doses considérées comme maximales, des effets secondaires tels qu'un blépharospasme ou une diminution de l'état de conscience ont été notés dans quelques cas (SIMON et al. 2019).

L'hydromorphone peut également être antagonisé de façon partielle par le **butorphanol**. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs κ-opioïdes et un antagoniste partiel des récepteurs μ-opioïdes. La posologie préconisée dans ce contexte est de **0,2 mg/kg par voie intraveineuse**. Toutefois, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour déterminer les doses idéales. Deux études ont montré que l'administration de butorphanol par voie intraveineuse 30 minutes après l'injection d'hydromorphone antagonise

l'antinociception thermique cutanée provoquée par cet opioïde chez le chat. Cet effet est obtenu moins rapidement avec cet antagoniste partiel qu'en utilisant la naloxone. De plus, sa durée dépend fortement des doses utilisées. Ainsi, l'action anti-analgésique du butorphanol est moins longue avec une dose forte de 0,2 mg/kg par voie IV qu'avec des doses plus faibles de 0,02 mg/kg ou 0,1 mg/kg par voie IV par exemple. Dans le cadre d'une utilisation post-opératoire, la dose forte permet d'antagoniser l'hydromorphone tout en préservant au maximum son pouvoir analgésique, afin d'assurer un confort optimal au patient (SIMON et al. 2016; 2019).

Par ailleurs, des études menées chez le chien ont montré que l'effet émétique de l'hydromorphone peut être bloqué par une administration anticipée de maropitant. Cet antiémétique bloque les vomissements provoqués par l'hydromorphone mais n'a aucun effet sur la nausée en revanche. Les posologies employées sont soit de 1 mg/kg par voie sous-cutanée, 15 à 45 minutes avant l'injection d'hydromorphone, soit de 2 à 4 mg/kg par voie orale, 2 heures avant l'injection d'hydromorphone (HAY KRAUS 2014a; 2014b). Aucune publication n'étudie l'effet antiémétique du maropitant vis-à-vis de cet opioïde dans le cadre d'une administration plus tardive. Enfin, l'acupuncture au point d'acupression Nei Guan, dit Maître du Cœur 6 (MC 6), serait une seconde option envisageable pour réduire l'action émétisante de l'hydromorphone chez le chien. Ce point d'acupression est considéré comme un des points les plus efficaces pour obtenir des effets antiémétiques. Il est utilisé chez l'Homme également, dans le but de prévenir l'apparition de nausée et de vomissements post-opératoires. Dans une étude menée en 2016, 81 chiens ont reçu simultanément 0,1 mg/kg d'hydromorphone et 0,03 mg/kg d'acépromazine par voie intramusculaire, après une séance optionnelle de 30 minutes d'acupuncture. L'incidence de vomissements observés chez les chiens après l'injection d'hydromorphone a chuté de près de 50% grâce au recours à l'acupuncture. Comme le maropitant, cette technique n'a pas eu d'incidence sur la fréquence de léchage des babines et d'hypersalivation : comme le maropitant, elle ne semble donc pas réduire les signes de nausée provoqués par l'hydromorphone (SCALLAN, SIMON 2016).

A ce jour, aucune étude n'a été publiée concernant l'utilisation du maropitant ni celle de l'acupuncture pour bloquer les vomissements déclenchés par l'hydromorphone chez le chat.

D. Des produits « maison » à proscrire de la liste des vomitifs

De nombreux vomitifs ont été abandonnés par les cliniciens car ils étaient à l'origine de nombreux effets secondaires, peu efficaces, difficiles à administrer ou bien mettaient trop de temps à agir (KHAN et al. 2012; SUOKKO et al. 2019). C'est le cas du sirop d'ipéca, du liquide vaisselle, de la moutarde et du sel de table notamment (LEE 2013). Le sirop d'ipéca, longtemps utilisé comme vomitif en médecine humaine et vétérinaire, a aujourd'hui été abandonné en raison de son pouvoir cardiotoxique et de sa tendance à provoquer des vomissements incoercibles, de la léthargie et de la diarrhée (MARSHALL, LEE 2011). Le liquide vaisselle et la moutarde ne sont pas conseillés non plus car ils sont difficiles à administrer, manquent d'efficacité et peuvent déclencher des effets secondaires sévères (KHAN et al. 2012). Le liquide vaisselle appartient à la catégorie des détergents anioniques : il est donc déconseillé de faire vomir un animal ayant ingéré un produit de ce type. Face à des ingestions massives, des cas de dyspnée sévère ainsi que des sténoses digestives irréversibles peuvent être observés et conduisent parfois à l'euthanasie de l'animal. Enfin, le sel est également toxique pour le chien et le chat : la DL50 a été estimée à 4 g/kg chez le chien, mais les signes apparaissent dès l'ingestion de 2 à 3 g/kg. L'intoxication se déroule en trois phases, avec la succession de symptômes digestifs, généraux, puis nerveux avec l'apparition d'un œdème cérébral empêchant la sortie de NaCl présent dans l'encéphale (BERNY, QUEFFELEC 2015; POUZOT et al. 2007). Le pronostic est en général très sombre. La grande majorité des cas publiés d'hypernatrémie sévère provoquée par une ingestion de sel ont été soldés par la mort de l'animal lorsque celui-ci présentait des troubles nerveux. Un cas publié en 2007 rapporte une intoxication sévère au sel chez une chienne de 30 kg, confirmée par une hypernatrémie sévère à 200 mEg/L. Afin de lui faire vomir 10 grammes de chocolat, les propriétaires avaient administré à leur chienne 100 grammes de sel, soit 3,5 g/kg. Celleci a d'abord présenté des vomissements et de la diarrhée, puis de l'ataxie, des convulsions et un état comateux. Une hospitalisation d'une semaine en soins intensifs a permis la normalisation de la natrémie et la rémission clinique complète de la chienne. Il s'agit d'un exemple parmi d'autres d'intoxication provoquée par une administration de sel entreprise sans avis vétérinaire, dans un cas où l'induction de vomissements n'était malheureusement pas nécessaire vu la faible quantité de chocolat ingérée (POUZOT et al. 2007).

Malgré les risques inhérents à leur utilisation comme inducteurs de vomissements, ces produits sont encore parfois utilisés par des propriétaires à leur domicile. Il est fortement déconseillé de recommander aux clients de faire vomir leur animal de compagnie chez eux. Des erreurs graves peuvent être faites concernant les produits à utiliser, mais également les doses ou les voies d'administrations correspondantes (SUOKKO et al. 2019). De plus, beaucoup de mauvais conseils sont donnés sur internet concernant l'induction de vomissements à la maison. Certains produits vantés comme des remèdes émétiques utilisables à la maison sont inefficaces voire peuvent provoquer de graves dégâts lorsqu'ils sont administrés à un animal. Outre ceux cités précédemment, le lait, le beurre de cacahuète et l'huile par exemple ne sont d'aucune utilité face à une intoxication ou l'ingestion d'un corps étranger, et ne peuvent qu'empirer la situation. L'induction de vomissements ne doit pas être entreprise sans la consultation d'un vétérinaire ou l'avis d'un centre antipoison vétérinaire (MARSHALL, LEE 2011; LEE 2013).

Enfin, la méthode consistant à introduire les doigts dans la gueule de son chien ou de son chat afin de déclencher le réflexe émétique est également à éviter car le propriétaire et son animal risquent tous les deux de se blesser (MARSHALL, LEE 2011).

E. <u>Bilan concernant les inducteurs de vomissements chez le chien et le chat</u>

Comme le montre cette étude bibliographique, nombreux sont les inducteurs de vomissements utilisables aujourd'hui chez le chien et le chat.

Le choix d'une molécule plutôt qu'une autre est souvent limité par sa disponibilité à la clinique mais doit systématiquement être adapté à l'espèce, en mesurant les bénéfices et les risques associés à l'induction de vomissements, qui n'est pas un geste anodin.

L'annexe 1 récapitule les principaux inducteurs de vomissements utilisés chez le chien et le chat cités dans cette étude bibliographique et détaille pour chaque molécule le nom des formes déposées, les posologies employées, le mode d'action, l'efficacité, le délai d'action, les effets secondaires et les antagonistes potentiels.

Les différents modes d'actions des principales molécules évoquées sont résumés dans la figure ci-dessous (figure 5).

- Apomorphine, ropinirole : agonistes des récepteurs dopaminergiques D2
- **Xylazine**, **dexmédétomidine**, **médétomidine** : agonistes des récepteurs α₂-adrénergiques
- **Hydromorphone** : agoniste pur des récepteurs μ-opioïdes

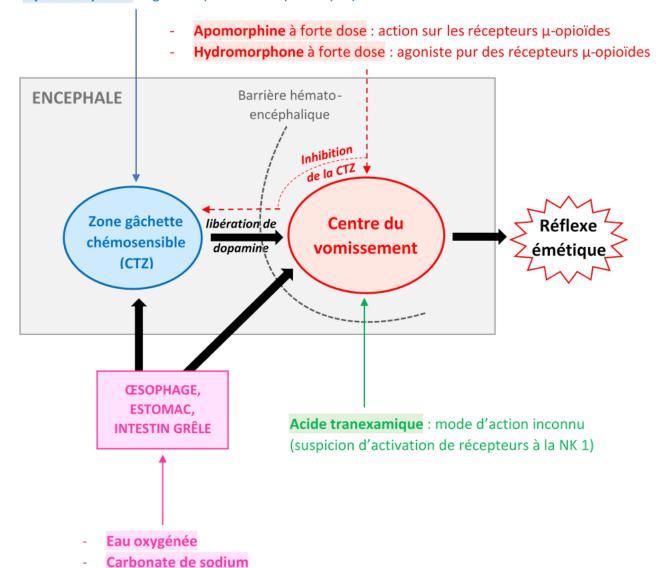


Figure 5 - Schéma récapitulatif des modes d'actions des principaux inducteurs de vomissements utilisés en médecine vétérinaire (d'après l'auteur)

PARTIE II: ETUDE EXPERIMENTALE

La partie expérimentale sera divisée en deux parties :

- Une étude rétrospective, portant sur des chiens et des chats présentés au SIAMU (Service de Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon) à partir de janvier 2002 à la suite de l'ingestion d'un corps étranger ou d'un toxique et motivant l'induction de vomissements. Cette étude rétrospective sera divisée en deux sous-parties, concernant respectivement l'espèce canine (de janvier 2002 à mars 2020) et féline (de janvier 2002 à avril 2021).
- Une **étude prospective**, portant sur des chiens présentés au SIAMU entre septembre 2019 et avril 2021 à la suite de l'ingestion d'un corps étranger ou d'un toxique et motivant l'induction de vomissements.

I. ETUDE RETROSPECTIVE

A. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'étudier l'efficacité et les effets secondaires de l'apomorphine comme inducteur de vomissements chez le chien, et de différents vomitifs chez le chat.

L'objectif secondaire est d'établir, pour l'espèce canine, des corrélations éventuelles entre l'efficacité de l'apomorphine et les facteurs suivants :

- Nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique)
- Nombre d'administrations
- Voie d'administration
- Posologie
- Délai d'administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h)

B. Matériel et méthodes

1. Recueil des données

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les chiens et chats présentés au SIAMU pour ingestion d'un toxique ou d'un corps étranger entre le 1^{er} janvier 2002 et le 1^{er} avril 2020.

Les cas ont été récoltés informatiquement à partir du logiciel clinique « CLOVIS » utilisé par le Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) de Lyon, au sein duquel chaque consultation fait l'objet d'un compte-rendu numérique détaillé. La recherche de cas a été faite à partir des mots clés suivants : « ingestion », « intoxication », « corps étranger ». Cette recherche a été élargie grâce à l'ajout du caractère « @ » à la suite des mots clés « ingestion » et « intoxication », afin de choisir l'ensemble des types de toxiques ou de corps étrangers ingérés.

2. Critères d'inclusion

Tous les chiens et chats présentés au SIAMU pendant la période d'inclusion et pour lesquels des vomissements ont été induits à la suite de l'ingestion possible ou certaine d'un produit toxique ou d'un corps étranger ont été inclus, quelle que soit le vomitif utilisée. Un animal présenté deux fois pour induction de vomissements sera comptabilisé deux fois, que les consultations soient distancées de quelques jours ou de plusieurs années. Toute récidive d'un cas est ainsi considérée comme un cas nouveau. Aucune sélection sur la race, l'âge ou le sexe n'a été réalisée.

3. Critères d'exclusion

Un maximum de cas sont conservés afin d'obtenir un échantillon statistiquement exploitable, malgré un manque occasionnel de précision des informations inscrites dans les comptes-rendus.

Ont été choisis comme seuls critères d'exclusion :

- Absence d'induction de vomissements dans un contexte d'intoxication ou d'ingestion d'un corps étranger
- Absence de précision concernant la nature ou la posologie de l'inducteur de vomissements utilisé

4. Informations récoltées

Les informations récoltées pour chacun des cas sont les suivantes :

- Le signalement de l'animal : espèce, race, âge, sexe, poids
- L'examen clinique général à l'admission (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température)
- Les **informations concernant le toxique ou l'objet ingéré** : le nom/type de toxique ou d'objet ingéré, la quantité ingérée lorsqu'elles est renseignée et la probabilité d'ingestion (peu probable, possible, probable, certaine)
- Les détails concernant l'induction des vomissements : la molécule utilisée, la dose administrée, la voie d'administration, le nombre d'administrations, le délai entre exposition au toxique et administration du produit, le délai entre administration et vomissements, le succès ou non de l'induction des vomissements, l'utilisation d'un antiémétique ou non et lorsque c'est le cas la molécule et la posologie employées, la durée des vomissements observés suite à l'induction lorsqu'elle est précisée, l'observation ou non d'effets indésirables à court terme et si oui lesquels, et enfin l'estimation de la quantité de toxique vomie.

5. Méthode d'analyse des données

Les données sont analysées par des statistiques descriptives et inférentielles effectuées sur le logiciel de tableur de feuille de calcul « EXCEL » et le logiciel de programmation « R ». Les distributions des populations de chiens et de chats sont étudiées de façon distincte. Grâce au logiciel « EXCEL », les variables continues sont analysées par les fonctions minimum, maximum et moyenne, tandis que les variables de catégorie sont dénombrées puis rapportées sous la forme de pourcentages. Les intervalles de confiance à 95% sont également calculés pour les moyennes des variables continues ainsi que les pourcentages associés aux variables quantitatives. Ces intervalles sont obtenus par la méthode de Wilson puis arrondis par défaut à la borne inférieure et par excès à la borne supérieure. Un test exact de Fisher avec un seuil de signification fixé à 5% a été réalisé en utilisant le logiciel « R » dans le but d'étudier l'indépendance de certaines variables qualitatives entre-elles.

C. Résultats concernant l'espèce canine

1. Description de la population

La recherche effectuée sur le logiciel « CLOVIS » a permis de récolter 213 consultations concernant des chiens présentés au SIAMU pour induction de vomissements à la suite de l'ingestion d'un toxique ou un corps étranger entre le 1^{er} janvier 2002 et le 1^{er} mars 2020. Huit ont été exclus en amont, à cause de dossiers incomplets.

Les 213 chiens inclus dans cette étude regroupent 63 races, dont les majoritaires sont les chiens croisés (28/213), les Jack Russel (17/213), les Labrador (15/213), les Beagles (9/213) et les American Staffordshire Terrier (8/213). Le plus jeune chien a 1 mois et le plus vieux 17 ans. La moyenne d'âge de 3,0 [2,5-3,5] ans. Concernant le sexe, 111/213 (52%) des chiens de l'étude sont des mâles, et 102/213 (48%) des femelles. Enfin, le poids varie entre 720 grammes et 62 kg, avec une moyenne de 17,5 [15,7-19,3] kg.

2. Nature du produit ingéré

Concernant la **nature du produit ingéré**, il s'agit d'un toxique dans 165/213 (77%) des cas, et d'un corps étranger dans 48/213 (23%) des cas.

Les **corps étrangers** ont été regroupés en plusieurs catégories, détaillées et classées cidessous par ordre d'importance :

- Vêtements (chaussettes en grande majorité mais aussi gants ou chausson)
- Plastique (préservatif, ballon de baudruche, morceau de télécommande, gant en latex, volant de badminton, pâte à modeler, bâtonnet de glace en plastique, boules Quies®, filet en plastique entourant une boule de graisse pour oiseaux)
- Déchets (poubelles de cuisine ou de salle de bain, comprenant parfois des restes de nourriture ainsi que des emballages en aluminium, en carton ou des mouchoirs)
- Textiles (chouchou, coussin, sac, serviette, peluche, torchon)
- Os ou jouets à mâcher (os à moëlle, os en peau de buffle, os de pied de porc, manchon de poulet)
- Verre
- Piles

Le tableau ci-dessous résume les différentes catégories de **corps étrangers** ingérés et leurs fréquences respectives par ordre d'importance décroissante parmi les 48 des 213 consultations étudiées.

Tableau I - Catégories de corps étrangers ingérés et fréquences respectives associées parmi les 48 des 213 consultations étudiées (population canine)

Liste des corps étrangers	n	% parmi les corps étrangers
Vêtements	14	29%
Plastique	11	23%
Déchets	7	15%
Textiles	7	15%
Os ou jouets à mâcher	5	10%
Verre	2	4%
Piles	1	2%
Inconnu	1	2%

Les **toxiques** sont plus nombreux et de nature plus variée. Les catégories de toxiques ingérés et leurs fréquences respectives associées parmi les 165 des 213 consultations étudiées sont résumées dans le tableau ci-dessous par ordre d'importance décroissante.

Tableau II - Catégories de toxiques ingérés et fréquences respectives associées parmi les 165 des 213 consultations étudiées (population canine)

Liste des toxiques	n	% parmi les toxiques
Chocolat	49	30%
Médicament	44	27%
Anti-vitamine K (AVK)	41	25%
Drogue	6	4%
Inconnu	4	2%
Raisin	3	2%
Anti-limace	2	1%
Champignons	2	1%
Corvicide/rodenticide (non AVK)	2	1%
Herbicide	2	1%
Restes de table ou aliments jetés	2	1%
Pyréthrinoïdes	2	1%
Plante	2	1%
Grains de silice	1	1%
Bonbons	1	1%
Fruits secs	1	1%
Oignon	1	1%

3. Probabilité d'ingestion

La **probabilité d'ingestion** est dans la majorité des cas élevée : l'ingestion est certaine dans 166/213 consultations (78%), probable dans 40/213 consultations (19%), possible dans 5/213 consultations (2%) et peu probable dans 2/213 consultations (1%).

4. Informations concernant les vomissements

a) Nature de l'inducteur de vomissements utilisé

Parmi les 213 consultations, **l'inducteur de vomissements** utilisé est l'apomorphine exclusivement dans 212/213 (99,5%) des cas. Concernant le cas restant (0,5%), de l'eau oxygénée a été administrée par voie orale après deux administrations intramusculaires infructueuses d'apomorphine, sans succès.

b) Nombre d'administrations d'apomorphine par consultation

Parmi les 213 consultations, l'apomorphine a été administrée une seule fois dans 198/213 cas (93%) et deux fois dans 15/213 cas (7%). Le **nombre total d'administrations** d'apomorphine réalisées au cours des 213 consultations, correspondant au nombre d'inductions de vomissements, est donc de 228.

c) Voie d'administration de l'apomorphine

11/228 (5%) des inductions de vomissements ne précisent pas la **voie d'administration** de l'apomorphine. Parmi les 217/228 (95%) inductions de vomissements restantes, la voie d'administration varie beaucoup : voie sous-cutanée (SC) dans 121/217 cas (56%), voie intramusculaire (IM) dans 57/217 cas (26%), voie intraveineuse (IV) dans 36/217 cas (17%), voie oculaire dans 3/217 cas (1%). Le tableau suivant résume les données concernant la voie d'administration de l'apomorphine lorsqu'elle est renseignée.

Tableau III - Voies d'administrations de l'apomorphine et fréquences respectives associées parmi 217 des 228 inductions de vomissements étudiées (population canine)

Voie d'administration	n	%
IV	36	17 %
IM	57	26 %
sc	121	56 %
Oculaire	3	1 %

d) Dose d'apomorphine administrée

De même, la **dose d'apomorphine administrée** est extrêmement variable, allant de 0,03 mg/kg à 0,3 mg/kg par voie intraveineuse (moyenne : 0,04 mg/kg), de 0,02 à 0,1 mg/kg par voie intramusculaire (moyenne : 0,06 mg/kg), 0,01 à 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée (moyenne : 0,09 mg/kg) et 0,02 à 0,25 mg/kg par voie oculaire (moyenne : 0,1 mg/kg).

Les données concernant la dose administrée selon les voies d'administration sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV - Doses moyenne, minimum et maximum d'apomorphine en fonction des différentes voies d'administrations parmi les 228 inductions de vomissements étudiées (population canine)

Dose administrée (en mg/kg)	Par voie IV	Par voie IM	Par voie SC	Par voie oculaire	NR
Dose moyenne	0,04 [0,03;0,05]	0,06 [0,05;0,07]	0,09 [0,08;0,1]	0,1 [0;0,4]	0,03 [0,02;0,04]
Dose minimum	0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
Dose maximum	0,3	0,1	0,1	0,25	0,1

e) Efficacité de l'apomorphine

L'efficacité de l'apomorphine est définie dans cette étude comme la capacité à déclencher un ou plusieurs vomissements, c'est-à-dire la capacité à déclencher un phénomène réflexe, caractérisé par l'évacuation rétrograde, soudaine et violente du contenu gastrique. L'induction des vomissements est donc considérée comme fructueuse même lorsque le contenu gastrique évacué ne contient pas le produit ingéré.

• Efficacité globale

Parmi les 228 inductions de vomissements réalisées, 2/228 (0,009%) ne précisent pas si l'administration d'apomorphine a permis de déclencher des vomissements.

Parmi les 226/228 inductions de vomissements restantes, l'apomorphine a été efficace dans 205/226 (91%) des cas, et inefficace dans 21/226 (9%) des cas.

• Efficacité en fonction de la nature du produit ingéré

Le tableau de contingence ci-dessous résume le nombre de succès ou d'échecs d'induction de vomissements en fonction de la **nature du produit ingéré** (toxique ou corps étranger).

Tableau V - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de la nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique) parmi les 211 des 213 consultations étudiées qui précisent ces informations (population canine)

	Succès	Echec	TOTAL
Corps étranger	46	2	48
Toxique	159	4	163
TOTAL	205	6	211

Pour étudier le lien entre la nature du produit ingéré et l'efficacité de l'apomorphine, un test de Fisher a été effectué à partir du tableau V. La p-value obtenue étant de 0,621, l'hypothèse d'indépendance de ces deux facteurs ne peut être rejetée avec un seuil de significativité de 5%. Cette étude ne montre donc pas de lien entre nature du produit ingéré et échec ou succès de l'induction des vomissements.

Le nombre de succès ou d'échecs d'induction de vomissements en fonction des différents types de corps étrangers ou de toxiques ingérés sont résumés dans les tableaux de contingence respectifs suivants (tableau VI et VII).

Tableau VI - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du type de corps étranger ingéré parmi 48 des 213 consultations étudiées (population canine)

Types de corps étrangers :	Succès	Echec	TOTAL
Vêtement	14	0	14
Plastique	11	0	11
Déchets	6	1	7
Textiles	7	0	7
Os ou jouets à mâcher	4	1	5
Verre	2	0	2
Piles	1	0	1
Inconnu	1	0	1
TOTAL	46	2	48

Tableau VII - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du type de toxique ingéré parmi 163 des 213 consultations étudiées (population canine)

Types de toxiques :	Succès	Echec	TOTAL
Médicament	42	1	43
Chocolat	49	0	49
AVK	41	0	41
Drogue	5	1	6
Inconnu	4	0	4
Anti-limace	0	1	1
Champignons	2	0	2
Corvicide/rodenticide (non AVK)	2	0	2
Herbicide	2	0	2
Restes de table ou aliments jetés	2	0	2
Pyréthrinoïdes	2	0	2
Raisin	3	0	3
Grains de silice	1	0	1
Bonbons	1	0	1
Fruits secs	0	1	1
Oignon	1	0	1
Plante	2	0	2
TOTAL	159	4	163

Les effectifs de certains types de corps étrangers ou toxiques étant faibles, les tableaux VI et VII n'ont pas conduit à la réalisation de tests statistiques.

Toutefois, le tableau VII permet de remarquer que l'administration d'apomorphine à la suite de l'ingestion de toxiques de type chocolat et AVK a permis d'induire avec succès des vomissements dans l'ensemble des 49 et 41 cas respectifs (100%).

Par ailleurs, la quantité précise de toxique ou de corps étranger vomie à la suite de l'induction des vomissements est rarement précisée dans les comptes rendus et difficile à estimer, en particulier lorsqu'il s'agit de produits toxiques. Cependant, cette information est mentionnée dans 47/48 (98%) des consultations consécutives à une ingestion de corps étranger. Parmi ces 47 consultations, 36/47 (77%) mentionnent une récupération complète de l'objet ingéré lors de l'induction de vomissements.

• Efficacité en fonction du nombre d'administrations

Lorsque la première dose était inefficace, l'administration d'une deuxième dose d'apomorphine a permis de déclencher des vomissements chez 13/15 (87%) des chiens qui en ont reçu une.

Parmi les 226/228 inductions de vomissements précisant le succès ou l'échec de l'apomorphine, 192/226 (85%) ont déclenché des vomissements après la première dose d'apomorphine, et 13/226 (6%) après la 2ème.

La réalisation d'une deuxième administration a ainsi permis d'augmenter le pourcentage d'efficacité de l'apomorphine de 85% (192/226) à 91% (205/226).

• Efficacité en fonction de la voie d'administration

L'efficacité de l'apomorphine en fonction des **différentes voies d'administration** utilisées parmi les 215/228 inductions de vomissements précisant ces informations est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de la voie d'administration et pourcentage d'efficacité de l'apomorphine correspondant, parmi les 215 des 228 inductions de vomissements où ces données sont indiquées (population canine).

Voie d'administration :	Succès	Echec	TOTAL	Pourcentage d'efficacité associé
IV	32	2	34	94% [80;99]
IM	48	9	57	84% [72;92]
SC	113	7	120	94% [88;98]
Oculaire	2	2	4	50% [15;85]
TOTAL	195	20	215	

Les pourcentages d'efficacité associés à chaque voie d'administration sont mentionnés dans la dernière colonne du tableau, ainsi que les intervalles de confiance à 95% correspondants.

De la même façon que dans la partie précédente, un test de Fisher a été réalisé afin de tester l'hypothèse d'indépendance entre la voie d'administration de l'apomorphine et le succès ou l'échec de l'induction des vomissements. La p-value obtenue est de 0,0237, soit inférieure au seuil de signification fixé à 0,05. La voie d'administration et le succès de l'induction de vomissements sont donc deux facteurs dépendants avec 95% de certitude.

Aucune différence significative d'efficacité n'a pu être mise en évidence entre les voies intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée, qui présentent des efficacités respectives de 94%, 84% et 94%. Cependant, bien que peu de cas soient inclus dans cette étude, la voie oculaire est significativement moins efficace (50%, [15;85]) que la voie sous-cutanée (94%, [88;98]).

• Efficacité en fonction de la posologie

L'efficacité de l'apomorphine en fonction des **posologies les plus fréquemment utilisées** (n > 10) dans cette étude est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau IX - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction des posologies d'apomorphine les plus fréquentes parmi les 228 inductions de vomissements étudiées (population canine)

Posologie :		Succès	Echec	TOTAL	Pourcentage d'efficacité associé
0,05 mg/kg		9	2	11	82% [52 ;95]
0,08 mg/kg	sc	14	1	15	93% [70;99]
0,1 mg/kg		77	2	79	97% [91;100]
0,03 mg/kg	IV	21	2	23	91% [73;98]
0,04 mg/kg	INA	22	4	26	85% [66 ;94]
0,1 mg/kg	IM	15	2	17	88% [65 ;97]

Les pourcentages d'efficacité associés aux posologies les plus employées au cours de cette étude sont mentionnés dans la dernière colonne du tableau, ainsi que les intervalles de confiance à 95% correspondants.

Le tableau IX permet de remarquer que la posologie qui semble être la plus efficace pour induire des vomissements à l'aide d'apomorphine est **0,1 mg/kg par voie sous-cutanée**, avec une efficacité de 97%. Des doses d'apomorphines inférieures (**0,05 et 0,08 mg/kg**) administrées par voie sous-cutanée également semblent moins efficaces (82% et 93% respectivement). L'administration de **0,03 mg/kg par voie intraveineuse**, par ailleurs, présente une efficacité de 91%. Enfin, l'utilisation d'apomorphine à **0,04 et 0,1 mg/kg par voie intramusculaire** permet d'induire des vomissements dans seulement 85 à 88% des cas respectivement. Aucune différence significative d'efficacité n'a pu être mise en évidence.

• Efficacité en fonction du délai d'administration

Le délai exact entre l'ingestion du produit toxique ou du corps étranger et l'administration du vomitif est rarement précisé, la majorité des ingestions survenant en l'absence des propriétaires. Un délai d'administration approximatif est toutefois déductible des informations fournies par l'anamnèse des comptes-rendus retraçant l'induction de vomissements. Les 213 consultations étudiées ont donc été séparées en deux groupes, caractérisés par un délai entre ingestion du produit et administration d'apomorphine de moins de 2h ou de plus de 2h. En cas de renouvellement de l'administration d'apomorphine au cours de la consultation, c'est le délai entre l'ingestion du toxique ou du corps étranger et la première injection de vomitif qui est retenu.

38/213 consultations (18%) ont été écartées car le délai d'administration d'apomorphine ou le succès des vomissements était imprécis ou non renseigné. Parmi les 175/213 (82%) consultations restantes, les vomissements ont été induits moins de 2h après ingestion dans 147/175 cas (84%), et plus de 2h avec ingestion dans 28/175 cas (16%).

Le nombre de succès et d'échecs d'inductions de vomissements en fonction d'un délai d'administration d'apomorphine de plus ou de moins de 2h est résumé dans le tableau de contingence ci-dessous.

Tableau X - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du délai entre ingestion du toxique ou du corps étranger et administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h) parmi les 175 des 213 consultations étudiées où ces informations sont fournies (population canine)

Délai entre ingestion du produit et administration d'apomorphine :	Succès	Echec	TOTAL
≤ 2h	143	4	147
> 2h	26	2	28
TOTAL	169	6	175

Le tableau X permet de remarquer que, parmi les 175 consultations pour lesquelles ce délai est renseigné et le succès des vomissements précisé :

- 143/147 consultations (97%) pour lesquelles moins de 2h se sont écoulés entre l'exposition au produit et l'administration d'apomorphine conduisent à une induction fructueuse de vomissements
- 143/169 consultations (85%) où l'induction de vomissements est fructueuse concernent un délai d'administration d'apomorphine de moins de 2h.

Afin d'étudier le potentiel lien entre délai d'administration et efficacité de l'apomorphine, un test de Fisher a été réalisé et permet d'obtenir une p-value de 0,246. L'hypothèse d'indépendance de ces deux variables ne peut donc pas être rejetée. Cette étude ne permet donc pas de montrer de lien entre un délai entre exposition et administration du vomitif de plus ou moins de 2h et l'efficacité de l'apomorphine (avec 95% de certitude).

f) Délai entre administration d'apomorphine et déclenchement des vomissements

Parmi les 213 consultations, 6/213 (3%) ne permettent pas l'induction de vomissements et 151/213 (71%) ne précisent pas le **délai entre l'administration d'apomorphine et le déclenchement des vomissements**. Parmi les 56/213 (26%) consultations restantes, 35/56 (62,5%) mentionnent un délai approximatif entre administration d'apomorphine et déclenchement de vomissements de « quelques minutes » tandis que les 21/56 autres (37,5%) précisent un délai exact en minutes, variant entre 1 minute (minimum) et 30 minutes (maximum). Parmi ces 21/56 consultations, les vomissements se déclenchent en moyenne 10 [7;13] minutes après l'administration d'apomorphine.

g) Utilisation ou non d'un antiémétique

L'action émétique de l'apomorphine peut-être antagonisée ou au moins partiellement atténuée par différentes molécules. Au sein des 213 consultations étudiées, 109/213 (51%) ne conduisent pas à l'utilisation d'un antiémétique après utilisation d'apomorphine. 104/213 (49%) font l'objet d'une injection d'un antiémétique après induction de vomissements : citrate de maropitant (94/104 cas), métoclopramide (7/104 cas), naloxone (2/104 cas) ou prométhazine (1/104 cas).

h) Durée des vomissements

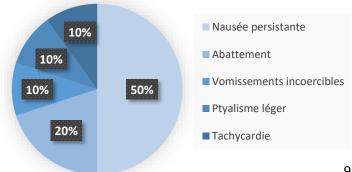
La durée des vomissements induits n'est pas renseignée dans 193/205 (94%) des consultations au cours desquelles l'apomorphine a permis de déclencher des vomissements. Parmi les 12/205 consultations restantes (6%), les vomissements durent entre 10 minutes (minimum) et 43 minutes (maximum), avec une moyenne de 21 [14;28] minutes.

La durée des vomissements est potentiellement biaisée par l'utilisation dans 104/205 (49%) des cas d'un antiémétique, injecté en général lorsque la fréquence des vomissements a baissé mais que l'animal est toujours nauséeux. La durée moyenne des vomissements faisant suite à une induction qui n'est pas suivie par l'administration d'un antiémétique et pour laquelle la durée précise est indiquée (3/213 consultations répondant à ces critères) est de 25 [0;64] minutes.

i) Effets indésirables immédiats rapportés

Peu d'effets indésirables immédiats ont été notifiés parmi les 213 consultations étudiées. Cependant, toutes les informations récoltées sont basées sur les comptesrendus de consultations, et ne concernent donc que le très court terme puisque les animaux ne sont pas suivis dans les jours qui suivent l'induction de vomissements. Seuls 9/213 consultations (4%) ont mentionné l'apparition d'effets secondaires. Ils concernent l'ingestion de : chocolat (5/213), coussin en mousse (1/213), chaussette (1/213), raticide antivitamine K (1/213) et pimobendane (1/213). Parmi ces 9 consultations, 8/9 (88%) d'entre-elles mentionnent un seul effet secondaire, et 1/9 (11%) mentionnent deux effets secondaires. Les 10 effets indésirables ainsi observés sont : une nausée persistante (5/10), de l'abattement (2/10), des vomissements incoercibles (1/10), un ptyalisme léger (1/10) et de la tachycardie (1/10). Leurs fréquences respectives sont résumées dans la figure ci-dessous (figure 6).

Figure 6 - Diagramme circulaire résumant la nature et l'importance respective des effets indésirables immédiats observés au cours de 9 des 213 consultations étudiées (population canine)



D. Résultats concernant l'espèce féline

L'effectif de chats inclus dans cette étude étant restreint, les résultats concernant cette espèce ont été regroupés et détaillés mais n'ont pas fait l'objet d'une étude statistique approfondie.

Le délai entre administration du vomitif et déclenchement des vomissements, la durée des vomissements observés ainsi que l'estimation de la quantité de produit vomie ne seront pas étudiés car ces informations sont très peu renseignées.

1. Description de la population

La recherche effectuée sur le logiciel « CLOVIS » a permis de récolter 13 consultations concernant 13 chats présentés au SIAMU pour induction de vomissements à la suite de l'ingestion d'un toxique ou un corps étranger entre le 1^{er} janvier 2002 et le 1^{er} avril 2021. Aucune consultation n'a été exclue. Parmi les 13 chats recensés, tous n'ont été vus qu'une fois au SIAMU pour ce motif.

Tous les chats recensés sont de race européenne. Leur âge varie de 3 mois (minimum) à 4 ans (maximum), avec une moyenne de 1,6 [0,8;2,3] ans. En ce qui concerne le sexe, 8/13 chats (58%) sont des mâles, et 5/13 (42%) des femelles. Enfin, leur poids varie entre 2 (minimum) et 7,3 kg (maximum), avec une moyenne de 4,0 [3,1;4,9] kg.

2. Nature du produit ingéré

Concernant la **nature du produit ingéré** dans le cadre des 13 consultations recensées, il s'agit d'un toxique dans 10/13 cas (77%), et d'un corps étranger dans 3/13 cas (23%).

Les **10 produits toxiques** rencontrés sont : des raticides anti-vitamine K, un souricide (crimidine), de l'anti-limace (métaldéhyde), un médicament antalgique (paracétamol), un antiparasitaire (à base de praziquantel et emodepside), de l'avocat, des feuilles de lys, du raisin et du chocolat noir à 50%. Leurs importances respectives sont détaillées dans le tableau page suivante.

Tableau XI - Catégories de toxiques ingérés et fréquences respectives associées parmi 10 des 13 consultations étudiées (population féline)

Liste des toxiques	n	% parmi les toxiques
Raticide AVK	2	20%
Souricide (crimidine)	1	10%
Anti-limace (métaldéhyde)	1	10%
Paracétamol	1	10%
Antiparasitaire	1	10%
Avocat	1	10%
Feuilles de lys	1	10%
Raisin	1	10%
Chocolat noir à 50%	1	10%

Les **3 corps étrangers** rencontrés sont : un préservatif, un élastique à cheveux et des os de poulet. Leurs importances respectives sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XII - Catégories de corps étrangers ingérés et fréquences respectives associées parmi 3 des 13 consultations étudiées (population féline)

Liste des corps étrangers	n	% parmi les corps étrangers
Préservatif	1	33,3%
Elastique à cheveux	1	33,3%
Os de poulet	1	33,3%

3. Probabilité d'ingestion

Parmi les 13 consultations étudiées, la probabilité d'ingestion est certaine dans 10/13 cas (77%) et possible dans 3/13 cas (23%).

4. Informations concernant les vomissements

a) Nature de l'inducteur de vomissements utilisé et nombre d'administrations

Parmi les 13 consultations étudiées, **le ou les inducteurs de vomissements** utilisés sont de nature très variable : xylazine, dexmédétomidine, eau oxygénée, apomorphine, morphine.

En ce qui concerne le **nombre d'administrations**, 10/13 chats (77%) n'ont reçu qu'une seule administration de vomitif. Les 3/13 chats restants (23%), ont reçu deux (2/3) ou trois (1/3) administrations d'un ou plusieurs vomitifs lors de la même consultation en raison d'un échec initial de l'induction des vomissements.

Ces 3 animaux ont reçu respectivement :

- Deux administrations successives de xylazine
- Deux administrations, deux vomitifs différents : apomorphine puis xylazine
- Trois administrations, trois vomitifs différents : xylazine, eau oxygénée puis morphine

Ainsi, 17 inductions de vomissements ont donc été répertoriées et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII - Liste des différents inducteurs de vomissements utilisés et importances respectives parmi les 17 inductions de vomissements effectuées lors des 13 consultations recensées (population féline)

Inducteur de vomissement	n	%
Xylazine	8	47%
Dexmédétomidine	5	29%
Eau oxygénée	2	12%
Apomorphine	1	6%
Morphine	1	6%

b) Voie d'administration de l'inducteur de vomissements

La voie d'administration varie d'une molécule inductrice de vomissements à une autre, avec pour certaines plusieurs voies possibles. Le tableau ci-dessous récapitule les différentes voies d'administration et le nombres de cas concernés pour chaque vomitif utilisé.

Tableau XIV - Voies d'administrations utilisées pour chaque inducteur de vomissement et fréquences respectives parmi les 17 inductions de vomissements étudiées (population féline)

Voie d'administration :	РО	IM	sc	IV	Total :
Xylazine	0	7	1	0	8
Dexmédétomidine	0	5	0	0	5
Eau oxygénée	2	0	0	0	2
Apomorphine	0	0	1	0	1
Morphine	0	0	0	1	1
Total :	2	12	2	1	17

c) Dose administrée pour chaque inducteur de vomissement

Les doses administrées pour chaque inducteur de vomissements utilisé parmi les 17 inductions de vomissements recensées sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau XV - Doses administrées (minimum et maximum en cas de posologies variables) pour chaque inducteur de vomissements utilisé parmi les 17 inductions de vomissements étudiées (population féline)

Vomitifs	Doses utilisées	
Xylazine	0,44 mg/kg	
Dexmédétomidine	5 à 7 μg/kg	
Eau oxygénée	0,4 à 1 mL/kg	
Apomorphine	0,05 mg/kg	
Morphine	0,2 mg/kg	

Xylazine

Concernant la xylazine, la posologie employée est toujours de 0,44 mg/kg par voie intramusculaire (7/8 cas) ou sous-cutanée (1/8 cas).

• Dexmédétomidine

La dexmédétomidine a été administrée 1/5 fois (20%) à 5 μg/kg et 4/5 fois (80%) à 7 μg/kg, toujours par voie intramusculaire. La dose moyenne de dexmédétomidine utilisée chez les 5 chats en ayant reçu dans cette étude est de 6,6 [5,4;7,8] μg/kg.

• Eau oxygénée

L'eau oxygénée a été administrée par voie orale à deux chats, 1/2 fois (50%) à 0,4 mL/kg et 1/2 fois (50%) à 1 mL/kg.

• Apomorphine et morphine

L'apomorphine a été administrée à un chat seulement, à 0,05 mg/kg par voie souscutanée. Le même chat a reçu ensuite de la xylazine puis de la morphine à 0,2 mg/kg par voie intraveineuse car aucun vomissement n'avait encore été déclenché.

d) Délai entre exposition au toxique ou au corps étranger et administration du vomitif

Le délai entre l'exposition au toxique ou au corps étranger et l'administration du vomitif n'a pas été précisé pour 3/13 des consultations (23%). Pour les 10/13 consultations restantes (77%), ce délai varie entre 20 minutes (minimum) et 4 heures (maximum), avec une moyenne de 119 [62;176] minutes.

e) Succès des vomissements

Parmi les 17 inductions de vomissements étudiées, 9/17 (53%) ont été soldées par un succès, et 8/17 (47%) par un échec.

Le tableau ci-dessous détaille, pour chaque vomitif utilisé, le nombre de cas soldés par un succès ou un échec ainsi que le pourcentage de réussite correspondant.

Tableau XVI - Nombre de succès ou d'échecs et pourcentage d'efficacité associé pour chaque inducteur de vomissement utilisé parmi les 17 inductions de vomissements étudiées (population féline)

	Nombre de cas		Pourcentage associé	
Vomitif utilisé :	Succès	Echec	Succès	Echec
Xylazine	4	4	50%	50%
Dexmédétomidine	5	0	100%	0%
Eau oxygénée	0	2	0%	100%
Apomorphine	0	1	0%	100%
Morphine	0	1	0%	100%

f) Utilisation ou non d'un antiémétique

Parmi les vomitifs utilisés afin d'induire un réflexe émétique chez un chat, la dexmédétomidine peut être antagonisée par l'atipamézole et les effets émétiques de la xylazine peuvent être atténués par une injection de citrate de maropitant notamment.

Parmi les 13 inductions de vomissements étudiées, 5/13 cas (38%) ont reçu une injection d'antiémétique :

- Le **citrate de maropitant** a été utilisé par voie sous-cutanée à 1 mg/kg pour 1/4 des chats (25%) ayant vomi à la suite d'une injection de xylazine.
- L'atipamézole a été utilisé pour antagoniser la dexmédétomidine chez 4/5 des chats (80%) ayant vomi à la suite de son utilisation. L'administration de cette molécule s'est faite exclusivement par voie intra-musculaire mais la dose employée n'a pas été renseignée.

g) Effets indésirables immédiats rapportés

Peu d'effets indésirables immédiats ont été notifiés parmi les 13 consultations étudiées. Seules 2/13 (15%) mentionnent l'apparition d'effets secondaires. Le premier effet indésirable observé suit une induction des vomissements à l'aide d'eau oxygénée à la suite d'une ingestion d'anti-limace et consiste en de légers tremblements. Le second suit une induction de vomissements à l'aide de xylazine à la suite d'une ingestion de feuilles de lys, et consiste en l'observation d'une sédation modérée.

II. ETUDE PROSPECTIVE

A. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude prospective est d'étudier l'efficacité et les effets secondaires de l'apomorphine chez le chien.

L'objectif secondaire est d'établir grâce à des statistiques inférentielles des corrélations éventuelles entre l'efficacité de l'apomorphine et les facteurs suivants :

- Nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique)
- Nombre d'administrations
- Délai d'administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h)
- Age du patient (plus ou moins d'un an)

B. Matériel et méthodes

1. Recueil des données

Ce travail est une étude prospective portant sur des chiens présentés au SIAMU entre septembre 2019 et avril 2021 pour inductions de vomissements dans un contexte d'ingestion d'un toxique ou d'un corps étranger.

Les cas ont été récoltés par la mise en place au SIAMU d'une fiche de recueil d'informations (annexe 2) à remplir lors de chaque induction de vomissements. Le numéro de dossier de l'animal est renseigné sur la fiche et permet si besoin de se référer au compte-rendu de la consultation rédigé sur le logiciel « CLOVIS » pour plus d'informations concernant l'induction de vomissements. Les animaux pour lesquels la fiche d'informations n'a pas été remplie sont rattachés à l'étude rétrospective.

2. Protocole d'induction des vomissements employé au SIAMU

Le protocole préférentiellement employé au SIAMU afin d'induire des vomissements chez un chien repose sur l'**injection sous-cutanée de 0,1 mg/kg d'apomorphine**. Il s'agit de la posologie indiquée dans le RCP de la spécialité vétérinaire généralement utilisée, l'EMEDOG®. Une injection sous-cutanée de citrate de maropitant à 1 mg/kg est ensuite fréquemment effectuée, en particulier lorsque la fréquence des vomissements diminue mais que des signes de nausée persistent.

3. Critères d'inclusion

Parmi les chiens présentés au SIAMU entre le 1^{er} septembre 2019 et le 1^{er} avril 2021, tous ceux pour lesquels des vomissements ont été induits à la suite de l'ingestion d'un produit toxique ou d'un corps étranger sont inclus, dès lors que l'induction des vomissements est réalisée à l'aide d'apomorphine et que la fiche de recueil d'informations est remplie. Aucune sélection sur la race, l'âge ou le sexe n'a été réalisée.

4. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion choisis sont les suivants :

- Absence de feuille de recueil d'informations associée à la consultation au cours de laquelle ont été induits des vomissements. Comme mentionné précédemment, les animaux pour lesquels la fiche d'informations n'a pas été remplie sont rattachés à l'étude rétrospective.
- Induction de vomissements avec une molécule autre que l'apomorphine
- Absence d'induction de vomissements dans un contexte d'intoxication ou d'ingestion d'un corps étranger

5. Informations récoltées

Pour chaque induction de vomissements, les données recensées sur la fiche de recueil d'informations sont les suivantes :

- le signalement de l'animal : espèce, race, âge, sexe, poids
- un **examen clinique** de l'animal avant et après l'induction de vomissements, comprenant la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'auscultation cardiaque et pulmonaire, la température, l'état d'hydratation, l'aspect des muqueuses et le temps de remplissage capillaire (TRC).
- les informations concernant le toxique ou l'objet ingéré et donc la cause de l'induction des vomissements : le nom/type de toxique ou d'objet ingéré, l'heure d'ingestion et la quantité ingérée lorsqu'elles sont connues, la probabilité d'ingestion (peu probable, probable, certaine)
- les **détails concernant les vomissements** : la molécule ainsi que la dose et la voie d'administration utilisées pour induire les vomissements, le nombre d'administrations, le délai entre exposition et administration, le délai entre administration et vomissements, le succès ou non de l'induction des vomissements, le nombre de vomissements observés, l'utilisation d'un antiémétique ou non et lorsque c'est le cas la molécule et la posologie employée, la durée des vomissements observés suite à l'induction, l'observation d'effets indésirables ou non à court terme et s'il y en a leur nature, et enfin l'estimation de la quantité de toxique vomie (5 catégories possibles : 0%, 25%, 50%, 75%, 100%).

6. Méthode d'analyse des données

Les données sont analysées par des statistiques descriptives et inférentielles effectuées sur le logiciel de tableur de feuille de calcul « EXCEL » et le logiciel de programmation « R ». Grâce au logiciel « EXCEL », les variables continues sont analysées par les fonctions minimum, maximum et moyenne, tandis que les variables de catégorie sont dénombrées puis rapportées sous la forme de pourcentages. Les intervalles de confiance à 95% sont également calculés pour les moyennes des variables continues ainsi que les pourcentages associés aux variables quantitatives. Ces intervalles sont obtenus par la

méthode de Wilson puis arrondis par défaut à la borne inférieure et par excès à la borne supérieure. Un test exact de Fisher avec un seuil de signification fixé à 5% a été réalisé en utilisant le logiciel « R » dans le but d'étudier l'indépendance de certaines variables qualitatives entre-elles.

C. Résultats

1. Description de la population

42 consultations concernant des chiens présentés au SIAMU entre le 1^{er} septembre 2019 et le 1^{er} avril 2021 à la suite de l'ingestion probable ou certaine d'un corps étranger ou d'un produit toxique ont motivé l'induction de vomissements et sont accompagnées d'une feuille de recueil d'informations. Deux consultations effectuées sur cette période ont été exclues en raison de l'absence de feuille d'informations associée à l'induction de vomissements. 40 consultations ont donc été retenues.

Les 40 consultations étudiées concernent 40 chiens différents : aucun n'a été présenté deux fois pour ce même motif entre septembre 2019 et avril 2021.

Les 40 chiens inclus dans l'étude regroupent 23 races, dont les majoritaires sont les chiens croisés (5/40), les Labrador (4/40), les Beagles (3/40), les Cocker anglais (3/40) et les Spitz (3/40). Le plus jeune chien a 3 mois et demi et le plus vieux 15 ans. La moyenne d'âge de 3,0 [1,9;4,0] ans. En ce qui concerne le sexe, 17/40 (42,5%) des chiens sont des mâles, et 23/40 (57,5%) des femelles. Enfin, le poids varie entre 2,5 et 40 kg, avec une moyenne de 17,5 [14,2;20,9] kg.

2. Nature du produit ingéré

Concernant la **nature du produit ingéré**, il s'agit d'un toxique dans 28/40 (70%) des cas, et d'un corps étranger dans 12/40 (30%) des cas.

Les **corps étrangers** ont été regroupés en plusieurs catégories, détaillées et classées cidessous par ordre d'importance :

- Textiles (chaussettes, coussin, peluche, éponge, pompon de bonnet)
- Déchets (sac plastique contenant un oiseau mort, serviette hygiénique)
- Aliment canin (éventration de paquets de croquettes)
- Plastique (jouet de type Kong)
- Os (cuisse de poulet)

Le tableau ci-dessous résume les différentes catégories de **corps étrangers** ingérés lors de 12 des 40 consultations étudiées ainsi que leurs fréquences respectives par ordre d'importance décroissante.

Tableau XVII - Catégories de corps étrangers ingérés et fréquences respectives associées parmi 12 des 40 consultations étudiées (population canine)

Catégories de corps étrangers	n	% parmi les corps étrangers
Textiles	6	50%
Déchets	2	17%
Aliment canin	2	17%
Plastique	1	8%
Os	1	8%

Les **toxiques** sont plus nombreux et de nature plus variée. Les catégories de toxiques ingérés et les fréquences respectives associées au sein de 28 des 40 consultations étudiées sont résumées dans le tableau ci-dessous par ordre d'importance décroissante.

Tableau XVIII - Catégories de toxiques ingérés et fréquences respectives associées parmi 28 des 40 consultations étudiées (population canine)

Catégories de toxiques	n	% parmi les toxiques
Chocolat	17	61%
Racitide anti-vitamine K	3	11%
Médicament	3	11%
Poubelles (viande avariée, serviette hygiénique)	2	7%
Avocat	1	4%
Drogues (cannabis)	1	4%
Inconnu	1	4%

3. Probabilité d'ingestion

La **probabilité d'ingestion** est dans la grande majorité des cas élevée : l'ingestion est certaine dans 33/40 (82,5%) des cas et probable dans 7/40 (17,5%) des cas. Parmi les 40 consultations étudiées, aucune n'a été réalisée dans un contexte d'ingestion jugée peu probable.

4. Informations concernant les vomissements

a) Nature de l'inducteur de vomissements et nombre d'administrations

L'inducteur de vomissements utilisé est l'apomorphine exclusivement.

Concernant le **nombre d'administrations**, une seule injection d'apomorphine a été réalisée dans 39/40 (97,5%) des consultations, et deux injections dans 1/40 (2,5%) des consultations. Le nombre total d'injections d'apomorphine réalisées lors des 40 consultations, correspondant au nombre d'inductions de vomissements, est donc de 41.

b) Posologie de l'inducteur de vomissements utilisé

Parmi les 41 injections d'apomorphine étudiées, 39/41 cas (95%) concernent une administration à 0,1 mg/kg par voie-sous-cutanée, correspondant à la posologie habituellement utilisé au SIAMU. Dans les 2/41 (5%) cas restants, la dose ou la voie d'administration d'apomorphine diffèrent : un chien a reçu 0,08 mg/kg par voie intraveineuse et un autre 0,1 mg/kg par voie intramusculaire.

c) Délai entre exposition au toxique ou au corps étranger et administration du vomitif

Le délai exact entre l'ingestion du produit toxique ou du corps étranger et la première administration du vomitif est précisé dans 34/40 consultations (85%). Il varie entre 30 minutes (minimum) et 360 minutes (maximum), avec une moyenne de 122 [91;154] minutes.

d) Efficacité de l'apomorphine

Tout comme pour l'étude rétrospective, **l'efficacité de l'apomorphine** est définie dans cette étude comme la capacité à déclencher un ou plusieurs vomissements. L'induction des vomissements est donc considérée fructueuse même lorsque le contenu gastrique évacué ne contient pas le produit ingéré.

• Efficacité globale

L'apomorphine a permis de déclencher des vomissements pour 39/41 (95%) des inductions de vomissements étudiées. Dans les 2/41 (5%) cas restants, aucun vomissement n'a été observé.

• Détails concernant les deux échecs d'induction de vomissements

Les 2/41 (5%) échecs d'induction de vomissements concernent un même cas, pour lequel les deux injections d'apomorphine réalisées au cours de la consultation n'ont pas permis d'induire de vomissements. Il s'agit d'un chien Bull Terrier femelle de 5 ans, présenté à la suite de l'ingestion probable d'un toxique de nature inconnue, dans un contexte d'abattement et de tremblements au retour d'une balade effectuée plus de 2h30 auparavant. Le délai entre les deux administrations d'apomorphine est inconnu.

• Efficacité en fonction de la nature du produit ingéré

Le tableau de contingence ci-dessous résume le nombre de succès ou d'échecs d'induction de vomissements en fonction de la nature du produit ingéré (toxique ou corps étranger).

Tableau XIX - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de la nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique) parmi les 40 consultations étudiées (population canine)

	Succès	Echec	TOTAL
Corps étranger	12	0	12
Toxique	27	1	28
TOTAL	39	1	40

Parmi les 40 consultations étudiées, l'apomorphine a permis de déclencher des vomissements pour 12/12 (100%) des ingestions de corps étrangers et 27/28 (96%) des ingestions de toxiques.

Un test de Fisher a été réalisé à partir du tableau XIX et a permis d'obtenir une p-value de 1, soit supérieure à 0,05. Aucun lien n'a donc pu être mis en évidence entre la nature du produit ingéré et l'efficacité de l'apomorphine.

• Efficacité en fonction du nombre d'administrations

39/41 (95%) des inductions de vomissements ont été fructueuses après la première injection d'apomorphine. Les 2/41 (5%) inductions restantes, réalisées au cours d'une même consultation, n'ont pas permis de déclencher de vomissements. Dans cette étude, la réalisation d'une deuxième administration n'a donc pas permis d'augmenter le pourcentage d'efficacité de l'apomorphine.

• Efficacité de la posologie indiquée dans le RCP de l'Emedog®

Parmi les 39/41 inductions de vomissements effectuées avec 0,1 mg/kg par voie souscutanée d'apomorphine, des vomissements ont été déclenchés avec succès dans 37/39 (95%) des cas.

• Efficacité en fonction du délai d'administration de l'apomorphine

Les 40 consultations ont été séparées en deux groupes, caractérisés par un délai entre ingestion et administration d'apomorphine de moins de 2h ou de plus de 2h. En cas d'une seconde administration d'apomorphine, c'est le délai entre ingestion du produit et première injection d'apomorphine qui est retenu.

Le délai d'administration de l'apomorphine n'est pas connu dans 2/40 (5%) des cas. Parmi les 38/40 (95%) cas restants, les vomissements ont été induits moins de 2h après ingestion dans 26/38 cas (68%), et plus de 2h avec ingestion dans 12/38 cas (32%).

Le tableau de contingence ci-dessous résume le nombre de succès et d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du délai écoulé entre l'ingestion du produit et l'administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h).

Tableau XX - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction du délai entre ingestion du produit toxique ou du corps étranger et administration d'apomorphine (plus ou moins de 2h) parmi les 38 des 40 cas étudiés où ce délai est renseigné (population canine)

Délai entre ingestion du produit et administration d'apomorphine :	Succès	Echec	TOTAL
≤ 2h	26	0	26
> 2h	11	1	12
TOTAL	37	1	38

Le tableau XX permet de remarquer que, parmi les 38/40 consultations pour lesquelles le délai entre ingestion et administration d'apomorphine est connu :

- 26/26 cas (100%) pour lesquels moins de 2h se sont écoulées entre l'exposition au produit et l'administration d'apomorphine conduisent à une induction fructueuse de vomissements.
- 26/37 cas (70%) pour lesquels l'induction de vomissements est fructueuse concernent un délai entre exposition et administration d'apomorphine de moins de 2h.

Afin d'étudier le potentiel lien entre délai d'administration et efficacité de l'apomorphine, un test de Fisher a été réalisé à partir de ce tableau, permettant d'obtenir une p-value de 0,316. L'hypothèse d'indépendance de ces deux facteurs ne pouvant être rejetée avec un seuil de significativité de 5%, aucun lien entre le délai d'administration de l'apomorphine et l'efficacité de celle-ci n'a donc pu être mis en évidence.

• Efficacité en fonction de l'âge du patient

Le tableau de contingence suivant résume le nombre de succès et d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de l'âge du patient (plus ou moins d'un an).

Tableau XXI - Nombre de succès ou d'échecs d'inductions de vomissements en fonction de l'âge du patient (plus ou moins d'un an) parmi les 40 inductions de vomissements étudiées (population canine)

Age du patient	Succès	Echec	TOTAL
≤ 1 an	16	0	16
> 1 an	23	1	24
TOTAL	39	1	40

Parmi les 40 cas étudiés, 16/16 (100%) inductions de vomissements effectuées chez un animal de moins d'un an sont fructueuses, contre 23/24 (96%) chez un animal de plus d'un an.

Le tableau XXI a permis d'obtenir, grâce à un test de Fisher, une p-value de 1. Aucun lien entre l'âge du patient et l'efficacité de l'apomorphine n'a donc pu être mis en évidence car l'hypothèse d'indépendance de ces deux facteurs ne peut être rejetée avec un seuil de significativité de 5%.

e) Délai entre l'administration d'apomorphine et le déclenchement des vomissements

Parmi les 39/41 (95%) inductions de vomissements fructueuses, le **délai entre** l'administration d'apomorphine et le déclenchement des vomissements varie entre 2 minutes (minimum) et 26 minutes (maximum). Les vomissements se déclenchent en moyenne 9 [7;11] minutes après l'administration d'apomorphine.

f) Nombre et durée des vomissements observés

Parmi les 39/41 (95%) inductions de vomissements fructueuses, le **nombre de vomissements** observés varie entre 1 (minimum) et 20 (maximum), avec une moyenne de 8 [6;10] vomissements. La **durée des vomissements** varie entre 2 minutes (minimum) et 41 minutes (maximum), avec une moyenne de 19 [15;23] minutes.

g) Utilisation ou non d'un antiémétique

Parmi les 40 consultations étudiées, 38/40 (95%) font l'objet d'une injection d'un antiémétique après les vomissements. Il s'agit dans 35/38 cas (92%) du citrate de maropitant, administré à 1 mg/kg par voie sous-cutanée, et dans 3/38 cas (8%) de métoclopramide, administré à 0,5 mg/kg par voie sous-cutanée. Aucun antiémétique n'est administré après utilisation d'apomorphine au cours des 2/40 (5%) consultations restantes.

h) Effets indésirables immédiats rapportés

Parmi les 40 consultations étudiées, 6/40 (15%) mentionnent l'apparition d'effets indésirables immédiats après induction de vomissements. Elles concernent l'ingestion de : chocolat (3/6 cas), croquettes (1/6 cas), raticide antivitamine K (1/6 cas) et poubelles (1/6 cas). Parmi ces 6 consultations, l'une de celles concernant une ingestion de chocolat mentionne deux effets indésirables.

Les 7 effets secondaires observés ainsi que leurs fréquences respectives sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXII - Nature et importance respective des effets indésirables immédiats observés à la suite de 6 des 40 consultations étudiées (population canine), entreprises à la suite d'ingestions de toxiques ou de corps étrangers dont la nature est précisée dans la dernière colonne.

Effets secondaires observés	n	% d'apparition	Produit(s) ingéré(s)
Tachycardie	2	29%	Chocolat, croquettes
Abattement	2	29%	Chocolat, antivitamine K
Tachypnée et hyperpnée	1	14%	Chocolat
Vomissements incoercibles	1	14%	Poubelles (viande avariée)
Diarrhée	1	14%	Chocolat

i) Quantité de toxique ou de corps étranger évacué

La quantité précise de produit vomi à la suite de l'induction des vomissements est difficile à estimer, surtout lorsqu'il s'agit d'un toxique plutôt que d'un corps étranger, et que celui-ci est mélangé au bol alimentaire de l'animal. Lorsqu'elle est précisée, cette information est donnée en pourcentage de la quantité initiale ingérée, classée parmi 5 catégories : 0%, 25%, 50%, 75% ou 100%. L'estimation étant assez difficile dans certains cas, il s'agit donc d'un pourcentage approximatif.

39/41 (95%) inductions de vomissements étudiées permettent l'observation de vomissements, parmi lesquelles 5/39 (13%) ne précisent pas la quantité approximative de toxique ou de corps étranger évacué, souvent en raison d'une quantité ingérée inconnue. Parmi les 34/39 (87%) inductions restantes, la quantité estimée de toxique ou de corps étranger vomie est de 0% dans 8/34 cas (24%), 25% dans 1/34 cas (3%), 50% dans 0/34 cas (0%), 75% dans 4/34 cas (12%) et 100% dans 20/34 cas (62%). Lorsque l'induction de vomissements est réussie, les vomissements permettent donc l'évacuation totale du toxique ou du corps étranger dans plus de la moitié des cas (62%). Le pourcentage de cas pour lesquels la quantité de toxique vomie est de 100% est significativement plus élevé que les cas pour lesquels la quantité vomie est inférieure (0, 25, 50 ou 75%).

Parmi les 8/34 cas où des vomissements sont correctement induits mais ne permettent pas l'évacuation du produit ingéré, 4/8 (50%) concernent des ingestions peu probables d'un produit toxique ou d'un corps étranger, 3/8 (37,5%) concernent des ingestions médicamenteuses certaines, et 1/8 (12,5%) concerne une ingestion certaine de chaussette.

Il est intéressant de considérer la **quantité de produit ingéré vomie** en fonction de la nature de celui-ci. Le tableau suivant résume le nombre de cas pour lesquels 0, 25, 50, 75 ou 100% du corps étranger ou du toxique ingéré ont été évacués grâce à l'induction de vomissements. Deux types de toxiques (le chocolat et les médicaments) ont également été détaillés dans ce tableau.

Tableau XXIII - Quantité de toxique vomie en fonction de la nature du produit ingéré (corps étranger ou toxique, dont chocolat et médicaments) parmi 34 des 41 inductions de vomissements étudiées (population canine)

Quantité de toxique vomie	0%	25%	50%	75%	100%	TOTAL
Corps étranger	2	1	0	0	9	12
Toxiques	6	0	0	4	12	22
Chocolat	1	0	0	3	11	15
Médicaments	3	0	0	0	0	3
TOTAL	8	1	0	4	21	34

Le tableau XXIII permet de remarquer que :

- Parmi les 12 inductions de vomissements consécutives à l'ingestion d'un corps étranger, 9/12 (75%) ont permis d'évacuer l'intégralité du produit ingéré. Parmi les 2 cas pour lesquels le corps étranger n'était pas présent dans le vomitat, l'un d'entre eux concerne une ingestion incertaine d'un jouet de type Kong, non confirmée par un examen d'imagerie.
- Concernant les 17 ingestions de chocolat, 2/17 ne précisent pas la quantité exacte de produit évacué. Parmi les 15/17 cas restants, l'induction de vomissements a permis d'évacuer l'intégralité de la quantité de chocolat ingérée dans 11/15 cas (73%), 75% de la quantité ingérée dans 3/15 cas (20%) et 0% de la quantité ingérée dans 1/15 cas (7%). Ces pourcentages sont approximatifs car difficiles à estimer comme le chocolat est en général mélangé au bol alimentaire.
- Concernant les 3 ingestions de **médicaments**, aucun n'a été retrouvé dans le vomitat dans 3/3 cas (100%).

III. DISCUSSION

A. <u>Intérêts des deux études et comparaison des données avec la</u> <u>littérature</u>

Les études rétrospective et prospective ont permis d'étudier respectivement 245 (228 concernant des chiens et 17 concernant des chats) et 41 inductions de vomissements.

Grâce à des statistiques descriptives, certains résultats obtenus par l'étude de ces inductions de vomissements ont pu être confrontés aux données énoncées dans la littérature. Nos deux études ont également permis d'estimer l'efficacité de l'apomorphine chez le chien, en particulier lorsqu'elle est utilisée à 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée.

Grâce à des statistiques inférentielles, l'effet potentiel de différents facteurs sur l'efficacité de l'apomorphine comme inducteur de vomissements chez le chien a également été étudié, notamment la nature du produit ingéré, le nombre d'administrations, la voie d'administration, la posologie, le délai d'administration de l'apomorphine ou encore l'âge du patient.

1. Contexte de l'induction des vomissements

Concernant les deux études réalisées, la majorité des inductions de vomissements étudiées sont effectuées à la suite de l'ingestion d'un toxique : 77% pour l'étude rétrospective (chez la population canine comme féline) et 70% pour l'étude prospective.

De plus, l'induction de vomissements est entreprise dans un contexte d'ingestion certaine dans respectivement 78% et 77% des consultations canines et félines de l'étude rétrospective, et 82,5% de celles de l'étude prospective. L'induction de vomissements n'étant pas anodine, une probabilité élevée d'ingestion est préférable. Dans certains cas, lorsque le produit ingéré présente une toxicité importante, ce geste reste toutefois conseillé même en cas d'ingestion incertaine afin de diminuer le risque d'intoxication de l'animal.

2. Efficacité de l'apomorphine chez le chien

• Efficacité globale de l'apomorphine

Dans la littérature, l'efficacité de l'apomorphine est estimée à 97% environ pour des doses de 0,015 à 0,8 mg/kg administrées par voie IV, IM, SC ou par voie oculaire (YAM, HOSGOOD, SMART 2016). D'autres publications récentes, mais ne concernant que des ingestions de corps étrangers et des administrations intraveineuses d'apomorphine uniquement, annoncent des efficacités de 95,6 à 97% (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019; ZERSEN, PETERSON, BERGMANN 2020).

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse ont donné des résultats légèrement moins satisfaisants ou similaires, avec respectivement une efficacité de 91% [86;94] toutes posologies comprises (nombre, voies d'administrations et doses variables) dans l'étude rétrospective, et une efficacité de 95% [83;99] dans l'étude prospective.

Efficacité de l'apomorphine en fonction de la nature du produit ingéré

Dans l'étude rétrospective, respectivement 96% [86;99] (46/48) et 98% [93;100] (159/163) des ingestions concernant des corps étrangers et des toxiques ont été suivies de l'induction fructueuse de vomissements.

Dans l'étude prospective, 100% [75;100] (12/12) des inductions concernant des ingestions de corps étrangers et 96% [82;100] (27/28) des inductions concernant des ingestions de toxiques ont été fructueuses.

Les pourcentages d'efficacité de l'apomorphine en fonction de la nature du produit ingéré ne diffèrent donc pas significativement d'une catégorie de corps étranger à une autre au sein d'une même étude, ni entre les deux études.

Les tests de Fisher réalisés dans nos deux études montrent également qu'il ne semble pas y avoir de lien entre la nature du produit ingéré (toxique ou corps étranger) et l'efficacité de l'apomorphine.

• Efficacité de l'apomorphine en fonction du nombre d'administrations

Dans l'étude rétrospective, la réalisation d'une deuxième administration a permis d'augmenter le pourcentage d'efficacité de l'apomorphine de 85% à 91%, soit d'environ 6%, ce qui est légèrement supérieur aux 2 à 3% cités dans la littérature (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). En revanche, dans l'étude prospective, l'administration d'une seconde dose d'apomorphine dans un seul des cas étudiés n'a pas permis d'augmenter l'efficacité de celle-ci.

Dans les deux études effectuées dans cette thèse, aucun effet systémique indésirable n'a été observé lors du renouvellement de l'administration d'apomorphine. La littérature confirme l'absence de complications lors de l'administration d'une seconde dose, même si les RCP le déconseillent fortement (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019).

• Efficacité de l'apomorphine en fonction de la voie d'administration

Aucune étude n'a été faite dans le but de **comparer l'efficacité de l'ensemble des différentes voies d'administration**. Il semblerait que l'administration par voie souscutanée soit plus efficace que par voie intramusculaire : une étude réalisée sur 10 cas seulement montrait une efficacité de 100% pour une administration de 0,04 ou 0,1 mg/kg d'apomorphine par voie sous-cutanée, contre 80% pour une administration des mêmes doses par voie intramusculaire (SCHERKL, HASHEM, FREY 1990).

Dans notre étude rétrospective, la variabilité des doses utilisées rend difficile la comparaison des voies d'administration. Le test de Fisher réalisé a permis de montrer l'existence d'un lien entre efficacité de l'apomorphine et voie d'administration de celle-ci. Dans cette étude, l'efficacité de l'apomorphine est de 94% [88;98] par voie sous-cutanée, de 84% [72;92] par voie intramusculaire, 94% [80;99] par voie intraveineuse et 50% [15;85] par voie oculaire. Dans notre étude prospective, l'efficacité de l'apomorphine par voie sous-cutanée est de 95% [82;99]. Aucune différence significative n'a donc pu être mise en évidence entre la voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse. Bien qu'il n'y ait pas beaucoup de cas, la voie oculaire semble moins efficace que les autres voies

d'administration, en particulier la voie sous-cutanée (différences significatives). L'étude d'un plus grand nombre de cas est donc nécessaire pour comparer l'efficacité de l'apomorphine selon chaque voie d'administration, et de déterminer éventuellement une voie privilégiée, même si celle-ci semble être la voie sous-cutanée.

• Efficacité de l'apomorphine en fonction des doses

La majorité des études publiées ne systématisent pas la posologie d'apomorphine utilisée en raison de leur caractère rétrospectif. Par conséquent, l'efficacité précise de l'apomorphine chez le chien lorsqu'elle est utilisée à 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée (recommandations du RCP de l'Emedog® notamment) n'est pas mentionnée dans la littérature.

Dans notre étude rétrospective, parmi les 79/228 des inductions de vomissements effectuées avec cette posologie, l'efficacité de l'apomorphine était de 97% [91;100]. Il semble s'agir de la dose la plus efficace. Dans notre étude prospective, parmi les 39/41 inductions de vomissements effectuées avec 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée, l'efficacité de l'apomorphine était de 95% [83;99].

L'utilisation d'apomorphine à 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée, c'est-à-dire à la dose indiquée dans les RCP des produits avec AMM commercialisés en France (**EMEDOG**® et **APOVOMIN**®), présente une efficacité élevée, de **95 à 97%** dans nos deux études. Cependant, la supériorité de cette posologie n'a pas pu être mise en évidence car les différences avec les autres posologies employées ne sont pas significatives.

• Efficacité de l'apomorphine en fonction de la rapidité de la prise en charge (délai d'administration du vomitif)

Dans l'étude rétrospective, le délai écoulé entre ingestion d'un produit et administration d'apomorphine est difficile à étudier en raison du manque récurrent de précision des comptes-rendus.

Dans la littérature, sont considérés comme potentiellement efficaces des vomissements provoqués dans les 2 à 3 heures maximum suivant l'ingestion d'un toxique ou d'un corps étranger (GUPTA 2018). Les consultations concernant les chiens de nos deux études ont donc été séparées en deux groupes, selon si le délai entre ingestion du produit et administration d'apomorphine était de plus ou moins de 2h.

Les tests statistiques réalisés au sein de la population canine des deux études n'ont pas permis de mettre en évidence de lien entre un délai d'administration d'apomorphine de plus ou moins de 2h et l'efficacité de ce vomitif. Ce résultat ne rejoint pas la majorité des avis donnés dans la littérature, qui affirment que plus les vomissements sont induits rapidement, plus les chances d'éliminer le toxique ou l'objet ingéré sont élevées (KAKIUCHI et al. 2014; KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019).

Cependant, ce constat est à moduler car l'efficacité de l'apomorphine dépend également de nombreux autres paramètres, tels que la nature du produit ingéré notamment. Par exemple, pour le chocolat, qui représente respectivement 23% et 43% des toxiques ingérés dans nos études rétrospective et prospective, les vomissements sont en général efficaces même jusqu'à 6h après l'ingestion (BERNY, QUEFFELEC 2015).

3. Délai d'administration d'apomorphine et âge de l'animal concerné par l'échec d'induction de vomissements de l'étude prospective

Dans l'étude prospective, seule 1/40 (2,5%) des consultations étudiées rapporte un échec de l'induction des vomissements, et ce malgré deux administrations consécutives d'apomorphine. Il est intéressant de noter qu'il s'agit d'un chien de 5 ans, dont le délai écoulé entre l'ingestion probable d'un toxique de nature inconnue et l'administration d'apomorphine est de 2h30. Ce résultat semble en accord avec la littérature, qui soutient que l'induction de vomissements est en général plus efficace d'une part chez les jeunes, car ceux-ci possèdent plus de récepteurs dopaminergiques, et d'autre part lorsque l'induction est effectuée dans les 2h post-ingestion idéalement (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019; GUPTA 2018). Ces deux conditions n'étant pas remplies, il s'agit de deux éléments potentiellement en faveur de l'échec d'induction de vomissements décrite dans cette étude.

Cependant, les tests de Fisher effectués dans cette thèse n'ont pas permis de mettre en évidence de lien entre l'âge du patient ou le délai d'administration de l'apomorphine et l'efficacité de celle-ci. Une étude prospective à plus grande échelle serait intéressante afin d'étudier à nouveau ces deux facteurs. Les facteurs jouant sur l'efficacité de l'induction de vomissements étant nombreux, il est difficile de les étudier de façon isolée.

4. Nature du produit ingéré et quantité vomie

L'efficacité de l'apomorphine est définie dans cette étude comme le succès ou non de l'induction de vomissements. Cependant, la quantité de produit évacué est également un indicateur intéressant à considérer afin de préciser l'efficacité de l'induction des vomissements vis-à-vis de l'ingestion d'un toxique ou d'un corps étranger en particulier. En effet, afin de maximiser les chances du traitement éliminatoire, l'induction de vomissements a pour but de permettre l'évacuation de la plus grande quantité possible du toxique ou du corps étranger ingéré. Concernant la nature du produit ingéré, il semblerait que certains produits ne soient pas évacués de façon aussi satisfaisante que d'autres lors de l'induction de vomissements. Deux catégories de produits ingérés seront plus particulièrement détaillées dans ce cadre : les médicaments ainsi que les corps étrangers (tous types compris).

Dans notre étude prospective, 3/3 (100%) des **médicaments** ingérés n'ont pas pu être évacués par induction de vomissements. Cette efficacité variable de l'apomorphine vis-àvis d'une ingestion médicamenteuse est confirmée par la littérature, qui affirme que l'induction de vomissements présente une bonne efficacité en cas d'ingestion d'un médicament à libération prolongée seulement (BERNY, QUEFFELEC 2015). La quantité réduite ou considérée nulle de médicament évacué lors de vomissements peut cependant être dû à la simple dissolution de celui-ci dans le bol alimentaire, notamment lorsqu'il s'agit d'un comprimé à libération non prolongée : une partie peut donc être vomie sans que le médicament ne soit retrouvé intègre, diminuant la quantité de toxique vomie observée mais non la quantité réelle.

A l'inverse, parmi les inductions de vomissements effectuées à l'issu d'ingestions de corps étrangers dans nos études rétrospective et prospective, respectivement 36/47 (77%) et 9/12 (75%) ont permis la récupération complète de l'objet ingéré. Dans la littérature, deux études rétrospectives menées en 2019 et 2020 dans des contextes d'ingestions de corps étrangers montrent des résultats similaires : l'induction de vomissements par de l'apomorphine administrée par voie intraveineuse a permis l'évacuation de l'entièreté du corps étranger dans respectivement 75,6 et 78% des cas (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019; ZERSEN, PETERSON, BERGMANN 2020).

Ainsi, l'induction de vomissements grâce à l'apomorphine à la suite de l'ingestion récente d'un corps étranger non linéaire et non perforant chez un animal sain semble efficace et permet dans un grand nombre de cas d'évacuer l'objet tout en évitant d'autres techniques invasives (endoscopie, laparotomie) présentant des risques importants pour l'animal. A l'inverse, l'induction de vomissements à la suite d'une ingestion médicamenteuse à l'inverse semble de moins bon pronostic. Cependant, aucun test statistique n'a permis de confirmer ses observations : aucun lien n'a pu être mis en évidence entre la nature du produit ingéré et la quantité de toxique vomie. Par ailleurs, la quantité de produit vomie est très difficile à estimer, d'autant plus lorsqu'il s'agit d'un toxique, et que celui-ci est déjà partiellement mélangé au bol alimentaire.

5. Effets secondaires observés chez le chien

Peu d'**effets secondaires** ont été observés lors de l'utilisation d'apomorphine pour induire des vomissements chez le chien au cours de l'étude rétrospective comme prospective.

Chez le chien, nos études rétrospective et prospective mentionnent l'apparition d'effets secondaires dans respectivement 4% [2;8] (9/213 consultations) et 15% [7;29] (6/40 consultations) des cas. Les effets secondaires observés sont : de l'abattement, des vomissements incoercibles et de la tachycardie dans les deux études, une nausée persistante et un ptyalisme léger dans l'étude rétrospective, une tachypnée et une polypnée et de la diarrhée dans l'étude prospective. Il s'agit, mis à part la diarrhée, d'effets indésirables attendus et décrits dans la littérature, avec une fréquence toutefois moins importante.

Dans une étude rétrospective publiée en 2019 et réalisée sur 495 chiens ayant ingéré des corps étrangers uniquement, seuls 4/495 (0,8%) présentaient des effets secondaires immédiats. 20% d'entre eux avaient reçu un antiémétique de façon préventive afin d'éviter ou de limiter certains de ces effets (KIRCHOFER, BLOCK, JOHNSON 2019). Dans nos études rétrospective et prospective, respectivement 49% et 95% des chiens ont reçu un antiémétique après induction de vomissements. Malgré une administration préventive d'antiémétique plus fréquente, les pourcentages d'effets secondaires observés dans nos deux études sont donc significativement plus élevés que dans la littérature. Dans l'étude de Kirchofer, Block et Johnson, les inductions de vomissements ne concernaient que des ingestions de corps étrangers. Or dans nos études rétrospectives et prospectives, 80% (8/10 cas) et 83% (5/6 cas) respectivement des effets secondaires observés concernaient des ingestions de toxiques. Cette différence concernant l'observation d'effets secondaires peut s'expliquer notamment par le fait que certains des effets indésirables observés lors des consultations étudiées dans nos deux études peuvent être liés à une intoxication secondaire à l'ingestion d'un toxique déjà partiellement absorbé avant l'induction de vomissements. C'est le cas par exemple de la tachycardie, la diarrhée et de l'abattement, qui ont été observés à la suite d'ingestions de chocolat et qui font partie du tableau clinique attendu lors d'une intoxication au chocolat.

6. Diversité des inducteurs de vomissements et efficacités associées chez le chat (étude rétrospective)

Concernant les chats, l'étude rétrospective confirme avant tout la multitude d'inducteurs de vomissements utilisés en médecine vétérinaire pour l'espèce féline. Sur les 17 inductions étudiées, 5 inducteurs de vomissements différents sont utilisés : dexmédétomidine, xylazine, eau oxygénée, apomorphine et morphine.

Seules la dexmédétomidine et la xylazine ont permis de déclencher des vomissements chez les chats de l'étude rétrospective. La littérature confirme la faible efficacité de l'eau oxygénée et de l'apomorphine chez cette espèce (TREMBLAY 2016; OBR et al. 2017; WILLEY et al. 2016). Les posologies utilisées dans notre étude pour la xylazine et la dexmédétomidine rejoignent celles qui sont publiées : 0,44 mg/kg par voie IM pour la

xylazine et 7 μg/kg par voie IM pour la dexmédétomidine (GUPTA 2018; THAWLEY, DROBATZ 2015). Malgré les études mentionnant la variabilité inter-individuelle quant à son efficacité comme inducteur de vomissements, l'efficacité de **dexmédétomidine** est de 100% [56;100] parmi les 5 chats de notre étude en ayant reçu, contre 81% dans la littérature (WILLEY et al. 2016; THAWLEY, DROBATZ 2015). Ces résultats étant obtenus par l'étude d'un très faible nombre de cas, ils ne peuvent être généralisés à grande échelle. Toutefois, la dexmédétomidine semble être la molécule la plus efficace pour induire des vomissements chez le chat, à l'opposé de l'eau oxygénée, de l'apomorphine et de la morphine. La **xylazine**, elle, semble donner des résultats plus mitigés : 50% [21;79] d'efficacité dans notre étude, contre 44% dans la littérature. Ces résultats sont expliqués en partie par une forte variabilité interspécifique de la sensibilité à cette molécule (WILLEY et al. 2016).

7. Effets secondaires observés chez le chat

Concernant les chats de l'étude rétrospective, peu d'effets indésirables immédiats ont été notifiés parmi les 17 inductions de vomissements étudiées. Seuls 2/13 (15%) des consultations mentionnent l'apparition d'effets secondaires : de légers tremblements et une sédation modérée ont été observés à la suite d'inductions de vomissements à l'aide d'eau oxygénée et de xylazine respectivement. La littérature confirme qu'il s'agit de deux effets secondaires occasionnellement observés après utilisation respective de ces deux molécules (WATT, PROUDFOOT, VALE 2004; THAWLEY, DROBATZ 2015). Cependant, il est difficile d'affirmer avec certitude si ces effets secondaires sont directement liés à l'induction des vomissements ou au produit toxique ingéré au préalable.

B. Limites des deux études

1. Limites de l'étude rétrospective

Une des principales limites de la première étude réalisée dans le cadre de cette thèse est son caractère rétrospectif. En effet, dans notre étude rétrospective, les informations récoltées se basent uniquement sur des comptes-rendus cliniques de consultations du SIAMU, comprenant parfois des données approximatives voire manquantes. Le niveau de détail d'un compte-rendu à un autre est très variable. De plus, les cas étudiés étant récoltés sur une période de 8 ans (population canine) à 9 ans (population féline), les cliniciens du SIAMU changent fréquemment d'un cas à un autre, tout comme les rédacteurs des comptes-rendus. La prise en charge d'une ingestion de toxique ou de corps étranger par l'induction de vomissement n'est pas standardisée.

Deux exemples d'informations rarement précisées et qui auraient été intéressantes à prendre en compte sont :

- Les **traitements en cours potentiels de l'animal**, puisque certains médicaments peuvent interférer avec les vomissements (antagonistes des récepteurs alpha2-adrénergiques, glucocorticoïdes comme la dexaméthasone, métoclopramide, phénothiazines comme la prométhazine).
- Le délai entre l'induction des vomissements et l'administration lorsqu'elle a lieu d'un antiémétique, car une administration trop précoce d'antiémétique peut interférer avec la durée et le nombre de vomissements observés.

Une autre limite de notre étude rétrospective est le faible effectif de la population féline (seulement 13 chats), qui empêche la réalisation de statistiques analytiques significatives. Ainsi, la comparaison notamment des différents inducteurs de vomissements fréquemment utilisés au sein de cette espèce (xylazine et dexmédétomidine par exemple) n'est pas possible.

2. Limites de l'étude prospective

Le caractère prospectif de la seconde étude atténue la forte variabilité des données récoltées rencontrée lors de l'étude rétrospective. Dans notre étude prospective, les informations sont récoltées de façon standardisée grâce à la fiche de recueil d'informations mise en place, permettant d'avoir l'ensemble des données recherchées de façon quasi-systématique. Toutefois, plusieurs limites freinent l'interprétation des résultats obtenus.

Tout d'abord, la population de notre étude prospective est de **faible effectif** (40 chiens), ce qui limite fortement la réalisation de statistiques analytiques significatives. Des effectifs plus importants auraient permis notamment de réaliser des tests statistiques plus puissants que celui de Fisher, comme le test du χ^2 . Aucun lien n'a pu être mis en évidence lors de l'étude de l'effet de certains facteurs tels que la nature du produit ingéré, le délai entre ingestion et induction de vomissements ou l'âge du patient sur l'efficacité de l'apomorphine.

De plus, les fiches de recueil d'informations étant remplies par un étudiant différent lors de chaque induction de vomissements, il est possible que les effets secondaires immédiats rapportés soient assez subjectifs. Par ailleurs, les examens cliniques pré et post-induction ne sont pas systématiquement réalisés au même moment : le délai écoulé entre administration du vomitif et réalisation de l'examen clinique étant variable, certains effets secondaires ont pu être sous-estimés (tachycardie par exemple).

3. Une limite majeure commune aux deux études

Une limite majeure concernant nos deux études est l'impossibilité d'avoir des informations sur les potentiels effets secondaires non immédiats provoqués par l'induction de vomissements. La majorité des chiens et des chats étant rendus aux propriétaires dans l'heure suivant l'induction de vomissements, et aucun suivi clinique ni biologique de l'animal n'est effectué après son retour au domicile. Les effets secondaires décrits ne concernent donc que les minutes suivant l'induction des vomissements et ne sont détectés que par l'examen clinique général de l'animal. Aucun examen complémentaire post-induction n'a été réalisé de façon systématique.

CONCLUSION

Chez les carnivores domestiques, face à toute ingestion de produit toxique ou de corps étranger, se pose la question d'induire ou non des vomissements afin de maximiser les chances de réussite du traitement éliminatoire. Cependant, l'induction de vomissements n'est pas un acte anodin. Cinq points majeurs à considérer avant d'entreprendre ce geste ont été identifiés grâce à l'étude bibliographique effectuée dans cette thèse : l'espèce considérée, la nature du toxique ou de l'objet ingéré, le moment de l'ingestion, l'état clinique de l'animal et les traitements médicamenteux potentiellement en cours. Lorsque ces critères sont favorables à l'induction de vomissements, le choix du vomitif s'impose. Les molécules émétiques décrites dans la littérature chez le chien et le chat sont nombreuses, mais celles qui sont à la fois efficaces et qui provoquent peu d'effets secondaires sont rares. Ainsi, les vomitifs les plus intéressants actuellement disponibles en médecine vétérinaire semblent être l'apomorphine chez le chien et la dexmédétomidine chez le chat.

L'apomorphine semble être un inducteur de vomissements fiable et efficace chez le chien. Les études prospective et rétrospective ont permis d'estimer à respectivement 95% et 97% l'efficacité de l'apomorphine lorsqu'elle est utilisée à la posologie indiquée dans le RCP de l'Emedog®, c'est-à-dire 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée. De plus, en cas d'échec d'une première dose d'apomorphine, le renouvellement de l'administration paraît pertinent même s'il est déconseillé dans les RCP des produits vétérinaires déposés. En effet, aucun effet secondaire n'a été noté lors de l'administration d'une seconde dose dans les différentes études réalisées, et cette dernière a permis d'augmenter l'efficacité de l'apomorphine de 6% dans l'étude rétrospective. Aucun autre facteur permettant d'augmenter son efficacité n'a pu être déterminé cependant (nature du produit ingéré, âge du patient, délai d'administration). Enfin, l'induction de vomissements semble intéressante face à toute ingestion récente de corps étranger non linéaire et non perforant, car ce traitement éliminatoire a permis l'évacuation de l'intégralité de l'objet ingéré dans 75% et 77% des cas des études prospective et rétrospective.

Chez le chat, les vomitifs utilisés sont variés. Dans l'étude rétrospective, les efficacités respectives de la dexmédétomidine et de la xylazine étaient de 100% et de 50%, tandis que les autres vomitifs utilisés (eau oxygénée, apomorphine, morphine) n'ont pas permis de déclencher de vomissements. Ainsi, comme le confirme la littérature, la dexmédétomidine à 7 µg/kg par voie intramusculaire et la xylazine à 0,44 mg/kg par voie intramusculaire doivent être privilégiées par rapport à d'autres vomitifs présentant des risques importants pour l'animal, tels que l'eau oxygénée ou l'apomorphine.

Les études rétrospective et prospective réalisées dans le cadre de ce travail montrent l'apparition de divers effets secondaires lors de l'induction de vomissements, en général modérés et transitoires. Leur fréquence varie de 4 à 15% dans les différentes études effectuées.

Davantage d'études portant sur un nombre plus important d'animaux sont nécessaires pour préciser l'effet de différents facteurs sur l'efficacité de l'induction de vomissements, tels que la nature du produit ingéré, la voie d'administration du vomitif, le délai entre exposition et administration du vomitif et l'âge du patient. Afin de considérer également les effets secondaires potentiels à moyen et long terme, il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude prospective comprenant un suivi clinique et biologique régulier des cas dans les jours et semaines suivant l'induction de vomissements.

BIBLIOGRAPHIE

ALLAIN, P., 2016. Antagonistes des récepteurs de la dopamine. *pharmacorama.com* [en ligne]. 5 septembre 2016. [Consulté le 3 avril 2020]. Disponible à l'adresse :

https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/antagonistes-recepteurs-dopamine/

AMBROS, B., KNYCH, H. et SADAR, MJ., 2020. Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride after intravenous and intramuscular administration in guinea pigs (Cavia porcellus). *American Journal of Veterinary Research*. avril 2020. Vol. 81, n° 4, pp. 361-366. DOI 10.2460/ajvr.81.4.361.

ANSES, 2010. Site de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) - Index des Médicaments Vétérinaires autorisés en France. *ircp.anmv.anses.fr* [en ligne]. 2010. [Consulté le 28 mars 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/search.aspx

ANSES, 2014. RCP: SEDAXYLAN, 20 mg/ml solution injectable, pour chiens, chats, chevaux et bovins [en ligne]. 6 novembre 2014. Disponible à l'adresse : https://sante.public.lu/rcp/585.pdf

ANSES, 2015. RCP: EMEDOG, 1 mg/ml, solution for injection for dogs. 20 août 2015.

ANSES, 2018. RCP: APOVOMIN 3 mg/mL, solution injectable pour chiens [en ligne]. 6 décembre 2018. [Consulté le 30 août 2019]. Disponible à l'adresse :

http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=APOVOMIN+SOLUTION+INJECTAB LE+POUR+CHIENS

ANSM, 1999. *RCP: DILAUDID 2 mg/ml, solution injectable* [en ligne]. 19 août 1999. [Consulté le 30 avril 2020]. Disponible à l'adresse :

http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0143934.htm

ANSM, 2011. *RCP: NALOXONE MYLAN 0,4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule* [en ligne]. 19 octobre 2011. [Consulté le 2 avril 2020]. Disponible à l'adresse : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199585.htm

ANSM, 2017. Site de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) - Répertoire des spécialités pharmaceutiques. *ansm.sante.fr* [en ligne]. 2017. [Consulté le 28 mars 2020].

Disponible à l'adresse : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

AUFFRET, M., DRAPIER, S. et VERIN, M., 2019. New tricks for an old dog: A repurposing approach of apomorphine. *European Journal of Pharmacology*. janvier 2019. Vol. 843, pp. 66-79. DOI 10.1016/j.ejphar.2018.10.052.

AUFFRET, M., DRAPIER, S., VERIN, M. et SAULEAU, P., 2016. Apomorphine en perfusion souscutanée continue dans la maladie de Parkinson: le point de vue pharmacologique. *Pratique Neurologique - FMC*. février 2016. Vol. 7, n° 1, pp. 25-32. DOI 10.1016/j.praneu.2016.01.006.

BATES, N., RAWON-HARRIS, P. et EDWARDS, N., 2015. Common questions in veterinary toxicology. *Journal of Small Animal Practice*. mai 2015. Vol. 56, n° 5, pp. 298-306. DOI 10.1111/jsap.12343.

BERNY, P. et QUEFFELEC, S., 2015. *Guide pratique de toxicologie clinique vétérinaire*. Paris : Med'Com.

BHIDAYASIRI, R., GARCIA RUIZ, P.J. et HENRIKSEN, T., 2016. Practical management of adverse events related to apomorphine therapy. *Parkinsonism & Related Disorders*. décembre 2016. Vol. 33, pp. S42-S48. DOI 10.1016/j.parkreldis.2016.11.017.

CAMPBELL, O., DE LORIMIER, LP. et MEALEY, K.L., 2017. Adverse reaction to apomorphine in a Collie homozygous for the ABCB1-1 (MDR1) mutation: Letter to the Editor. *Journal of Small Animal Practice*. février 2017. Vol. 58, n° 2, pp. 119-119. DOI 10.1111/jsap.12618.

CNPM, 2017. Antiémétiques: Les points essentiels. *Pharmacomédicale.org: Site du Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM)* [en ligne]. 31 mai 2017. [Consulté le 29 avril 2020]. Disponible à l'adresse:

https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels

COLBY, E.D., MCCARTHY, L.E. et BORISON, H.L., 1981. Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. juin 1981. Vol. 4, n° 2, pp. 93-96. DOI 10.1111/j.1365-2885.1981.tb00716.x.

COTE, D.D., COLLINS, D.M. et BURCZYNSKI, F.J., 2008. Safety and efficacy of an ocular insert for apomorphine-induced emesis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 2008. Vol. 69, n° 10, pp. 1360-1365. DOI 10.2460/aivr.69.10.1360.

DEPLANQUE, D., 2019. Agonistes dopaminergiques. *Pharmacomédicale.org*: Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [en ligne]. 15 mai 2019. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse :

https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-dopaminergiques

DO PHAM, A., 2017. Quelques cas d'utilisations et d'intoxications par des médicaments à usage humain chez les carnivores domestiques [en ligne]. Thèse - sciences pharmaceutiques. Faculté de pharmacie de Marseille. Disponible à l'adresse : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01552648

EMA, 2018. *CLEVOR 30 mg/mL, collyre en solution en contenant unidose pour chien* [en ligne]. 13 avril 2018. Disponible à l'adresse :

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180413140376/anx_140376_fr.pdf

FABER, K., RAUBER-LUTHY, C. et BLOCH, A., 2015. *Irrigation intestinale totale.* août 2015. Toxinfo Suisse.

FERRAN, A., 2018. *Cours - Physiologie de l'estomac - ppt* [en ligne]. 2018. [Consulté le 24 mars 2020]. Disponible à l'adresse : https://slideplayer.fr/slide/17576932/

FOURNET, J., 2003. *Les vomissements* [en ligne]. avril 2003. Cours de la Faculté de Médecine de Grenoble. [Consulté le 28 août 2019]. Disponible à l'adresse : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/autre/345/leconimprim.pdf

GOINEAU, S. et CASTAGNE, V., 2016. Comparison of three preclinical models for nausea and vomiting assessment. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. novembre 2016. Vol. 82, pp. 45-53. DOI 10.1016/j.vascn.2016.07.006.

GUPTA, R.C., 2018. *Veterinary Toxicology - Basic and Clinical Principles*. 3th. Cambridge : Academic Press.

HAY KRAUS, B.L., 2014a. Efficacy of orally administered maropitant citrate in preventing vomiting associated with hydromorphone administration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mai 2014. Vol. 244, n° 10, pp. 1164-1169. DOI 10.2460/javma.244.10.1164.

HAY KRAUS, B.L., 2014b. Effect of dosing interval on efficacy of maropitant for prevention of hydromorphone-induced vomiting and signs of nausea in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. novembre 2014. Vol. 245, n° 9, pp. 1015-1020. DOI 10.2460/javma.245.9.1015.

HOFMEISTER, E.H., CHANDLER, M.J. et READ, M.R., 2010. Effects of acepromazine, hydromorphone, or an acepromazine-hydromorphone combination on the degree of sedation in clinically normal dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 2010. Vol. 237, n° 10, pp. 1155-1159. DOI 10.2460/javma.237.10.1155.

HORN, C.C., KIMBALL, B.A., WANG, H., KAUS, J., DIENEL, S., NAGY, A., GATHRIGHT, G.R., YATES, B.J. et ANDREWS, P.L.R., 2013. Why Can't Rodents Vomit? A Comparative Behavioral, Anatomical, and Physiological Study. *PLOS One.* 10 avril 2013. Vol. 8, n° 4, pp. 16. DOI 10.1371/journal.pone.0060537.

KAKIUCHI, H., KAWARAI-SHIMAMURA, A., FUJII, Y., AOKI, T., YOSHIIKE, M., ARAI, H., NAKAMURA, A. et ORITO, K., 2014. Efficacy and safety of tranexamic acid as an emetic in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 2014. Vol. 75, n° 12, pp. 1099-1103. DOI 10.2460/ajvr.75.12.1099.

KANTYKA, M.E., 2019. Maropitant but not ondansetron inhibits tranexamic acid-evoked emesis: a controlled blinded randomized crossover trial. *University of Zurich* [en ligne]. 2019. [Consulté le 12 février 2021]. DOI 10.5167/uzh-182611. Disponible à l'adresse : https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/182611/

KHAN, S.A., MCLEAN, M.K., SLATER, M., HANSEN, S. et ZAWISTOWSKI, S., 2012. Effectiveness and adverse effects of the use of apomorphine and 3% hydrogen peroxide solution to induce emesis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. novembre 2012. Vol. 241, n° 9, pp. 1179-1184. DOI 10.2460/javma.241.9.1179.

KIRCHOFER, K.S., BLOCK, G. et JOHNSON, J.A., 2019. Efficacy of intravenous administration of apomorphine for removal of gastric foreign material in dogs: 495 cases (2010–2015). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 2019. Vol. 255, n° 4, pp. 459-465. DOI 10.2460/javma.255.4.459.

KOLAHIAN, S. et JAROLMASJED, S.H., 2012. Antiemetic efficacy of promethazine on xylazine-induced emesis in cats. *The Canadian Veterinary Journal*. février 2012. Vol. 53, n° 2, pp. 193-195.

KRAUS, B.H., 2013. Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 janvier 2013. Vol. 40, n° 1, pp. 28-34. DOI 10.1111/j.1467-2995.2012.00788.x.

KUKANICH, B., HOGAN, B.K., KRUGNER-HIGBY, L.A. et SMITH, L.J., 2008. Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. mai 2008. Vol. 35, n° 3, pp. 256-264. DOI 10.1111/j.1467-2995.2007.00379.x.

LAROUSSE, 2019. Définition de vomissement - Dictionnaire de français Larousse. *Larousse.fr* [en ligne]. 2019. [Consulté le 28 août 2019]. Disponible à l'adresse : https://www.larousse.fr/dictionnaires/français/vomissement/82531

LE PETIT BLEU, 2014. Dompéridone : un médicament à l'origine de morts subites ? *La Dépêche* [en ligne]. 20 février 2014. [Consulté le 3 avril 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.ladepeche.fr/article/2014/02/20/1822322-domperidone-avis-de-dangerosite.html

LEE, J.A., 2013. Emergency Management and Treatment of the Poisoned Small Animal Patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 1 juillet 2013. Vol. 43, n° 4, pp. 757-771. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.03.010.

LORENZUTTI, A.M., MARTIN-FLORES, M., LITTERIO, N.J., HIMELFARB, M.A., INVALDI, S.H. et ZARAZAGA, M.P., 2017. A comparison between maropitant and metoclopramide for the prevention of morphine-induced nausea and vomiting in dogs. *The Canadian Veterinary Journal.* janvier 2017. Vol. 58, n° 1, pp. 35-38.

MARSHALL, J. et LEE, J., 2011. 7 effective emetics and how to use them. *DVM 360* [en ligne]. 2 juin 2011. [Consulté le 7 avril 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.dvm360.com/view/7-effective-emetics-and-how-use-them

MONTASTRUC, J.L., LAPEYRE-MESTRE, M., LLAU, M. E., SENARD, J. M., RASCOL, O. et MONTASTRUC, P., 1994. Naloxone does not prevent apomorphine-induced emesis or hypotension in dogs. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society.* décembre 1994. Vol. 4, n° 6, pp. 303-305. DOI 10.1007/bf01821529.

MONTASTRUC, J.L., RASCOL, O. et MONTASTRUC, P., 1992. Naloxone or haloperidol but not yohimbine reverse apomorphine-induced respiratory depression. *Clinical Neuropharmacology*. octobre 1992. Vol. 15, n° 5, pp. 404-407. DOI 10.1097/00002826-199210000-00009.

NIEDZWECKI, A.H., BOOK, B.P., LEWIS, K.M., ESTEP, J.S. et HAGAN, J., 2017. Effects of oral 3% hydrogen peroxide used as an emetic on the gastroduodenal mucosa of healthy dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. mars 2017. Vol. 27, n° 2, pp. 178-184. DOI 10.1111/vec.12558.

NYSTROM, M.R., ODUNAYO, A. et OKAFOR, C.C., 2019. Assessment of hydromorphone and dexmedetomidine for emesis induction in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2019. Vol. 29, n° 4, pp. 360-365. DOI 10.1111/vec.12866.

OBR, T.D., FRY, J.K., LEE, J.A. et HOTTINGER, H.A., 2017. Necroulcerative hemorrhagic gastritis in a cat secondary to the administration of 3% hydrogen peroxide as an emetic agent. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2017. Vol. 27, n° 5, pp. 605-608. DOI 10.1111/vec.12639.

ORITO, K., KAWARAI-SHIMAMURA, A., OGAWA, A. et NAKAMURA, A., 2017. Safety and efficacy of intravenous administration for tranexamic acid-induced emesis in dogs with accidental ingestion of foreign substances. *The Journal of Veterinary Medical Science*. décembre 2017. Vol. 79, n° 12, pp. 1978-1982. DOI 10.1292/jyms.17-0463.

PAPASTEFANOU, A.K., GALATOS, A.D., PAPPA, E., LYMPERIS, A.G. et KOSTOULAS, P., 2015. The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2015. Vol. 42, n° 6, pp. 608-613. DOI 10.1111/vaa.12260.

PLUMB, D.C. et MCCLUSKEY, D., 2018. *Plumb's Veterinary Drug Handbook* [en ligne]. 9th. Hoboken: Wiley-Blackwell. [Consulté le 30 avril 2020]. Disponible à l'adresse: https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/UvzrLrOaaC/

POUZOT, C., DESCONE-JUNOT, C., LOUP, J. et GOY-THOLLOT, I., 2007. Successful treatment of severe salt intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2007. Vol. 17, n° 3, pp. 294-298. DOI 10.1111/j.1476-4431.2007.00230.x.

PUBCHEM - NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US), NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2005. Sodium carbonate. *pubchem.ncbi.nlm.nih.gov* [en ligne]. 2005. [Consulté le 11 janvier 2020]. Disponible à l'adresse : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10340

QUATREBARBES, C., 2014. *Traitements antalgiques morphiniques forts en France, aux Etats-Unis, et en Allemagne, étude des disparités existantes* [en ligne]. Thèse - sciences pharmaceutiques. Université d'Angers. Disponible à l'adresse : http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20051815/2014PPHA3364/fichier/3364F.pdf

RIBARIC, S., 2012. The Pharmacological Properties and Therapeutic Use of Apomorphine. *Molecules*. 7 mai 2012. Vol. 17, n° 5, pp. 5289-5309. DOI 10.3390/molecules17055289.

- RIVIERE, J.E. et PAPICH, M.G., 2018. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10th. New York: John Wiley & Sons. ISBN 978-1-118-85582-9. Google-Books-ID: rgVFDwAAQBAJ
- ROBERTSON, S.A., WEGNER, K. et LASCELLES, B.D.X., 2009. Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2009. Vol. 11, n° 2, pp. 76-81. DOI 10.1016/j.jfms.2008.05.003.
- SAINT-PIERRE, M., SIMARD, M. et CENTRE INTÉGRÉ UNIVERSITAIRE DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DE LA CAPITALE-NATIONALE, 2015. *Nausée et vomissements : mécanismes physiopathologiques et traitements pharmacologiques* [en ligne]. 22 juin 2015. [Consulté le 29 avril 2020]. Disponible à l'adresse : https://studylibfr.com/doc/4330755/centre-des-vomissements---palli
- SANTOS, L.C.P, LUDDERS, J.W., ERB, H.N., MARTIN-FLORES, M., BASHER, K.L. et KIRCH, P.J., 2011. A randomized, blinded, controlled trial of the antiemetic effect of ondansetron on dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2011. Vol. 38, n° 4, pp. 320-327. DOI 10.1111/j.1467-2995.2011.00619.x.
- SCALLAN, E.M et SIMON, B.T, 2016. The effects of acupuncture point Pericardium 6 on hydromorphone-induced nausea and vomiting in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. septembre 2016. Vol. 43, n° 5, pp. 495-501. DOI 10.1111/vaa.12347.
- SCHERKL, R., HASHEM, A. et FREY, H.H., 1990. Apomorphine-induced emesis in the dog-routes of administration, efficacy and synergism by naloxone. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1990. Vol. 13, n° 2, pp. 154-158. DOI 10.1111/j.1365-2885.1990.tb00763.x.
- SEDLACEK, H.S., RAMSEY, D.S., BOUCHER, J.F., EAGLESON, J.S., CONDER, G.A. et CLEMENCE, R.G., 2008. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2008. Vol. 31, n° 6, pp. 533-537. DOI 10.1111/j.1365-2885.2008.00991.x.
- SIMON, B.T., SCALLAN, E.M., BAETGE, C.L., COURSEY, C.D. et LIZARRAGA, I., 2019. The antinociceptive effects of intravenous administration of three doses of butorphanol tartrate or naloxone hydrochloride following hydromorphone hydrochloride to healthy conscious cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2019. Vol. 46, n° 4, pp. 538-547. DOI 10.1016/j.vaa.2019.04.006.
- SIMON, B.T., STEAGALL, P.V., MONTEIRO, B.P., TRONCY, E. et LIZARRAGA, I., 2016. Antinociceptive effects of intravenous administration of hydromorphone hydrochloride alone or followed by buprenorphine hydrochloride or butorphanol tartrate to healthy conscious cats. *American Journal of Veterinary Research.* mars 2016. Vol. 77, n° 3, pp. 245-251. DOI 10.2460/ajvr.77.3.245.
- SMITH, L.J., YU, J., BJORLING, D.E. et WALLER, K., 2001. Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and

histamine release in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 2001. Vol. 218, n° 7, pp. 1101-1105. DOI 10.2460/javma.2001.218.1101.

SUOKKO, M., SALORANTA, L., LAMMINEM, T., LAINE, T. et ELLIOTT, J., 2019. Ropinirole eye drops induce vomiting effectively in dogs: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Veterinary Record.* 13 août 2019. Vol. 186, n° 9, pp. 283-283. DOI 10.1136/vr.104953.

THANACOODY, R., CARAVATI, E.M., TROUTMAN, B., HÖJER, J., BENSON, B., HOPPU, K., ERDMANN, A., BEDRY, R. et MEGARBANE, B., 2015. Position paper update: Whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clinical Toxicology*. 2 janvier 2015. Vol. 53, n° 1, pp. 5-12. DOI 10.3109/15563650.2014.989326.

THAWLEY, V.J. et DROBATZ, K.J., 2015. Assessment of dexmedetomidine and other agents for emesis induction in cats: 43 cases (2009–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 2015. Vol. 247, n° 12, pp. 1415-1418. DOI 10.2460/javma.247.12.1415.

THIEBAULT, JJ., 2019. *Pharmacologie du vomissement*. juin 2019. Cours VetagroSup - Module pharmacologie.

THIES, M., BRACKER, K. et SINNOTT, V., 2017. Retrospective evaluation of the effectiveness of xylazine for inducing emesis in cats: 48 cats (2011-2015). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. novembre 2017. Vol. 27, n° 6, pp. 658-661. DOI 10.1111/vec.12641.

TREMBLAY, R., 2016. *La gestion du patient intoxiqué* [en ligne]. 30 mars 2016. Focus DMV. Disponible à l'adresse :

https://www.centredmv.com/wp-content/uploads/2016/03/focus_rtremblay.pdf

VANDAËLE, E., 2019. Clevor (Orion), collyre vomitif pour chien a base de ropinirole. *LeFil.vet* [en ligne]. 15 janvier 2019. [Consulté le 11 avril 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.lefil.vet/index.php?art=1089&init=1

WALTON, K.L. et OTTO, C.M., 2018. Retrospective evaluation of feline rodenticide exposure and gastrointestinal decontamination: 146 cases (2000–2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2018. Vol. 28, n° 5, pp. 457-463. DOI 10.1111/vec.12748.

WATANABE, Y., NAKAMURA, Y., CAO, X., OHARA, H., YAMAKASI, Y., MURAYAMA, N., SUGIYAMA, Y., IZUMI-NAKASEKO, H., ANDO, Kentaro, YAMAKASI, H. et SUGIYAMA, A., 2015. Intravenous administration of apomorphine does not induce long QT syndrome: experimental evidence from in vivo canine models. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. juin 2015. Vol. 116, n° 6, pp. 468-475. DOI 10.1111/bcpt.12343.

WATSON, A.K. et INDRAWIRAWAN, Y.H., 2019. Side effects of powdered sodium carbonate (washing or 'Lectric' soda) used as an oral emetic agent in five dogs. *Australian Veterinary Journal*. 2019. Vol. 97, n° 5, pp. 157-161. DOI 10.1111/avj.12798.

WATT, B.E., PROUDFOOT, A.T. et VALE, J.A., 2004. Hydrogen peroxide poisoning. *Toxicological Reviews*. 2004. Vol. 23, n° 1, pp. 51-57. DOI 10.2165/00139709-200423010-00006.

WILLEY, J.L., JULIUS, T.M., CLAYPOOL, SP.A. et CLARE, M.C., 2016. Evaluation and comparison of xylazine hydrochloride and dexmedetomidine hydrochloride for the induction of emesis in cats: 47 cases (2007–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 avril 2016. Vol. 248, n° 8, pp. 923-928. DOI 10.2460/javma.248.8.923.

WOOLDRIDGE, L.M. et KANGAS, B.D., 2019. An assay of drug-induced emesis in the squirrel monkey (Saimiri sciureus). *Journal of Medical Primatology*. 10 avril 2019. pp. jmp.12411. DOI 10.1111/jmp.12411.

YAM, E, HOSGOOD, G et SMART, L, 2016. Comparison of the use of sodium carbonate (washing soda crystals) and apomorphine for inducing emesis in dogs. *Australian Veterinary Journal*. décembre 2016. Vol. 94, n° 12, pp. 474-477. DOI 10.1111/avj.12530.

ZERSEN, K.M., PETERSON, N. et BERGMANN, P.J., 2020. Retrospective evaluation of the induction of emesis with apomorphine as treatment for gastric foreign bodies in dogs (2010-2014): 61 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* mars 2020. Vol. 30, n° 2, pp. 209-212. DOI 10.1111/vec.12942.

ANNEXES

Annexe 1 – Récapitulatif des principaux inducteurs de vomissements chez le chien et le chat (molécules, nom déposés, posologies, voies d'administration, mode d'action, efficacité, délai d'action, effets secondaires, antagonistes)

₹	0,2 mg/kg	Butorphanol	comportementaux			récepteurs μ-opioïdes		Q	DILAUDID, SOSEGAN (tous à 2 mg/ml.)	(Chien)	
₹	0,02 mg/kg	Naloxone	Nausée, hyperthermie transitoire, ataxie, hyperesthésie, dyphorie, changements	5 B in	75%	Agoniste pur des	SC	0.1 mg/kg	Hors AMM (médicaments humains non commercialisés en France):	Chat,	Hydromorphone
~	0,2 mg/kg	Dompéridone	tachycardie		de l'administration)	de la CTZ		(ex : 3 gouttes pour un chien de 10 à 20 kg)	97		
SC	0,5 mg/kg	Metoclopramide	Hypérhémie oculaire, léthargie,	12 min	95% (97% en cas	Agoniste des récepteurs donamineraiques D2	oculaire	3,75 mg/m², soit 1 à 8 gouttes en	CLEVOR (30 mg/ml)	Chien	Roninirole
	Aucun		Vomissements incoercibles, diarrhée, nausée, ulcères buccaux, laryngés et gastriques, œdème et érosions linguales, laryngospasme, hypoxémie, hémochésie et dyspnée	quelques secondes	81%	Irritation oesophagienne et gastrique a priori (mécanisme mal connu)	PO	1 cm³/20 kg, soit environ 130 mg/kg	,	Chien	Carbonate de sodium
	Aucun		Nausée, effet antihémorragique, convulsion tonico-cionique (1 cas)	2 min	84,7% (jusque 94,2% en cas de renouvellement de l'administration)	Rôle probable des récepteurs aux tachykinines NK1 (mécanisme inconnu)	₹	50 mg/kg	Hors AMM (médicaments humains): ACIDE TRANEXAMIQUE Accord / Aguettant / Arrow / Mylan / Stragen , EXACYL (tous à 0,5 g/5 mt)	Chien	Acide tranexamique
	Aucun		Ulcères gastriques et gastrite hémorragique (surtout chez le chat)	10 min	90%	Irritation gastrique (pas d'effet sur le système nerveux central)	PO	1,5 à 2,0 mL/kg, sans dépasser 50 mL par chien et 10 mL par chat	Hors AMM : eau oxygénée officinale à 3%	Chien, (Chat)	Eau oxygénée à 3%
V	0,1 mg/kg	Yohimbine	hypotension rebond.	5 min	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	sélectif que la xylazine)	₹	3,5 µg/kg	DEXMOPET (0,5 mg/mt.), SEDADEX (0,1 ou 0,5 mg/mt.)	Ciac	Pour la médétomidine, doubler les doses (14µg/kg IM, 7µg/kg IV)
IM ou IV lente	25-50 μg/kg	Atipamézole	Sédation, bradycardie, hypertension et	10-12 min	81%	Agoniste des récepteurs	Z	7 μg/kg	Hors AMM: ASTHENODEX (0,5 mg/mL), CEPEDEX (0,1 ou 0,5 mg/mL), DEXIONITOR (0,1 ou 0,5 mg/mL)	Chat	Dexmédetomidine
N	0,1 mg/kg	Yohimbine	respiratoire, hypotension, nausée, mise bas prématurée		‡	α ₂ -adrénergiques	Ĭ.	0,14	XYLASOL (toutes à 20 mg/ml.)	(Chien)	Aylazille
IM ou IV lente	25-50 μg/kg	Atipamézole	Sédation, bradycardie, dépression du système nerveux central et du système	л 3	44%	Agoniste des récepteurs	Ī	0 AA ma/ka	Hors AMM : BELAZIN, NERFASIN,	Chat,	Yulazina
SC	0,5 mg/kg	Metoclopramide		i i			Occident	2 mg par chien de moins de 25 kg			
sc	1 mg/kg	Maropitant	/!\ aux chiens possédant une mutation du gène MDR-1	10 85				0,25 mg/kg ou unidoses de	APOVOMIN (3 mg/mL)		
sements	Pour bloquer les vomissements	Pour bloc	hypersalivation, nausee persistante, dépression du SNC, irritation oculaire (pour la voie intra-oculaire).	1 min	97%	Agoniste des recepteurs dopaminergiques D2 de la CTZ	<	0,03 mg/kg	Hors AMM :	Chien	Apomorphine
₹	0,02 mg/kg	Naloxone	Sédation, léthargie, vomissements prolongés,	5 min			Z	0,04 mg/kg			
IC et respiratoire	effets sur le SN	Pour bloquer les effets sur le SNC et respiratoire		2-15 min			SC	0,05 à 0,1 mg/kg	EMEDOG (1 mg/mL), APOVOMIN (3 mg/mL)		
olécules ilisables	Antagonistes et molécules antiémétiques utilisables	Antagon antiémé	Effets secondaires	Délai d'action	Efficacité	Mode d'action	Voie d'administration	Posologie	Nom déposé des formes utilisables	Espèces	

Annexe 2 – Fiche de recueil d'informations mise en place au SIAMU dans le cadre de l'étude prospective menée entre septembre 2019 et avril 2021, visant à étudier l'efficacité et les effets secondaires de l'apomorphine comme inducteur de vomissements chez le chien.

Personne à contacter : **Jeanne de Chassey** Année 2019-2021

Fiche de recueil d'informations

THESE : L'efficacité et les effets secondaires de l'induction des vomissements chez le chien et le chat

Poids du	iour :	kσ
roius uu	Jour	NE.

EMPLACEMENT POUR L'ETIQUETTE DE SIGNALEMENT DE L'ANIMAL :

(espèce, race, âge, sexe)

			Examen clir	nique			
Paramè	tres:		Avant induct	tion		Après in	duction
FC				bpm			bpm
Auscultation	card	iaque					
FR				mpm			mpm
Auscultation	pulm	onaire	*6				
T°			°C		°C		
Couleur des r	nuqu	euses					
TRO	0						
Déshydrata	ation	(%)					
		Information	nations concernant le toxique/l'objet ingéré				
No	m/Ty	/pe	Heure d'ingestion	Quantité ingérée Ingestio			Ingestion
☐ Corps étrange☐ Toxique :			h		Pro		Peu probable Probable Certaine
		1	Détails des vomi				
Molécule(s) utilise	ée(s)	Dose administrée	Voie d'administration	Nombre d'administrations	Nombre Delai entre exposition et administrations		Délai entre administration et vomissement
□ Apomorphine □ Xylazine □ Dexmétédomi □ Eau oxygénée □ Autre :	idine		□ PO □ IM □ IV □ SC		min		min
Nombre de vomissements	Mo	olécule réversée ?	Durée des vomissements observés suite à l'induction	Effets indésirables observés ?	désirables Si oui, la qua		Estimation de la quantité du toxique vomie
		Oui avec :	min	□ Oui □ Non			ou □ 0% / □ 25% □ 50% □ 75% □ 100%

EFFICACITE ET EFFETS SECONDAIRES DE L'INDUCTION DE VOMISSEMENTS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Auteur

de BURETEL de CHASSEY Jeanne

Résumé

Ce travail comprend une étude bibliographique et une étude statistique, à la fois rétrospective et prospective.

- L'étude bibliographique résume les connaissances actuelles concernant les indications de l'induction de vomissements, ainsi que les principales molécules émétiques disponibles, leur efficacité et les effets secondaires liés à leur utilisation chez le chien et le chat.
- L'étude statistique étudie l'efficacité et les effets secondaires de l'apomorphine chez le chien et de différents vomitifs chez le chat, ainsi que certains facteurs influençant le succès ou l'échec de l'induction des vomissements. Les résultats sont comparés aux données publiées dans la littérature.

L'étude rétrospective a permis de recenser 245 inductions de vomissements, dont 228 concernent des chiens et 17 concernent des chats présentés au SIAMU entre janvier 2002 et avril 2021. Chez les chiens, l'apomorphine semble fiable et efficace pour induire des vomissements : seuls 4% d'effets secondaires ont été observés, avec une efficacité globale de 91%. Chez les chats, les vomitifs utilisés sont nombreux. 15% des inductions mentionnent l'apparition d'effets secondaires. Seules la dexmédétomidine et la xylazine ont permis l'induction de vomissements, avec des efficacités respectives de 100% et 50%.

L'étude prospective menée sur 40 chiens présentés au SIAMU entre septembre 2019 et avril 2021 a permis de recenser 41 inductions de vomissements et d'estimer l'efficacité de l'apomorphine à 95%. 15% des cas ont présenté des effets secondaires immédiats après induction de vomissements.

Mots-clés

Vomissements, apomorphine, intoxication

Jury

Président du jury : Pr ALLAOUCHICHE Bernard

Directeur de thèse : Dr POUZOT-NEVORET Céline

Assesseur : Dr BERNY Philippe