

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 091

**INTÉRÊT DE LA MIRTAZAPINE DANS LE CONTRÔLE
DE L'APPÉTIT CHEZ LE CHAT ATTEINT
D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 3 novembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

COURTADE Laure

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 091

**INTÉRÊT DE LA MIRTAZAPINE DANS LE CONTRÔLE
DE L'APPÉTIT CHEZ LE CHAT ATTEINT
D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 3 novembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

COURTADE Laure

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

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

Remerciements dédiés aux membres du jury

À Madame la Présidente du jury, le Professeur Claire HAEGELEN

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury lors de ma soutenance de thèse.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ

Service de Médecine Interne (Animaux de Compagnie et Équidés) à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de superviser et de corriger ce travail. Je vous exprime toute ma reconnaissance pour votre intérêt, vos encouragements, votre gentillesse, votre patience et votre disponibilité qui ont marqué ma formation.

À Monsieur le Professeur Philippe BERNY

Service de pharmacologie et toxicologie à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon

Je vous remercie d'avoir accepté ce rôle de second assesseur dans l'encadrement de ma thèse.

Table des matières

Liste des annexes.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
INTRODUCTION.....	21
I. PHYSIOLOGIE ET REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE CHEZ LE CHAT DOMESTIQUE.....	23
1. Comportements alimentaires inné et acquis du chat.....	23
a) Développement du comportement alimentaire normal du chat jusqu'au sevrage.....	23
i) Alimentation in-utero.....	23
ii) Alimentation lactée en pré-sevrage.....	23
iii) Sevrage : passage à la nutrition solide.....	24
iv) Le chat sevré : un carnivore opportuniste.....	25
b) Rôle de la prédation dans l'apprentissage des comportements alimentaires.....	26
i) Ontogénèse du comportement de prédation et notion de territoire.....	26
ii) Séquence comportementale de la chasse.....	27
iii) Absence de lien entre prédation et faim ressentie.....	28
c) Spécificités du chat domestique en termes de comportement et de besoins.....	29
i) Grignotage.....	29
ii) Néophobie et néophilie.....	29
iii) Aversion, exemple du chat hospitalisé.....	30
iv) Impact de la vie en intérieur et des interactions inter et intraspécifiques.....	31
2. Le chat adulte, un carnivore strict.....	34
a) Anatomie de l'appareil digestif et de ses annexes principales.....	34
i) Cavité buccale et œsophage du chat.....	34
ii) Estomac du chat.....	37
iii) Les intestins du chat.....	38
iv) Foie et vésicule biliaire du chat.....	40
v) Pancréas du chat.....	40
b) Les métabolismes du chat.....	41
i) Métabolisme azoté et acides aminés indispensables.....	41
ii) Métabolisme lipidique et acides gras essentiels.....	42
iii) Métabolisme glucidique.....	44
iv) Métabolisme vitaminique.....	44
c) Nutrition du chat adulte et influence des choix diététiques des propriétaires.....	48

i) Préférences alimentaires et variabilité d'appétence des aliments	48
ii) Alimentation industrielle ou ménagère : avantages et inconvénients	51
iii) Nouvelles modes alimentaires	52
3. Mécanismes de régulation et de contrôle internes de l'appétit	54
a) Définitions et généralités au sujet du comportement alimentaire du chat.....	54
i) Phases de la prise alimentaire.....	54
ii) Différencier faim, appétit, satiété et rassasiement.....	55
iii) Besoins physiologiques du chat adulte	56
b) Structures centrales régulatrices à l'origine de l'alternance de faim et de satiété	58
i) L'hypothalamus : centre de la faim et de la satiété ?	58
ii) Rôles du noyau arqué et du noyau paraventriculaire	60
iii) Voies neurochimiques mises en œuvre dans le contrôle de la prise alimentaire : neurones orexigènes, anorexigènes et glucosensibles	61
iv) Rôle des monoamines et du système dit « de récompense ».....	64
c) La cascade de la satiété et ses voies de signalisation d'informations périphériques.....	66
i) La régulation à court-terme repose sur les signaux sensoriels	66
ii) La régulation à moyen-terme et ses deux composantes : mécanique et chimique	68
iii) Les signaux endocrines de la régulation à long terme : rôles et mécanismes d'action de la leptine, de l'insuline et de la ghréline	69
II. LA DIMINUTION DE LA PRISE ALIMENTAIRE : UN TROUBLE RAPPORTÉ CHEZ LE CHAT ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE.....	73
1. Un trouble fréquent et peu spécifique.....	73
a) Définitions des différents troubles de l'appétit et généralités	74
i) Baisse d'appétit et/ou d'ingestion	74
ii) Augmentation d'appétit et/ou d'ingestion	76
b) Les causes et mécanismes de perturbation de régulation de l'appétit	76
i) Causes comportementales	76
ii) Causes médicamenteuses	78
iii) Affections de la sphère oro-pharyngée et/ou anosmie	79
iv) Affections systémiques, inflammation et douleur	81
c) Démarche diagnostique face à une diminution de la prise alimentaire ou une perte de poids.....	85
i) Prise de commémoratifs et d'anamnèse	85
ii) Examen clinique du chat anorexique	85
iii) Examens complémentaires d'intérêt	86
2. Les troubles digestifs rencontrés lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat	87
a) Présentation générale de l'insuffisance rénale chronique du chat.....	87
i) Définition et étiologie des différentes néphropathies.....	87

ii) Pathogénie et présentation clinique des néphropathies	89
iii) Démarche diagnostique.....	95
iv) Classification IRIS et pronostic.....	99
b) Mécanismes de dysfonctionnement rénal à l'origine de troubles digestifs tels que l'anorexie et la perte de poids.....	101
i) Défaut d'excrétion des déchets azotés lors de syndrome urémique.....	101
ii) Acidose métabolique : une complication de l'insuffisance rénale chronique de stade IRIS 3 et 4.....	103
iii) Anémie en stade terminal	103
c) Prises en charge spécifique et non spécifiques des néphropathies.....	104
i) Prise en charge spécifique : usages et limites	104
ii) Prise en charge d'urgence	106
iii) Traitements non spécifiques à long terme.....	110
3. La prise en charge de la baisse d'appétit et de poids : un axe thérapeutique palliatif majeur de l'insuffisance rénale chronique	113
a) Thérapeutique diététique du chat en crise urémique	113
i) Bonnes pratiques de réalimentation : choix de l'aliment, fréquence et taille des repas	113
ii) Usage et limites de la réalimentation manuelle ou à la seringue	113
iii) Pose de sonde d'alimentation	114
b) Les mesures diététiques : base de la prise en charge en phase d'état.....	119
i) Diététique du chat en phase d'état.....	119
ii) Facteur pronostique négatif de la baisse d'appétit et de poids.....	121
c) Importance de la qualité de vie perçue par le propriétaire	122
i) Symptômes digestifs de l'insuffisance rénale chronique et dégradation de la qualité de vie	122
ii) Le maintien de la qualité de vie : accompagner le propriétaire.....	123
III. LA MIRTAZAPINE : UNE INDICATION THERAPEUTIQUE RÉCENTE DANS LA STIMULATION ALIMENTAIRE DU CHAT ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE	125
1. La mirtazapine, un antidépresseur tétracyclique utilisé en médecine humaine	125
a) Présentation et mécanismes d'action	126
i) Découverte, formule et classification parmi les antidépresseurs.....	126
ii) Un antagoniste des récepteurs activés par la sérotonine et α_2 présynaptiques de la noradrénaline	127
b) Pharmacocinétique et interactions pharmacodynamiques.....	130
i) Absorption et distribution	130
ii) Métabolisme et élimination	130
iii) Interactions médicamenteuses	132

c) Panorama de ses indications dans les maladies chroniques humaines et effets secondaires recensés chez l'Homme.....	132
i) La dépression, seule indication thérapeutique de la mirtazapine ?	132
ii) Risques liés au surdosage	134
iii) Effets secondaires.....	135
2. De l'homme à l'animal : extrapolation des effets bénéfiques de la mirtazapine chez l'animal souffrant de maladie chronique.....	136
a) Effet orexigène de la mirtazapine chez l'espèce féline : une nouveauté à l'origine d'études depuis 2006	136
i) Options thérapeutiques jusqu'alors limitées pour la stimulation de l'appétit chez l'espèce féline	136
ii) Effet orexigène, d'origine multifactoriel, incluant une inhibition des récepteurs sérotoninergiques et récepteurs de l'histamine	139
b) Autres effets bénéfiques croisés de la mirtazapine	140
i) Effet anti-nauséux et antiémétique	140
ii) Effet antidouleur	140
c) Emploi de la mirtazapine par voie orale : une utilisation hors AMM décrite en médecine vétérinaire	142
i) Posologie et adaptation de la forme humaine	142
ii) Pharmacocinétique et pharmacodynamie	142
iii) Avantages et inconvénients de cette galénique chez le chat : perspectives d'évolution ..	146
3. La mirtazapine par voie transdermique et ses intérêts pour la reprise alimentaire du chat insuffisant rénal chronique	149
a) Pharmacodynamie et pharmacocinétique	149
i) Chez le chat jeune et sain.....	149
ii) Chez le chat en perte de poids	151
iii) Chez le chat insuffisant rénal chronique	152
b) Présentation et utilisation chez le chat.....	152
i) Présentation	152
ii) Méthode d'administration et posologie	153
iii) Précautions d'emploi.....	154
c) Contre-indications, effets secondaires et limites	155
i) Contre-indications et cas particuliers.....	155
ii) Innocuité.....	155
iii) Limites et perspectives d'évolution chez le chat insuffisant rénal chronique	157
Conclusion	159
Annexes	177

LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Exemple de grille d'évaluation de la note d'état corporel du chat (Source : purina.fr d'après (Laflamme 1997)).....</i>	<i>177</i>
<i>Annexe 2 : Tableau comparatif de différents aliments vétérinaires secs formulés pour chat insuffisant rénal chronique (Source : Courtade Laure).....</i>	<i>178</i>
<i>Annexe 3 : Tableau comparatif de différents aliments vétérinaires humides formulés pour chat insuffisant rénal chronique (Source : Courtade Laure).....</i>	<i>179</i>
<i>Annexe 4 : Brochure à destination des vétérinaires présentant le Mirataz® (Source : dechra.fr).....</i>	<i>180</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les préférences alimentaires du chat se mettent en place dès la lactation (Source : purina.fr)	24
Figure 2: Le comportement de chasse est inné chez le chat domestique (Source : zooplus.fr)	26
Figure 3 : Exemple de cage d'hospitalisation délimitant un espace litière, un espace alimentation et eau et une plateforme en hauteur (Source : Courtade Laure)	31
Figure 4: Distances minimales entre les aires de vie du chat (Source : Pibot et al., 2008).....	32
Figure 5 : La dentition du chat domestique (d'après (Case et al. 2011)).....	35
Figure 6 : Localisation des récepteurs du goût sur la langue du chat (a) et les récepteurs gustatifs du chat (b) (Source : Pibot et al., 2008).....	36
Figure 7 : Anatomie de l'estomac du chat en vue caudale et conformation interne (Source : Sawaya Serge).....	38
Figure 8 : Formule chimique de l'arginine	42
Figure 9 : Formule chimique de la taurine.....	42
Figure 10 : Structure des acides gras essentiels chez le chat, de haut en bas : structure commune aux $\omega 6$, acide linoléique, acide γ -linoléique, acide arachidonique, structure commune aux $\omega 3$, acide α -linoléique, acide docosahexaénoïque (Source : Rivers 1982)	43
Figure 11 : Formule chimique du rétinol.....	45
Figure 12 : Lésions observées post-mortem chez un chat atteint d'hypervitaminose A ; fibrose du foie qui est gros et jaune, de surface irrégulière (a) ; déformations osseuses extensives à diffuses en région cervicale et fracture entre C1 et C2 (b) (Source : Guerra 2014).....	45
Figure 13 : Formule chimique de la thiamine	46
Figure 14 : Ventroflexion et mydriase chez un chat atteint de carence en thiamine (Source: Loew et al. 1970)	46
Figure 15 : Formule chimique de la niacine	47
Figure 16 : Formule chimique du cholécalférol.....	47
Figure 17 : Quelques particularités du chat justifiant son statut de carnivore strict (Source : Courtade Laure)	48
Figure 18 : Le chat utilise l'organe voméro-nasal, sa langue et son nez pour effectuer ou non un choix d'ingestion (Source : Pikel 2020).....	49
Figure 19 : L'olfaction est le déterminant principal de l'ingestion chez le chat (Source : Pibot et al., 2008).....	54
Figure 20 : Les différents modes de préhension des aliments chez le chat (Source : Pibot et al., 2008).....	55
Figure 21 : Schéma des structures centrales régulatrices de la prise alimentaire (Source : osmosis.org 2022).....	60
Figure 22: Réseau neuronal du noyau arqué (d'après Luquet 2008)	63
Figure 25 : Schéma des termes à utiliser pour décrire l'appétit du chat en fonction de son niveau d'ingestion (d'après Johnson, Freeman 2017)	75
Figure 26 : Exemple de cage garnie d'un carton servant de cachette pour le chat, en vue de limiter le stress dû à l'hospitalisation (Source : Gajanayake 2014) .	78

Figure 27 : Cavité buccale d'un chat atteint de maladie parodontale, avec absence de la canine droite supérieure et de deux prémolaires, accumulation de tartre et récession de la gencive au niveau de la 4 ^{ème} prémolaire (Source : Palmeira et al., 2022)	80
Figure 28 : Cavités orales de chats atteints de gingivo-stomatite chronique (Source : Rolim et al., 2017)	81
Figure 29 : Mécanisme de l'anorexie fébrile à la suite d'une infection (Source : Thiebaut Jean-Jacques)	82
Figure 30 : Circuits neuronaux liant nociception et appétit (Source : Zhang, Krashes 2023)	84
Figure 31 : Diagnostic différentiel de l'anorexie du chat (d'après Philippon, 2005)	87
Figure 32: (a) Ventroflexion chez un chat Shortair mâle castré de 18 ans atteint d'insuffisance rénale chronique. La concentration sérique en potassium est dosée à 1.8mEq/L. (Source : Bartges 2012) (b) Cachexie, faiblesse et ventroflexion chez un chat atteint d'insuffisance rénale chronique avec hypokaliémie (Source : Caney 2016)	93
Figure 33 : Chat présenté pour une cécité d'apparition brutale qui est secondaire à une hypertension associée à une insuffisance rénale chronique (Source : Barber 2003)	94
Figure 34 : Complications, sans répercussion digestive directe, d'une insuffisance rénale chronique (d'après Bonnet 2020).....	94
Figure 35 : Le prélèvement sanguin pour analyses complémentaires doit faire partie de la consultation du chat gériatrique ou en cas de suspicion d'IRC et est ici réalisé avec une contention minimale limitant le stress du chat (Source : Quimby Jessica)	97
Figure 36 : Des reins de petite taille et une disparition de la jonction corticomédullaire sont deux anomalies échographiques fréquemment rencontrées lors d'IRC (Source : Quimby 2019).....	98
Figure 37 : Classification IRIS basée sur la concentration sérique en créatinine mesurée deux fois sur patient stable (d'après Sparkes et al. 2016)	99
Figure 38 : (a) Estomac de chat, gastrite urémique avec ulcères de taille variable dans la muqueuse (0,5 – 2cm de diamètre) ; (b) Glossite et stomatite urémiques, lésions ulcératives sur la langue et la lèvre supérieure (Source : Ambrosio et al., 2020).....	102
Figure 39 : Complications de l'insuffisance rénale chronique chez le chat (Source : Bonnet Jeanne-Marie).....	104
Figure 40 : La perfusion sous-cutanée de solutés est envisageable chez le patient non hospitalisé et peut même être effectuée à la maison par le propriétaire (Source : Caney, 2016).....	111
Figure 41 : La sonde naso-œsophagienne est un tube souple de petit diamètre inséré par le nez jusqu'à l'estomac (Source : Dodd Lindsey)	115
Figure 42 : Le bon positionnement de la sonde est vérifié par radiographie (Source : Chan Daniel)	116
Figure 43 : Méthode illustrée de pose d'une sonde d'œsophagostomie sur un chat préalablement anesthésié et intubé (Source : Vet'Side.fr)	117
Figure 44 : La sonde de gastrotomie est utilisable par le propriétaire à son domicile pendant plusieurs semaines, en étant protégée dans un jersey et maintenue propre (Source : Gajanayake Isuru)	118

Figure 45 : Fiche informative à l'attention du propriétaire de chat insuffisant rénal chronique (Source : Garnodier, 2020)	124
Figure 46 : Formules chimiques de la pipérazine, de l'azépine et de la mirtazapine	126
Figure 47 : L'antagonisme α_2 de la mirtazapine augmente la libération de sérotonine et norépinéphrine dans le cortex (Source: Stahl 2021)	128
Figure 48 : L'action principale de la mirtazapine est un antagonisme α_2 mais elle possède aussi une affinité pour les récepteurs à la sérotonine 5-HT ₂ et 5-HT ₃ ainsi que les récepteurs H ₁ à l'histamine. (Source : dechra.fr)	129
Figure 49 : La mirtazapine (MRZ) et ses deux principaux métabolites, la 8-hydroxymirtazapine (8-OH) et la N-desméthylmirtazapine (DMR) (Source : Giorgi 2012)	131
Figure 50 : Réponses dose-dépendantes de l'effet antidouleur de la mirtazapine, évalué à l'aide des réactions à un plateau chauffant. Les souris (n=20) ont reçu des doses de mirtazapine variables par injection intrapéritonéale (Source : Schreiber et al. 2002)	141
Figure 51 : Evolution de la concentration sérique en mirtazapine au cours du temps en heures chez le chat, après une administration orale unique (Source : Quimby et al. 2010).....	143
Figure 52 : Courbes représentant la concentration plasmatique moyenne en mirtazapine en fonction du temps (heures) chez six chats gériatriques sains (bleu) et six chats gériatriques atteints d'IRC (noir) (Source : Williams 2020 d'après Quimby, Gustafson, Lunn 2011)	145
Figure 53 : Courbes représentant la concentration plasmatique moyenne en mirtazapine en fonction du temps (heures) chez onze chats sains (bleu) et dix chats avec affection hépatique (noir) (Source : Williams 2020 d'après Fitzpatrick et al. 2018)	146
Figure 54 : Dosages moyens (mg/kg) et intervalles de dosage (mg/kg) de mirtazapine associés à des effets secondaires, en comparaison de la dose de 1,88mg pour un chat pesant de 2,5 à 6kg (Source : Ferguson et al. 2016).....	148
Figure 55 : Courbes représentant la concentration sérique en mirtazapine au cours du temps (heures) après une administration orale (a) et une administration transdermique (b) à la dose de 0,5mg/kg (Source : Buhles et al. 2018).....	151
Figure 56 : Le Mirataz® est à ce jour l'unique traitement transdermique favorisant la prise de poids ayant une AMM européenne chez le chat (Source : ladepecheveterinaire.com)	153
Figure 57 : Mode d'administration de la mirtazapine tel qu'il est illustré dans la brochure Dechra à destination des utilisateurs (Source : dechra.fr)	154

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I : Tableau comparatif des différentes méthodes d'alimentation du chat domestique (Source : Courtade Laure)</u>	33
<u>Tableau II : Formule dentaire déciduale et permanente du chat domestique, par hémi-mâchoire (Source : Courtade Laure)</u>	34
<u>Tableau III : Molécules impliquées dans l'homéostasie énergétique (Source : Courtade Laure)</u>	64
<u>Tableau IV : Effets métaboliques de la ghréline (d'après Ghrelin : Update 2003)</u>	72
<u>Tableau V : Exemples de molécules utilisées chez le chat pouvant causer des nausées et/ou de l'anorexie (Source : Courtade Laure)</u>	79
<u>Tableau VI : Les néphropathies chroniques du chat (d'après Sparkes et al., 2016 et Maurey-Guenec et al., 2008)</u>	89
<u>Tableau VII : Médianes de survie (en jours) de chats atteints d'IRC à différents stades IRIS, issues de cinq études classées de la plus ancienne (2006) à la plus récente (2019) (d'après Sparkes et al. 2016)</u>	101
<u>Tableau VIII : Dosages des inhibiteurs du SRAA indiqués dans la gestion de la protéinurie du chat insuffisant rénal chronique (d'après Sparkes et al 2016)</u>	106
<u>Tableau IX : Signes physiques des différents niveaux de déshydratation (d'après Cannon, 2016)</u>	107
<u>Tableau X : Calculs des pertes en fluides pour la mise en place d'une perfusion intraveineuse de solutés en débit de maintenance (d'après Langston 2017)</u>	108
<u>Tableau XI : Échelle de supplémentation en potassium selon le niveau d'hypokaliémie initial du patient (d'après Langston 2017)</u>	109
<u>Tableau XII : Posologies de molécules antiémétiques et antiacides pour la prise en charge des nausées et vomissements du chat IRC (d'après Sparkes et al., 2016)</u>	110
<u>Tableau XIII : Comparatif des trois principaux types de sondes d'alimentation du chat (d'après Gajanayake 2014)</u>	118
<u>Tableau XIV : Exemples de conseils pour la médication du chat insuffisant rénal chronique (d'après Caney 2016)</u>	125
<u>Tableau XV : Affinité de la mirtazapine pour les récepteurs de différents neurotransmetteurs (Source : Anttila, Leinonen, 2001)</u>	127
<u>Tableau XVI : Pourcentage de patients présentant un effet indésirable : mirtazapine (n=359) versus placebo (n=328) (Source : Fawcett et Barkin, 1998)</u> ..	135
<u>Tableau XVII : Molécules orexigènes utilisées chez le chat avant les premières études sur la mirtazapine (Source : Agnew, Korman 2014)</u>	138
<u>Tableau XVIII : Paramètres statistiques et pharmacocinétiques après administration orale de 1,88mg de mirtazapine chez des chats gériatriques sains contrôle « Healthy Geriatric » (n=6) et des chats gériatriques insuffisants rénaux chroniques « Chronic Kidney Disease » (n=6) (Source : Quimby, Gustafson, Lunn 2011)</u>	144
<u>Tableau XIX : Incidence des effets secondaires survenant chez plus de 5% des chats d'un des deux groupes étudiés (placebo ou mirtazapine) (d'après Poole et al. 2019)</u>	156

LISTE DES ABRÉVIATIONS

7DHC : 7-déshydrocholestérol
ACC : cortex cingulaire antérieur
ACMS : α -amino- β -carboxymuconique- ε -semialdéhyde
ACTH : adrénocorticotrophine
ADH : vasopressine
AGE : acide gras essentiel
AgRP : agouti-like related peptide
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT : alanine amino-transférases
AMM : autorisation de mise sur le marché
AUC : area under the curve = aire sous la courbe
BARF : biologically appropriate raw food
BE : besoin énergétique
BEE : besoins énergétiques à l'entretien
BID = q12h : deux fois par jour
CART : système cocaïne-amphétamine
CKK : cholécystokinine
C_{max} : concentration plasmatique maximum
CMV : complément minéralo-vitaminé
CRH : corticotropin releasing hormone
DFG : débit de filtration glomérulaire
DHA : acide docohexaénoïque
DU : densité urinaire
EPA : acide eicosapentaénoïque
EPO : érythropoïétine
FCV : calicivirus félin
FeLV : virus de la leucémie féline
FDA : Food and Drug Administration
FGF-23 : fibroblast growth factor-23
FHV-1 : herpesvirus félin 1
FIV : virus de l'immunodéficience féline
FOI : fièvre d'origine indéterminée
GABA : acide γ -aminobutyrique
G6P : glucose-6-phosphate
GH : hormone de croissance
GLP-1 : glucagon-like peptide
IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM : intramusculaire
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRC : insuffisance rénale chronique
IRIS : International Renal Interest Society
ISFM : International Society of Feline Medicine
IV : intraveineux
LH : hypothalamus latéral
LPS : lipopolysaccharides
MCH : hormone de mélanocortine
NA : noyau arqué
NDM : noyau dorso-médian
NEC : note d'état corporel
NFS : numération formule sanguine
NPY : neuropeptide Y
NVL : noyau ventro-latéral
NVM : noyau ventro-médian
PAL : phosphatases alcalines
PIF : péritonite infectieuse féline
PO : prise orale = per os
POMC : composés peptidiques à précurseur propriomélanocortine
PTH : parathormone
PUPD : polyurie-polydipsie

PVN : noyau paraventriculaire
PYY : peptide YY 3-36
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RPCU : rapport protéines/créatinine urinaires
SC : sous-cutané
SDMA : diméthylarginine symétrique
SID = q24h : une fois par jour
SNC : système nerveux central
SRAA : système rénine – angiotensine – aldostérone
T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximum
TPP : thiamine pyrophosphate
TS : toxicité sérotoninergique
UV : ultra-violets

INTRODUCTION

Chez le chat domestique, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est fréquente et associée à une morbidité et mortalité élevées. Elle est souvent diagnostiquée tardivement et pourtant, l'International Renal Interest Society (IRIS), qui vise à soutenir les vétérinaires praticiens dans la gestion globale de ces maladies, mentionne l'importance de les détecter précocement. La baisse d'appétit est l'un des symptômes les plus précoces et constitue un signe d'appel à ne pas négliger. Sa prise en charge est tout aussi essentielle. Chez l'Homme, il est en effet reconnu que la perte de poids consécutive à la baisse d'appétit est de mauvais pronostic et majore le risque de certaines thérapies utilisées en stade avancé de l'IRC, comme la dialyse par exemple (Ku et al. 2018). Chez le chat, la stimulation ou reprise alimentaire peuvent être perçues comme une difficulté en raison de son comportement alimentaire naturel, des idiosyncrasies expliquées par son statut de carnivore strict ainsi que l'impact du stress. De plus, peu d'options médicamenteuses à action orexigène et adaptées à l'insuffisance rénale chronique sont à la disposition du vétérinaire praticien. La mirtazapine, un antidépresseur tétracyclique chez l'Homme, est l'une de ces options orexigènes. Cette molécule est historiquement utilisée chez le chat par voie orale à l'aide de médicaments humains, sans qu'aucune étude pharmacologique ne soit réalisée sur l'espèce féline. Puis, en 2019, une pommade de mirtazapine permettant une application transdermique devient disponible sur le marché vétérinaire pour stimuler l'appétit des chats atteints de maladies chroniques. Son utilisation chez le chat insuffisant rénal chronique se répand parmi les vétérinaires et les propriétaires.

Cette thèse bibliographique a pour objectif d'étudier l'intérêt de la mirtazapine, en médecine vétérinaire, pour la gestion de la baisse d'appétit du chat insuffisant rénal chronique. Pour cela, une première partie sera consacrée à la compréhension des mécanismes physiologiques régulateurs de l'appétit chez le chat. Seront mis en avant les idiosyncrasies diverses de cette espèce domestique au statut de carnivore strict. Puis, une seconde partie s'intéressera à la baisse d'appétit rapportée chez le chat insuffisant rénal chronique. Les voies de perturbation de la régulation de l'appétit y seront présentées ainsi que les enjeux de prise en charge des signes digestifs présents dans cette affection. Enfin, une dernière partie consistera en une étude de l'effet orexigène de la mirtazapine chez le chat. Une approche historique sera envisagée, depuis l'utilisation de cette molécule comme antidépresseur chez l'Homme jusqu'à la naissance d'une formulation transdermique vétérinaire pour les chats atteints d'affections chroniques. Nous y étudierons les enjeux spécifiques de son utilisation en cas d'insuffisance rénale chronique du chat.

I. **PHYSIOLOGIE ET REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE CHEZ LE CHAT DOMESTIQUE**

1. Comportements alimentaires inné et acquis du chat

Le comportement alimentaire se définit comme l'ensemble des actions par lesquelles l'animal ingère les aliments propres à satisfaire ses besoins. Il est donc, de ce fait, essentiel à sa survie.

Le comportement alimentaire se décompose en une série d'actes successifs : la recherche de nourriture, l'identification, le choix et pour finir l'ingestion. Cette dernière phase constitue la prise alimentaire au sens strict.

Ce comportement est en partie inné, relevant de l'instinct et possédant des composantes génétiques spécifiques à l'espèce féline, et en partie acquis. Le comportement alimentaire acquis diffère selon les expériences de l'individu, qui surviennent au cours de sa vie et qui sont perçues négativement ou positivement (Gagnon 2012). Il s'agit d'un apprentissage qui se poursuit jusqu'à la mort et qui fera de chaque chat un individu unique en termes de comportement alimentaire (Bourgeois et al. 2006).

a) Développement du comportement alimentaire normal du chat jusqu'au sevrage

i) Alimentation in-utero

Durant leur développement intra-utérin, les mammifères reçoivent différents nutriments contenus dans le liquide amniotique et que le fœtus est amené à assimiler. Or, il a été montré que l'exposition à certains saveurs durant les 25 derniers jours de gestation modulaient le comportement alimentaire des chatons nouveau-nés. Ceux-ci sont attirés par les aliments auxquels ils ont été exposés via l'alimentation maternelle. Bien qu'ils soient aveugles et sourds à leur naissance, leurs capacités olfactives et gustatives sont fonctionnelles cinq jours avant (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). Entre un aliment inconnu et un aliment ingéré par la mère durant les 25 derniers jours de gestation, le chaton nouveau-né se dirige préférentiellement vers l'aliment auquel il a été exposé étant fœtus.

A retenir : Le comportement alimentaire maternel, via la nutrition placentaire est un premier pilier de genèse du comportement alimentaire du chat adulte.

ii) Alimentation lactée en pré-sevrage

Le premier comportement alimentaire qu'a le chaton à sa naissance est un comportement réflexe. En effet, attiré par les sécrétions des glandes de Montgomery et le dégagement de chaleur de sa mère, le chaton se déplace jusqu'à une mamelle (Raihani et al. 2009). Cette mamelle restera la même jusqu'au sevrage et est choisie dans les deux premiers jours. Il s'agit du réflexe d'enfouissement.

De la naissance jusqu'au dixième jour après, la mère conditionne la prise alimentaire. Ainsi, durant la première quinzaine c'est elle qui va initier les tétées dans 75% des cas, puis ce taux baisse progressivement jusqu'à 5% durant la quinzaine suivante (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). Durant les trois premières semaines, le comportement alimentaire du chaton est conditionné par les stimuli oraux de la tétée de lait. Ensuite seulement, la distension stomacale devient un mécanisme régulateur de sa prise alimentaire.

Par ailleurs, le goût et l'odeur du lait varie selon l'alimentation de la mère. Il a été montré que les chatons dont la mère a été nourrie pré-partum et post-partum avec exclusivement des aliments au goût et à l'odeur de fromage, font majoritairement le choix de cette saveur au détriment d'une alimentation classique au moment de leur sevrage (Becques et al. 2010). Cette étude en corrobore d'autres sur l'impact de l'alimentation lactée sur le comportement alimentaire du mammifère sevré, effectuées sur d'autres espèces telles que le lapin, le rat et le chien.

L'étude de Hepper *et al* met en évidence l'impact à long-terme de l'exposition périnatale à une certaine odeur en montrant comment elle conditionne à la fois le comportement alimentaire du chaton nouveau-né, du chaton sevré (neuf – dix semaines) et même du chat de six mois. Cette étude à elle-seule met en lumière l'importance du comportement alimentaire maternel sur le développement du chaton dans ce domaine (Hepper et al. 2012).

Progressivement, la mère diminue le temps et la fréquence des tétées ainsi que les périodes allouées au léchage des chatons. Elle évite finalement ses chatons et adopte une posture bloquant l'accès aux mamelles en leur présence dès 6 semaines d'âge (Martin 1986). S'amorce alors la période de sevrage.



Figure 1: Les préférences alimentaires du chat se mettent en place dès la lactation (Source : purina.fr)

A retenir : Le goût et l'odeur du lait dont se nourrit le chaton avant son sevrage conditionnent également son comportement alimentaire futur.

iii) Sevrage : passage à la nutrition solide

Le sevrage du chaton survient durant la quatrième semaine de vie et se définit par le passage à une alimentation solide ainsi qu'à la boisson d'eau. Le sevrage est marqué par un mimétisme maternel très marqué. Non seulement le chaton s'alimente exclusivement avec la nourriture que sa mère mange sous ses yeux mais il ne mange qu'à l'exact endroit où sa mère prend sa nourriture et calque ses moments et durée de

repas sur celle-ci également (Wyrwicka 1993). Initialement, la prise alimentaire solide est anecdotique puis de plus en plus fréquente (Martin 1986).

L'appétence de l'aliment n'entre pas en jeu à cette période. Une étude californienne a conditionné des mères accompagnées de chatons à se nourrir préférentiellement d'aliments à base de banane au détriment de viande. Bien que la banane ne soit pas une saveur appréciée classiquement par l'espèce féline, les chatons étudiés ont majoritairement mangé les tranches de banane quand ils étaient en présence de leur mère et ont gardé ce comportement alimentaire même quand ils étaient seuls (Wyrwicka 1993).

Par ailleurs, les chatons ont été classés en deux catégories : les « low eaters » et « high eaters » selon la quantité de nourriture qu'ils consommaient par repas. Une corrélation a été montrée avec la quantité de nourriture ingérée par la mère devant eux, les « low eaters » étant les chatons issus de mères avec une faible ingestion par repas et inversement pour les « high eaters » (Wyrwicka 1993).

A retenir : L'imitation, voire le mimétisme, sont à l'origine du phénomène de sevrage et le comportement alimentaire de la mère conditionne à nouveau le comportement alimentaire de sa descendance.

iv) Le chat sevré : un carnivore opportuniste

Une fois sevré, et donc indépendant, le chat continue à acquérir ses préférences alimentaires jusqu'à l'âge de six mois (Gagnon 2012). Il est donc important de noter qu'avant cet âge, il est extrêmement intéressant de proposer au jeune chat différents aliments pour utiliser cette plasticité et enrichir ses expériences alimentaires en termes de goût, de texture, de taux d'humidité... Une fois adulte et réticent à la nouveauté, un chat ayant connu un panel large d'aliments sera éventuellement plus facile à alimenter dans le cadre d'une hospitalisation, d'une affection nécessitant un régime précis etc.

Le chat utilise ses sens, et en premier lieu l'olfaction, pour effectuer ses choix alimentaires, en complément du comportement alimentaire acquis mettant en jeu la mémoire. Bien qu'il possède moins de cellules olfactives que le chien (60-70 millions contre 80-220 millions), une odeur perçue positivement demeure la condition première à l'appétence d'un aliment et donc son ingestion (Pibot, Horwitz, Souldard 2008).

Un chat sevré livré à lui-même, sans apport alimentaire humain, survivra en mangeant des proies issues de la chasse, ce qui fait de lui un carnivore strict. Ce chat « sauvage » adapte son régime aux ressources disponibles, il est donc généraliste et opportuniste et son régime est naturellement varié. Ce régime est constitué de petits mammifères tels que des souris, rats et lapins, d'oiseaux, de grenouilles, de reptiles voire d'insectes dans de rares cas (Bradshaw et al. 1996). Ces proies étant globalement de petite taille, le chat est amené à faire de multiples repas dans la journée pour satisfaire ses besoins (l'apport calorique d'une souris est en moyenne de 30kcal selon Pibot et al. Le chat domestique présente un régime généralement moins varié, mais, même nourri ad libitum, il effectue plusieurs petits repas au cours de la journée comme de la nuit.



Figure 2: Le comportement de chasse est inné chez le chat domestique (Source : zooplus.fr)

A retenir : Le chat est un carnivore strict qui utilise en premier lieu son sens olfactif dans ses choix alimentaires. Ses repas sont nombreux, petits et naturellement variés.

b) Rôle de la prédation dans l'apprentissage des comportements alimentaires

Le chat domestique, même nourri de la main de l'homme, a conservé le comportement de chasse qui lui permet de survivre par lui-même s'il le faut (Bradshaw et al. 1996). Le comportement de prédation intervient tôt chez le chaton, dès la huitième semaine, et relève de l'inné et de l'acquis (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

i) Ontogénèse du comportement de prédation et notion de territoire

Le comportement de jeu, précurseur du comportement de prédation, commence dès la quatrième semaine (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). En effet, le chaton s'intéresse aux objets dans son environnement et aux animaux mouvants qu'il est amené à rencontrer (congénères, insectes, arachnides par exemple). Le chaton les suit des yeux, les cherche quand ils ne sont plus dans son champ de vision et commencent à les poursuivre. La compétition et la stimulation entre chatons de la même portée est un facteur favorisant à ces comportements.

La mère intervient également dans cet apprentissage. Dans le cas où elle peut elle-même chasser, elle leur apporte des morceaux de proie à la fin du premier mois. Durant la cinquième semaine, elle apporte ses proies à ses chatons et les dévore devant eux. Entre la sixième et la septième semaine, les chatons mangent tout ou partie des proies qu'elle rapporte. Enfin, durant leur huitième semaine de vie, la proie est ramenée vivante et les chatons expérimentent la chasse sur celle-ci. Dans le cas d'une mère ne chassant pas, les comportements de chasse sont moins décrits chez les chatons mais ils ne sont pas absents pour autant (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

A trois mois, le chaton effectue des sessions de chasse en autonomie et à quatre mois on estime qu'il est un chasseur aguerri. Si la proie n'est pas reconnue, le chat peut se montrer impuissant à la chasser correctement. Mais même un chat n'ayant pas appris auprès d'une mère chasseuse et/ou n'ayant pas chassé avant l'âge de trois mois, peut apprendre et devenir un chasseur efficace à l'âge adulte (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

Le chat définit naturellement des aires d'activités (aire d'alimentation, de sommeil, cachettes entre autres). Ces différentes zones sont balisées lorsque le chat dépose des phéromones et marque des objets. Maintenir ce marquage dans son environnement et respecter les fonctions allouées à chaque territoire est nécessaire à son bien-être. De la même manière, la chasse s'effectue sur un territoire donné. La distance maximale d'éloignement depuis le foyer varie selon les études (de quelques mètres à plusieurs kilomètres), selon ce que l'on retrouve dans l'environnement du foyer, la sédentarité du chat, son âge et de multiples autres facteurs. Cependant, il ressort d'une étude néo-zélandaise que l'accès facile à une grande quantité de proies, en l'occurrence la proximité d'une zone humide sauvage, tend à augmenter le comportement de chasse en nombre et variété de proies et que le sexe du chat n'a pas d'influence (Morgan et al. 2009).

A retenir : Le chat établit naturellement des aires d'activités dont un territoire de chasse. L'apprentissage de la chasse s'effectue d'abord par observation et mimétisme de la mère puis en autonomie.

ii) Séquence comportementale de la chasse

Les chats sauvages comme les chats domestiques sont des chasseurs solitaires. Une étude sur 15 chats a montré qu'ils ont souvent un type de proie préférentiel et que les efficacités de chasse varient selon le type de proie et l'individu. Les individus les plus performants l'étaient sur leur type de proie préférentiel (jusqu'à 100% de réussite) et étaient aussi les plus actifs en nombre totale d'attaques, tous types de proie confondus. Les rongeurs sont le type de proie sur lequel les chats de l'étude avaient le plus fort taux de réussite : 33 à 100% de réussite selon les individus (Dickman, Newsome 2015). D'autres études mentionnent des taux de réussite globaux bien plus bas, autour de 13%, et que chaque proie tuée nécessiterait trois à cinq essais infructueux auparavant (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

La séquence de chasse se décompose en plusieurs moments, qui ne sont pas toujours tous présents ou dans l'exact même ordre selon l'expérience du chat et la situation à laquelle il est exposé (Caro 1980). Le chat peut attendre à l'affût, devant un terrier par exemple, ou rechercher activement une proie. La mise en alerte se fait sur base de stimuli auditifs tels que les grattements d'un rongeur ou le bruissement d'ailes d'un oiseau : la proie est repérée. Suite à cela, la séquence se décompose en cinq phases (Pibot, Horwitz, Soulard 2008) :

- Approche de la proie au trot ou en position de « crouch » qui est une posture où le ventre rase le sol et les pattes sont repliées (Caro 1980).
- Une fois la distance suffisamment réduite : le chat se fige voire se couche. Il s'agit d'une phase d'observation.

- Capture à l'aide des antérieurs et/ou « pouncing » qui consiste à redresser son arrière-train, fléchir l'avant du corps et bondir sur sa proie (Proux 2022).
- Mise à mort : généralement en une unique morsure sectionnant la moëlle épinière à la nuque.
- Consommation de tout ou partie de la proie.



Figure 2 : Chaton en posture de "crouch" (Source : cats.com)

Le chat ne consomme que très rarement sa proie sur le lieu de la chasse. Il préfère se déplacer dans un lieu calme avec une vue dégagée pour localiser rapidement d'éventuels intrus et se nourrira à cet endroit en relevant régulièrement la tête. Les petites proies sont généralement consommées en entier et pour les plus grosses l'arrière-main est souvent abandonnée (Diard 2004). Le chat a tendance à arracher de gros morceaux et à avaler sans mâcher, en commençant par la tête. Les poils et les os sont régurgités.

La proie est parfois ramenée chez le propriétaire du chat domestique, vivante ou morte, mais la signification de ce comportement reste à élucider.

A retenir : La séquence de chasse varie selon les individus mais suit un schéma global en cinq phases de l'approche à la consommation.

iii) Absence de lien entre prédation et faim ressentie

Le comportement de chasse décrit ci-dessus peut être observé par le propriétaire de chat domestique, y compris nourri ad libitum dans son foyer. Bien souvent la séquence est la même mais la dernière étape, la consommation, n'a pas lieu. En effet, les phases mentionnées sont indépendantes.

Biben (1979) a étudié chez des chats domestiques le lien entre faim et comportement de chasse. Les chats de l'étude étaient enfermés dans un environnement avec eau et croquettes à volonté pour le groupe témoin, ou privés de nourriture depuis respectivement 48 et 24h pour les deux autres groupes. Régulièrement, des souris et des poules vivantes étaient introduites pendant 30 minutes dans cet environnement. Biben a alors observé une séquence de chasse allant jusqu'à la mise à mort, y compris chez les chats rassasiés. Cependant, la séquence de chasse prenait plus de temps chez les chats rassasiés et les proies

étaient également partiellement ou non consommées chez ces mêmes chats. La plupart du temps, les chats rassasiés revenaient quelques minutes à une heure plus tard se réalimenter sur la proie chassée, qui n'était jamais cachée.

A retenir : Faim et prédation ne sont pas liées chez le chat domestique (Biben 1979). En effet, ce sont les stimuli auditifs qui initient un intérêt pour la proie, puis les stimuli visuels qui initient l'approche et enfin des stimuli visuels et olfactifs pour la capture. La faim n'intervient que pour stimuler l'ingestion. Toutes les étapes peuvent donc se succéder chez un chat exempt de sensation de faim, y compris chez un chat domestique vivant en intérieur exclusivement.

c) Spécificités du chat domestique en termes de comportement et de besoins

i) Grignotage

Le chat chasse toute la journée et contrairement aux idées reçues, son activité n'est pas strictement crépusculaire. En moyenne, il accorde les deux tiers de son temps éveillé au comportement de prédation (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). Selon les saisons, sa fréquence et période de chasse sont malgré tout amenées à varier. En période estivale, le chat domestique a tendance à chasser plus souvent, à l'aube ou au crépuscule. En période froide, le chat chasse le matin ou en milieu de journée préférentiellement (Diard 2004).

Comme nous l'avons vu, ses proies sont de petite taille et donc de faible apport calorique. Elles sont donc nombreuses et peuvent être diverses. Quand elles viennent à manquer, le chat augmente son aire de prédation. Selon les auteurs, le nombre de repas quotidiens varie de cinq à vingt. Ce comportement de grignoteur reste valable chez le chat domestique qui, s'il est nourri ad libitum, multipliera les repas sur ce même principe.

ii) Néophobie et néophilie

La néophobie désigne l'aversion du chat à tester de nouveaux aliments. Ce comportement fait partie de la stratégie alimentaire du chat hérité de ses ancêtres sauvages. En effet, manger un aliment inconnu peut représenter un danger pour sa santé. Ce comportement est d'autant plus observé que le chat a reçu une éducation alimentaire peu variée. Par exemple, une étude comparant les comportements alimentaires d'une population de chats domestiques d'intérieur avec une population de chats de ferme a montré que ces derniers étaient moins néophobes (Bradshaw et al. 2000). Néanmoins, une étude du même auteur montre que ce comportement néophobique est de courte durée. Une population de chats découvrant une nourriture inconnue sentant artificiellement l'agneau et ayant le choix avec son alimentation habituelle, s'est mise à manger la pâtée aromatisée à l'agneau au bout de trois jours seulement (Bradshaw 1986). La néophobie réapparaissait néanmoins si cette nourriture n'était plus proposée aux chats pendant une centaine de jours.

La néophobie est un comportement peu marqué chez le chat. C'est en période de stress, de maladie ou de situation d'inconfort qu'elle se manifeste le plus chez le chat (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). Elle peut donc être un défi pour le vétérinaire qui hospitalise un chat malade soumis au stress et qui ne peut pas lui proposer son alimentation habituelle. Il en est de même pour le propriétaire quand il est amené à changer la nourriture de son chat, éventuellement stressé et/ou malade.

Certains chats, hors situation de mal-être, goûtent des aliments qu'ils n'ont jamais rencontrés auparavant. On parle, cette fois, de néophilie. Comme nous l'avons mentionné précédemment, ce comportement s'inscrit dans la logique de diversification du régime alimentaire du chat qui est opportuniste. Ce comportement est également renforcé par une éducation alimentaire variée du jeune chat (Bradshaw et al. 2000). La néophilie, à l'inverse de la néophobie, n'est pas un frein à la gestion médicale d'un chat par le vétérinaire praticien et son propriétaire. En effet, il survient plutôt sur un chat en bonne santé et représente un atout pour proposer au chat un nouvel aliment à introduire dans un plan thérapeutique. Il faut néanmoins s'en méfier quand le chat mange des aliments toxiques tels que le chocolat ou des plantes d'intérieur comme le lys, pour ne citer qu'eux.



Figure 3 : La néophilie peut pousser le chat à consommer des toxiques comme le yucca par exemple (Source : chatsdumonde.com)

iii) Aversion, exemple du chat hospitalisé

Nous avons expliqué dans les paragraphes précédents que le comportement alimentaire du chat repose en partie sur des acquis. Le chat, aux moyens de sa mémoire et de ses expériences, se forge une certaine éducation alimentaire. Ces expériences peuvent être positives comme négatives. Dans cette optique, un chat hospitalisé et stressé peut associer la nourriture qu'on lui propose à une grande négativité. Non seulement il la refuse, mais il développe également une aversion qui demeurera 40 jours au-delà (Bradshaw et al. 1996) voire plus selon certaines études. Une seule exposition et par un seul sens, l'olfaction, suffit également à créer l'aversion (Bourgeois et al. 2006).

Il est donc conseillé de préparer les repas d'un chat hospitalisé, sensible au développement d'aversion, dans une pièce spécifique (Bourgeois et al. 2006). Il est également recommandé d'éviter les flux d'aliments entre les différentes cages, et d'aérer la chatterie d'hospitalisation au maximum. Enfin, si le chat refuse de s'alimenter avec la nourriture proposée, lui laisser sous le nez jusqu'à ce que son appétence soit altérée, est à proscrire.

Par ailleurs, il convient de garder en tête que les cages d'hospitalisation sont souvent trop petites pour respecter la division de son espace en aires fonctionnelles. Sa gamelle d'eau, de nourriture et sa litière sont bien souvent à quelques centimètres les unes des autres et certaines cages ne présentent ni cachette ni zone où se mettre en hauteur.



Figure 3 : Exemple de cage d'hospitalisation délimitant un espace litière, un espace alimentation et eau et une plateforme en hauteur (Source : Courtade Laure)

iv) Impact de la vie en intérieur et des interactions inter et intraspécifiques

Pour le chat vivant en partie en intérieur, les problématiques de division d'espace selon ses différentes fonctions est parfois non connu et donc non respecté par le propriétaire. Dans la mesure du possible, la litière doit se trouver à distance de l'eau, elle-même à distance de la nourriture. Chaque chat du foyer doit avoir sa gamelle, sur sa propre aire d'alimentation, qui doit être lavée régulièrement. Un non-respect de ces besoins fondamentaux peut-être à l'origine de comportements indésirables tels que des griffades, marquages et miaulements intempestifs. Des comportements plus discrets tels que du grooming excessif ou de la boulimie peuvent également trouver leur source dans une mauvaise répartition de l'espace qui génère un stress (Bourgeois et al. 2006).

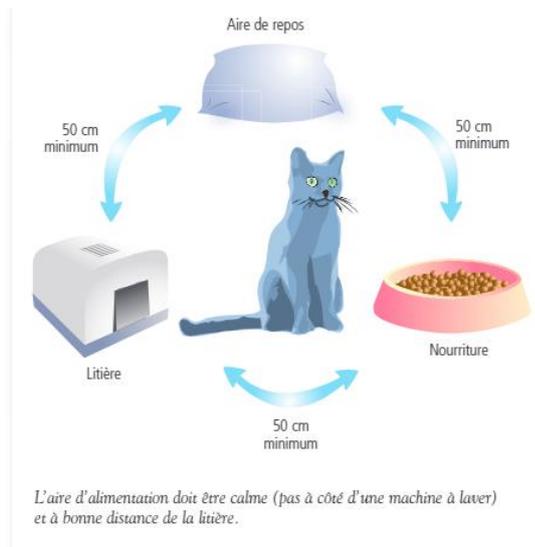


Figure 4: Distances minimales entre les aires de vie du chat (Source : Pibot et al., 2008)

Le propriétaire décide des temps de repas de son animal. Il peut opter pour une distribution fractionnée :

- l'alimentation est proposée un temps donné (exemple : 30 minutes) puis enlevée, même si elle n'est pas consommée, jusqu'au temps de repas suivant
- la ration prévue est mise à disposition et une fois consommée, elle n'est pas réapprovisionnée jusqu'à la ration suivante (exemple : ration journalière donnée à huit heures le matin qui sera remplie à nouveau le lendemain à huit heures).

Il peut aussi opter pour une alimentation ad libitum ou libre-service. La nourriture est présente en permanence et le chat peut exprimer son comportement naturel de grignoteur en multipliant les repas. Ce type d'alimentation repose sur la capacité du chat à s'auto-réguler et sans alimentation adaptée, ce mode de fonctionnement présente des risques (troubles alimentaires, surpoids, compétition). Il est aussi plus compliqué pour le propriétaire de surveiller et de quantifier l'ingestion de son chat, qui est pourtant un marqueur important de sa santé. Les instants privilégiés entre le propriétaire et son animal, que constituent les distributions d'aliment, sont réduits.

Certains propriétaires combinent l'alimentation ad libitum et fractionnée. Par exemple, chez un chat nourri ad libitum de croquettes, la distribution de pâtée est pour le propriétaire un moment de partage occasionnel positif avec son animal. La moitié des propriétaires de chat utilisent des sachets ou des boîtes tous les jours en complément des croquettes (Cendrier 2016). Derrière l'idée de faire plaisir avec un « plus », cela peut engendrer un apport énergétique trop important et donc des problèmes de santé.

En plus du rythme et de la quantité, le chat est également tributaire de la qualité de l'alimentation choisie par son propriétaire.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Alimentation libre-service Nourriture présente tout le temps, ad libitum	Respect de la nature de grignoteur Le chat se régule par lui-même Moins contraignant pour le propriétaire	Risques de mauvaise auto-régulation (boulimie, surpoids...) Peu d'interactions avec le propriétaire Risque de compétition entre chats du même foyer
Alimentation fractionnée Contrôle sur la quantité/durée/moment des repas Heures plus ou moins définies	Mesure précise de la ration et suivi de la consommation Le moment de la distribution renforce les liens entre le chat et son propriétaire	Non-respect de la nature de grignoteur et du rythme de chaque chat Risque de comportements indésirables comme des vocalises
Alimentation mixte Très souvent croquettes en libre-service et repas humide en supplément	Respect de la nature de grignoteur Renforcement des liens avec le propriétaire Apport d'eau via la ration humide	Consommation parfois excessive et risque de prise de poids

Tableau 1 : Tableau comparatif des différentes méthodes d'alimentation du chat domestique (Source : Courtade Laure)

La distribution d'aliment est un moment privilégié entre le propriétaire et son animal. Le chat, en se frottant sur les jambes ou en miaulant, cherche l'attention. Pour un chat d'intérieur strict ne chassant pas pour se nourrir, ces comportements de sollicitation sont appuyés et amplifiés quand le propriétaire se saisit du sachet de nourriture. Mais toutes les vocalises du chat ne traduisent pas une demande de nourriture, et encore moins de la faim. La tendance des propriétaires à systématiquement donner de l'aliment quand le chat recherche de l'attention, raffermi des comportements indésirables type boulimie (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

Le chat domestique laissé libre vit en solitaire. A l'exception de sa période de reproduction, il tolère les interactions intraspécifiques sans les rechercher pour autant. Ainsi, un chat d'intérieur subit la cohabitation avec les êtres humains et les éventuels autres animaux du foyer. Le bon déroulé de ces cohabitations dépend beaucoup du caractère inné de l'individu, de ses expériences acquises et de sa bonne socialisation. Si, étant chaton, la socialisation n'a pas été correctement réalisée, le chat adulte peut développer de l'anxiété sociale avec de grandes répercussions sur son comportement alimentaire. Sa cohabitation avec d'autres chats n'est donc pas recommandée dans ce cas de figure.

Dans tous les cas, il est conseillé que chaque animal ait sa propre gamelle dans son aire d'alimentation comme nous l'évoquions au début de cette partie.

A retenir : Le chat développe donc son comportement alimentaire avant même sa naissance et jusqu'à l'âge adulte. Le comportement de chasse est inné et le chat est un grignoteur opportuniste qui préfère multiplier les repas. Les comportements particuliers de néophobie, néophilie et aversion sont des défis pour mettre en place un plan thérapeutique incluant un plan diététique.

2. Le chat adulte, un carnivore strict

A ce stade de la présentation du comportement alimentaire félin, il est évident que le chat se distingue du chien, notamment sur le plan nutritionnel. Contrairement à ce dernier, le chat est en effet un carnivore strict. L'espèce féline présente donc des particularités anatomiques, physiologiques et métaboliques qu'il est intéressant de souligner pour traiter ses affections et leurs conséquences.

a) Anatomie de l'appareil digestif et de ses annexes principales

L'appareil digestif du chat commence par la cavité buccale, pour laquelle nous détaillerons le sens du goût et ses implications dans le comportement alimentaire, et se termine par l'anus. Il est adapté à son régime de carnivore strict. Des lésions à chaque niveau peuvent avoir des conséquences sur sa prise alimentaire, sa connaissance anatomique est donc indispensable pour appréhender les répercussions cliniques.

i) Cavité buccale et œsophage du chat

La cavité buccale est délimitée par l'ouverture de la bouche, la fente orale, et à l'extrémité caudale par le pharynx. Le pharynx est la limite entre les voies respiratoires et digestives.

La formule dentaire du chat est constituée de 26 dents pour la denture déciduale et de 30 dents pour la denture permanente. Le tableau II donne leur nombre et leur type, pour chaque héli-mâchoire et la figure 5 leur disposition dans la cavité buccale. Les canines sont impliquées dans la préhension et contention des proies vivantes. Les prémolaires et molaires, en particulier les dents appelées carnassières, sont à la fois solides et tranchantes. Elles coupent les aliments et peuvent même broyer les os car comme nous l'avons vu, le chat mange des proies parfois entières bien qu'il mastique peu.

	Dents déciduales (par côté)		Dents permanentes (par côté)	
	Maxillaires	Mandibulaires	Maxillaires	Mandibulaires
Incisives	3	3	3	3
Canines	1	1	1	1
Prémolaires	3	2	3	2
Molaires	/	/	1	1

Tableau II : Formule dentaire déciduale et permanente du chat domestique, par héli-mâchoire (Source : Courtade Laure)

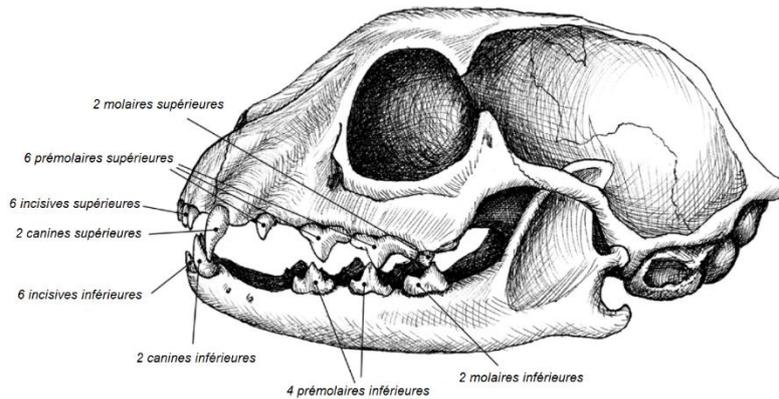


Figure 5 : La dentition du chat domestique (d'après (Case et al. 2011))

La partie rostrale de la cavité buccale est délimitée par les lèvres qui sont deux replis cutanéomuqueux formant la fente orale. La face interne des lèvres est faite de muqueuse orale et la face externe de peau. On retrouve sur cette dernière des poils tactiles plus longs sur la lèvre supérieure : ce sont les vibrisses, à rôle tactile. Les lèvres du chat sont relativement peu mobiles mais permettent une grande ouverture de la bouche et sont donc adaptés à son comportement de prédation précédemment décrit (Dyce, Sack, Wensing 2010). Au plafond de la cavité buccale, on retrouve le palais dur rostralement et le palais mou, par extension, caudalement. Les joues sont les parois latérales de la cavité buccale et leur structure est comparable à celle des lèvres.

- *Langue et sens du goût*

La langue, située sur le plancher de la cavité buccale, a sa base attachée à l'os hyoïde et son corps à la symphyse de la mandibule. C'est un organe aplati dorso-ventralement à quatre bords. Son apex est donc libre et peut se mouvoir pour de multiples objectifs (préhension des aliments, boisson, grooming). Sa structure est essentiellement musculaire. Toutefois, sur sa face dorsale, elle est recouverte d'une muqueuse constituée de différentes papilles (Dyce, Sack, Wensing 2010) dont la fonction sera explicitée plus en détails ici en raison de leur importance dans le comportement alimentaire du chat. Parmi ces papilles on retrouve les papilles foliées, les papilles circumvallées, les papilles coniques et les papilles filiformes kératinisées (figure 5a). Ces papilles ne sont pas uniformément réparties sur la langue : elles se concentrent sur les « organes foliacés » (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). Le nombre de bourgeons du goût est estimé à 475 chez le chat, ce qui est bien inférieur au chien (1700). Leur renouvellement n'a jamais été étudié chez le chat, on extrapole donc la donnée observée chez le chien qui est de quatre jours. En cas de lésion de l'épithélium buccal du chat, il faut donc a minima respecter ce délai pour estimer que le patient a récupéré son sens du goût (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

Ce sens du goût regroupe quatre saveurs avec une sensibilité classée comme suit : acide > amer > salé > sucré. Les substances amères sont très peu appréciées du chat qui y est très sensible, les aversions pour cette saveur sont fréquentes. Le chat est peu attiré par les aliments sucrés car le gène correspondant a été remplacé par un pseudogène (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). Le salé est à l'inverse perçue assez positivement. Enfin, l'acide est apprécié et très largement utilisé dans l'alimentation

industrielle pour chats sous forme d'acide phosphorique. Nous verrons par la suite pourquoi, chez le chat insuffisant rénal, sa consommation peut constituer un danger.

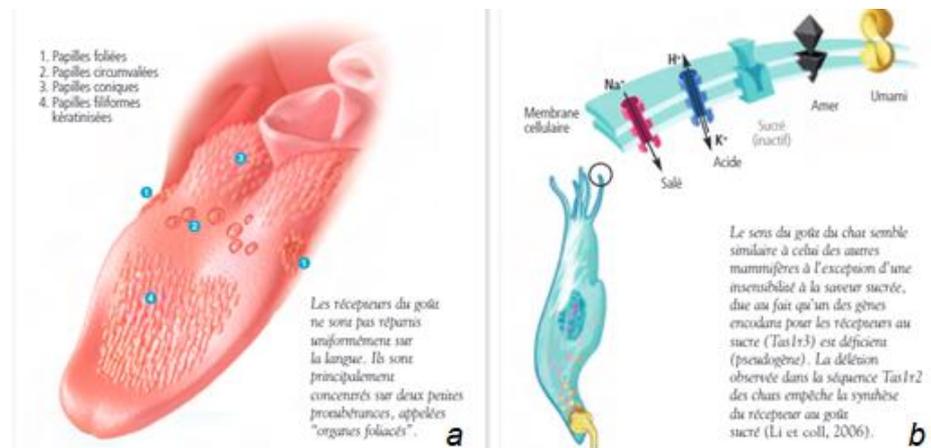


Figure 6 : Localisation des récepteurs du goût sur la langue du chat (a) et les récepteurs gustatifs du chat (b) (Source : Pibot et al., 2008)

- **Les glandes salivaires**

Les glandes qui permettent la production de salive sont divisées en deux groupes, les glandes conglomérées (ou macroscopiques ou multilobulaires) et les glandes accessoires (ou unilobulaires). Dans le premier groupe, les glandes sont paires. On trouve la glande mandibulaire qui se situe dans la loge mandibulaire et qui s'abouche en haut de la caroncule sublinguale (Buttoud 2002). Dorsalement à celle-ci, on trouve la glande parotide qui se situe dans la fosse rétro-mandibulaire et dont le canal débouche en regard de la quatrième prémolaire (Dyce, Sack, Wensing 2010). Il s'agit de la plus grosse glande salivaire et elle est lobulée (Buttoud 2002). La glande zygomatique se situe sous le globe oculaire, son canal principal débouche en regard du canal de Stenon (Buttoud 2002). Pour finir, on retrouve la glande sublinguale qui est constituée de deux parties. La première, glande majeure, débouche dans le conduit mandibulaire et la seconde, disséminée sous la muqueuse du récessus sublingual latéral, possède plusieurs conduits qui débouchent sur la muqueuse sublinguale (Buttoud 2002). Dans le groupe des glandes accessoires, qui sont plus petites, on connaît les glandes labiales, palatines, linguales et buccales ventrales et dorsales. Elles sont toutes plus ou moins diffuses sur la muqueuse buccale (lèvres, palais et langue).

Ces glandes sécrètent en continu mais la quantité de salive varie selon de multiples paramètres tels que la déshydratation ou la prise d'un repas par exemple. Les rôles de la salive sont de nettoyer et lubrifier la cavité buccale mais aussi d'excréter des molécules et enfin un rôle digestif mineur par lubrification du bol alimentaire (Dyce, Sack, Wensing 2010). Son pH est en moyenne de 6,5 et elle est constituée à 90% d'eau, de sels minéraux, de cellules épithéliales, de leucocytes, de micro-organismes et de molécules organiques.

- *L'œsophage*

En continuité de la cavité buccale, caudalement au pharynx, on retrouve l'œsophage. Il s'agit d'un conduit musculo-membraneux d'environ 16 centimètres chez le chat (Barone 1997). Il est dorsal à la trachée dans la partie cervicale crâniale avant de dévier à gauche pour pénétrer dans le thorax. Il reste dorsal à la trachée dans le médiastin avant d'atteindre le hiatus œsophagien du diaphragme et bascule alors dans la cavité abdominale. Il s'abouche à cet endroit à l'estomac par l'orifice du cardia. Son rôle est d'acheminer le contenu alimentaire de la cavité buccale à l'estomac. La progression du bol alimentaire ainsi que la pression directe exercée par les structures anatomiques voisines font varier son calibre. Cet organe est dépressible.

A retenir : La cavité buccale du chat contient des dents puissantes utiles pour la chasse ainsi que des glandes salivaires avec un rôle de prédigestion mineur. La langue est recouverte de papilles gustatives de sensibilité variable dont le clinicien doit tenir compte pour éviter les aversions et favoriser l'alimentation spontanée.

ii) Estomac du chat

L'estomac fait suite à l'œsophage à partir du cardia. Il s'agit d'un organe élastique, contractile et sécrétoire. Il est composé de trois parties anatomiques que sont le fundus, le corps et le pylore. Il présente une forme dilatée et incurvée, ce qui a permis de le délimiter par une grande et une petite courbure. Sa capacité totale est de 300 à 350mL (rôle de réservoir) chez le chat et il est moins dilatable que chez le chien. Sa partie musculeuse est puissante et permet à l'estomac d'exercer des forces mécaniques utiles à la digestion. En combinaison de cette action mécanique, sa muqueuse, formant des plis gastriques longitudinaux, sécrète une substance riche en acide chlorhydrique et en enzymes appelée le suc gastrique. Ces enzymes servent à la dégradation des matières protéiques (rôle de la pepsine) et lipidiques. L'activité de la pepsine augmente avec l'ingestion de collagène, ce qui assure une bonne digestion des proies animales qui font partie du régime du chat. Le pH gastrique est de 2,5 +/- 0,07 ce qui inhibe les proliférations bactériennes et conditionne l'efficacité de l'enzyme appelée pepsine (Garot 2019). Le bol alimentaire sous ces actions devient une masse moins solide, appelé chyme.

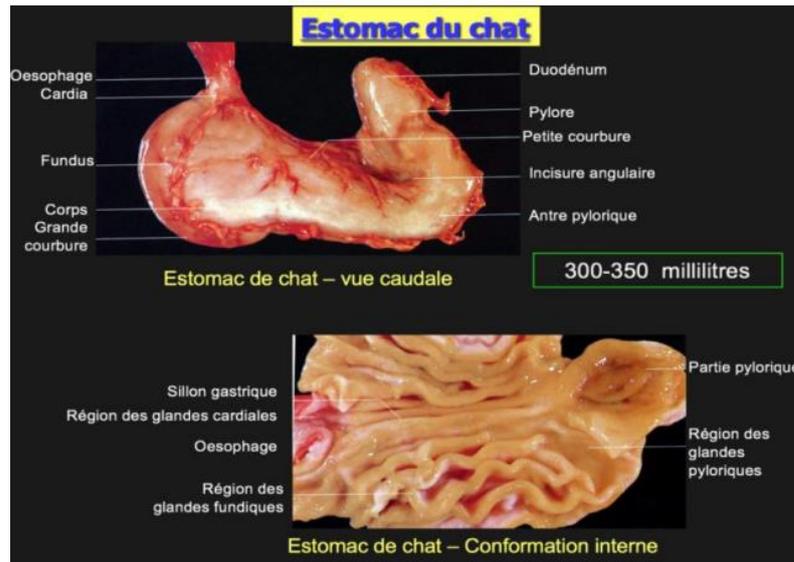


Figure 7 : Anatomie de l'estomac du chat en vue caudale et conformation interne (Source : Sawaya Serge)

A retenir : L'estomac du chat est un réservoir de petite taille, adapté aux repas fréquents et de faible volume que prend cette espèce. La réalimentation effectuée par le vétérinaire doit tenir compte de ces propriétés pour ne pas surcharger cet organe.

iii) Les intestins du chat

L'intestin est la partie du tube digestif qui s'étend du pylore à l'anus. On y retrouve deux parties que sont l'intestin grêle et le gros intestin. Chez le chat, sa longueur totale est d'environ six fois la distance entre le garrot et la première vertèbre caudale.

L'intestin grêle est divisé en trois parties successives : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Anatomiquement, on ne peut pas différencier le jéjunum et l'iléon tandis que le duodénum est délimitable. Il mesure chez le chat entre 1 mètre et 1,5 mètre pour une capacité moyenne estimée à 120mL (Barone 1997). Il transporte et transforme le bol alimentaire, devenu liquide et contenant des éléments diffusibles absorbables. L'amylase intestinale du chat a une activité plus faible que chez le chien.

- **Le duodénum**

Le duodénum mesure une douzaine de centimètres. Il s'agit d'un tube cylindroïde dont la paroi est lisse et que l'on décrit en quatre parties : la partie crâniale, la partie descendante, la partie transverse et la partie ascendante. La partie crâniale est l'ampoule duodénale qui débute après le sphincter du pylore. Elle s'étend vers la droite du chat en regard du lobe droit du foie et c'est dans cette zone qu'aboutissent le canal cholédoque et les conduits pancréatiques fusionnés le plus souvent. En effet, ce canal commun aboutit au niveau de la papille duodénale majeure, à environ deux ou trois centimètres du pylore (Barone 1997). Le duodénum descendant (ou branche droite) descend vers le bassin jusqu'à la cinquième vertèbre lombaire, en bord droit, et se termine par une courbure caudale. Le duodénum tourne alors en direction

médiale gauche, cette partie transverse est courte et rejoint rapidement à l'entrée du bassin le duodénum ascendant. En remontant en position crâniale, médialement au côlon descendant, il forme le duodénum ascendant qui avoisine le rein gauche et se termine en courbure duodéno-jéjunale (Barone 1997). Sa muqueuse inextensible forme de nombreux plis intestinaux et villosités, où l'on retrouve des glandes duodénales responsables de la sécrétion de mucus.

- *Le jéjuno-iléon*

Le jéjuno-iléon, contrairement au duodénum, ne reçoit pas de sécrétions des glandes annexes mais uniquement de sa propre muqueuse. Il commence à la courbure duodéno-jéjunale et se termine à l'abouchement du cæcum appelé ostium iléal. La jonction entre jéjunum et iléon étant très progressive, il est difficile d'en voir la limite anatomique. Le jéjunum constitue la partie la plus longue et mobile de l'ensemble car son attache mésentérique est très lâche. Sa partie concave, sur laquelle se fixe ce mésentère est appelé bord mésentérique (arrivée des artères, nerfs, lymphe) et sa partie convexe, le bord anti-mésentérique. L'iléon est plus court et rectiligne.

Certains segments du jéjuno-iléon alternent entre contraction et relâchement, ce qui donne lieu au péristaltisme. C'est par ce phénomène que le chyme alimentaire avance jusqu'au cæcum. Sa muqueuse est aussi recouverte de très nombreuses villosités mais également de plis circulaires transversaux de 6 à 8 mm de hauteur qui augmentent la surface totale de muqueuse. On retrouve également des plaques de Peyer qui sont des accumulations multifocales de nodules lymphoïdes dans l'iléon (Barone 1997).

- *Le gros intestin*

Le gros intestin s'étend de la terminaison de l'iléon jusqu'à l'anus. Il est constitué du cæcum, du côlon, du rectum, du canal anal et de l'anus. Une étude a montré que sa longueur totale varie beaucoup selon les individus, avec une moyenne de 32,6 cm, mais qu'il représente 21% de la longueur totale du tractus intestinal sans grande variation individuelle cette fois-ci (Sturgess et al. 2001). C'est dans cette portion de l'intestin qu'a lieu l'absorption des électrolytes et de l'eau résiduelle.

Le cæcum est un cul-de-sac, long de deux à trois centimètres, en forme de crochet. Sa projection anatomique se retrouve entre la troisième et quatrième vertèbre lombaire. Il est riche en lymphonodules, qui ne sont pas répartis en plaque comme dans l'intestin grêle. L'orifice cæco-colique ne possède pas de sphincter et est plus étroit chez le chat que chez le chien où il peut faire jusqu'à dix millimètres.

Le côlon, au diamètre supérieur à l'intestin grêle, est assez lisse. Il est constitué de trois parties que l'on délimite assez mal : le côlon ascendant, le côlon transverse et le côlon descendant. Le côlon ascendant est situé du côté droit du chat et remonte en direction du pylore gastrique. Il est séparé de la partie descendante du duodénum par le grand omentum. Il est très court chez le chat. Le côlon transverse longe la partie crâniale du duodénum et du corps du pancréas. Il fait basculer le côlon du côté gauche du chat au niveau de la première vertèbre lombaire. Le côlon descendant se dirige caudalement et médialement vers le bassin jusqu'au rectum, qui mesure 2cm de moyenne, en regard de la quatrième vertèbre coccygienne (Barone 1997).

iv) Foie et vésicule biliaire du chat

- *Le foie*

Le foie est une glande annexée au tube digestif au niveau du duodénum où elle déverse de la bile. Il s'agit d'une glande mixte, c'est-à-dire ayant une fonction exocrine (sécrétion de la bile) et endocrine (sécrétions d'hormones). Le foie possède un rôle métabolique en filtrant le sang provenant de l'estomac et de l'intestin et un rôle de stockage de glycogène.

Le foie des félins du groupe *felis*, dont fait partie le chat domestique, ne produit pas l'enzyme glucuronosyltransférase. Cette enzyme est responsable de la conversion de différents composés chimiques en glucuronides et favorise l'excrétion de certains médicaments. Son absence expose le chat à des toxicités médicamenteuses plus élevées que d'autres espèces domestiques (Court 2013). La glucokinase hépatique a une activité limitée et le chat ne possède pas de fructokinase hépatique, avec des répercussions sur le métabolisme glucidique qui seront expliquées ultérieurement.

- *La vésicule biliaire*

Les lobules hépatiques sont donc le lieu de sécrétion de la bile mais entre chaque repas la bile est stockée dans la vésicule biliaire. Celle-ci est reliée au canal cholédoque par le conduit cystique. Cette vésicule est formée de trois parties : le col, le corps et le fond. Elle assure la fonction exocrine du foie avec son activité d'émonctoire biliaire ainsi qu'une action digestive.

A retenir : Le vétérinaire clinicien doit porter une attention particulière à l'équipement enzymatique du chat, notamment l'absence de production de l'enzyme glucuronosyltransférase par le foie. Son absence conduit à l'adaptation des doses de certains médicaments ou même à la contre-indication de ceux-ci.

v) Pancréas du chat

Le pancréas est une glande annexée au duodénum, assez volumineuse. On la retrouve dans la partie droite de l'abdomen, à hauteur de la jonction thoraco-lombaire. Sa texture est lobulaire et on distingue un corps et deux lobes. Tout comme le foie, c'est une glande mixte. Son rôle exocrine est assuré par la sécrétion du suc pancréatique qui se déverse dans le duodénum. Son rôle endocrine est joué par les cellules des îlots de Langerhans qui synthétisent l'insuline et le glucagon qui interviennent dans la régulation de la glycémie. Ses canaux excréteurs sont d'abord intralobulaires puis interlobulaires et forment finalement un conduit pancréatique principal s'abouchant dans l'ampoule de Vater et se déverse avec le canal cholédoque, et un conduit pancréatique accessoire qui s'abouche dans la papille duodénale mineure. L'amylase pancréatique, tout comme l'amylase intestinale, est de faible activité chez le chat.

A retenir de l'anatomie digestive du chat : Le tractus digestif du chat est court et son estomac de faible volume. La langue et les lèvres interviennent dans la

préhension des aliments. Ces éléments doivent être gardés en tête pour traiter les affections digestives et gérer son alimentation dans un cadre médical car ces particularités le rendent particulièrement sujet aux nausées et vomissements ainsi qu'à l'anorexie. Son équipement enzymatique est différent d'autres espèces domestiques comme le chien, ce qui le rend sujet à certaines toxicités médicamenteuses dont le vétérinaire praticien doit tenir compte.

b) Les métabolismes du chat

Le chat, en tant que carnivore strict spécialisé, a perdu certaines capacités métaboliques que les omnivores comme le chien possèdent encore (Lefebvre 2019). Dans cette partie, nous présenterons ces idiosyncrasies métaboliques félines.

i) Métabolisme azoté et acides aminés indispensables

Le chat a un besoin en protéines totales bien plus élevé que la plupart des autres animaux car il est incapable de moduler l'activité enzymatique des aminotransférases et du cycle de l'urée (catabolisme azoté hépatique très actif) (Fascetti, Delaney 2012).

Les acides aminés contenus dans les protéines ingérées par le chat subissent une première dégradation par les transaminases qui sont des enzymes intervenant dans leur synthèse ou leur catabolisme. Leur rôle est notamment de retirer le groupement α -amine présent sur l'acide aminé et de libérer en conséquence un α -cétoacide carboné que le chat utilise comme énergie. Ce cétoacide entre soit dans la néoglucogénèse si l'acide aminé dont il est issu est glucoformateur, soit dans la cétogénèse si l'acide aminé dont il provient est cétoformateur (Zinsou 2015). Le chat a un besoin en acides aminés diversifié. Les protéines de son alimentation doivent notamment lui apporter les acides aminés essentiels ou indispensables en quantité suffisante. En effet, ces onze acides aminés ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme. Les besoins en méthionine et cystéine sont notamment plus importants chez le chat que chez le chien car ce sont des acides aminés glucoformateurs transformés en pyruvate puis oxydés pour fournir de l'énergie (Zoran 2002).

- *L'arginine et le cycle de l'urée*

Les acides aminés constituent la principale source de formation de l'ammoniac (NH_3) qui est neurotoxique. Cet ammoniac est éliminé sous forme d'urée dans les urines, suite à plusieurs réactions se déroulant dans le foie. On parle de cycle de l'urée pour décrire l'ensemble de ces réactions biochimiques permettant de produire l'urée à partir de l'ammoniac (Zinsou 2015) dont le bilan est :



Au cours de ce cycle de l'urée, interviennent plusieurs acides aminés comme l'arginine et l'ornithine. L'arginine est un précurseur de l'ornithine et de la citrulline, et un acide aminé indispensable à plusieurs animaux tels que le chien et le chat. Le chien est capable de synthétiser de l'ornithine et de la citrulline en quantité suffisante dans sa

muqueuse intestinale mais ce n'est pas le cas du chat. L'apport alimentaire d'arginine est donc la seule manière pour le chat de synthétiser l'ornithine et de faire fonctionner le cycle de l'urée (Lefebvre 2019). Cette incapacité est dû à une activité très réduite de deux enzymes, la pyrroline-5-carboxylate et l'ornithine aminotransférase, responsables de la faible formation de citrulline dans le tractus digestif (Fascetti, Delaney 2012). Nourrir un chat avec un aliment dépourvu d'arginine provoque une intoxication ammoniacale d'évolution rapide qui se manifeste par une encéphalopathie avec vomissements, léthargie, spasmes musculaires, hyperesthésie, ataxie, coma puis mort (Morris, Rogers 1982).

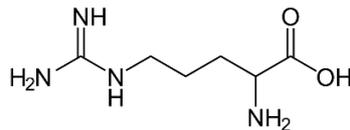


Figure 8 : Formule chimique de l'arginine

- *La taurine*

La taurine est un acide aminé sulfuré non protéogène, que l'on retrouve en grande quantité dans les muscles et particulièrement le muscle cardiaque (Lefebvre 2019). Le chat synthétise de la taurine à partir d'acides aminés sulfurés, la (S-AA)-méthionine et la cystine, mais seulement en faible quantité. En effet, l'enzyme appelée cystéine-sulfinique décarboxylase responsable de cette synthèse, a une activité trop faible chez cette espèce pour couvrir les besoins en taurine (Morris, Rogers 1982). Celle-ci doit donc être apportée directement par l'alimentation.

La taurine est utilisée pour conjuguer les acides biliaires. Elle est aussi nécessaire pour une bonne fonction visuelle, nerveuse ainsi qu'au bon fonctionnement du cœur de par son rôle sur l'homéostasie calcique au sein de cet organe (Schaffer et al. 2010). En effet, les chats déficients en taurine peuvent développer une cécité irréversible par dégénérescence rétinienne et une cardiomyopathie dilatée si l'apport journalier conseillé de 50mg n'est pas respecté (Hayes, Trautwein 1989).

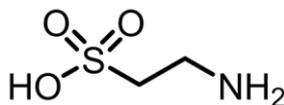


Figure 9 : Formule chimique de la taurine

A retenir : Le chat a besoin d'un apport alimentaire en protéines et en acides aminés important, expliqué par son statut de carnivore strict. La taurine, notamment, est très peu synthétisée par le chat et doit être apportée par l'alimentation.

ii) Métabolisme lipidique et acides gras essentiels

Certains lipides sont nécessaires pour le bon fonctionnement des organismes, par leur rôle de précurseurs hormonaux et leur rôle structural, et cela chez tous les vertébrés. On appelle ces lipides les acides gras essentiels (AGE) et ils sont classés en deux catégories, les omégas 3 (ω 3) et omégas 6 (ω 6). Parmi ces AGE, on retrouve l'acide linoléique et l'acide α -linoléique en tête de file, qui appartiennent respectivement aux oméga 6 et aux oméga 3.

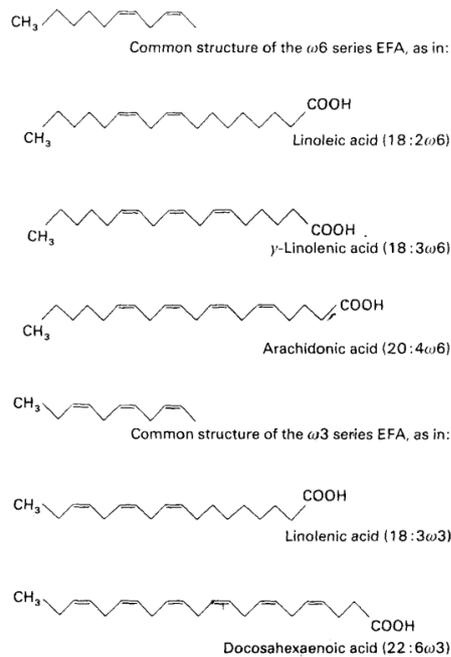


Figure 10 : Structure des acides gras essentiels chez le chat, de haut en bas : structure commune aux ω 6, acide linoléique, acide γ -linoléique, acide arachidonique, structure commune aux ω 3, acide α -linoléique, acide docosahexaénoïque (Source : Rivers 1982)

Différentes études réalisées par Rivers *et al.* ont montré qu'une alimentation dépourvue d'AGE entraînait chez le chat de très nombreux symptômes : modifications histologiques de la structure de la peau, altération de la capacité à cicatriser, croissance du poil modifiée, fertilité en baisse... Ces symptômes rétrocédaient quand le chat retrouvait son alimentation habituelle. A la suite de ces observations, les auteurs ont recherché des explications métaboliques à cette particularité féline. Ils ont alors découvert que contrairement à la plupart des autres espèces qui peuvent convertir l'acide linoléique en acide arachidonique et l'acide α -linoléique en acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA), le chat ne peut pas réaliser ces réactions. En effet, les enzymes Δ -6-désaturase et Δ -8-désaturase ont une activité extrêmement faible chez cette espèce et le chat doit donc recevoir de l'acide arachidonique dans son alimentation (Rivers 1982). La viande, base de l'alimentation du chat autonome, en contient en quantité suffisante pour assurer un bon métabolisme lipidique. Apporter de l'EPA et du DHA, aux actions anti-inflammatoires, est également recommandé car l'enzyme Δ -6-désaturase intervient également dans leur synthèse (Rivers 1982).

A retenir : Les enzymes Δ -6-désaturase et Δ -8-désaturase sont peu actives chez le chat qui doit donc recevoir à la fois des omégas 3 et des omégas 6 en quantité suffisante dans son alimentation.

iii) Métabolisme glucidique

En tant que carnivore strict, le chat utilise les protéines comme source d'énergie et cela même quand elles viennent à manquer dans son alimentation (Zoran 2002). Le métabolisme glucidique du chat n'est donc pas le même que celui des espèces omnivores. Le chat ne possède en effet pas d'amylase salivaire, ses amylases pancréatiques et intestinales ont une activité réduite tout comme la glucokinase hépatique et il ne possède pas de fructokinase hépatique, une enzyme intervenant dans le métabolisme des sucres simples (Plantinga, Bosch, Hendriks 2011).

La glucokinase (ou hexokinase D) est un isoforme de l'hexokinase qui catalyse la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (G6P). Le G6P entre ensuite dans la voie de glycogénogénèse dans les cellules du foie et des muscles, où le glucose est stocké sous forme de glycogène, ou dans la voie de la glycolyse. La glucokinase est présente dans le foie et dans les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. A la différence des hexokinases A, B et C qui sont plus actives dans les muscles, la glucokinase n'est fonctionnelle que lorsqu'une grande quantité de glucose est reçue par le foie.

Or, la glucokinase hépatique du chat a une activité très réduite et son activité n'est pas stimulée par une arrivée massive de glucides par l'alimentation. On dit que son activité n'est pas adaptative. L'enzyme responsable de la transformation du glucose en glycogène durant la glycogénogénèse, la glycogène synthase, a elle-aussi une activité minimale. Par ailleurs, la glucokinase présente dans les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas est l'enzyme à l'origine du déclenchement de la voie de transduction de libération de l'insuline quand elle détecte une augmentation de la glycémie. Sa faible activité chez le chat met à nouveau en lumière la préférence du chat à utiliser les protéines et les lipides pour produire son énergie et sa faible adaptation à la régulation glycémique. Après la prise d'un repas riche en glucides, le chat est donc, pour plusieurs raisons, en difficulté pour moduler l'hyperglycémie engendrée par ce repas (Zoran 2002).

A retenir : Le chat utilise les protéines, et non les glucides, comme source d'énergie principale. L'activité de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose sont peu actives ce qui explique que le chat régule difficilement sa glycémie. L'alimentation du chat doit tenir compte de ces idiosyncrasies métaboliques.

iv) Métabolisme vitaminique

Dans le métabolisme vitaminique, comme dans les métabolismes précédemment mentionnés, les besoins du chat sont différents des autres espèces domestiques. A nouveau, des déficiences enzymatiques dans les voies de synthèse des vitamines expliquent ces différences.

- *Vitamine A (rétinol)*

La vitamine A, appelée rétinol sous sa forme active, est une vitamine liposoluble. Elle est naturellement présente dans les tissus animaux et donc dans les proies chassées par le chat. Si le chat est nourri avec une alimentation industrielle ou ménagère, la vitamine A doit être apportée sous forme active en quantité suffisante. En effet, hormis dans les tissus animaux, la vitamine A provient des caroténoïdes synthétisés par les végétaux de couleur rouge, orange ou jaune. Une fois le végétal ingéré par l'animal, l'enzyme appelée β -carotène dioxygénase présente dans le foie oxyde les caroténoïdes en vitamine A. Mais le chat ne possédant pas cette enzyme, il est incapable de synthétiser sa propre vitamine A et doit la consommer directement (Zoran 2002). La vitamine A est stockée dans le foie, ce qui explique que les hypovitaminoses A sont majoritairement retrouvées chez l'animal avec dysfonctionnement hépatique ou maladie digestive entraînant des malabsorptions (Zoran 2002).

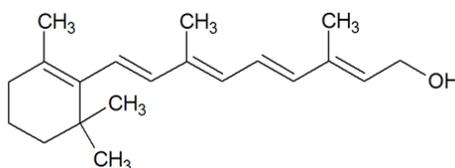


Figure 11 : Formule chimique du rétinol

La vitamine A joue plusieurs rôles essentiels pour maintenir le chat en bonne santé : rôles dans la vision, croissance musculaire et osseuse, reproduction et santé des épithéliums. La supplémentation orale en vitamine A, à la dose recommandée de 400U/kg, doit cependant être réalisée avec précautions. En effet, l'hypervitaminose A est fortement néfaste et hépatotoxique (Zoran 2002). Il peut en résulter des affections osseuses déformatives ou des atteintes hépatiques majeures, notamment chez des chats nourris avec du foie riche en vitamine A (Guerra et al. 2014). La figure 12 présente les lésions observées chez un chat mâle Shorthair de huit ans présenté pour tétraplégie, diagnostiqué en hypervitaminose A avant d'être euthanasié.

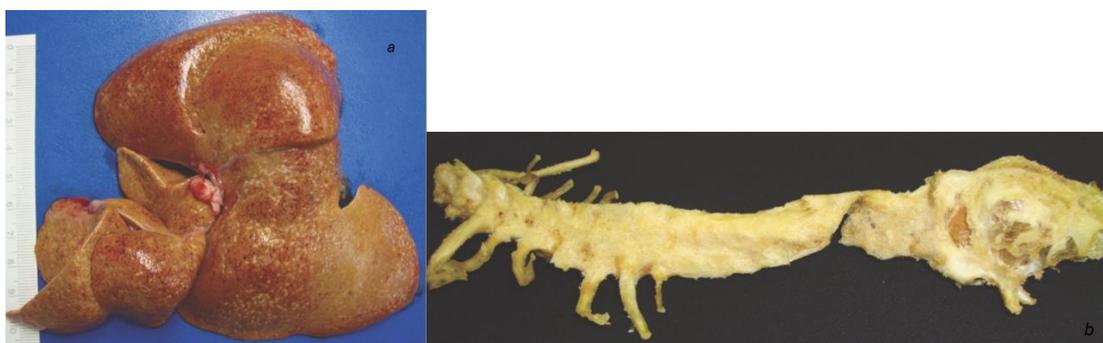


Figure 12 : Lésions observées post-mortem chez un chat atteint d'hypervitaminose A ; fibrose du foie qui est gros et jaune, de surface irrégulière (a) ; déformations osseuses extensives à diffuses en région cervicale et fracture entre C1 et C2 (b) (Source : Guerra 2014)

- **Vitamine B1 (thiamine)**

La thiamine est une vitamine hydrosoluble qui n'est pas stockée chez l'animal et dont les apports doivent donc être réguliers et suffisants (Zoran 2002). On la retrouve dans les céréales et elle se concentre chez l'animal dans le cœur, le rein, le foie et le cerveau. Une fois absorbée, la thiamine est transformée en thiamine pyrophosphate (TPP). Or, la TPP est impliquée dans le métabolisme du glucose en servant de cofacteur à la pyruvate déshydrogénase et l' α -cétoglutarate déshydrogénase. Son utilisation aboutit à la formation d'énergie par le cycle de Krebs et à la synthèse d'acétylcholine. Elle est donc essentielle à la fonction nerveuse. Sa carence dans le cerveau du rat a été étudié et corrélé à l'apparition d'encéphalopathies (Jankowska-Kulawy et al. 2010).

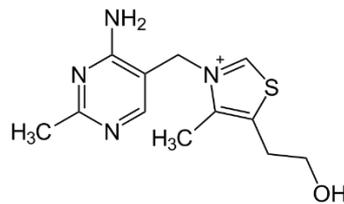


Figure 13 : Formule chimique de la thiamine

Les chats comme les chiens ont un besoin direct en thiamine dans leur alimentation puisqu'ils ne peuvent pas la synthétiser. La carence en thiamine a cependant été plus décrite chez le chat que chez le chien car le chat est plus souvent amené à manger du poisson cru et certaines chairs de poisson contiennent de la thiaminase. La thiaminase est une enzyme qui détruit la thiamine et qui est dénaturée par la cuisson. La carence en thiamine avec répercussions cliniques est aussi décrite chez le chat anorexique (Zoran 2002). Elle se manifeste par une faiblesse musculaire et des troubles nerveux telle que la ventroflexion de la tête.



Figure 14 : Ventroflexion et mydriase chez un chat atteint de carence en thiamine (Source: Loew et al. 1970)

- **Vitamine B3 (niacine)**

La vitamine B3 est une vitamine hydrosoluble qui regroupent en réalité deux molécules : la niacine et son amide, le nicotinamide. Ces deux molécules sont des précurseurs de cofacteurs (le nicotinamide adénine dinucléotide et le nicotinamide

adénine dinucléotide phosphate) intervenant dans les réactions métaboliques d'oxydoréduction. Le chien synthétise le nicotinamide à partir du tryptophane mais le chat le fait de manière insuffisante pour couvrir ses besoins. En effet, la voie de conversion du tryptophane en nicotinamide fait intervenir l' α -amino- β -carboxymuconique- ϵ -semialdéhyde (ACMS) qui est impliqué dans deux voies métaboliques concurrentes. L'une aboutit à la synthèse d'acétyl-coenzyme A et l'autre à la synthèse de niacine. La picolinique carboxylase est l'enzyme impliquée dans la première voie (synthèse d'acétyl-coenzyme A) et son activité est très importante chez le chat (Plantinga, Bosch, Hendriks 2011). L'activité de l'ACMS est donc quasi-exclusivement tournée vers la voie de synthèse de l'acétyl-coenzyme A au détriment de la voie de synthèse de la niacine. Ainsi, bien que le chat puisse techniquement produire de la niacine, il doit la trouver directement dans son alimentation à cause du catabolisme de ses précurseurs (Garot 2019). Ses besoins en niacine sont 4 fois plus élevés que chez le chien (Zoran 2002).

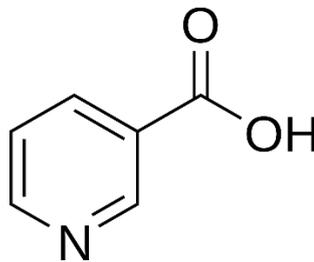


Figure 15 : Formule chimique de la niacine

Une carence en niacine se manifeste chez le chat par une perte de poids, de la faiblesse, de l'anorexie, de la diarrhée et peut aller jusqu'à la mort (da Silva, Fried, de Angelis 1952).

- **Vitamine D3 (cholécalférol)**

La vitamine D3 est une vitamine liposoluble que l'on retrouve en quantité dans le foie et les tissus graisseux animaux. La carence en vitamine D3 est donc rarement observé chez le chat chasseur ou le chat nourri avec un aliment complet respectant son statut de carnivore strict (Zoran 2002).

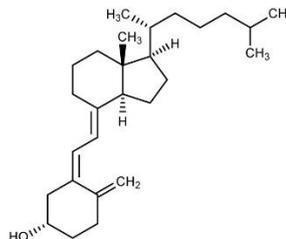


Figure 16 : Formule chimique du cholécalférol

Les mammifères synthétisent la vitamine D3 à partir de son précurseur, le 7-déshydrocholestérol (7DHC), en exposant leur peau aux rayons ultra-violet (UV) du soleil. Pourtant, plusieurs études montrent que, même après une exposition au soleil

conséquente, le chat ne synthétise que très peu de vitamine D et que son précurseur n'est pas retrouvé dans la peau isolée des chats étudiés. (How, Hazewinkel, Mol 1994) (Morris 1999). L'étude de Morris a permis de mettre en évidence que la forte activité de la 7-déshydrocholestérol synthase était en cause. Cette enzyme entraîne l'utilisation massive du 7DHC pour la synthèse de cholestérol au détriment de la vitamine D. En effet, les chats qui recevaient un inhibiteur de cette enzyme voyaient leur concentration de vitamine D rapidement augmenter après exposition aux UV (Morris 1999).

La vitamine D étant impliquée dans l'homéostasie du calcium et du phosphore, sa carence résulte en un rachitisme. Sont observés de l'ostéopénie, des fractures osseuses, de la douleur, des démarche raides, des membres gonflés qui sont aggravées par les carences conjuguées en calcium/phosphore (Corbee 2020).

A retenir : Le chat présente donc des idiosyncrasies anatomiques, physiologiques et métaboliques en lien avec son statut de carnivore strict (figure 17). Il convient au vétérinaire praticien d'y accorder un soin particulier, que le patient soit malade ou non, afin d'optimiser sa bonne santé.

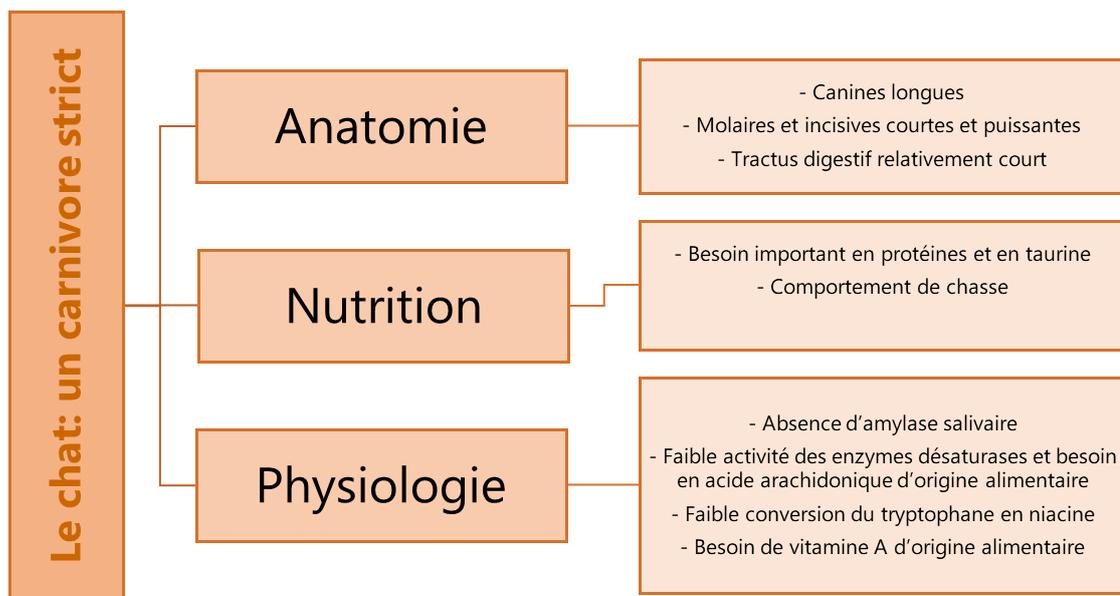


Figure 17 : Quelques particularités du chat justifiant son statut de carnivore strict (Source : Courtade Laure)

c) Nutrition du chat adulte et influence des choix diététiques des propriétaires

i) Préférences alimentaires et variabilité d'appétence des aliments

Les chats sont particulièrement sensibles aux propriétés sensorielles des aliments. Cependant, aucune préférence alimentaire n'est généralisable car comme nous l'évoquions, chaque chat est unique par son vécu et son développement alimentaire.

La palatabilité d'un aliment est sa capacité à stimuler l'appétit et à engendrer l'ingestion. En supplément de l'éducation alimentaire acquise au cours de son développement, le chat est très sensible aux caractéristiques physico-chimiques des aliments qui entrent grandement en jeu dans la palatabilité. Ce paragraphe propose une liste non exhaustive des paramètres jouant sur l'appétence des aliments en commençant par les plus importants.

- **Odeur**

L'odeur est le paramètre majeur de l'appétence d'un aliment chez le chat. En effet, le chat commence avant tout par reniffler sa nourriture (Bourgeois). Si l'odeur lui déplaît, l'aliment sera refusé et cela même s'il est de bonne valeur nutritive. Nourrir un chat anosmique est alors un réel défi puisque celui-ci devient très rapidement anorexique (Diard 2004). En vieillissant, le chat perd des récepteurs olfactifs et peut donc devenir plus réticent à se nourrir (Pekel, Mülazımoğlu, Acar 2020).

Une voie rétronasale de perception des odeurs existe probablement mais aucune étude ne l'a étudiée plus en détails (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

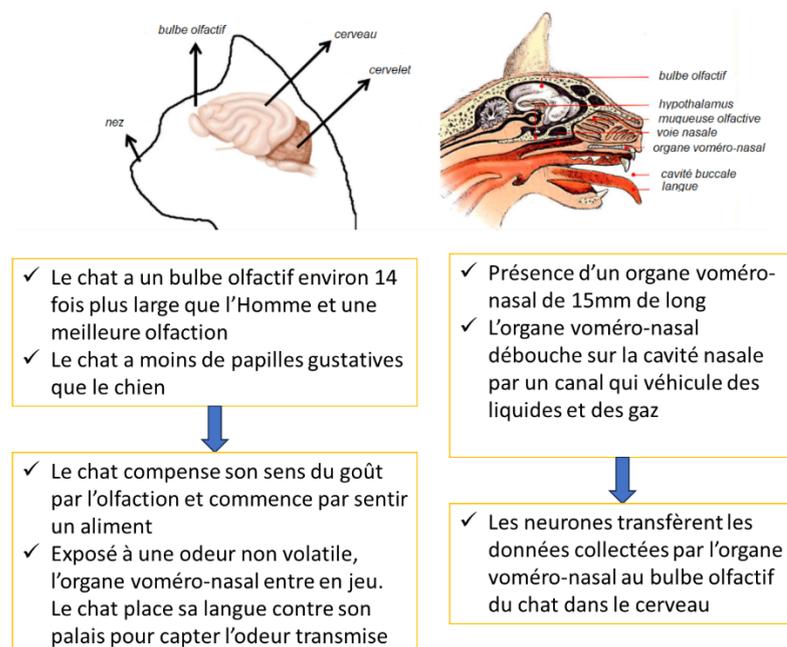


Figure 18 : Le chat utilise l'organe voméro-nasal, sa langue et son nez pour effectuer ou non un choix d'ingestion (Source : Pekel 2020)

- **Texture, forme et humidité**

La consistance de l'aliment conditionne beaucoup son appétence. Les chats préfèrent en général les aliments humides à 70-85% et la consistance onctueuse,

propice à la diffusion des odeurs (Zaghini, Biagi 2005). Toutefois, certains chats préfèrent les aliments secs comme les croquettes car c'est la nourriture qu'ils mangent depuis leur sevrage. Les chats préfèrent également une nourriture en morceaux car la préhension est facilitée. Avant l'ingestion, certains individus posent la patte sur leur nourriture et en apprécient la texture de cette manière.

Le pet-food propose, en lien avec cette variabilité de préférences, des gammes de croquettes aux tailles et formes différentes et des pâtées diversifiées.

- *Température*

Les chats préfèrent les aliments à température ambiante et jusqu'à 40°C. Réchauffer un aliment peut donc motiver l'ingestion car cela favorise la volatilisation des composés aromatiques (l'odeur demeure le facteur prioritaire). Chauffer l'aliment est un conseil à retenir pour stimuler un chat présentant des troubles alimentaires, que ce soit en clinique ou à la maison pour le propriétaire. À l'inverse, il est déconseillé de proposer au chat un aliment tout droit sorti du réfrigérateur (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

- *Composition de l'aliment*

De nombreuses études montrent que le chat est capable de réguler son apport relatif en nutriments en favorisant des aliments riches en graisses animales et en peptides et acides aminés présents dans les muscles. L'appétence d'un aliment est directement corrélée à la quantité de protéines qu'il contient. Les proies fraîches et particulièrement le foie, la viande et le sang sont très appétents chez le chat. L'explication à ces préférences s'explique à nouveau par le statut de carnivore strict du chat.

Le chat est également attiré par le gras, source d'énergie et diffuseur d'odeurs. Le gras donne également une texture plus onctueuse, appréciée par le chat. Il est apprécié qu'il soit de provenance animale ou de provenance végétale. La présence de lipides oxydés diminue en revanche drastiquement l'appétence (Zaghini, Biagi 2005).

- *Goût*

Le goût de l'aliment en lui-même n'est finalement pas le critère primordial. L'étude anatomique nous a appris que le chat possédait peu de papilles gustatives en comparaison du chien et n'est pas sensible au sucré. Par ailleurs, ne mâchant que très peu ses aliments, le goût est fugace.

- *Exhausteurs de saveur*

De très nombreux additifs sont utilisés par l'industrie du pet-food. Certains ne jouent aucun rôle d'exhausteur de saveur, comme les colorants pour croquettes par exemple. Mais d'autres sont spécifiquement ajoutés à la recette pour rendre l'aliment plus appétent. Il est difficile d'en faire une étude précise en raison du secret qui entoure les nombreuses recettes industrielles. On peut toutefois mentionner les protéines hydrolysées, le plasma séché, le sodium pyrophosphate et le sel comme des molécules répandues, étudiées et connues pour augmenter l'appétence de la nourriture pour chat (Zaghini, Biagi 2005).

A retenir : Le chat effectue prioritairement ses choix alimentaires sur base de l'odeur. Il apprécie les aliments humides, chauds, riches en protéines et en matières

grasses. Il est donc possible de jouer sur ces propriétés pour favoriser la réalimentation ou d'ajouter des exhausteurs de saveur.

ii) Alimentation industrielle ou ménagère : avantages et inconvénients

Charlotte Garot s'intéresse dans sa thèse aux tendances nutritionnelles chez le chat. En comparant nourriture sèche et humide, industrielle et ménagère ainsi que les tendances émergentes, elle présente la variété de choix d'alimentation des propriétaires et leur risques et avantages associés (Garot 2019).

• *Aliment sec industriel : les croquettes*

Les croquettes sont fabriquées à partir des matières premières et d'additifs sous forme sèche. Leur taux d'humidité est faible en comparaison des pâtées mais leur texture craquante est souvent appréciée par les chats domestiques. Les croquettes cassées non ingérées sont souvent délaissées.

L'atout majeur des croquettes n'est pas son appétence pour le chat mais sa popularité auprès des propriétaires. 8 foyers sur 10 se tournent vers les aliments industriels (contre 6 foyers sur 10 pour les propriétaires de chien) et s'approvisionnent à 78% en grandes et moyennes surfaces (Cendrier 2016). En effet, les croquettes revêtent bien des aspects pratiques au quotidien :

- Elles peuvent être distribuées en libre-service avec moins de risque de gaspillage car leur appétence et qualités nutritives sont conservées sur le long terme mêmes quand elles sont déconditionnées
- Les paquets se déclinent en différents volumes selon les besoins du propriétaire et s'agissant d'un emballage unique, ce conditionnement paraît également plus écologique. Elles valorisent également les sous-produits.
- D'un point de vue sanitaire, cet aliment est sûr. Leur fabrication est réglementée et l'aliment est chauffé à haute température pour éliminer tout pathogène
- Elles sont économiques et déclinées en plusieurs gammes de prix
- La mastication des croquettes exerce un effet mécanique sur les dents s'apparentant à un brossage. Le dépôt de plaque dentaire est donc réduit.

Parmi les inconvénients, on retrouve :

- Son faible taux d'humidité nécessitant une prise de boisson importante. Les chats sont des petits buveurs et sont sensibles à la formation d'urolithiases, surtout à faveur de déshydratation
- Leur plus faible digestibilité que la nourriture humide
- Le risque toxique associé aux mycotoxines

• *Aliment humide industriel : boîtes et sachets*

Les aliments humides industriels se présentent sous des formes très diverses. Les contenants peuvent être des boîtes, des sachets ou des barquettes. L'aliment lui-même peut être sous forme de gelée, de bouchées, de pâtée, de mousse...

Leurs avantages sont globalement le pendant opposé aux croquettes. Leur humidité élevée (60 à 80%) limite la déshydratation et la nécessité pour le chat de boire en

supplément. Le volume alimentaire est supérieur pour une valeur énergétique plus basse. Cet aliment est donc plus indiqué chez un chat stérilisé sédentaire pour prévenir l'obésité et les calculs urinaires que les croquettes. Par ailleurs, cet aliment se rapproche globalement plus de la souris vivante, qui respecte au mieux le statut de carnivore strict du chat (Garot 2019).

- *Ration ménagère*

L'alimentation ménagère est classiquement opposée à l'alimentation industrielle car la ration est basée sur un maximum d'aliments non transformés. Correctement effectuée, c'est une ration complète et équilibrée. Dans cette catégorie on retrouve la ration ménagère dite « classique » et l'alimentation BARF dont nous parlerons dans la partie sur les nouvelles modes alimentaires.

On pourrait croire que la ration ménagère est un type d'alimentation récente mais historiquement, les animaux domestiques étaient nourris de restes de table ou d'aliments frais préparés par leur propriétaire. Dans les années 1980, 40% des propriétaires cuisinaient pour leur animal contre 4,6% des propriétaires de chat en 2016 (Cendrier 2016). De nos jours, la ration ménagère est parfois préférée en raison de la valeur sociale du repas, pour éviter la monotonie, par humanisation ou par méfiance des usages industriels (Garot 2019).

La ration ménagère requiert une connaissance des besoins alimentaires du chat afin de la rendre équilibrée. Elle doit contenir quatre ingrédients minima :

- Des protéines animales (viande, poisson), cuites ou crues
- Des AGE (huile de colza, soja, poisson, crue) en portant une attention particulière au rapport $\omega 6/\omega 3$
- Des fibres (privilégier les légumes verts cuits comme la courgette, les haricots...)
- Un complément minéralo-vitaminé (CMV) avec un rapport Ca/P adapté

Le chat étant un carnivore strict, l'apport de glucides avec du riz ou des pâtes cuites est optionnel. Il peut être utile pour diminuer le coût global de la ration mais le composé majoritaire doit demeurer la source de protéines animales.

Au même titre que les pâtées industrielles, la ration ménagère est très humide et volumineuse. Elle favorise donc le sentiment de satiété et favorise l'hydratation. L'inconvénient majeur et évident est le temps de préparation qu'elle nécessite. Parmi les autres inconvénients, on retrouve les contraintes de distribution (alimentation ad libitum impossible, conservation des matières premières), son coût, des risques sanitaires et une observance de la recette parfois insuffisante dans le temps (Garot 2019).

A retenir : Il existe différents types d'alimentation (industriel, ménager, humide, sec...) qui ont chacun leurs avantages et inconvénients. L'alimentation humide présente l'avantage majeur de favoriser l'hydratation et d'être appétente, ce qui peut être utile quand le chat est anorexique.

iii) Nouvelles modes alimentaires

Beaucoup de propriétaires sont conscients du statut de carnivore strict de leur chat et de son besoin important en protéines. Certains, depuis quelques années, cherchent même à nourrir leur chat le plus possible « sans céréales » car les céréales ne font pas partie du régime du chat dans la nature. De cette inclinaison ont émergé de nouvelles tendances alimentaires, certes minoritaires, mais auxquelles le vétérinaire sera confronté dans sa pratique. Nous étudierons ici deux de ces nouvelles tendances et leur répercussion sur la santé du chat domestique, les croquettes sans céréales et la Biologically Appropriate Raw Food (BARF).

- *Les croquettes sans céréales*

De très nombreuses marques, de la gamme de supermarché jusqu'aux aliments vétérinaires, fabriquent des aliments sans céréales pour combler une demande croissante depuis une quinzaine d'années. Le succès de l'appellation « sans céréales » repose néanmoins sur une confusion dans l'esprit du consommateur, celle qui voudrait que « céréales » correspondent à « glucides ». En effet, le chat n'a pas besoin d'apport en glucides mais une étude sur 77 aliments datant de 2017 montre que les aliments « sans céréales » contiennent en moyenne tout autant de glucides que les aliments classiques (Prantil, Heinze, Freeman 2018). Les aliments sans céréales contiennent en effet des substituts aux céréales comme le pois, les lentilles, les pommes de terre, la patate douce, le tiapoca ... Ces aliments ne font pas non plus partie du régime classique du chat et ne sont pas tous bien digérés. Chez le chien, l'utilisation des croquettes sans céréales a été corrélée à l'augmentation des cas de cardiomyopathie dilatée (Sanderson 2021).

- *BARF*

Le terme BARF regroupe de nombreux régimes à base de viande crue, nous nous intéresserons ici au régime BARF le plus répandu chez le chat : le Raw feeding. Le BARF « classique » inventé par le Dr Billinghamurst dans les années 1990 ne sera pas développé car il se base sur le régime du loup sauvage et est davantage destiné au chien. Nous ne détaillerons pas non plus les préparations industrielles BARF surgelées, peu répandues.

Le Dr Lonsdale, à l'origine du Raw Feeding, introduit son concept en prônant une meilleure santé et vitalité et dit se baser sur ce que l'on observe dans la nature. Il invite à se « méfier des experts » et de la « désinformation » (Lonsdale 2005). On constate que ce type d'alimentation, par son marketing, est vanté comme « naturel » et destiné à séduire des propriétaires sceptiques de l'alimentation industrielle. Les ingrédients mentionnés dans son guide de 61 pages à destination des propriétaires sont les carcasses animales entières, les os crus entourés de viande, les abats, les déchets de table et les compléments alimentaires pour les animaux âgés et/ou malades. Un chapitre est consacré aux quantités recommandées ainsi qu'aux méthodes de préparation et conservation. Ce guide est créé pour l'alimentation canine mais on remarque qu'il s'adapte très bien au chat comme carnivore strict.

Il ressort de différentes études qu'un régime BARF est plus digestible pour le chat qu'une alimentation sèche et qu'une transition vers le BARF améliore son immunité à court-terme. Elle est aussi à l'origine de changements dans le microbiote intestinal (Freeman et al. 2013). Le risque sanitaire, y compris les infections à

Salmonella sp., est non négligeable et rapporté (Freeman et al. 2013). Mais aucune étude sur les effets à long terme n'a été conduite à ce jour.

3. Mécanismes de régulation et de contrôle internes de l'appétit

Avant d'étudier les modifications de comportement alimentaire chez le chat insuffisant rénal chronique, il convient d'étudier sa régulation et son contrôle neuroendocriniens chez le chat sain afin de comprendre en quoi ceux-ci peuvent être perturbés chez un félin malade.

a) Définitions et généralités au sujet du comportement alimentaire du chat

i) Phases de la prise alimentaire

La prise alimentaire est une démarche active de l'animal. Au sens large elle est découpée en différentes phases menant à la prise alimentaire au sens strict, c'est-à-dire à l'ingestion (Garot 2019) :

- Phase appétitive : recherche de l'aliment motivée par la faim et intérêt pour l'aliment stimulé par l'olfaction en premier lieu
 - Phase consommatoire : préhension, mastication, ingestion et rassasiement progressif
 - Phase post-consommatoire : digestion, repos et toilette
- Phase appétitive

La phase appétitive, dont nous avons déjà détaillé les modalités dans les premières parties, est modulée par la faim et la satiété ainsi que le sens olfactif comme sens prioritaire. En effet, nous avons vu que le chat est moins sensible aux odeurs que le chien mais que ce sens demeure le facteur premier conditionnant l'appétence d'un aliment. Les sociétés de fabrication d'aliment sont en constante recherche de composés volatils séduisant le chat et son propriétaire (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

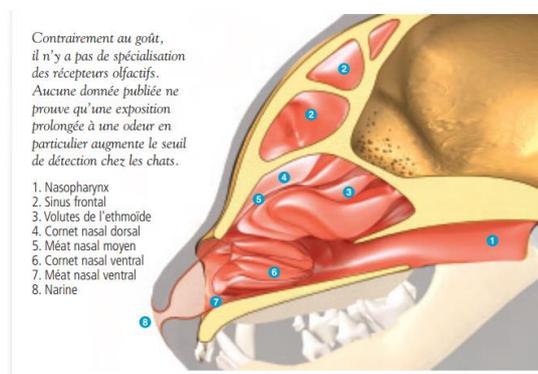


Figure 19 : L'olfaction est le déterminant principal de l'ingestion chez le chat (Source : Pibot et al., 2008)

- Phase consommatoire

La phase consommatoire commence par la préhension. Des études menées par Royal Canin ont filmé des chats sur des surfaces vitrées durant leur phase consommatoire et ont mis en évidence trois types de préhension différentes. La plus fréquente est appelée préhension labiale, le chat saisit la croquette à l'aide de ses incisives mais n'utilise pas la langue. La préhension supralinguale est la technique consistant à utiliser la face dorsale de la langue pour attraper la croquette. Enfin, la troisième méthode consiste pour le chat à utiliser la face ventrale de la langue et à la retourner pour amener la croquette dans la cavité buccale. Il s'agit de la préhension sublinguale. L'étude a également permis de mettre en évidence une variabilité interraciale dans les méthodes utilisées. Par exemple, les races brachycéphales éprouvent des difficultés de préhension à l'aide des dents et utilisent plus fréquemment l'une des deux autres méthodes. C'est également le cas des chats édentés ou qui souffrent d'affections douloureuses de la cavité buccale comme la gingivo-stomatite.

En cas d'alimentation humide, la préhension fait souvent intervenir la langue qui accroche la nourriture en raison de sa texture râpeuse (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

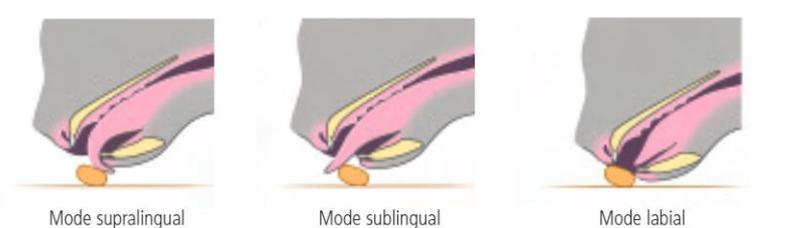


Figure 20 : Les différents modes de préhension des aliments chez le chat (Source : Pibot et al., 2008)

La mastication est limitée chez le chat. Comme nous l'avons vu, la mâchoire du chat n'est anatomiquement pas adaptée à une mastication prolongée et efficace. Les mouvements verticaux permis par la mâchoire ne sont souvent utilisés qu'une seule fois pour casser la croquette voire pas du tout lorsque le chat avale tout rond.

- Phase post-consommatoire

Une fois son repas complètement avalé, le chat recherche le calme et a tendance à s'isoler. Il est courant d'observer à cet instant des comportements de toilettage divers : léchage des babines, de la zone péri-orale voire des parties du corps n'ayant pas été en contact avec l'aliment.

ii) Différencier faim, appétit, satiété et rassasiement

La faim, l'appétit, la satiété et le rassasiement sont les moteurs de la prise alimentaire et sont sous dépendance du système nerveux central, que nous étudierons dans les parties b et c. Il convient de les définir avec précision et de comprendre en quoi ces termes diffèrent pour la suite de l'étude du comportement alimentaire du chat sain.

La faim est la perception consciente et innée du besoin organique. Elle entraîne une hausse de la motivation à rechercher un aliment et augmente la propension à initier la prise alimentaire en tant que telle.

L'appétit correspond à l'inclinaison naturelle à choisir puis à consommer un aliment particulier, de manière préférentielle. Elle fait donc intervenir en premier lieu l'olfaction chez le chat mais également toute l'éducation alimentaire que celui-ci a reçu. C'est dans la notion d'appétit qu'interviennent les notions de préférences alimentaires, et donc de plaisir, qui façonnent le comportement alimentaire acquis. Cette notion de plaisir différencie l'appétit de la faim en y ajoutant une dimension qualitative de l'aliment.

La satiété est un état qui est celui de la satisfaction du besoin alimentaire (= inhibition de la faim). Durant cet état, il y a arrêt de l'ingestion d'aliments.

Le rassasiement n'est pas un état mais une progression dynamique vers l'arrêt de la prise alimentaire lors de la sensation de satiété.

iii) Besoins physiologiques du chat adulte

- Le besoin énergétique

Le besoin énergétique est souvent le premier que l'on cherche à couvrir chez un animal. En effet, s'il est trop peu ou trop couvert, sont alors observées des modifications du poids et la note d'état corporel (NEC). Il est exprimé en énergie métabolisable soit en kcal EM/jour (« Kilocalories d'Energie Métabolisable par jour »).

Pour estimer le besoin énergétique, la NEC est un indicateur pratique qui permet d'estimer la part de masse grasse. L'activité métabolique de la masse grasse est faible et les besoins énergétiques sont habituellement calculés sur base de la masse maigre ou à défaut en se basant sur 80% du poids idéal (correspondant à la masse maigre). Utiliser le poids réel ne permet pas de s'affranchir de la masse grasse qui aura tendance à gonfler les besoins. Pour obtenir cette NEC, on se base sur une grille d'observation du chat (exemple en annexe 1) dont la note idéale est 3/5 ou 5/9. A partir de la NEC, on peut alors obtenir le poids idéal à partir de la formule suivante (Lefebvre 2019) :

$$\text{Poids idéal (kg)} = \text{Poids actuel (kg)} * \frac{100}{(100 + (NEC - 5) * 10)}$$

Le besoin énergétique varie également pour chaque individu selon son poids, sa race, son mode de vie, son état physiologique et de la température de l'environnement dans lequel il évolue. Tous ces facteurs de variation rendent difficile de donner un modèle simple les intégrant tous. Le poids idéal ($P_{\text{idéal}}$) étant le facteur ayant l'influence la plus élevée, un premier modèle consiste à le considérer seul c'est-à-dire que le sujet est considéré comme un chat entier sain sans race particulière dans une neutralité thermique et actif. Ce modèle est issu des références sur les besoins énergétiques à l'entretien (BEE) définis par l'édition "Nutrient requirements of dogs and cats" de 2006 :

$$BEE (kcal) = 100 * P_{\text{idéal}}^{0,75} (kg)$$

Le BEE estime mal le besoin énergétique (BE) réel du chat puisque les données individuelles sont négligées. Il convient alors de le moduler par cinq coefficients : race

(k1), activité (k2), statut physiologique (k3), pathologie (k4) et température de l'environnement (k5). Chez le chat, l'activité peut être extrêmement variable en raison de l'existence de chats en intérieur strict avec environnement non enrichi comme de chats vivant en extérieur la plupart du temps avec activité de chasse. En cas de non-connaissance de l'état d'activité du chat, il convient de commencer avec un $k2 = 1$.

Le statut physiologique comprend plusieurs situations dont l'éventuelle stérilisation, l'animal en croissance, la chatte gestante, en lactation et le chat âgé.

Le coefficient k5 est intéressant à prendre en compte chez le chat puisque beaucoup d'entre eux ont accès à l'extérieur et sont donc soumis à des températures hors de leur zone de neutralité thermique (Lefebvre 2019).

$$BE (kcal) = k1 * k2 * k3 * k4 * k5 * BEE (kcal)$$

Physiologie	Coefficient du statut physiologique
Normal	1
Stérilisé	0,8
Âgé	0,8-0,9

Une fois ce calcul du BE réalisé, l'équation suivante permet d'estimer la quantité d'aliment à donner par jour au chat (Lefebvre 2019) :

$$\text{Quantité d'aliment}(g) = \frac{100 * BE (kcal)}{\text{Densité énergétique de l'aliment} (kcal \text{ par } g)}$$

- Besoins en macro et micronutriments

Parmi les macronutriments, les besoins azotés sont particulièrement importants chez le chat en raison de sa nature de carnivore strict. L'apport en acides aminés constitue sa principale source de glucose via la néoglucogénèse puisque le glucose est lui-même très peu métabolisé par faible activité de la glucokinase hépatique. Par ailleurs, nous avons vu que plusieurs acides aminés essentiels retrouvés dans les protéines animales doivent être apportés par l'alimentation chez le chat (taurine, arginine, méthionine et cystéine). Il convient donc d'apporter une bonne quantité et une bonne qualité de protéines au chat dans son alimentation. Les aliments bas de gamme auront par exemple tendance à contenir plus de cartilage et de collagène dont le profil en acides aminés est assez carencé et qui sont peu digestibles (Lefebvre 2019). En considérant une source de protéines « moyenne » en termes de digestibilité et de profil en acides aminés, la valeur recommandée en protéines chez le chat est a minima de 16% de son énergie métabolisable totale (Green et al. 2008) (*Nutrient Requirements of Dogs and Cats* 2006), soit 70-80g/Mcal du BEE (Lefebvre 2019).

Le chat a également des besoins particuliers en lipides et surtout en acides gras essentiels : acide arachidonique, acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque et acide linoléique. Les lipides sont une source d'énergie au même titre que les protéines et augmentent l'appétence, mais il faut garder en tête qu'ils ont une forte densité énergétique lors du calcul de ration. Le besoin est de 22,5 g/ Mcal EM de BEE. A nouveau, il est recommandé de s'intéresser autant à la qualité

des lipides apportés (notamment le rapport w3/w6) qu'à la quantité. Par exemple, dans une ration ménagère, même une quantité conséquente d'huile d'olive ne suffira pas à couvrir les besoins du chat en acides gras essentiels puisqu'elle est constituée d'environ 71% d'oméga 9 (Lefebvre 2019).

Le chat n'a pas de besoin minimum en glucides mais le taux de fibres de la ration doit être situé entre 1 et 3%.

Le chat a également des besoins spécifiques en oligoéléments et minéraux. Parmi les minéraux, une attention doit être portée aux apports en calcium, phosphore, magnésium, zinc, potassium, sodium et chlore. Le rapport phosphocalcique doit être maintenu supérieur à 1 et inférieur à 2. En effet, s'il est inférieur à 1 (apport excessif de phosphore en absence de calcium) on observe une hypocalcémie et une sécrétion de parathormone. Le chat risque alors une déminéralisation osseuse ou un défaut d'ostéogénèse si le déséquilibre devient chronique. S'il est supérieur à 2, la quantité trop importante de calcium réduit la digestibilité d'autres oligoéléments comme le zinc ou le magnésium. Le rapport zinc/cuivre doit être environ égal à 10 (entre 5 et 20). Enfin, certains minéraux peuvent être toxiques à haute dose comme le cuivre. Il convient donc aussi de se méfier des trop fortes supplémentations (Lefebvre 2019).

Le chat a des besoins spécifiques en vitamines A, B1, B3 et D3 en raison des idiosyncrasies métaboliques mentionnées en partie I.2.b).

A retenir : Le besoin énergétique journalier du chat se calcule sur base de son poids idéal, qui doit être évalué chez le chat anorexique. La liste complète des tables de recommandations nutritionnelles pour chats et chiens, actualisée en 2021, est disponible sur le site du FEDIAF (The European Pet Food Food Industry) (FEDIAF 2021).

b) Structures centrales régulatrices à l'origine de l'alternance de faim et de satiété

i) L'hypothalamus : centre de la faim et de la satiété ?

- Théorie dualiste

Historiquement, l'hypothalamus a été la première région du cerveau à être étudiée dans le cadre d'études sur la prise alimentaire et son contrôle interne. Il comprend, en tout, plus de quarante noyaux distincts. Dans les années 1940 puis 1950, des chercheurs se sont aperçus que l'altération de certains de ces noyaux de l'hypothalamus chez le rat avait des effets sur la prise alimentaire. En particulier, des lésions de l'hypothalamus ventromédial ont conduit à de l'hyperphagie tandis que des lésions de l'hypothalamus latéral ont conduit à une anorexie marquée. Deux noyaux sont alors mis en évidence : le noyau ventro-médian (NVM) et le noyau ventro-latéral (NVL) (Baldwin 1985).

La section bilatérale du NVM entraînait un syndrome hyperphagique : les rats mangeaient plus fréquemment et en plus grande quantité sans rassasiement. Les rats devenaient alors obèses et présentaient de l'hyperinsulinémie. A l'inverse, l'hyperstimulation chronique à l'aide d'électrodes du NVM avait pour conséquence une hypophagie avec une baisse de la sensation de faim menant à une baisse de la prise alimentaire et à l'amaigrissement progressif des rats. Ceux-ci présentaient alors une

hypoinsulinémie. Les chercheurs ont conclu de ces premières expériences que le NVM était le centre de la satiété car il s'opposait à la sensation de faim (Baldwin 1985).

Une section bilatérale du NVL sur les rats étudiés a provoqué une anorexie nette évoluant vers le décès des animaux (= aphagie totale). A l'inverse, une hyperstimulation de ce centre provoquait un syndrome hyperphagique avec les symptômes évoqués au-dessus. Les chercheurs ont pensé que le NVL étaient le centre de la faim et que chacun des deux centres s'inhibaient l'un l'autre de manière dualiste (Baldwin 1985).

Des études comparables ont été effectuées sur le chat et qui ont montré que des lésions bilatérales de l'hypothalamus latéral entraînait une adiposité et aphagie (Anand, Dua, Shoenberg 1955).

Cependant, de plus récentes études ont démontré que le mécanisme n'était pas aussi simple et que d'autres structures sont mises en jeu dans la régulation du comportement alimentaire. Ce sont les « nouveaux » noyaux.

- Théorie actualisée

La théorie actuelle fait intervenir de « nouveaux » noyaux. Les deux principaux sont les noyaux arqué (NA) et paraventriculaire (PVN) qui seront détaillés dans la partie suivante. Mais des chercheurs ont également mis en évidence d'autres noyaux qui sont connectés au NA et PVN et qui jouent un rôle dans la prise alimentaire.

- Implication de l'hypothalamus dorsomédial, aussi appelé noyau dorsomédian (NDM)

Le NDM est connecté au noyau du tractus solitaire, au noyau parabrachial et à la moëlle ventro-latérale. Au sein de l'hypothalamus, il est connecté au noyau paraventriculaire et à la partie latérale. Du fait de ces interconnexions, des chercheurs ont suspecté qu'il pourrait jouer un rôle dans la prise alimentaire et notamment dans la recherche de nourriture. Cependant, des rats présentant des lésions du NDM présentaient une ingestion normale bien qu'ils étaient de plus petite taille que les rats témoins. Le NDM joue donc majoritairement un rôle dans la croissance plutôt que dans la prise alimentaire elle-même (Harris 1990).

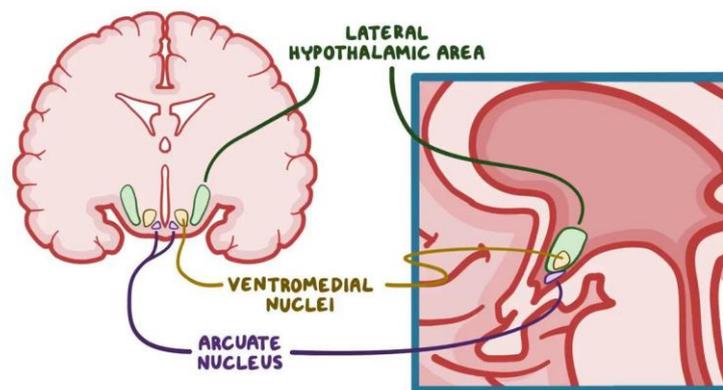
- Rôle de l'hypothalamus latéral (LH)

Des études chez le rat et le chat ont montré que des lésions du LH entraînaient une aphagie et une perte de la masse grasseuse pouvant aller jusqu'à la mort, tandis que sa stimulation électrique causait, à l'inverse, une augmentation de la prise alimentaire (Baldwin 1985). Le LH contient des neurones sensibles au glucose, ce qui laisse penser qu'il possède un rôle dans la régulation de la glycémie. C'est aussi un centre de synthèse de neuropeptides orexigènes (orexines A et B). Toutefois, les chercheurs ne savent pas si les troubles observés sont dus aux lésions des cellules du LH elle-mêmes ou aux lésions des fibres ascendantes qui transitent au sein du diencephale ventral. En effet, celles-ci provoquent les mêmes effets (Harris 1990).

- Rôle du corps amygdaloïde

Fonberg (1976) a démontré que chez le chien, des lésions de la partie dorso-médiale du corps amygdaloïde provoquait une première période d'aphagie et adypsie de plusieurs jours puis de l'hypophagie et une perte de poids. Des changements de comportement allant jusqu'à l'hostilité envers l'humain étaient également observés. Des lésions de la partie latérale de l'amygdale provoquaient au contraire de de l'hyperphagie, une prise de poids et un comportement joyeux et joueur du chien envers l'humain (Baldwin 1985).

A retenir : La théorie actualisée fait majoritairement intervenir le noyau arqué, le noyau ventromédial, le noyau paraventriculaire et l'hypothalamus latéral dans la régulation de la prise alimentaire chez le chat (figure 21).



Hypothalamus latéral en vert, noyau ventromédial en jaune et noyau arqué en violet

Figure 21 : Schéma des structures centrales régulatrices de la prise alimentaire (Source : osmosis.org 2022)

ii) Rôles du noyau arqué et du noyau paraventriculaire

- Noyau arqué

Le noyau arqué, proche de l'hypophyse, est situé dans une zone où la barrière hémato-encéphalique est discontinue. Ses neurones sont donc susceptibles de recevoir des molécules véhiculées par le sang, notamment les hormones anorexigènes que nous verrons par la suite. Il possède une fonction d'intégration des messages hormonaux périphériques en provenance du tube digestif et du tissu adipeux. Il possède en particulier un nombre important de récepteurs à l'insuline. Son rôle clé de réception fait de lui un carrefour de convergence d'informations, comme l'état de distension du tube digestif, l'état de métabolisation, la nature des nutriments...

La portion ventrale du noyau arqué contient des neurones orexigènes (activent la faim et donc la prise alimentaire) et anorexigènes (s'opposent à la sensation de faim donc activent la sensation de satiété). Ces neurones fonctionnent avec des peptides différents et se projettent vers le noyau paraventriculaire. Il s'agit du neuropeptide Y (NPY) et l'agouti-related peptide (AgRP) (Havel 2001).

- Noyau paraventriculaire (PVN)

Le noyau paraventriculaire joue un rôle essentiel dans le contrôle de la prise alimentaire et la sélection des nutriments via l'alimentation. La lésion de ce noyau est, parmi toutes celles que nous avons évoquées, celle qui cause la plus importante hausse de la prise alimentaire ainsi que le gain de poids le plus important (Harris 1990).

Il est situé dorsalement dans la zone médiale de l'hypothalamus. Il joue le rôle d'effecteur en intégrant les informations venant de l'environnement interne et des autres noyaux, le noyau arqué en premier lieu. Il reçoit les informations fournies par de multiples paramètres tels que les concentrations en leptine, insuline, thyroxine, glucose et glucocorticoïdes. La nature des neuropeptides reçus dans cette structure module le comportement alimentaire via le PVN qui met en jeu des réponses nerveuses et végétatives. Par exemple, les opiacés ont tendance à stimuler l'intérêt pour les protéines et les matières grasses tandis que le neuropeptide Y stimule l'appétit pour les glucides (Harris 1990).

A retenir : Dans la théorie actuelle, ce sont les noyaux arqué et paraventriculaire qui sont considérés comme les deux structures principales mises en jeu dans la régulation du comportement alimentaire. Ils fonctionnent en association et jouent le rôle alloué précédemment au NVM et NVL de la théorie dualiste. La notion de « centre de la faim » et de « centre de la satiété » est définitivement abandonnée.

iii) Voies neurochimiques mises en œuvre dans le contrôle de la prise alimentaire : neurones orexigènes, anorexigènes et glucosensibles

Dans cette partie, seront abordées les voies centrales et les neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire. Les différentes études ont mis en évidence l'existence de neurones orexigènes et anorexigènes ainsi que des neurones glucosensibles dont font partie certains neurones orexigènes et anorexigènes. Peu de données concernent le chat en particulier et c'est un modèle général dont nous parlerons, principalement basé sur des études sur l'Homme et le rat. Il est possible que les mécanismes évoqués ne soient pas tout à fait similaires chez le chat.

Ces trois types de neurones (orexigènes, anorexigènes et glucosensibles) peuvent, soit agir en synergie, soit être antagonistes selon la nature des signaux qu'ils reçoivent. Hors affection, ces signaux sont liés à :

- La prise alimentaire (signaux nerveux, métaboliques, hormonaux... venant du tube digestif) : les caractéristiques du repas (composition, concentration énergétique, volume) induisent une régulation à court et moyen terme de la prise alimentaire et conditionnent donc la durée de celle-ci et le volume ingéré. Les signaux liés à l'aliment en lui-même convergent plus ou moins rapidement vers les centres régulateurs responsables de la prise alimentaire.

- L'état d'adiposité du sujet (signaux hormonaux) : production de leptine selon la taille et le nombre d'adipocytes et production d'insuline. La régulation est alors sur le long terme (jours, semaines) et gère l'état d'embonpoint de l'animal.

- NPY et orexines

Le neuropeptide Y est un neuropeptide à action orexigène puissante, il est synthétisé par les neurones orexigènes du noyau arqué. L'administration de NPY provoque une augmentation de la masse graisseuse en stimulant l'expression d'enzymes impliquées dans la lipogenèse et une augmentation de la prise de nourriture. Son administration répétée provoque un état d'obésité en quelques jours. Le NPY est synthétisé par les neurones du noyau arqué en réponse à un déficit énergétique par exemple lors de jeûne, de lactation ou d'exercice prolongé. Les axones de ces neurones se projettent ensuite dans le noyau paraventriculaire qui possède des récepteurs au NPY. Des souris génétiquement déficientes en NPY ont été étudiées et présentaient un poids et une prise alimentaire dans les normes, ce qui suggère malgré tout qu'il existe un système compensateur. La synthèse du NPY est régulée par plusieurs hormones circulantes, comme la leptine et l'insuline, et par les glucocorticoïdes. Ces molécules diminuent l'expression d'ARNm du NPY et ont donc une action anorexigène (Woods et al. 1998).

Les orexines, A et B, sont toutes les deux issues d'un précurseur commun qui est synthétisé dans les neurones de l'hypothalamus latéral : le « prepro-orexine ». L'hypothalamus latéral contient beaucoup de neurones orexigènes et glucosensibles, qui sont tous deux stimulés lors d'hypoglycémie. Chez le rat, il a été montré que la synthèse d'orexines A et B étaient augmentée en cas de déficit énergétique. L'orexine A stimule l'ingestion quand elle est injectée expérimentalement dans l'hypothalamus latéral. En revanche, son administration chronique, contrairement au NPY, n'induit pas d'hyperphagie menant à de l'obésité. Son action sur la régulation de la prise alimentaire serait donc une action à court-terme (Liu et al. 2001).

- Histamine

L'histamine est synthétisée par des neurones situés dans le noyau de la tubérosité mamillaire dont les axones se projettent à d'autres aires du cerveau et notamment à l'hypothalamus. L'histamine a une action anorexigène via des récepteurs dans l'hypothalamus ventromédial et le PVN. Si sa synthèse est diminuée, les animaux sont hyperphagiques. En revanche, si l'animal est en hypoglycémie, sa synthèse est augmentée et stimule la glycogénolyse assurant la disponibilité du glucose en période de jeûne. L'histamine a également un rôle dans le volume et les durées d'un repas (Diard 2004).

- Corticotropin releasing hormone (CRH)

Le CRH est un polypeptide synthétisé dans les neurones du PVN à action anorexigène. Il joue un rôle d'activateur dans la libération d'adrénocorticotrophine (ACTH) et de β -endorphines hypophysaires. C'est le peptide initiateur de l'axe corticotrope qui aboutit à la libération de corticoïdes par les glandes surrénales. Les corticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et c'est pourquoi en cas d'insuffisance surrénalienne, et donc de production excessive de CRH, on peut observer une anorexie chez le patient. Et cela peut expliquer en partie certains effets de la prise chronique de glucocorticoïdes comme la prise de poids et l'obésité. Son expression dans l'hypothalamus est augmentée par l'insuline et la leptine et diminuée par les glucocorticoïdes (Woods et al. 1998).

- Cholécystokinine (CCK)

La CCK est un peptide produit dans l'intestin durant les repas et dans le SNC, qui a une action sur la taille des repas. En effet, quand elle est administrée de manière exogène on observe une réduction de la taille des repas et à l'inverse, l'administration d'antigènes dirigés contre ce peptide augmente la taille des repas. Il fait donc partie des « peptides de la satiété » (Woods et al. 1998).

L'action de la CCK dans le système nerveux central a deux origines. Elle provient d'une part des fibres vagales afférentes depuis le signal de CCK périphérique, au sein du noyau du tractus solitaire via les récepteurs de type A. Et d'autre part de sa synthèse au sein de l'hypothalamus avec action sur PVN via les récepteurs de type B (Diard 2004).

- Composés peptidiques à précurseur propriomélanocortine (POMC)

Il existe deux types de neurones anorexigènes produisant des composés peptidiques dont le précurseur est la proopiomélanocortine (POMC). Ces deux composés sont les mélanocortines (la α -MSH est majoritaire) et le système cocaïne-amphétamine (CART). La POMC ne s'exprime que dans le noyau arqué.

Le noyau arqué de l'hypothalamus est riche en récepteurs 3 et 4 aux mélanocortines. Celles-ci sont anorexigènes et jouent également un rôle sur le contrôle du poids. Leur action est régulée par la leptine dont les récepteurs sont exprimés dans les neurones du noyau arqué synthétisant la POMC (Woods et al. 1998).

Tout comme les mélanocortines, le facteur de régulation transcriptionnelle du CART est synthétisé dans le noyau arqué et l'hypothalamus dorsomédial. Son action est également régulée par la leptine. Le CART active les noyaux du PVN et a une action limitante de la durée du repas (Diard 2004).

Parmi les neurones orexigènes du noyau arqué, autres que ceux synthétisant le NPY, on retrouve ceux synthétisant l'agouti-related peptide (AgRP). Il s'agit d'un antagoniste des mélanocortines 3 et 4. Sa surexpression dans le cerveau conduit à un état d'obésité (Woods et al. 1998).

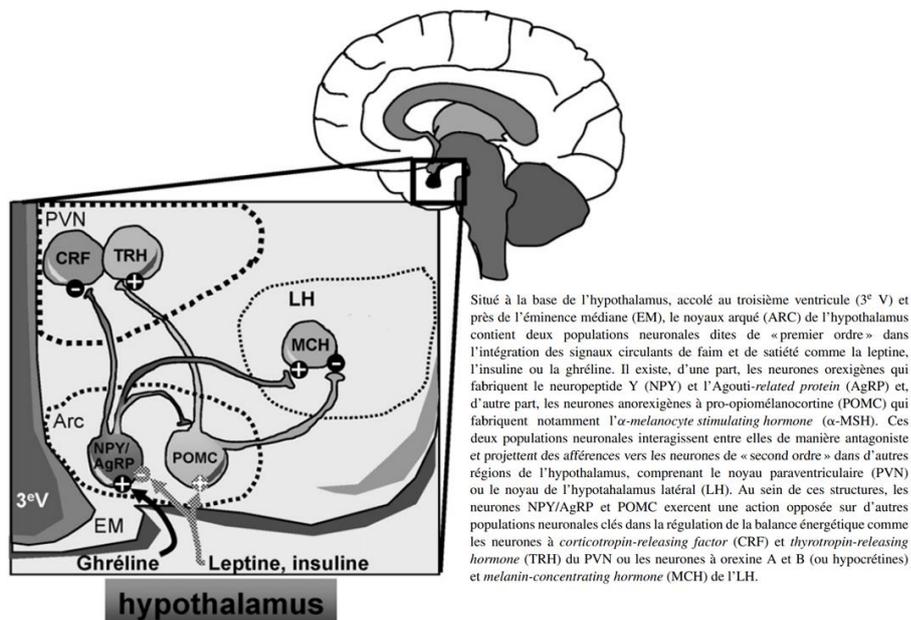


Figure 22: Réseau neuronal du noyau arqué (d'après Luquet 2008)

- Galanine

La galanine, un neuropeptide de 29 acides aminés est synthétisé dans le PVN et dans tout le tractus digestif du chat (Philippe et al. 1996). Sa concentration dans l'hypothalamus augmente significativement chez plusieurs espèces après quelques heures de jeûn (Zhang et al. 2023). Ses rôles supposés sont nombreux et font toujours l'objet d'études. A court-terme comme à long-terme, la galanine stimule l'ingestion et notamment l'ingestion des graisses chez le rat. La lipogénèse est stimulée et la thermogénèse diminuée chez les souris ayant reçu des injections quotidiennes de galanine. Sa synthèse est inhibée par l'insuline (Fang et al. 2012).

- Glucagon-like peptide (GLP-1)

Le GLP-1 est un peptide synthétisé par les cellules endocrines du tractus digestif et dans le noyau du tractus solitaire. Par voie afférente, il est libéré dans le PVN où sont situés ses récepteurs. Il intervient dans le contrôle de la glycémie lors de la prise d'un repas en inhibant la sécrétion de glucagon et en stimulant l'action de l'insuline. Il inhibe également la vidange gastrique et la prise alimentaire et joue donc un rôle dans l'absorption des nutriments et le contrôle du poids (Drucker 2018).

Catabolisme	Anabolisme
Histamine	NPY *
CRH *	Orexines A et B
CCK	AgRP *
α-MSH *	Galanine
CART	
GLP-1	

*molécules avec action importante sur l'adiposité de l'individu

Tableau III : Molécules impliquées dans l'homéostasie énergétique (Source : Courtade Laure)

A retenir : Les voies neurochimiques mises en jeu dans le contrôle de l'appétit font intervenir de nombreuses molécules (tableau III) qui agissent sur des neurones orexigènes, anorexigènes ou glucosensibles. Certaines d'entre elles ont une action longue et donc un impact sur l'adiposité du patient.

iv) Rôle des monoamines et du système dit « de récompense »

Les voies centrales régulatrices de la prise alimentaire font également intervenir des molécules appelées monoamines dans le contrôle adrénergique et dopaminergique, ainsi que le système de récompense. Ces molécules sont traitées à part dans cette partie car ce sont les premiers agents à avoir été découverts lors d'études sur les voies neurochimiques mises en jeu dans le contrôle de l'appétit. Ces études, effectuées sur un modèle animal, visaient notamment à comprendre l'impact du stress aiguë et chronique, et plus généralement le rôle des monoamines, sur les

comportements anormaux d'hyperphagie chez l'Homme (E. Morley, S. Levine, E. Rowland 1983).

- Actions des systèmes adrénérgiques

Le système adrénérgique est médié par les catécholamines que sont l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

Il existe deux types de récepteurs dans le système α -adrénérgique : les récepteurs α_1 et α_2 . Ces récepteurs sont présents dans les zones du cerveau impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, l'hypothalamus ventromédial, et le PVN (Morley 1980). L'injection de noradrénaline dans l'hypothalamus médial stimule la prise alimentaire et augmente la taille des repas sans changement de leur fréquence. Elle stimule également un appétit spécifique pour les glucides, au détriment des graisses et des protéines. Ces effets s'expliquent par le fait que la noradrénaline vient se fixer dans le PVN sur les récepteurs de type α_2 qui sont ceux qui stimulent la prise alimentaire (Blundell 1988).

Le système β -adrénérgique a également un rôle dans la régulation de l'ingestion. En effet, l'injection d'isoprotérol (un agent β -adrénérgique) dans l'hypothalamus latéral induit une baisse d'ingestion chez des rats. Il a été montré que cet effet anorexigène était dû à la stimulation par les agents β -adrénérgiques des récepteurs β_2 , inhibant la sensation de satiété (Blundell 1988).

- Le système dit « de récompense » : rôles de la dopamine et sérotonine

Le système dit « de récompense » (ou hédonique) est extrêmement complexe et son fonctionnement n'est toujours pas complètement compris. L'objectif global de ce système est de provoquer une sensation agréable visant à renforcer la motivation de l'individu à répondre à un besoin, ici celui du chat à se nourrir. Les voies nerveuses mises en jeu transitent jusqu'à l'amygdale qui est le centre des émotions qui projette à son tour vers l'hypothalamus latéral. Ce système fait majoritairement intervenir la dopamine mais nous verrons que d'autres molécules s'imbriquent dans la chaîne d'informations (Luquet 2008).

Les récepteurs à la dopamine se retrouvent dans plusieurs zones du SNC, y compris dans le cortex préfrontal. La dopamine régule de très nombreuses fonctions en lien avec la récompense comme la motivation et les renforcements positifs, la saillance motivationnelle et d'autres phénomènes cognitifs complexes. Elle intervient également dans le comportement alimentaire, de par la présence de neurones dopaminergiques dans le noyau arqué. Elle y joue un rôle majeur de médiateur de la ghréline, dont le rôle sera détaillé plus en avant (Cornejo et al. 2020).

La valeur hédonique d'un aliment est d'autant plus grande qu'une quantité importante de dopamine est libérée à son ingestion, dans le noyau accumbens (Luquet 2008). Son action augmente le désir du chat à obtenir la « récompense » correspondant à l'ingestion de l'aliment à l'origine de la mise en route de ce système.

Les voies nerveuses sérotoninergiques se retrouvent dans l'hypothalamus latéral mais également le PVN, donc dans des zones régulatrices de la prise alimentaire. En synergie avec la CCK, la sérotonine a un effet anorexigène. Différentes études montrent en effet que l'activation des récepteurs à la sérotonine par des

drogues de synthèse ou par la sérotonine elle-même, conduit à une baisse de la prise alimentaire et à une baisse de la taille des repas. Une préférence alimentaire pour les protéines au détriment des glucides était également observée. L'effet anorexigène a été corroboré par une autre étude où la sérotonine était directement injectée dans le PVN et où les mêmes effets étaient observés. A l'inverse, l'utilisation d'un bloqueur des récepteurs à la sérotonine (la cyproheptadine) génère une augmentation de la prise alimentaire et une préférence alimentaire pour les glucides. La sérotonine jouerait donc un rôle sur la prise alimentaire en tant que telle. Cependant, aucune preuve n'existe que son activité est adaptée selon les besoins énergétiques et nutritionnels de l'individu. En revanche, son action sur le système hédonique est reconnue. La sérotonine module l'appétit et l'attrance pour certains aliments, en jouant sur la motivation et en lien avec l'existence d'une éducation alimentaire (Blundell 1988).

La leptine (Fulton et al. 2006) ou encore le peptide YY 3-36 (PYY) (Batterham et al. 2007) auraient également un impact hédonique, et non purement hypothalamique, en modulant l'activité du noyau accumbens, du cortex et du système limbique selon de récentes études sur l'Homme.

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) joue également un rôle dans le système de récompense. Le GABA est un neurotransmetteur abondant et présent dans de nombreuses aires du cerveau. On le retrouve notamment dans le noyau arqué. Quand il est injecté expérimentalement dans l'hypothalamus ventromédial de rats, il conduit à une augmentation de la prise alimentaire même lorsque ceux-ci étaient en état de satiété. L'effet orexigène du GABA est dû à son action sur le système sérotoninergique. En effet, le GABA diminue l'action anorexigène de ce dernier (Morley 1980).

A retenir : L'action des centres de l'appétit dans le SNC fait intervenir les monoamines du système adrénergique ainsi que le système dit « de récompense », en interaction avec toutes les neuropeptides précédemment évoqués.

c) La cascade de la satiété et ses voies de signalisation d'informations périphériques

i) La régulation à court-terme repose sur les signaux sensoriels

Les signaux de régulation à court-terme sont des signaux sensoriels qui influencent la prise alimentaire dans un sens comme dans l'autre (satiété différée ou précoce) ainsi que des signaux basés sur les nutriments de la ration.

- Stimuli sensoriels

La prise alimentaire chez le chat est une expérience à l'origine de sensations diverses : gustatives, visuelles, auditives... Les informations provenant de la bouche du chat sont transmises au SNC via différents nerfs qui sont le nerf trijumeau, facial, glossopharyngé et le nerf vague et selon des voies complexes. Les messages efférents, activés par le sens du goût, proviennent du tractus solitaire et sont transmis au noyau latéral parabrachial. Puis de ce noyau, les efférences arrivent au thalamus. Le noyau latéral parabrachial est également en lien avec plusieurs noyaux de

l'hypothalamus et du corps amygdaloïde que nous avons vus être fortement impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (Diard 2008).

Si les sensations sont agréables, on observera une tendance à une ingestion augmentée (satiété différée). En revanche, si les sensations sont désagréables, le chat cesse de consommer l'aliment par satiété précoce. Il existe également des phénomènes anticipatoires avant la prise alimentaire en elle-même. Par exemple, le chat peut reconnaître un aliment qu'il apprécie particulièrement et être très attiré, on parle de gourmandise (= recherche exacerbée d'un aliment). L'inverse de cette situation se nomme l'aversion et a déjà été mentionnée. Le chat est, on le rappelle, une espèce très sélective et ces stimuli sensoriels sont donc particulièrement importants.

- Nutriments

Le glucose : Les variations de glycémie modifient la prise alimentaire à court-terme. Une diminution de la concentration en glucose sanguin entraîne la sensation de faim tandis que son augmentation entraîne une diminution de la prise alimentaire. Il s'agit de la théorie glucostatique qui a fait son apparition dans les années 50 et qui s'est définie plus précisément avec de récentes études.

Ce sont les neurones glucosensibles de l'hypothalamus latéral et ventromédial qui répondent à ces variations de glycémie et qui induisent ces variations dans la sensation de faim. Leur destruction à visée expérimentale conduit chez la souris à de l'obésité associée à de l'hyperphagie, et supprime l'effet du glucose apporté par l'alimentation. Ces phénomènes sont toutefois complexes et certaines études suggèrent qu'au-delà de la valeur de glycémie, c'est davantage le gradient de glucose artérioveineux qui joue un rôle. De faibles différences artérioveineuses suggèrent que l'apport artériel en glucose est faible et la sensation de faim est alors présente (Havel 2001).

Le glucose stimule également la sécrétion de neuropeptides que nous avons décrit : le glucagon-like peptide, le NPY et l'AgRP.

A retenir : *La circulation du glucose et le métabolisme de glucose sont importants dans la régulation de la prise alimentaire sans en être les seuls déterminants.*

Les acides aminés : L'impact de la quantité d'acides aminés circulants sur la régulation de la prise alimentaire a été prouvé mais bien moins étudié que l'impact du glucose. Tout comme celui-ci, c'est dans les années 50 que des chercheurs parviennent à montrer que la consommation d'un régime riche en protéines mène à une sensation de satiété sur le court terme. A l'inverse, chez l'Homme, une ingestion faible d'acides aminés augmente l'appétit spécifiquement pour des aliments riches en protéines (Havel 2001).

La concentration plasmatique de tryptophane, notamment, influence le taux de sérotonine, connu pour son rôle inhibiteur de la prise alimentaire. Chez le rat, des chercheurs ont montré que des déficiences en certains acides aminés menaient à une diminution de la prise alimentaire. Le mécanisme n'est pas connu précisément mais leur action serait soit directe sur le SNC soit mettrait en jeu des récepteurs dans le foie (Havel 2001).

Les acides gras : Une augmentation des lipides circulants, par ingestion ou par administration intraveineuse, diminue la prise alimentaire. A l'inverse, réduire l'utilisation des acides gras à l'aide de molécules inhibitrices de leur métabolisme comme le mercaptoacétate ou le méthyl-palmoxirate, stimule la prise alimentaire. La diminution du métabolisme lipidique augmente l'expression de l'hormone de mélan-concentration (MCH) orexigène dans l'hypothalamus latéral mais, contrairement au glucose, n'augmente pas l'expression du NPY ou de l'AgRP dans le noyau arqué (Havel 2001). Les acides gras sont donc des signaux à court-terme de régulation de la prise alimentaire.

Autres nutriments : De nombreux autres nutriments influencent la prise alimentaire, selon des mécanismes plus ou moins connus. Par exemple, l'augmentation de la concentration plasmatique en acide lactique, pyruvate et en corps cétoniques diminue la prise alimentaire, notamment lors de longues périodes de jeûn (Havel 2001).

ii) La régulation à moyen-terme et ses deux composantes : mécanique et chimique

- Signaux mécaniques

La régulation à moyen-terme repose sur des signaux provenant du tractus digestif et notamment de l'oropharynx et de l'estomac. Le rôle de l'estomac a été montré sur des chiens sur lesquels les chercheurs avaient réalisé des fistules œsophagiennes empêchant tout aliment de parvenir à l'estomac. Les chiens de l'étude mangeaient jusqu'à épuisement sans ressentir de satiété. Le rôle de l'oropharynx a été mis en évidence lors d'une étude où la nourriture était placée directement dans l'estomac mais où ce signal ne suffisait pas pour faire cesser la faim chez l'animal. Aucun de ces deux signaux ne suffit donc seul à induire la satiété mais tous deux sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (Haupt 1991).

L'occupation, et donc le volume, de l'estomac est un facteur mécanique de régulation. En effet, une des fonctions de l'estomac du chat est de stocker ses repas. Lors de sa distension, il émet un signal de satiété indépendant de la composition du repas. Ce signal part de mécanorécepteurs et est ensuite acheminé par le nerf vague vers le noyau arqué où les neurones anorexigènes sont stimulés. Ce signal ne relève pas du long-terme puisque la consommation d'un repas volumineux mais faible en énergie et nutriments ne réduit la prise alimentaire qu'un temps limité (1 jour en moyenne). Ensuite, l'individu fera de plus nombreux petits repas pour ajuster son apport énergétique (Havel 2001).

- Signaux chimiques

Les signaux chimiques de régulation à moyen-terme sont opérés par des peptides gastro-intestinaux. Ils sont nommés ainsi en raison de leur synthèse dans le tractus digestif bien qu'ils soient aussi synthétisés dans le SNC comme nous l'avons évoqué. Leur activité est un peu différée de la satiété engendrée par la distension gastrique.

La cholécystokinine (CKK) : nous avons vu que cette hormone anorexigène inhibe les neurones orexigènes du noyau arqué. Elle est sécrétée pendant la phase digestive par certains entérocytes du duodénum en contact particulier avec des lipides et protides. Elle migre par la veine porte jusqu'au foie et rejoint le SNC par la suite (Havel 2001).

Le glucagon-like peptide 1 : ce peptide est produit dans l'iléon par les cellules entéro-endocrines. Il inhibe la prise alimentaire et transite également par le foie. Il aurait aussi un rôle d'inhibition de la vidange gastrique, en plus des rôles évoqués précédemment.

Le peptide YY 3-36 (PYY) : le PYY est un peptide de 36 acides aminés qui est synthétisé par les mêmes cellules que le GLP-1. Il présente des homologies structurales avec le NPY. Sa sécrétion est stimulée par l'absorption de glucose, des acides gras et acide aminés ainsi que des sels biliaires et est régulée par la CKK et la gastrine notamment. Ses rôles sont divers : inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, inhibition de la vidange gastrique et inhibition de la sécrétion d'insuline. Il élève la pression sanguine post-prandiale. Comme il circule par voie sanguine et peut atteindre le SNC où se situent des récepteurs, il agit alors comme agent orexigène ou anorexigène selon le type de récepteur sur lequel il se fixe dans le noyau arqué (Ballantyne 2006).

A retenir : La régulation à moyen-terme fait intervenir des mécanorécepteurs, qui transmettent des informations sur la distension et le contenu de l'estomac, ainsi que des signaux chimiques. Ces signaux chimiques reposent sur la sécrétion de peptides gastro-intestinaux qui ont la particularité d'être synthétisés dans le SNC et au sein du tractus digestif lui-même.

iii) Les signaux endocrines de la régulation à long terme : rôles et mécanismes d'action de la leptine, de l'insuline et de la ghréline

La régulation sur le long-terme concerne davantage l'état d'adiposité du sujet et repose sur la circulation d'hormones (insuline, leptine et ghréline). Elle intervient 4 à 5 heures après le repas.

- **Insuline**

L'insuline est une hormone anorexigène, sécrétée par les cellules β des îlots des Langerhans à partir de la pro-insuline. C'est une hormone protéique constituée de 51 acides aminés dont la structure varie selon les espèces (Halldén et al. 1986). Même s'il est sécrétée par des cellules du pancréas et non par les adipocytes, sa concentration circulante est proportionnelle à l'adiposité de l'individu (Woods et al. 1998).

Son action sur l'homéostasie énergétique est à la fois périphérique et centrale. Au niveau du SNC, l'insuline agit principalement sur l'hypothalamus au niveau du noyau arqué où sont situés ses récepteurs. Son transport jusqu'au SNC prend du temps (des heures après augmentation de la concentration d'insuline circulante), ce qui confirme son rôle régulateur à long-terme. Son action est également durable dans le temps. En effet, quand elle était administrée de manière continue dans le cerveau de babouins, elle a diminué leur prise alimentaire sur vingt jours et a occasionné une

perte de poids. Une étude plus récente a confirmé l'importance du rôle de l'insuline dans l'homéostasie énergétique puisque des souris génétiquement déficientes en récepteurs à l'insuline dans le SNC présentaient de l'hyperphagie et une adiposité importante (Havel 2001).

Elle interagit avec différents neuropeptides au niveau central. Lorsque la quantité de glucose dans la circulation portale est importante, elle stimule les neurones anorexigènes du noyau arqué comme les neurones à POMC et CART et inhibe les neurones orexigènes (NPY et AgRP). Elle facilite l'entrée de glucose dans les neurones, particulièrement les neurones glucosensibles. Le GLP-1 stimule sa sécrétion (Havel 2001).

Son action périphérique s'exerce sur le foie, le tissu adipeux et les muscles. Dans le foie, l'insuline stimule la synthèse du glycogène et des triglycérides et inhibe la glycogénolyse, la cétogenèse et la néoglucogenèse (Takahashi et al. 2023).

Dans les muscles, elle stimule la synthèse de protéines et de glycogène et dans le tissu adipeux, elle stimule le stockage des triglycérides et inhibe la lipolyse. Elle participe donc à la régulation de la masse adipeuse et joue un rôle anabolique (Woods et al. 1998).

- Leptine

La leptine, de la famille des cytokines, est un polypeptide de 146 acides aminés découvert en 1994. Elle est produite en majorité dans le tissu adipeux et circule à l'aide de récepteurs dans les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires du cerveau. La quantité de leptine circulante est directement corrélée à l'état d'adiposité du sujet chez au moins deux espèces, l'Homme et le rat (Woods et al. 1998) et diffère selon le sexe (Havel 2001). Ses actions sont, au même titre que l'insuline, centrale et périphérique.

L'administration intra-cérébrale de leptine réduit la prise alimentaire et induit une perte de poids chez les rongeurs. En effet, l'hypothalamus contient de très nombreux récepteurs à la leptine. Une fois dans le SNC, la leptine inhibe les agents orexigènes, le NPY en tête mais également l'AgRP, les orexines et la CMH. Elle stimule à l'inverse les facteurs anorexigènes que sont la mélanocortine, le CART et la GLP-1. La perte de poids des rongeurs n'était toutefois pas seulement explicable par l'apport alimentaire diminué. Des hommes génétiquement déficients en leptine ou en son récepteur présentaient de l'hyperphagie et une obésité très marquée. La leptine joue aussi un rôle direct sur la dépense énergétique par stimulation du système nerveux sympathique et de la thermogénèse. La leptine est donc, au niveau central, la molécule informative sur le niveau de stockage des graisses de l'organisme. Le maintien d'un certain poids par régulation du taux d'adiposité repose donc en grande partie sur la leptine (Havel 2001).

La sécrétion de leptine ne dépend pas directement de l'ingestion des repas mais il a été montré sur des singes que l'insuline qui, elle, en dépend, augmente l'expression du gène codant pour la leptine in vitro et in vivo (Havel 2001). Ainsi, pour un même état d'adiposité, la concentration en leptine est malgré tout amenée à varier et est régulée selon le métabolisme du glucose. Certaines cytokines et interleukines ainsi que les hormones thyroïdiennes ont des effets anorexigènes en diminuant la concentration en leptine circulante (Havel 2001).

Son action est synergique avec la CCK qui régule la prise alimentaire à court-terme. Si la concentration en leptine circulante est basse, la régulation à court-terme est court-circuitée et la CCK n'a aucun effet sur la prise alimentaire (Havel 2001).

Au niveau périphérique, la leptine inhibe la sécrétion d'insuline dans le pancréas et elle diminue ses effets sur les adipocytes et le foie.

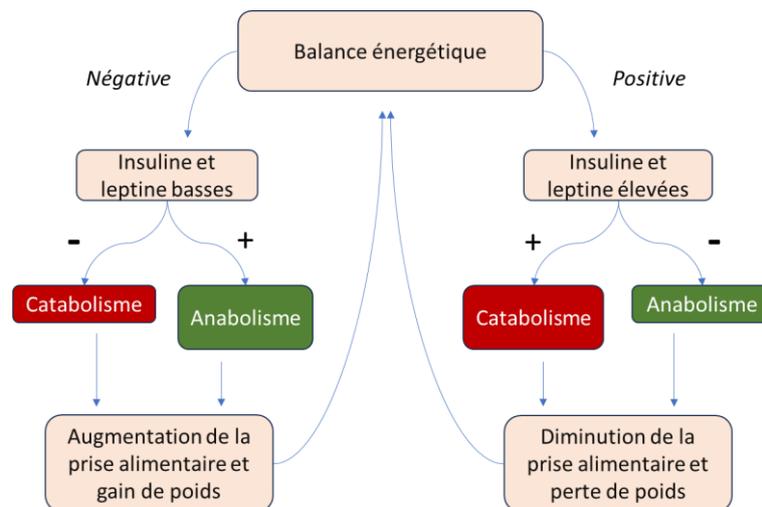


Figure 23 : Schéma de l'homéostasie assurée par la leptine et l'insuline selon la balance énergétique (d'après Woods et al. 1998)

- Ghréline

La ghréline est une hormone polypeptidique de 28 acides aminés qui est sécrétée par certaines cellules endocrines pariétales de l'estomac. Elle stimule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) mais les plus récentes études suggèrent que son effet orexigène est indépendant de la GH (*Ghrelin : Update 2003 2003*).

Des études ont montré qu'après une administration centrale unique de ghréline, les concentrations hypothalamiques de NPY et de AgRP étaient augmentées et que son administration chronique périphérique entraînait une prise de poids chez les rongeurs. Cette prise de poids était durable sur une période d'une semaine, ce qui suggère un rôle à long-terme sur la régulation du poids (Havel 2001). Chez l'Homme, on sait que sa concentration est augmentée durant un jeûn prolongé, réduite par la présence de contenu alimentaire dans l'estomac et que ses taux sont supérieurs chez les personnes minces par rapport à des personnes obèses (*Ghrelin: Update 2003 2003*).

Les effets orexigènes de la ghréline sont donc médiés par les neuropeptides orexigènes et cette hormone joue un rôle dans la régulation du poids (tableau IV). Elle est également médiée par les neurones dopaminergiques du noyau arqué (Cornejo et al. 2020). Chez les rongeurs, il a également été montré qu'elle jouait un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire et que les nutriments de la ration modulaient son expression (*Ghrelin: Update 2003 2003*).

Hormones et mesures énergétiques	Effet
GH	↗
NPY	↗
AgRP	↗
Insuline	↗
Prise alimentaire	↗
Poids	↗
Adiposité	↗
Température corporelle	↘

Tableau IV : Effets métaboliques de la ghréline (d'après Ghrelin : Update 2003)

A retenir : La régulation de la prise alimentaire est le résultat de complexes mécanismes entre de nombreuses structures neuroanatomiques où circulent un grand nombre de molécules différentes à effet orexigène ou anorexigène (figure 24). L'hypothalamus est le centre intégrateur de signaux hormonaux de long-terme comme la leptine, l'insuline et la ghréline. Il est aussi impliqué dans les systèmes adrénergiques, dopaminergique et sérotoninergique qui modulent la prise alimentaire et définissent une valeur hédonique à l'aliment. Différents types de neurones interviennent (orexigènes, anorexigènes et glucosensibles) activés ou inhibés par des molécules aux origines diverses qui s'articulent. Le contrôle à court et moyen terme ne doit pas non plus être négligé.

Ces mécanismes sont, d'une part, responsables du contrôle de l'appétit en vue d'un maintien homéostatique optimal en termes d'énergie, d'adiposité et de poids corporel. D'autre part, ils sont responsables d'une régulation non homéostatique qui fait intervenir le plaisir, le stress, la notion de récompense, l'éducation alimentaire... L'alimentation industrielle, majoritaire dans l'alimentation de nos chats domestiques, vise une haute valeur hédonique autant qu'une valeur nutritionnelle pour le chat en tant que carnivore strict. Il peut en résulter des troubles métaboliques, des troubles du comportement alimentaire et donc des difficultés pour le vétérinaire praticien à appréhender la diététique dans un axe thérapeutique. Une action pharmacologique est toutefois une option et un espoir majeurs pour pallier les troubles alimentaires, comme les dysorexies et anorexies fréquemment rencontrées lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat.

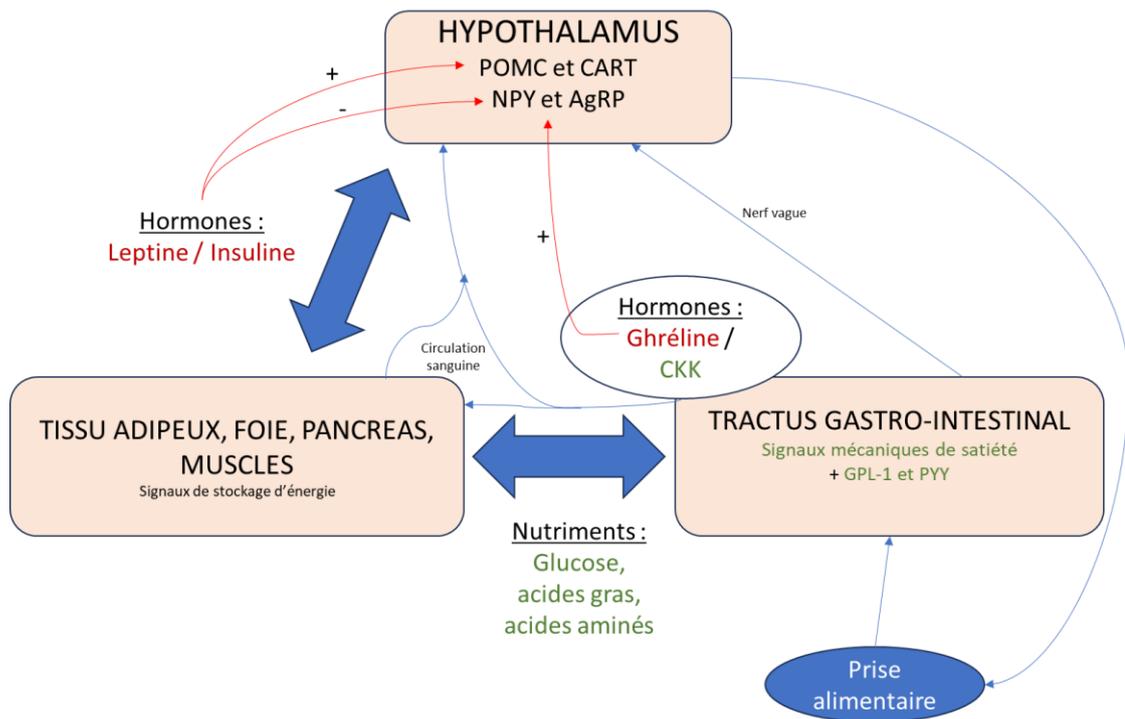


Figure 24 : Modèle de régulation à court et moyen terme (en vert) et à long terme (en rouge) de la prise alimentaire chez le chat (Source : Courtade Laure)

II. LA DIMINUTION DE LA PRISE ALIMENTAIRE : UN TROUBLE RAPPORTÉ CHEZ LE CHAT ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Nous avons vu tout au long de la première partie de cette étude que la régulation de la prise alimentaire est un phénomène complexe faisant intervenir de très nombreuses molécules au sein de structures neuroanatomiques diverses. On imagine donc facilement qu'il existe tout autant de leviers de perturbations de ce mécanisme général. Par ailleurs, les troubles du comportement alimentaire peuvent avoir des origines très diverses et des complications importantes d'un point de vue clinique en raison des idiosyncrasies métaboliques et physiologiques du chat. Dans le cas particulier des insuffisances rénales chroniques du chat, on observe une diminution de la prise alimentaire. Sous cette expression générale, on retrouve différents symptômes que nous définirons et dont nous expliquerons le mécanisme. Faire en sorte que leur prise en charge soit optimale est essentielle pour assurer le confort de vie du chat insuffisant rénal chronique est d'autant plus important que cette maladie est fréquente chez le chat (Sparkes et al. 2016).

1. Un trouble fréquent et peu spécifique

Les troubles du comportement alimentaire, dont fait partie la diminution de la prise alimentaire, sont fréquents et présents dans de nombreuses affections du chat (Amato, Mallem 2016). Leur origine peut être émotionnelle comme organique/fonctionnelle. Nous ne traiterons que les troubles quantitatifs dans notre étude, les troubles qualitatifs (pica, ingestion de toxiques par exemple) n'étant pas rencontrés spécifiquement lors d'insuffisance rénale chronique. Au sein des troubles quantitatifs, nous définirons les termes liés à l'augmentation de la prise alimentaire mais nous n'en ferons pas l'étude, puisqu'ils ne sont pas non plus caractéristiques de cette maladie.

a) Définitions des différents troubles de l'appétit et généralités

i) Baisse d'appétit et/ou d'ingestion

- Anorexie

L'**anorexie** correspond à une absence d'appétit (Batchelor, German 2019). Certains auteurs regroupent cependant la diminution et le manque d'appétit sous le seul terme d'anorexie, en faisant la différence entre anorexie partielle et totale (Michel 2001). Nous ferons de même dans notre étude où le terme d'anorexie fera référence à une baisse partielle comme totale de la prise alimentaire du chat. L'anorexie totale est également parfois appelée **aphagie**.

Elle se caractérise donc par une baisse de la prise alimentaire (= baisse d'ingestion) et au long terme, par une perte de poids, d'adiposité et de masse maigre qui se visualisent cliniquement par une baisse de la NEC. L'état de dénutrition, consécutif à la diminution des apports nutritionnels de l'alimentation, peut mener à ce que l'on appelle le syndrome anorexie-cachexie. Ce syndrome de dépérissement complexe, chronique et multifactoriel, peut se retrouver en cas d'insuffisance rénale chronique chez le chat. En plus de ce risque d'épuisement des réserves, et à la différence du chien, le chat est également sujet à la lipidose hépatique.

Si l'on considère un chat sain mais néanmoins anorexique, des adaptations métaboliques se mettent en place rapidement. Plusieurs heures après le dernier repas, du glycogène est libéré depuis le foie pour maintenir une glycémie normale. Puis de 12 à 24h après le dernier repas, les réserves hépatiques de glycogène s'amenuisent et la néoglucogénèse prend le relais à partir des acides aminés des protéines de l'organisme. Etant des carnivores stricts, les chats ont peu de stockage hépatique de glycogène et le maintien de la glycémie en situation d'anorexie repose majoritairement sur la néoglucogénèse à partir d'acides aminés (Chan 2009). Le foie produit également des corps cétoniques à partir de la masse grasseuse et le catabolisme musculaire est plus limité. Au bout de plusieurs jours d'anorexie, le métabolisme est alors davantage tourné vers l'utilisation des graisses pour limiter la fonte musculaire par catabolisme des protéines (Witzel 2016).

Freeman et al. a synthétisé les résultats de différentes études sur l'IRC du chat et ses symptômes digestifs. Malheureusement, la diversité de termes pour caractériser la baisse de l'appétit rend son appréciation difficile. Les chercheurs en question regroupent par exemple les signes cliniques appelés « appétit réduit », « faible appétit », « appétit anormal » et « anorexie » sous le terme de baisse d'appétit. La

fourchette de prévalence de la baisse d'appétit chez le chat insuffisant rénal chronique est alors assez large puisqu'elle varie de 20,9 à 92% (Freeman et al. 2016).

De plus, la caractérisation de l'appétit est souvent objective. Le propriétaire décrit un intérêt diminué pour la nourriture ou une ration qui diminue moins vite qu'à l'accoutumée mais quantifiera rarement la baisse d'ingestion de son chat. Bien que la NEC, l'état d'adiposité ou la masse maigre de l'animal soit corrélées à son ingestion et peuvent être des marqueurs quantitatifs d'une baisse d'appétit, ils ne doivent pas être les seuls indices à prendre en compte. En effet, un chat peut très subtilement se désintéresser de la nourriture sans changer son ingestion pour autant. Ces subtils changements de comportement sont parfois détectés par le propriétaire et doivent être entendus quand ils sont rapportés (Johnson, Freeman 2017).

- Dysorexie

La **dysorexie** est un terme plus général qui, selon plusieurs auteurs, désigne un comportement alimentaire anormal (Johnson, Freeman 2017). Un chat dysorexique peut présenter une ingestion/prise alimentaire normale ou non. Ce terme est particulièrement utilisé en cas d'affection chronique où le chat est amené à avoir un appétit cyclique ou par phases. Par exemple, un chat dysorexique peut accepter une certaine pâtée quelques jours puis la refuser et en accepter une autre, avant de se rediriger vers la première pâtée (Johnson, Freeman 2017).

Pour d'autres auteurs, ce terme désigne des variations encore plus importantes de la prise alimentaire avec alternance de phases anorexiques et hyperphagiques voire boulimiques. Elle est notamment décrite chez des animaux en état dysthymique ou en dépression d'involution, et donc particulièrement chez l'animal âgé (Diard 2004).

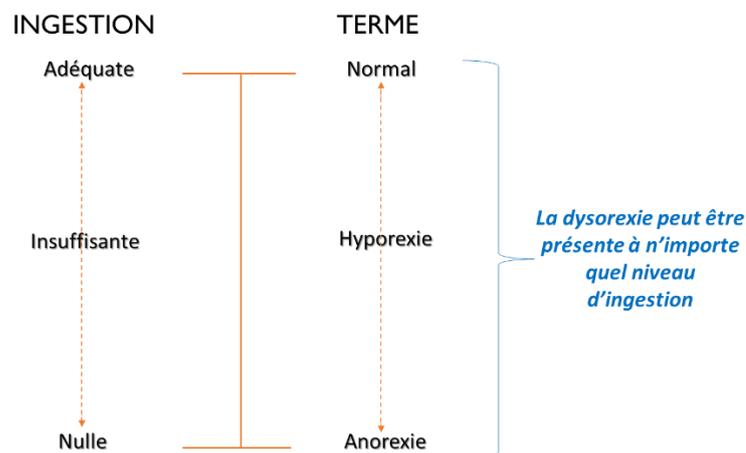


Figure 23 : Schéma des termes à utiliser pour décrire l'appétit du chat en fonction de son niveau d'ingestion (d'après Johnson, Freeman 2017)

A retenir : Pour parler d'appétit ou de prise alimentaire réduits, il existe de nombreux termes parfois inadaptés. Ceci rend difficile l'étude des troubles alimentaires, y compris lors d'IRC où les professionnels parlent aussi bien d'anorexie, que de dysorexie, de troubles de l'appétit ou de l'ingestion. Quantifier le trouble alimentaire est davantage justifié pour être précis dans le suivi du patient.

ii) Augmentation d'appétit et/ou d'ingestion

L'**hyperphagie**, ou **polyphagie**, fait référence à une prise alimentaire augmentée en raison d'absence de sensation de satiété (Diard 2004). En y ajoutant une dimension émotionnelle (anxiété, stress...), on parle de **boulimie**.

L'hyperphagie peut elle-aussi résulter de troubles organiques comme des dysendocrinies par exemple, ou de troubles comportementaux (Pibot, Horwitz, Soulard 2008). L'hyperphagie peut également avoir une origine iatrogénique. Les médicaments augmentant la prise alimentaire chez le chat, et pouvant donc potentiellement générer de l'hyperphagie, seront discutés ultérieurement.

Comme l'hyperphagie n'est pas décrite classiquement en cas de seule présence d'IRC chez le chat, nous ne détaillerons pas ce trouble du comportement. Il faut toutefois garder en tête qu'une insuffisance rénale chronique est, chez certains patients, concomitante d'autres affections avec symptômes digestifs différents de ceux d'une IRC.

b) Les causes et mécanismes de perturbation de régulation de l'appétit

i) Causes comportementales

La première cause d'anorexie est la maladie (Haupt 1991). Avant d'envisager une cause comportementale, le praticien se doit donc d'éliminer toute hypothèse de maladie. La prise de l'anamnèse et des commémoratifs est essentielle pour identifier une origine purement comportementale à l'anorexie. Le praticien peut par exemple demander si un changement de nourriture a été effectué, si des travaux ou un déménagement sont en cours, si un nouvel animal est arrivé dans le foyer ou si le propriétaire trouve son animal stressé... D'autres troubles du comportement comme le léchage compulsif, l'agressivité, l'isolement, les miaulements intempestifs, le marquage urinaire peuvent accompagner le trouble alimentaire et doivent pouvoir être reconnus par le propriétaire comme des signes d'inconfort de son animal. Le praticien doit informer du caractère anormal de ces différents signes lors de leur signalement afin d'investiguer toutes les pistes.

- **Anorexie due au stress**

Plusieurs études de Stella et al. ont corrélé la présence de facteurs de stress à l'apparition de troubles alimentaires comme l'hyporexie et l'anorexie (Stella, Lord, Buffington 2011). Leur étude de 2013 réalisée sur deux populations de chats (une population saine et une population atteinte de cystite interstitielle féline) avait pour objectif d'évaluer l'impact d'un stress brutal sur le comportement alimentaire félin. Ils ont habitué les chats pendant un an à une routine de vie comprenant des périodes de jeu, de socialisation, de récompenses alimentaires à heures fixes et animées par les deux mêmes personnes. Puis ils ont introduit brutalement pendant 5 jours de nouveaux soigneurs qui ne respectaient pas les horaires habituels d'enrichissement et qui pratiquaient des séances très variables et discontinues. Les chats sains comme les chats malades ont alors présenté l'un ou plusieurs des symptômes suivants : vomissements, diarrhée, hyporexie, anorexie, baisse de la boisson, somnolence, léthargie, signes de douleur ou une baisse d'activité générale (grooming, interactions

sociales, jeu) (Stella, Croney, Buffington 2013). Tous ces symptômes ont alors été associés au stress généré et l'on voit qu'ils sont majoritairement d'ordre digestif et alimentaire.

L'anorexie due au stress est expliquée par la libération de CRH par l'hypothalamus, qui est un polypeptide à action anorexigène (Amat, Camps, Manteca 2016).

L'anorexie est en effet commune chez le chat et particulièrement chez le chat hospitalisé ou en situation d'inconfort ou de stress (Haupt 1991). En anglais, on parle de « stress-induced anorexia » (Fredley, Kreisler, Miller 2020). Les dimensions comportementale et psychique sont particulièrement importantes chez cette espèce. Le stress favorise la néophobie et supprime les comportements néophiliques, ce qui rend difficile de stimuler l'ingestion. Tout changement brutal d'environnement, d'alimentation ou de mode de vie peut générer un stress chez le chat et se répercuter sur son comportement alimentaire. Le résultat n'est pas toujours de l'anorexie mais peut aussi être à l'inverse, l'apparition de comportements boulimiques (McMillan 2013).

Nous avons mentionné en première partie que la vie en intérieur strict ne respecte pas toujours certains besoins naturels du chat (division d'espaces, comportement de chasse...) et peut donc engendrer un stress. Pourtant, il ressort de la thèse d'Elise Schubnel que la vie en intérieur strict ne favorise pas les épisodes anorexiques/hyporexiques (Schubnel, Arpaillange 2008). En effet, les épisodes d'appétit diminué concernaient 7% des chats de son étude sans différence significative entre chats sortants et chats d'intérieur strict. Toutefois, la vie en intérieur strict peut augmenter les agressions entre chats, la surstimulation ou l'impact de la perte d'un congénère qui sont des événements pouvant aboutir à une anorexie de stress (Beaver 2003).

Par ailleurs, les maladies sont elles-mêmes sources de stress psychique pour l'animal et ce facteur se surajoute donc à d'autres. On parle alors de « stress starvation » (Witzel 2016).

Que l'animal soit malade ou non, il est essentiel de **prévenir** le stress par des bonnes pratiques au domicile du propriétaire et dans le cadre médical pour assurer un maximum de bien-être au chat. Pour le chat hospitalisé, il est par exemple important de privilégier une chatterie silencieuse, sans chien à proximité, avec des cages propres respectant au maximum le besoin d'espaces spécialisés et avec cachettes (figure 26) (Gajanayake 2014).



Figure 24 : Exemple de cage garnie d'un carton servant de cachette pour le chat, en vue de limiter le stress dû à l'hospitalisation (Source : Gajanayake 2014)

- Aversion acquise

L'aversion que nous évoquons dans le cas du chat hospitalisé en partie I. 1) c) est un trouble d'origine comportementale mais non pathologique. Il s'agit d'un conditionnement négatif qui constitue une stratégie naturelle pour éviter les aliments inadaptés. Tout type d'évènement déplaisant peut être associé à l'aliment et générer une aversion acquise. Nous mentionnons le chat hospitalisé mais ce processus peut tout à fait survenir dans le foyer, par exemple si le propriétaire fait avaler un médicament de force ou dissimulé dans une nourriture et que le chat s'en aperçoit. L'aversion acquise peut également apparaître en conséquence à un trouble digestif, comme des vomissements par exemple (Pibot, Horwitz, Soulard 2008).

L'aversion acquise doit à tout prix être évitée chez le chat insuffisant rénal chronique et particulièrement vis-à-vis de l'alimentation formulée pour cette affection. En effet, celle-ci est bien moins appétente qu'une gamme physiologique et doit donc être évitée lors de l'hospitalisation bien qu'elle soit indiquée. Il est préférable de proposer au chat insuffisant rénal chronique hospitalisé des aliments très appétents. L'alimentation spécifique à l'IRC sera prescrite dans le futur quand le chat sera moins stressé et aura retrouvé un appétit satisfaisant car le risque d'aversion sera alors plus faible (Gajanayake 2014).

A retenir : Seule mais plus souvent en superposition d'une maladie, une cause comportementale peut générer une anorexie chez le chat.

ii) Causes médicamenteuses

L'anorexie peut également avoir une origine iatrogénique. Certains médicaments ont une action anorexigène ou peuvent provoquer de la nausée, en surdosage comme à la dose recommandée (tableau V). C'est le cas de certains antihypertenseurs, diurétiques, antibiotiques ou narcotiques (Michel 2001). Les agents de chimiothérapie sont également connus pour avoir ces effets indésirables. En agissant sur le « centre du vomissement » directement dans le SNC ou sur la « Chemoreceptor Trigger Zone » du tronc cérébral, ils peuvent générer de la nausée et des vomissements aiguës (particulièrement la cisplatine). Ils peuvent également

causer de l'anorexie à plus long terme à cause de l'inflammation qu'ils induisent sur le tractus digestif (MacDonald 2009). Les opioïdes, comme le butorphanol par exemple, peuvent également causer des nausées ou de l'anorexie (Rollins, Murphy 2019).

➤	Amoxicilline
➤	Amoxicilline/acide clavulanique
➤	Tétracyclines
➤	Ténormine
➤	Diltiazem
➤	Furosémide (en surdosage)
➤	AINS (en surdosage)
➤	Paracétamol (en surdosage)
➤	Opioïdes
➤	Chimiothérapie

Tableau V : Exemples de molécules utilisées chez le chat pouvant causer des nausées et/ou de l'anorexie (Source : Courtade Laure)

A retenir : Certaines molécules peuvent générer des nausées et/ou anorexie chez le chat. Dans le cadre d'une IRC, ces médicaments doivent au maximum être évités sous peine d'accentuer ces symptômes qui sont également caractéristiques de la maladie.

iii) Affections de la sphère oro-pharyngée et/ou anosmie

- Anosmie

L'anosmie se définit comme l'absence du sens olfactif. En 1987, May a voulu expérimentalement rendre des chats anosmiques soit par application intranasale d'une solution de sulfate de zinc soit par ablation chirurgicale du bulbe olfactif pour ensuite étudier leur comportement alimentaire. L'appétit des chats ayant reçu l'application de sulfate de zinc n'a pas varié significativement de celui du groupe témoin. En revanche, les chats traités chirurgicalement, et donc anosmiques certains, ont montré une baisse significative de leur prise alimentaire. Un chat avec une anosmie avérée présente donc un appétit diminué (May 1987).

En effet, nous avons vu que l'olfaction est un déterminant essentiel et primaire à l'ingestion chez le chat. Toutes les affections entraînant une anosmie partielle ou totale sont donc handicapantes pour lui. Par exemple, les pathogènes impliqués dans le coryza du chat peuvent induire de l'anosmie à cause de la rhinotrachéite clinique. Des baisses d'appétit sont rapportées dans le cas de cette maladie chronique et sont à intégrer dans le plan thérapeutique pour le praticien vétérinaire.

- Affections bucco-dentaires

Les affections bucco-dentaires sont fréquentes chez le chat bien qu'elles soient rarement un motif de consultation. Leur importance clinique, notamment en termes d'alimentation, est sous-estimée. Selon une étude américaine portant sur 15226 chats présentés en consultation vétérinaire, le tartre dentaire et la gingivite sont les deux affections les plus couramment retrouvées avec respectivement 24,2% et 13,1% de prévalence au sein de la population totale (Lund et al. 1999). Or, parmi les symptômes

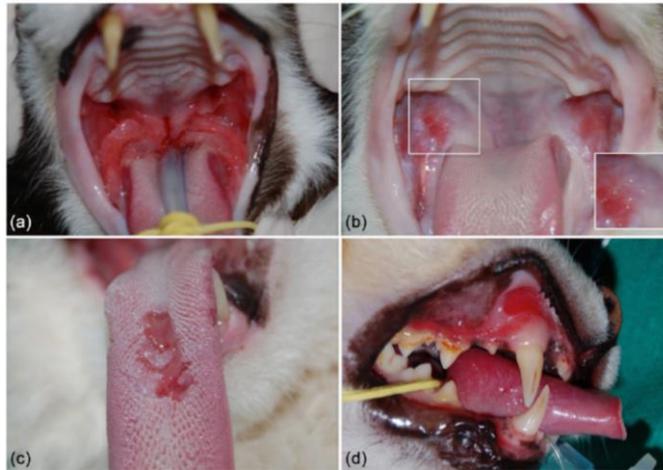
les plus précoces et peu spécifiques de ces affections on retrouve l'halitose, la dysphagie et la dysorexie. Mais ces maladies étant évolutives, elles mènent souvent à forme chronique très douloureuse lors de la mastication et manipulation de la tête, où la dysorexie peut devenir de l'anorexie. Le chat se déshydrate et s'amaigrit alors progressivement (Jumelet, Léger 2011). On parle de maladie parodontale pour désigner l'ensemble des stades d'évolution : de la gingivite simple à la parodontite sévère où on observe une récession de la gencive et des résorptions dentaires (Palmeira et al. 2022).



Figure 25 : Cavité buccale d'un chat atteint de maladie parodontale, avec absence de la canine droite supérieure et de deux prémolaires, accumulation de tartre et récession de la gencive au niveau de la 4^{ème} prémolaire (Source : Palmeira et al., 2022)

La gingivo-stomatite féline est un syndrome inflammatoire de la cavité buccale des chats, qui est très souvent difficile à traiter. Les symptômes les plus courants sont la douleur et l'inflammation de la bouche, la dysphagie voire anorexie, la perte de poids, l'halitose, le ptyalisme et un toilettage réduit. Elle est parfois associée à une maladie dentaire et/ou à une accumulation de tartre. Les lésions sont classiquement situées dans la partie caudale de la cavité buccale et s'étendent rostralement au niveau de la muqueuse gingivale. Le pharynx et le palais mou sont parfois touchés et plus rarement le palais dur et la langue (Healey et al. 2007).

Un appétit réduit est donc observé chez les chats atteints de gingivo-stomatite chronique. Dans l'étude de Rolim et al., la dysphagie est présente chez 88,2% des 26 chats atteints de cette affection. En effet, les lésions ulcératives créent un inconfort voire une douleur à la mobilisation de la mâchoire et à la mastication (figure 28). Plusieurs virus comme le calivirus félin (FCV), l'herpesvirus félin 1 (FHV-1), le virus de la leucémie féline (FeLV) ou le virus de l'immunodéficience féline (FIV) ainsi qu'une variété de bactéries sont associées à la gingivo-stomatite chronique (Rolim et al. 2017).



a) Lésions diffuses de gingivo-stomatite intensément rouges, associées à une prolifération et ulcération de la muqueuse de part et d'autre du palais à la base de la langue. b) Lésions multifocales de gingivo-stomatite formant des vésicules sur un palais très inflammé et œdématié. c) Ulcération focale de la face dorsale de la langue. d) Ulcération focale de la gencive au-dessus de la canine supérieure droite et gencive supérieure diffusément rouge et ulcérée.

Figure 26 : Cavités orales de chats atteints de gingivo-stomatite chronique (Source : Rolim et al., 2017)

Le FCV, en particulier, est responsable de stomatites chroniques très invalidantes avec d'importantes ulcérations linguales. Ce virus est isolé dans environ 85% des cas de stomatite chronique féline. La douleur engendrée ainsi que l'anosmie éventuelle due à l'atteinte respiratoire, sont alors responsables d'une anorexie partielle à totale (Knowles et al. 1991).

Les signes cliniques d'une infection au FHV-1 varient considérablement selon les cas, de formes asymptomatiques ou à faibles écoulements oculaires jusqu'aux formes graves avec pneumonie pouvant mener à la mort. Les associations entre germes sont courantes et ont tendance à augmenter la gravité clinique. Les formes les plus courantes sont la forme oculaire et la forme respiratoire caractérisée par des écoulements oculaires et nasaux, de la fièvre, de la léthargie, une conjonctivite et des éternuements. Des formes de dermatites ulcératives faciales sont également décrites. L'anorexie qui est décrite dans les formes sévères résulte probablement de la stomatite, pharyngite et trachéite à l'origine de douleur et/ou d'anosmie (Sykes et al. 2021).

Des affections plus rares de la sphère oro-pharyngée peuvent également être à l'origine d'anorexie et rentrent dans son diagnostic différentiel. C'est le cas des traumatismes, tumeurs orales, abcès dentaires, myosite des masseters, de la présence de corps étranger... Dans toutes ces affections, la douleur et/ou l'anosmie jouent au moins un rôle partiel dans l'apparition de l'état anorexique.

A retenir : Les affections bucco-dentaires, fréquentes chez le chat domestique, font partie du diagnostic différentiel de l'anorexie car elles génèrent de la douleur et/ou de l'anosmie. Elles peuvent être présentes parallèlement à une IRC.

iv) Affections systémiques, inflammation et douleur

- Anorexie induite par l'inflammation et la fièvre

La fièvre est un symptôme fréquemment observé dans différentes affections systémiques félines : maladies infectieuses, inflammatoires, à médiation immune et

néoplasies. En médecine vétérinaire féline, on considère que le patient présente de la fièvre quand sa température corporelle excède 39,1°C même si la fièvre est plus souvent associée à une température supérieure à 39,4°C. Elle est à différencier de l'hyperthermie où la valeur consigne de la température corporelle (le « set point ») déterminée par le centre thermorégulateur de l'hypothalamus n'est pas augmentée. La fièvre est médiée par des agents pyrogènes exogènes comme des toxines par exemple. Ces agents pyrogènes stimulent la libération de différentes molécules endogènes, elles-mêmes pyrogènes, par les cellules inflammatoires : les cytokines et interférons IL-1 β , IL-6, et TNF α . Ces molécules induisent à leur tour l'activation de la cascade de l'acide arachidonique via la voie de la cyclooxygénase 2 à l'origine de la synthèse de prostaglandines E2. Ce sont les prostaglandines E2, sécrétées par les cellules endothéliales dans l'hypothalamus, qui sont responsables de l'augmentation de la température « set point » (DeClue 2023).

Parmi les symptômes non spécifiques de la fièvre, on retrouve l'anorexie (DeClue 2023) et les prostaglandines possèdent un rôle suspecté dans l'apparition de ce symptôme. Les prostaglandines ont des récepteurs spécifiques dans plusieurs zones du cerveau. Cependant, une étude américaine sur des rats a démontré que l'effet anorexigène dérivait d'une action localisée sur le noyau paraventriculaire. En effet, des microdoses de prostaglandines E2 étaient injectées au choix dans une de ces deux zones du cerveau : le PVN ou le noyau parabrachial. Dans les deux cas, elles ont induit un état fébrile avec tachycardie en moins de 10 minutes mais seule l'injection dans le PVN a eu un effet anorexigène. Il existerait donc une potentielle dissociation anatomique des effets pyrogéniques et anorexigènes des prostaglandines E2 (Skibicka et al. 2009). Par ailleurs, les cytokines agissent sur le tissu adipeux qui sécrète alors de la leptine, à action anorexigène centrale (figure 29).

Quand l'étiologie de la fièvre n'est pas clairement identifiée, on parle de fièvre d'origine indéterminée (FOI). En cas de FOI, ce ne sont pas communément les infections bactériennes qu'il faut incriminer chez le chat. En effet, la fièvre résulte souvent chez cette espèce d'une infection virale (FeLV, FIV, virus à tropisme respiratoire) (DeClue 2023).

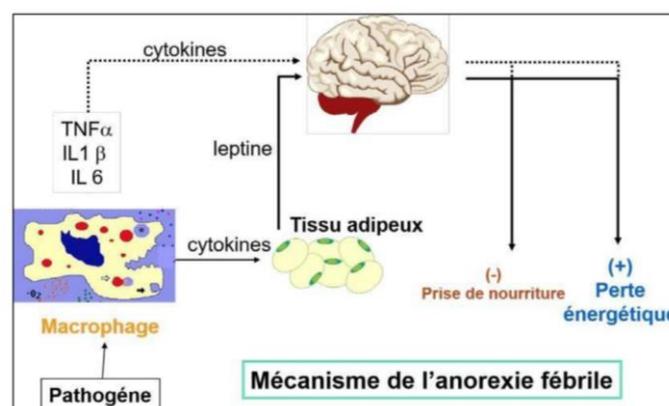


Figure 27 : Mécanisme de l'anorexie fébrile à la suite d'une infection (Source : Thiebaut Jean-Jacques)

D'autre part, la libération des cytokines pro-inflammatoires agit sur la régulation énergétique et joue elle-aussi un rôle dans la mise en place de l'anorexie puis de la perte de poids (Lennie 1998). L'anorexie est, en effet, prostaglandines-dépendante puisque la prise alimentaire est augmentée par l'administration d'inhibiteurs de la

cyclooxygénase. Mais, contrairement à la fièvre qui est médiée par les prostaglandines sécrétées dans les cellules endothéliales cérébrales, les prostaglandines impliquées dans l'inflammation sont produites par différents autres types cellulaires. Les symptômes observés, y compris l'anorexie, varient alors selon le type cellulaire impliqué. L'étude de Nilsson et al. a cherché à clarifier le rôle de chaque type cellulaire sécrétant des prostaglandines et d'isoler celles responsables de l'« inflammation-induced anorexia » spécifiquement. Ils ont pour cela utilisé un modèle de souris génétiquement déficientes en cyclooxygénase 2 d'origine endothéliale, myéloïde ou neuronale. L'état inflammatoire était généré par injection de 100µL de lipopolysaccharides (LPS). Étonnamment, alors même qu'une injection cérébrale intraventriculaire d'un inhibiteur de la cyclooxygénase réduisait l'anorexie, les trois populations de souris ont présenté le même état d'anorexie après l'administration de LPS. Une première hypothèse avancée par les chercheurs est qu'une autre population cellulaire (microglie ou cellules périsvasculaires) est à l'origine de la production des prostaglandines impliquées dans l'anorexie. Une autre hypothèse envisagée est que l'anorexie résulte d'une combinaison d'implication de différents types cellulaires qui n'a pas encore été éclaircie (Nilsson et al. 2017).

Les différentes études de Lennie et al. sur le rat ont montré, d'une part, qu'une réduction du poids avant un processus inflammatoire réduit l'intensité de l'anorexie induite par l'inflammation par la suite (Lennie 1998). Les rats ayant subi une perte de poids avant l'inflammation avaient des taux de leptine circulante et une expression de la POMC plus bas que les rats témoins. Ils n'avaient pas de variation d'expression du NPY dans le noyau arqué ou de variations des taux sériques d'interleukine 1α. D'autre part, Lennie et al. a montré que le mécanisme en jeu n'est pas due à une réduction d'activité des cytokines pro-inflammatoires mais davantage à des ajustements du système de régulation énergétique qui modèrent les effets anorexigènes de l'interleukine 1β (IL1β) et interleukine 6 (IL-6). Le faible taux de leptine circulante serait également à l'origine d'une baisse d'activité du système de la mélanocortine dans le SNC (Lennie, Wortman, Seeley 2001).

A retenir : Toute affection systémique dont le tableau clinique comprend de la fièvre et/ou de l'inflammation peut engendrer une anorexie partielle à totale. Les mécanismes sont complexes et plus ou moins élucidés. Ils font intervenir les cytokines pro-inflammatoires et l'action est, au moins en partie, centrale.

- Anorexie secondaire à l'état nauséux

La nausée est un symptôme frustré présent dans plusieurs maladies systémiques, comme l'insuffisance rénale chronique par exemple. Une anorexie partielle ou totale peut être un marqueur de nausée sous-jacente. Il n'existe pas de « centre du vomissement » dans le SNC mais, tout comme la régulation de l'appétit, des circuits neuronaux complexes et nombreux impliqués dans l'apparition des nausées et vomissements. Des chémorécepteurs digestifs sont notamment impliqués dans la détection d'agents émétiques et la transmission d'informations au SNC où le noyau du tractus solitaire semble être la zone relais d'informations (Hornby 2001).

Borner et al. a par exemple montré que le Growth Differentiation Factor 15, une cytokine pro-inflammatoire, jouait un rôle dans l'apparition d'anorexie chez des rongeurs via l'induction d'un état nauséux et stimulation de ce circuit neuronal (Borner et al. 2020).

- Impact de la douleur dans l'apparition de l'anorexie

La douleur est un signal qui réduit l'appétit pour prioriser la récupération et la guérison. L'effet anorexigène de la douleur est connu chez l'Homme mais a été moins sujet d'études chez l'animal. Des chercheurs ont montré que des souris anorexiques, atteintes de douleur chronique, se remettaient à manger après administration d'analgésiques conventionnels. Toutefois, le mécanisme mis en jeu n'a été étudié que plus récemment (Zhang, Krashes 2023). Aucune étude sur le chat n'a été conduite.

Un modèle de souris atteintes de douleur chronique a permis de découvrir que le mécanisme mis en jeu part des neurones glutamatergiques du cortex cingulaire antérieur (Glu^{ACC}). Ces neurones se projettent aux neurones glutamatergiques de l'hypothalamus latéral (Glu^{LH}) qui eux-mêmes se projettent aux neurones POMC du noyau arqué. Or, nous avons vu que ces neurones POMC ont une action anorexigène avérée. Les chercheurs ont montré que chez les souris atteintes de douleur chronique le circuit neuronal Glu^{ACC} → Glu^{LH} → noyau arqué était activé et provoquait une baisse de la prise alimentaire sans distinction de sexe (Tang et al. 2022).

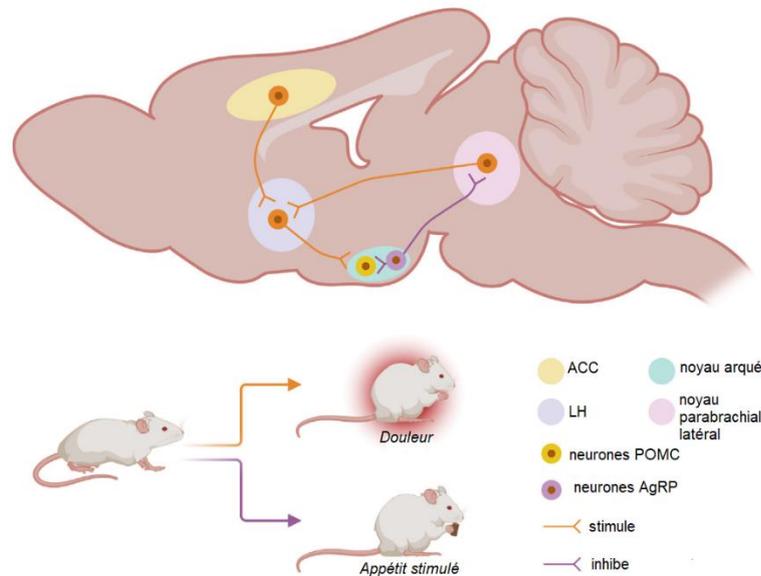


Figure 28 : Circuits neuronaux liant nociception et appétit (Source : Zhang, Krashes 2023)

- Anorexie paranéoplasique

L'anorexie est un symptôme paranéoplasique fréquent et d'étiologie multifactorielle. Elle est notamment décrite dans le lymphome du chat. Elle peut être due à une altération de l'odorat quand la néoplasie affecte la sphère oro-pharyngée ou secondaire à la fièvre et/ou aux surinfections qui sont provoquées par le processus tumoral. La tumeur peut également être douloureuse, par compression mécanique par exemple. Enfin, la présence d'une tumeur peut altérer la régulation centrale de la prise alimentaire avec sécrétion accrue de sérotonine par exemple, qui est anorexigène (Philippon 2005).

c) Démarche diagnostique face à une diminution de la prise alimentaire ou une perte de poids

Le diagnostic différentiel (figure 31) de l'anorexie étant conséquent, l'origine de l'anorexie reste souvent indéterminée. Il arrive que l'explication soit évidente, une fracture de la mâchoire par exemple, mais dans la plupart des cas le praticien vétérinaire suit une approche systématique rigoureuse s'il tient à identifier une cause. La complexité et l'invasion de certains examens ainsi que le propriétaire sont également parfois des freins à l'identification d'une cause.

i) Prise de commémoratifs et d'anamnèse

Une attention toute particulière doit être portée à la prise du signalement, commémoratifs et anamnèse du patient. L'âge, le sexe, la race, l'apparition et progression des symptômes peuvent orienter le diagnostic. En plus de ces informations générales, le praticien doit s'intéresser à la diététique actuelle du patient anorexique ainsi qu'à son comportement alimentaire. Poser des questions sur le mode de vie (intérieur, extérieur, congénères...), son état vaccinal, son statut parasitaire, ses traitements médicamenteux en cours ainsi qu'un voyage éventuel doivent également être investigués. Pour questionner un phénomène infectieux, il convient de demander l'état de santé des autres animaux du foyer (Gajanayake 2014).

Concernant le comportement alimentaire en particulier, voici une liste non exhaustive de questions à poser au propriétaire selon Gajanayake :

- Caractérisation de l'appétit (pica, baisse d'intérêt pour l'aliment...)
- Signes de nausée comme de l'hypersalivation, des vomissements, ingestion d'herbe
- État d'embonpoint (perte de poids récente, moins récente...)
- Changement dans l'état du poil
- Prise de boisson et état des urines
- Niveau d'exercice
- État des selles
- Changements dans la fonction respiratoire (toux, tachypnée, jetage nasal ou oculaire...)
- Présence d'halitose
- Changement de comportement autre (agressivité, léthargie...)
- Tout autre anomalie remarquée par le propriétaire

ii) Examen clinique du chat anorexique

L'examen clinique est tout aussi important et doit être réalisé dans une pièce calme et silencieuse pour limiter le stress. La première étape est celle de l'examen à distance où le comportement vis-à-vis de l'environnement peut être analysé ainsi que

la courbe et fréquence respiratoire. Nous avons vu que l'anorexie peut avoir une origine psychologique. L'examen à distance permet aussi d'appréhender l'état d'embonpoint et la musculature qui sont des marqueurs forts d'une éventuelle anorexie. L'état du pelage témoigne également d'une dégradation de l'état général.

L'examen clinique rapproché permet de confirmer une note d'état corporel (NEC) sur base de différentes grilles d'évaluation (annexe 1), et l'éventuelle cachexie. Une attention toute particulière doit être donnée à l'examen du cou et de la tête. Un jetage nasal ou oculaire, une déformation, un examen oculaire anormal ou un flux d'air dissymétrique sont des marqueurs d'une atteinte de la sphère oro-pharyngée (tumeurs, abcès, infection) qui peut être à l'origine de l'anorexie. En ouvrant la bouche, il convient de vérifier l'état des dents, des gencives, de la langue et du palais à la recherche des lésions évoquées dans la partie sur les gingivo-stomatites, qui sont douloureuses. La mobilisation et palpation de la tête peuvent également être douloureuses. Pour le reste de l'appareil digestif ainsi que l'appareil cardio-respiratoire l'examen clinique peut révéler des anomalies en faveur d'une atteinte systémique (Gajanayake 2014). La température rectale doit être prise car l'anorexie peut avoir une composante fébrile. Pour cette pratique, la présence d'une puce électronique donnant la température corporelle peut limiter le stress de l'insertion rectale du thermomètre chez le chat stressé.

iii) Examens complémentaires d'intérêt

Les examens complémentaires les plus routiniers comprennent une prise de sang en vue de réaliser une numération formule sanguine, une analyse biochimique (urée, créatinine, PAL, ALAT, calcium, protéines totales, albumine, glucose, bilirubine totale, ionogramme) et une analyse urinaire complète. Chez un chat anorexique, il est également d'intérêt, dans certains cas, d'y ajouter (Gajanayake 2014) :

- Analyse sérologique de la thyroxine, lipase pancréatique féline, folates et cobalamine

- Recherche sérologique d'agents infectieux comme le FIV ou FeLV

Ces tests sont indiqués si l'anamnèse ou l'examen clinique n'excluent pas voire tendent vers ces hypothèses. Mais certaines maladies, y compris des maladies inflammatoires comme la pancréatite par exemple, sont de diagnostic clinique difficile et ces examens peuvent se révéler insuffisants pour le poser. De plus, l'anorexie est parfois le seul symptôme observé dans ces affections.

Dans certains cas (adénomégalie, présence de liquide d'épanchement...) la cytologie est également indiquée (Gajanayake 2014).

L'imagerie complète les examens de laboratoire et est d'un réel intérêt dans la recherche d'une cause à l'anorexie, l'échographie en premier lieu. Cet examen étant opérateur-dépendant, les affections comme la pancréatite, les affections biliaires ou les entéropathies nécessitent un certain niveau d'équipement et de technicité de l'opérateur. Elle permet également de réaliser des cytoponctions ou ponctions de liquide pour cytologie qui sont intéressantes pour plusieurs affections (lymphome par exemple). La radiographie est d'intérêt moindre en cas de chat anorexique mais demeure utile pour le diagnostic d'obstruction intestinale, d'hernie ou rupture

diaphragmatique. L'endoscopie gastrointestinale, avec biopsies, est parfois réalisée mais n'est pas un examen de routine au même titre que la laparotomie exploratrice (Gajanayake 2014).

Il est possible que tous ces examens soient normaux, le vétérinaire praticien peut alors affiner sa recherche avec des examens neurologique, orthopédique, ophtalmologique et garder en tête les causes comportementales pures à l'anorexie.

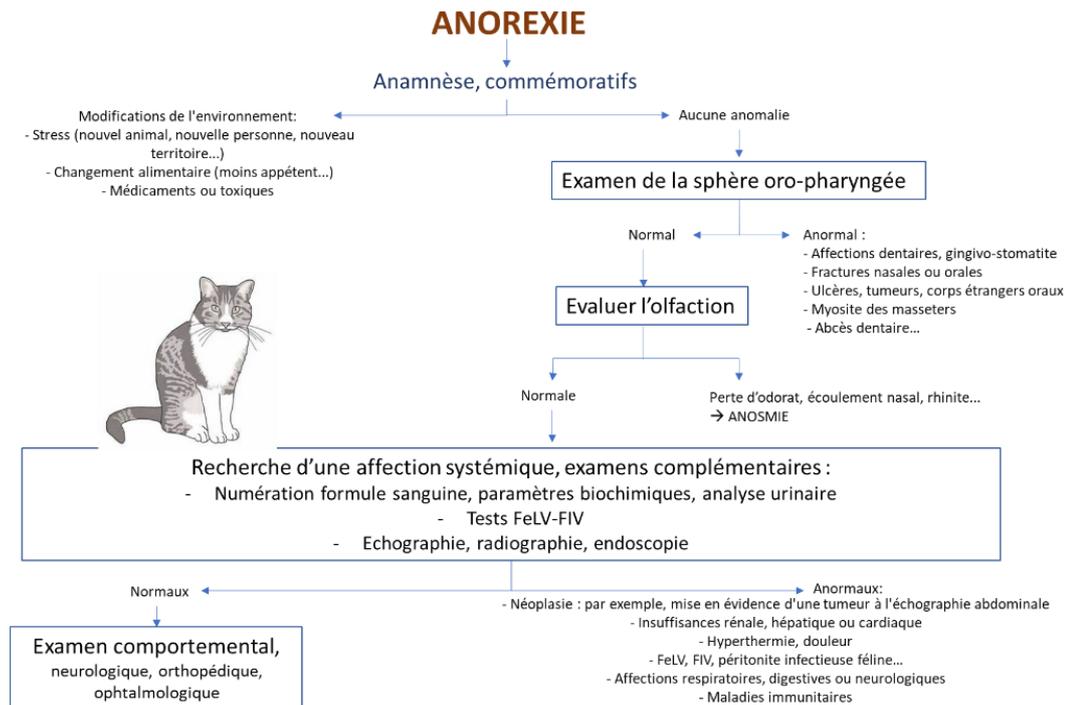


Figure 29 : Diagnostic différentiel de l'anorexie du chat (d'après Philippon, 2005)

2. Les troubles digestifs rencontrés lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat

a) Présentation générale de l'insuffisance rénale chronique du chat

L'insuffisance rénale chronique est une maladie fréquente chez le chat. Sa prévalence varie selon les études mais est estimée autour de 4% en première opinion selon une large étude britannique, ce qui la classe dans le top 10 des affections les plus diagnostiquées chez le chat. Elle est toutefois plus présente chez le patient gériatrique, puisqu'elle touche plus de 30% des chats de plus de dix ans et représente la première cause de mortalité chez le chat de plus de cinq ans selon la même étude (Sparkes et al. 2016).

i) Définition et étiologie des différentes néphropathies

- Définition

La maladie rénale chronique se définit, chez l'Homme, comme une réduction du débit de filtration glomérulaire ou la présence de lésions rénales (lésions structurales, protéinurie) depuis plus de 3 mois. Pour définir l'insuffisance rénale chronique du chat, les mêmes principes s'appliquent puisqu'aucune définition consensuelle n'est établie (Sparkes et al. 2016). L'insuffisance rénale chronique provient d'une réduction du nombre de néphrons fonctionnels (le chat en possède 200 000) en raison de l'évolution d'une néphropathie irréversible, plus souvent bilatérale. Il est admis qu'en général, les trois quarts des reins sont non fonctionnels pour qu'apparaissent les premiers signes cliniques (Fauchier, Pionneau 2013). L'insuffisance rénale chronique se traduit biologiquement par une azotémie (augmentation de l'urémie et créatinémie) et une diminution de la densité urinaire, avec des répercussions qui ne sont pas que digestives mais également urinaires, ophtalmologiques, musculaires, hématologiques, nerveuses, endocriniennes ou cardiovasculaires (Fauchier, Pionneau 2013).

- Étiologie

Ces différentes néphropathies ont une étiologie qui demeure souvent inconnue et c'est pour cette raison que la classification anatomoclinique est la plus utilisée (Baldureaux 2021). En effet, les néphropathies peuvent atteindre différents segments du néphron : les glomérules (glomérulopathies), les tubules (tubulopathies), le tissu interstitiel de soutien (néphropathies interstitielles) et/ou les vaisseaux (néphropathies vasculaires). Chez le chat, dans environ 70% des cas, la lésion rénale à incriminer en cas d'insuffisance rénale chronique est la **néphrite tubulo-interstitielle** avec fibrose rénale (Sparkes et al. 2016). Parmi les autres lésions, on retrouve le lymphome, la pyélonéphrite chronique, la maladie polykystique, la glomérulonéphrite, l'amyloïdose et la néphrite pyogranulomateuse qui est secondaire à une péritonite infectieuse féline (PIF) (Maurey-Guenec et al. 2008). Des virus, comme des Retrovirus ou Morbillivirus, pourraient potentiellement être impliqués dans l'apparition d'insuffisance rénale chronique (Sparkes et al. 2016). Toutes ces causes primaires sont regroupées dans le tableau 4.

La néphrite tubulo-interstitielle est donc la néphropathie la plus couramment rencontrée chez le chat (Quimby 2015). Elle est caractérisée par une inflammation importante des tubules et de l'interstitium, ainsi qu'histologiquement, par une atrophie tubulaire et de la fibrose. L'infiltrat inflammatoire est constitué en grande majorité de lymphocytes, surtout en début d'évolution, puis ceux-ci peuvent s'accompagner de macrophages et plasmocytes. A cause de l'atrophie tubulaire en région corticale, le rein apparaît macroscopiquement petit et de surface irrégulière. Plus la néphrite évolue, plus l'azotémie est sévère (Brown et al. 2016).

<p>➤ <i>Congénitales ou familiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose du chat Abyssin • Maladie polykystique du chat Persan et apparentés 	
<p>➤ <i>Acquise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Néphrite tubulo-interstitielle (~ 70% des cas) • Glomérulonéphrites • Amyloïdose • Néoplasie (tumeurs rénales primitives, lymphome, métastases bilatérales) • Lithiases • Hydronéphrose bilatérale • Pyélonéphrite chronique • Séquelles d'insuffisance rénale aiguë • Néphropathie due à une hypercalcémie • Néphrite pyogranulomateuse (PIF) • Autres virus (Retrovirus, Morbillivirus...) ? 	

Tableau VI : Les néphropathies chroniques du chat (d'après Sparkes et al., 2016 et Maurey-Guenec et al., 2008)

ii) Pathogénie et présentation clinique des néphropathies

- Pathogénie générale de l'IRC

Traditionnellement, l'insuffisance rénale chronique féline débute par une phase dite d'initiation puis évolue en phase dite progressive (figure 32). Une néphropathie primaire (parmi celles du tableau VI) et/ou une ischémie initie les premiers dommages rénaux : les premiers néphrons fonctionnels sont perdus. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique étant plus élevée chez le patient gériatrique, plusieurs études ont soumis l'hypothèse que l'âge soit également un facteur primaire. Cependant, il n'a pas été établi si l'insuffisance rénale chronique fait effectivement partie du processus de vieillissement en lui-même. Ceci est dû au fait qu'il est difficile de la dissocier d'autres comorbidités fréquentes chez le chat âgé comme l'hyperthyroïdisme, l'hypertension systémique ou les affections dentaires connues pour affecter le rein (Brown et al. 2016). En dehors de l'âge, du stress et de ces comorbidités, aucun autre facteur de risque n'a été identifié (Sparkes et al. 2016). Puis, suffisamment de néphrons deviennent non fonctionnels pour que des facteurs intrinsèques à l'animal auto-entretiennent et aggravent les lésions rénales (Brown et al. 2016). L'animal oscille entre une phase d'état et des crises urémiques, de plus en plus fréquentes et rapprochées.

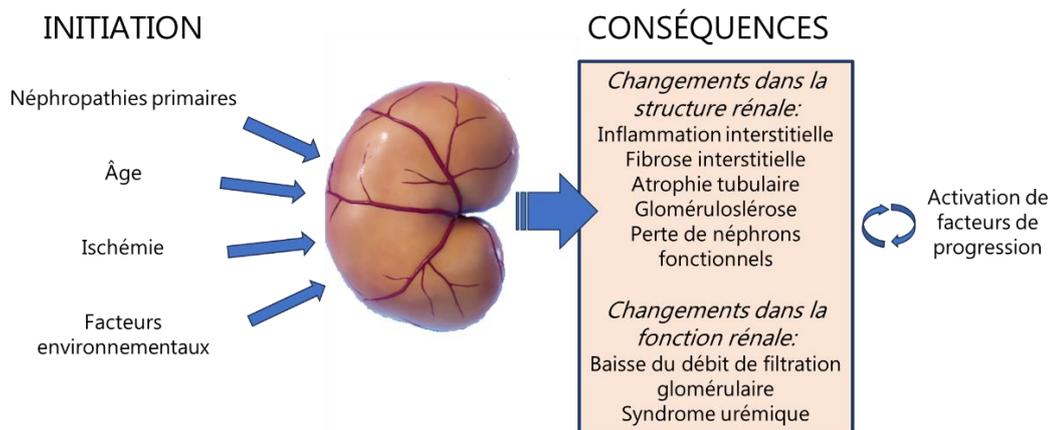


Figure 32 : Mécanismes pathogéniques d'initiation et de progression de l'insuffisance chronique chez le chat (d'après Brown et al. 2016)

Toutes les lésions rénales altèrent la structure de l'organe (figure 32) et impactent nécessairement en conséquence son fonctionnement. Or, le rein joue plusieurs rôles fondamentaux dans l'organisme : excrétion des déchets, régulation du volume et de la composition chimique du sang, influence sur la pression artérielle et maintien de l'homéostasie, sécrétion d'hormones. Le néphron est l'unité fonctionnelle où trois phases se succèdent : la filtration glomérulaire aboutissant à la formation d'urine primitive, la réabsorption tubulaire où la composition de l'urine est remaniée et la sécrétion tubulaire. Dans les paragraphes suivants, nous présenterons une liste non exhaustive des mécanismes dysfonctionnels rencontrés lors de défaillance de la fonction rénale, à l'origine des symptômes observés par le clinicien.

- Présentation clinique

L'IRC chez le chat se manifeste par une multitude de signes cliniques qui varient dans le temps. En phase de début, outre les symptômes digestifs dont nous parlerons plus en détail dans la partie II. 1. b) (anorexie, constipation, perte de poids, vomissements...), les signes les plus précoces sont la polyurie et polydipsie (PUPD). En phase d'état, l'état général se dégrade davantage avec le début de l'amaigrissement consécutif à l'anorexie. La PUPD s'intensifie ainsi que la déshydratation. De la diarrhée ou des vomissements peuvent être rapportés ainsi que des ulcères buccaux dus à l'urémie. C'est durant cette phase qu'apparaissent également une éventuelle hypertension ainsi qu'une hyperparathyroïdie secondaire. En phase terminale, en plus d'une intensification des symptômes précédents, les signes suivants peuvent être observés : asthénie, hypothermie, oligurie, troubles nerveux, troubles osseux, troubles hématologiques et circulatoires, myopathie, respiration lente et profonde, insuffisance cardiaque gauche, pâleur des muqueuses, troubles de la coagulation, coma menant à la mort (Fauchier, Pionneau 2013) (Rosenthal, Labato 2018). A la palpation, les reins paraissent généralement petits et bosselés (Bartges 2012).

- Complications de l'IRC sans répercussion clinique digestive

Dysfonctionnement rénal du contrôle du volume extracellulaire :

Un premier rôle du rein est de réguler la quantité d'eau contenue à l'intérieur de l'organisme. Le chat, notamment, est soumis au risque de déshydratation et le rein sain permet de manière permanente de réabsorber de l'eau filtrée et de moduler l'osmolarité des urines via le sodium. Le rein est divisé en deux régions, le cortex en périphérie et médulla à l'intérieur, mais c'est dans cette dernière et plus précisément dans les anses de Henlé, le tube collecteur proximal et le tube collecteur distal que sont concentrées les urines. Le rein élabore les urines par filtration du sang en regard des glomérules. Le transport du sodium est régi par une hormone appelée angiotensine II qui joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle en augmentant la rétention sodée (Bartges 2012). A l'action de l'angiotensine II, s'ajoutent les effets d'une autre hormone : l'aldostérone, qui stimule le passage du sodium des urines vers l'interstitium. Ces deux hormones forment le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Une troisième hormone module la perméabilité du tubule à l'eau (et non au sodium) et permet la réabsorption d'eau depuis les urines vers l'interstitium : la vasopressine (ADH), l'hormone antidiurétique. Lors d'insuffisance rénale chronique, le nombre de néphrons fonctionnels est diminué avec pour conséquence une augmentation du débit d'urine dans les tubules restants. Ceux-ci voient leur capacité de réabsorption dépassée : les urines sont moins concentrées et émises en plus grande quantité. Le symptôme correspondant est la **polyurie** (Polzin 2013a), qui se définit par une production d'urines supérieure à 44 mL/kg/jour (Chew, DiBartola, Schenck 2011). Comme le chat urine plus, il perd plus d'eau et se met alors en place un phénomène compensateur : le chat boit davantage que 50ml/kg/jour (Romine 2022). Il s'agit de la **polydipsie**, et l'association de ces deux symptômes est appelée **polyuro-polydipsie** (PUPD). Chez le chat particulièrement, la PUPD peut être le seul symptôme observé témoignant de l'insuffisance rénale chronique (Bruyette 2015). Quand la polydipsie ne permet plus de compenser la polyurie, le chat se **déshydrate** progressivement.

Dysfonctionnement rénal du contrôle du pH sanguin et de l'équilibre électrolytique :

Le rein joue également un rôle dans le contrôle du pH sanguin, qui est maintenu chez le chat dans la fourchette [7,24-7,40] (Fielder 2022), ainsi que l'équilibre électrolytique. Les variations de pH sont dues à une variation de la concentration en ion hydrogène (H⁺) présent dans le sang. Les ions hydrogènes sont excrétés par le rein. Ainsi, une augmentation de la quantité d'acides dans le sang peut avoir comme origine un défaut d'élimination des ions hydrogènes par cet organe. Le rein filtre le bicarbonate et permet sa réabsorption à 90-95% au niveau du tube contourné proximal, et le reste dans les autres segments tubulaires. Le bicarbonate réabsorbé est ensuite relargué dans le sang et limite alors son acidité. En cas d'insuffisance rénale, ce mécanisme dysfonctionne et une acidose tubulaire rénale proximale apparaît avec altération de la réabsorption conjointe d'autres solutés (Bartges 2012). Le dysfonctionnement de ces systèmes conduit globalement à une acidose métabolique (Rosenthal, Labato 2018).

Le phosphore inorganique est un composant essentiel à différents types cellulaires et participe à la structure des os du chat. Son homéostasie, liée à celle du calcium, est assurée par un apport alimentaire, des échanges entre le milieu extracellulaire et les os et son élimination rénale. Le contrôle du phosphore comme du calcium est en effet assuré par les mêmes hormones : le calcitriol et la parathormone (PTH). Le calcitriol augmente l'absorption digestive du phosphore et du calcium. La PTH favorise la résorption osseuse de ces deux éléments et la réabsorption de calcium dans les tubules rénaux, et diminue au contraire la réabsorption du phosphore. Un rétrocontrôle s'effectue puisque la sécrétion de PTH est stimulée par une concentration plasmatique en phosphore élevée. Lors d'insuffisance rénale chronique, le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue et ceci réduit donc l'excrétion des ions phosphates dans les urines (Geddes et al. 2013). Ils s'accumulent donc dans le sang (=hyperphosphatémie) et la sécrétion de PTH est alors stimulée en vue de faire baisser la phosphatémie. On observe en conséquence un **hyperparathyroïdisme secondaire rénal**. La PTH induit une stimulation de la production de calcitriol par le rein et donc une absorption accrue de calcium et phosphore au niveau du tractus digestif. Cependant, en cas d'insuffisance rénale chronique, la sécrétion de calcitriol est altérée et on observe globalement une hypocalcémie. Cette hypocalcémie stimule à nouveau la sécrétion de PTH (hyperparathyroïdisme secondaire rénal) et mène à terme à une déminéralisation des os.

A retenir : En cas d'insuffisance rénale chronique, le DFG diminue et si l'apport alimentaire en phosphore demeure inchangé, on observe une hyperphosphatémie et un taux de PTH plasmatique élevé (hyperparathyroïdisme secondaire rénal). Une élévation chronique du taux de PTH circulante aboutit à terme à une déminéralisation générale des os et à un dépôt de phosphore dans les tissus (minéralisation) y compris dans le rein, ce qui aggrave encore plus les lésions sur cet organe. Ce mécanisme est résumé en figure 33.

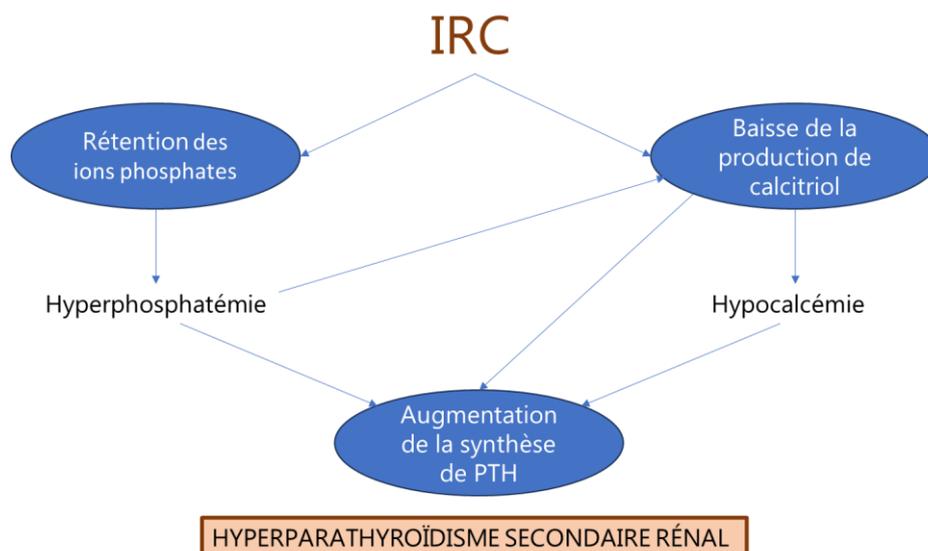


Figure 33 : Pathogénie de l'hyperparathyroïdisme secondaire rénal lors d'insuffisance rénale chronique du chat (Source : Courtade Laure)

L'altération du DFG peut également perturber l'élimination urinaire du potassium. Une hypokaliémie ou une hyperkaliémie peut alors être observée (Polzin 2011). En cas d'hypokaliémie, le chat présente une faiblesse voire un **abattement**. Le signe d'appel de l'hypokaliémie est la **ventroflexion**.



Figure 30: (a) Ventroflexion chez un chat Shortair mâle castré de 18 ans atteint d'insuffisance rénale chronique. La concentration sérique en potassium est dosée à 1.8mEq/L. (Source : Bartges 2012) (b) Cachexie, faiblesse et ventroflexion chez un chat atteint d'insuffisance rénale chronique avec hypokaliémie (Source : Caney 2016)

Dysfonctionnement rénal de la régulation de la pression artérielle :

L'angiotensine II, dont nous avons déjà parlé pour son rôle dans la réabsorption de solutés dans le rein, a également un rôle hypertensif systémique. En effet, au sein de l'appareil juxtaglomérulaire, une enzyme appelée rénine est produite. Celle-ci permet de synthétiser l'angiotensine I à partir d'angiotensinogène. Puis, l'angiotensine I est convertie en angiotensine II par une enzyme de conversion. L'angiotensine II provoque une augmentation de la pression artérielle par son action vasoconstrictrice systémique d'une part, et stimulant la sécrétion d'aldostérone d'autre part. Or, l'aldostérone favorise à son tour la rétention d'eau et de sodium. Lors que le chat est atteint de néphropathie, la stimulation du SRRA combinée à l'effet de l'aldostérone qui renforce la rétention hydrosodée conduit donc à des dérèglements de la pression artérielle systémique (Steele, Henik, Stepien 2002). L'hypertension systémique est décrite jusqu'à 65% des chats atteints d'insuffisance rénale chronique mais les mesures et définitions de l'hypertension artérielle systolique utilisées varient grandement selon les études. Une étude de Syme et al, où l'hypertension était définie comme la présence de mesures répétées de pression artérielle systolique > 175mmHg (méthode Doppler) revoit ce chiffre à la baisse avec une prévalence de 19,4% chez le chat insuffisant rénal chronique (Syme et al. 2002).

Cette pression artérielle élevée peut avoir diverses complications comme des hémorragies intracrâniennes (avec manifestations nerveuses) qui sont rares, ou plus occasionnellement une cécité d'apparition brutale (Rosenthal, Labato 2018). En effet, un hyphema voire des décollements rétiens (figure 33) peuvent survenir en raison de l'hypertension et sont des signes d'appels d'IRC féline (Barber 2003). Par ailleurs, une pression artérielle >200 mmHg aggravent d'autant plus les lésions rénales (Pugliese, Gruppillo, di pietro 2005).



Présence de mydriase bilatérale avec un décollement rétinien à gauche et d'hémorragies rétiniennes bilatérales, confirmés à l'examen ophtalmologique

Figure 31 : Chat présenté pour une cécité d'apparition brutale qui est secondaire à une hypertension associée à une insuffisance rénale chronique (Source : Barber 2003)

A retenir des complications à répercussion non digestive d'une IRC (schématisées en figure 34) : En cas d'insuffisance rénale chronique, le débit de filtration glomérulaire est diminué en raison d'une baisse de néphrons fonctionnels. Le contrôle des volumes extra-cellulaire et intra-cellulaire n'est plus aussi bien assuré par le rein qui ne réabsorbe plus correctement l'eau et certains solutés. On observe alors une polyurie que le chat tente de compenser avec une polydipsie. Le contrôle du pH et de l'équilibre électrolytique n'est lui non-plus plus aussi bien assuré par le rein, on observe une acidose métabolique et une rupture de l'homéostasie phosphocalcique. Le chat est abattu et peut présenter des troubles osseux en raison d'une déminéralisation osseuse. Une hyperphosphatémie ainsi qu'une hyperparathyroïdie secondaire rénale peuvent également apparaître. Enfin, en raison de l'altération du fonctionnement du SRA, l'hypertension systémique est un signe clinique fréquent aux répercussions cliniques oculaires et nerveuses qui sont de véritables signes d'appel d'une IRC.

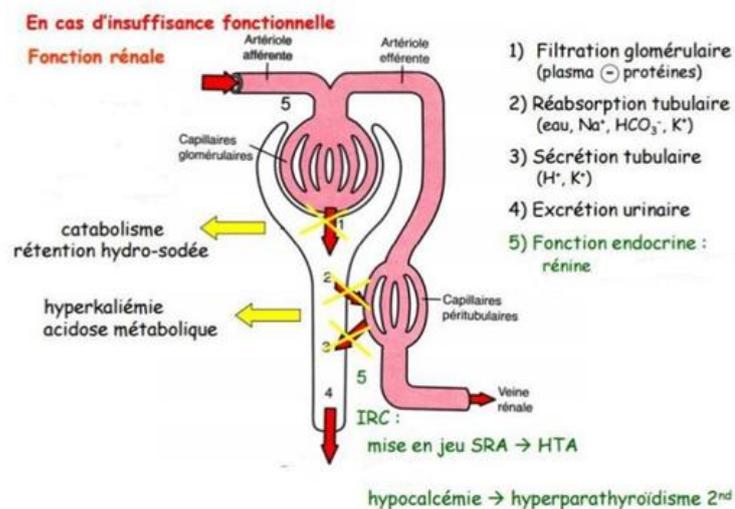


Figure 32 : Complications, sans répercussion digestive directe, d'une insuffisance rénale chronique (d'après Bonnet 2020)

iii) Démarche diagnostique

- Suspecter une insuffisance rénale chronique

Il est important de distinguer une IRC d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). Pour cela, on se base sur la durée d'évolution des symptômes d'appel mais aussi sur le score corporel. L'anamnèse peut faire suspecter une IRA (exposition à des toxiques, traumatisme récent etc) plutôt qu'une IRC. De la même manière, à l'examen clinique, certains symptômes font davantage suspecter une IRA comme la présence d'un globe vésical par exemple.

L'insuffisance rénale chronique étant davantage présente chez le chat âgé, ces patients doivent faire l'objet d'examens de santé plus rapprochés et poussés. L'ISFM (International Society of Feline Medicine) conseille de réaliser des examens de santé tous les 6 mois pour les chats âgés de 7 ans ou plus. Ces examens devraient, selon eux, inclure systématiquement une mesure de la pression artérielle ainsi qu'une évaluation de la note d'état corporel. Une fois par an minimum, l'ISFM conseille d'ajouter à l'examen clinique des test sanguins regroupant une numération formule sanguine (NFS), ainsi que le dosage de paramètres biochimiques d'intérêt et une analyse d'urine. Tout élément des commémoratifs ou de l'examen clinique faisant suspecter une insuffisance rénale doit également mener à des investigations, à l'image d'une perte de poids, de reins de petite taille, d'une déshydratation, d'une PUPD, d'une hypertension ou d'une densité urinaire <1,035 entre autres (Sparkes et al. 2016). Les symptômes d'appel sont tous ceux que nous avons évoquées dans la partie précédente.

Idéalement, une suspicion d'IRC doit donc conduire à la réalisation de l'ensemble des actes suivants (Sparkes et al. 2016) :

- Prise d'anamnèse, commémoratifs et examen clinique complets
- Analyse urinaire avec mesures de la densité urinaire, culot urinaire, rapport protéines sur créatinine urinaire (RPCU) et une mise en culture si indiquée
- Biochimie sanguine avec au minimum les paramètres suivants : protéines totales, urée, créatinine et ionogramme (+ éventuellement la thyroxine)
- Numération formule sanguine
- Mesures de la pression artérielle
- Echographie rénale

- Biomarqueurs rénaux d'intérêt

L'IRC correspondant à une baisse chronique du DFG, la méthode gold-standard est de directement mettre en évidence cette baisse en le déterminant. Toutefois, pour des raisons logistiques et en raison du caractère invasif de la mesure, le DFG est indirectement évalué en mesurant des concentrations sériques en biomarqueurs. Classiquement, les praticiens vétérinaires utilisent trois biomarqueurs principaux : l'**urée**, la **créatinine** et la diméthylarginine symétrique (**SDMA**). Une élévation combinée de l'urée et de la créatinine est appelée azotémie, et définit l'insuffisance rénale. La présence d'une protéinurie rénale, d'une anomalie morphologique des reins, d'une densité urinaire (DU) basse alors que l'animal est déshydraté renforcent le diagnostic. L'élévation seule de l'urée avec une créatinémie normale ne constitue pas un diagnostic de IRC mais reflète souvent un état de déshydratation puisqu'elle est plus réabsorbée depuis les urines dans ce cas.

La créatinine et l'urée sont quasiment toujours dosées ensemble. L'urée, synthétisée dans le foie à partir de l'ammoniac, a une excrétion quasi-exclusivement rénale. L'urémie est augmentée par l'apport alimentaire protéique, par les hémorragies digestives, la fièvre ou la prise de corticostéroïdes.

Jusque très récemment, la créatinine était considérée comme l'un des biomarqueurs les plus intéressants. En effet, la créatinine est facile à doser et varie peu entre individus, en plus d'être économique (Kongtasai et al. 2022). Sa concentration est inversement corrélée au DFG et elle est liée à moins de facteurs extra-rénaux que l'urée (Sparkes et al. 2016). Toutefois, d'importantes limitations ont également été découvertes. Tout d'abord, la créatinine est influencée par des facteurs extra-rénaux et en particulier par la masse musculaire. De plus, sa sensibilité est faible pour détecter une diminution précoce du DFG et elle ne détecte pas les lésions rénales n'affectant pas le DFG. Enfin, sa variabilité d'analyse peut mener à de mauvaises interprétations de sa valeur par le clinicien. C'est sa limitation à détecter les insuffisances rénales chroniques débutantes qui a mené à la recherche d'un autre biomarqueur indirect plus sensible comme la SDMA (Kongtasai et al. 2022).

En gardant en tête ces limites de la créatinine comme biomarqueur, dans la pratique, le diagnostic d'IRC est souvent basé sur (Sparkes et al. 2016) :

- **Une concentration sérique en créatinine >140 μ mol/l (>1.6 mg/dl) et**
- **Une densité urinaire diminuée <1.035 et**
- **La certitude que ces changements ont lieu depuis plusieurs mois (aspect chronique)**

Certains chats, bien qu'insuffisants rénaux chroniques, ne remplissent toutefois pas ces critères. La SDMA apparaît alors comme un biomarqueur d'avenir. En effet, son principal avantage par rapport à la créatinine est qu'elle est beaucoup plus sensible en détectant de plus petites baisses du DFG. Elle augmente dès que le DFG est diminué de 40% chez le chat, ce qui en fait un biomarqueur bien plus précoce. Son autre avantage est qu'elle n'est pas liée à la masse musculaire du patient. En revanche, n'étant étudiée et reconnue d'intérêt que récemment, les données sur son utilisation sont encore limitées. Il est donc recommandé d'interpréter ce paramètre qu'après un dosage augmenté, répété sur plusieurs prélèvements, et en gardant en tête que des variabilités raciales sont suspectées (Kongtasai et al. 2022).

La cystatine C sérique, utilisée chez l'Homme, est peu utilisée chez le chat en raison de la faible variabilité entre chats sains et malades et l'implication de facteurs extra-rénaux (Sparkes et al. 2016).

Le fibroblast growth factor-23 (FGF-23) est considéré chez l'Homme comme un biomarqueur clé de la régulation de la concentration plasmatique en phosphore. Il joue en effet un rôle important dans l'homéostasie du phosphore. Le FGF-23 est sécrété par les ostéocytes et ostéoblastes quand la concentration sanguine en phosphore ou calcitriol augmente. Il agit dans le rein en régulant l'activité des co-transporteurs sodium-phosphore de type 2 et l'enzyme de synthèse de la vitamine D. Chez l'Homme, il a été montré que sa concentration est corrélée à la perte de fonction rénale ce qui en fait un biomarqueur prometteur et étudié chez les carnivores domestiques : sa concentration augmente d'autant plus que les lésions rénales sont importantes (Geddes et al. 2013).



Figure 33 : Le prélèvement sanguin pour analyses complémentaires doit faire partie de la consultation du chat gériatrique ou en cas de suspicion d'IRC et est ici réalisé avec une contention minimale limitant le stress du chat (Source : Quimby Jessica)

- Apports de l'analyse urinaire

Le prélèvement d'urine doit préférentiellement s'effectuer par cystocentèse, particulièrement si une culture bactérienne est envisagée par la suite. Cet acte est peu invasif et peut être réalisé en routine (Sparkes et al. 2016).

L'analyse urinaire permet, en premier lieu, d'évaluer la densité urinaire. La densité urinaire varie comme nous l'avons vu selon l'état d'hydratation du chat et est usuellement comprise entre 1,035 et 1,060 chez un chat correctement hydraté. Chez le chat atteint d'IRC, qui a donc perdu une grande partie de sa capacité à concentrer ses urines, celles-ci sont isosthénuriques c'est-à-dire de même densité que l'ultrafiltrat glomérulaire ($1.008 < DU < 1.012$). Des valeurs en dehors de cet intervalle, qu'elles soient au-dessus ou en dessous témoignent d'un certain degré de fonctionnement des tubules (Barber 2003). La médiane de la DU dans l'étude de Chen et al. portant sur 100 chats atteints d'IRC est de 1,015 (Chen et al. 2020). Ainsi :

- Une $DU > 1,030$ démontre une capacité de concentration des urines correcte
- Une $DU > 1,030$ avec des taux sériques d'urée et de créatinine augmentés (azotémie pré-rénale) témoigne d'une activité des tubules tentant de compenser une déshydratation
- Une $DU < 1,030$ chez un chat déshydraté est anormal (insuffisance rénale)

L'analyse urinaire permet également d'investiguer une éventuelle protéinurie qui est une anomalie fréquente. En effet, dans l'étude de Chen et al., la protéinurie était présente chez 88.1% des chats atteints d'IRC (Chen et al. 2020). La protéinurie peut être mise en évidence en réalisant une bandelette urinaire et doit normalement être confirmée par un test à l'acide sulfosalicylique (positif si le mélange blanchit). La recherche d'un culot urinaire permet par ailleurs, après analyse microscopique s'il est présent, de déceler la présence de bactéries, de leucocytes ou d'hématies qui ne tendent a priori pas vers un diagnostic d'IRC. En l'absence de culot, on suspecte à

l'inverse que la protéinurie soit d'origine rénale et il convient de la quantifier. Pour cela on mesure le rapport protéines sur créatinine urinaire (=RPCU) qui doit être inférieur à 0,4 chez le chat, et on s'assure qu'une anomalie soit persistante en réalisant plusieurs mesures à deux semaines d'intervalle. En pratique, dès le deuxième résultat positif on considère la protéinurie persistante. Un RPCU > 2 indique une glomérulopathie, on a donc une information précise par le biais du RPCU sans avoir à faire de biopsie. Quand le RPCU est compris entre 0,4 et 2, le type de néphropathie n'est pas identifié (glomérulopathie ou néphrite tubulo-interstitielle). Nous verrons par la suite que le RPCU est un facteur pronostique et possède des répercussions thérapeutiques (Sparkes et al. 2016).

- Imagerie et diagnostic lésionnel

L'**échographie** est un examen peu spécifique des néphropathies. En cas d'IRC, les reins sont souvent visualisés petits, de contour irrégulier et hyperéchogènes (figure 36) sans information supplémentaire. La taille normale d'un rein chez le chat est comprise entre 3 et 4,3cm, varie selon le sexe et a tendance à augmenter chez le chat stérilisé (Debruyne et al. 2012).

Toutefois, cet examen peut être utile pour un diagnostic lésionnel dans des cas particuliers, et donner une valeur pronostique (lithiases pyéliquies, pyélonéphrites, maladies polykystiques, hydronéphrose, dysplasies rénales, tumeurs rénales).



Figure 34 : Des reins de petite taille et une disparition de la jonction corticomédullaire sont deux anomalies échographiques fréquemment rencontrées lors d'IRC (Source : Quimby 2019)

A la faveur de l'échographie, peuvent être réalisées des **biopsies rénales** qui constituent le diagnostic lésionnel de référence des néphropathies. Celles-ci peuvent également être réalisées lors d'une chirurgie. La fréquence des complications (néanmoins sévères). L'analyse histologique permise par la biopsie permet de donner un diagnostic définitif dans certains cas mais également d'évaluer la sévérité des

lésions rénales, ce qui rend cet examen intéressant à plusieurs niveaux (Vaden et al. 2005). Les radiographies sont moins indiquées mais demeurent utiles pour diagnostiquer des lithiases du tractus urinaire par exemple (Sparkes et al. 2016).

iv) Classification IRIS et pronostic

Le diagnostic d'une IRC doit mener à la classification du patient selon la classification établie par l'International Renal Interest Society (**IRIS**) en figure 37. Celle-ci comprend quatre stades d'IRC en fonction de la créatinine plasmatique à jeun sur un animal correctement hydraté (à ne pas réaliser en crise urémique). Les stades 1 et 2 correspondent respectivement à un animal non et peu azotémique et non/peu symptomatique. Le stade 3 est marqué par la présence de symptômes rénaux et extra-rénaux qui s'accroissent au stade 4 où l'animal est sujet à des crises urémiques (International Renal Interest Society 2023a).

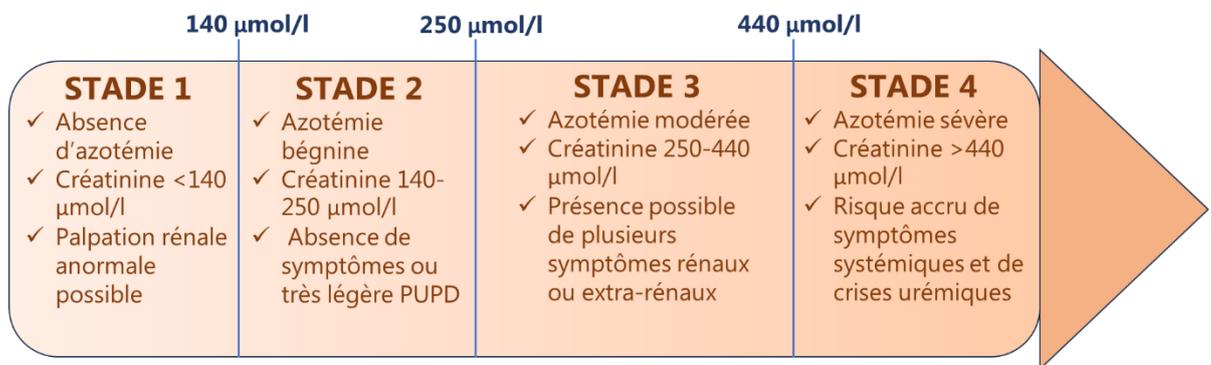


Figure 35 : Classification IRIS basée sur la concentration sérique en créatinine mesurée deux fois sur patient stable (d'après Sparkes et al. 2016)

Deux autres signes modulent grandement le diagnostic et la prise en charge et permettent de définir des sous-stades IRIS : la protéinurie et l'hypertension artérielle systémique. Ces sous-stades sont résumés en figure 38.

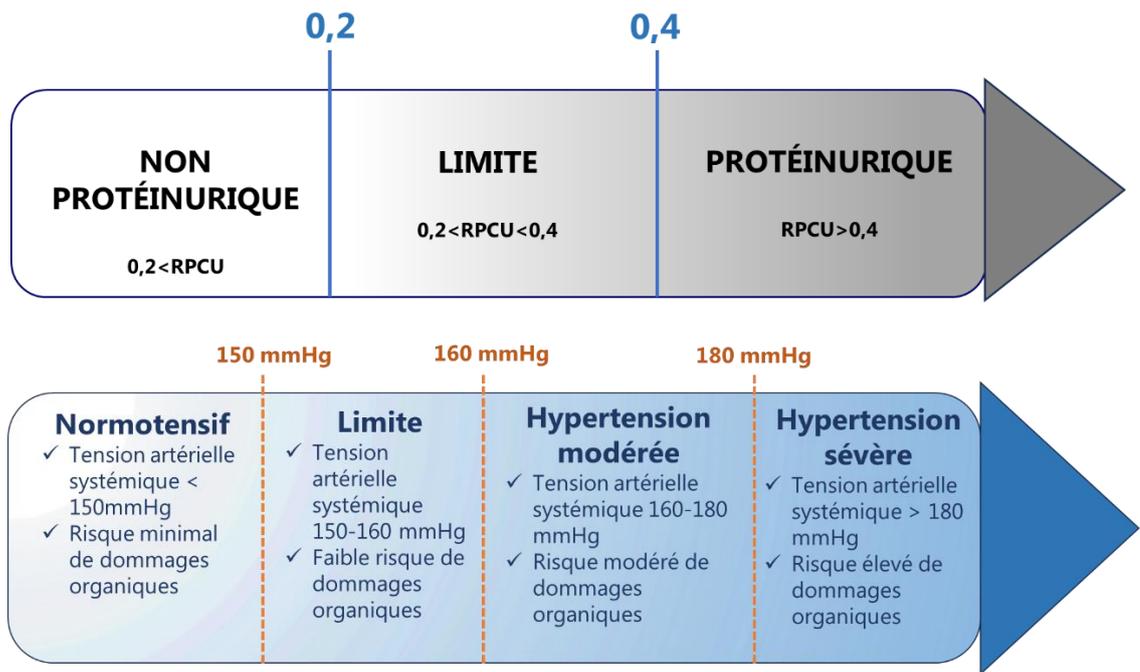


Figure 38 : Sous-stades de la classification IRIS basés sur la protéinurie d'une part et le niveau d'hypertension d'autre part (d'après Sparkes et al. 2016)

L'IRIS s'est également intéressée au biomarqueur SDMA et à son impact sur la classification en stades de la maladie. Ainsi, une mesure répétée de SDMA >14µg/dl témoignerait d'une fonction rénale altérée et reclasserait un chat dont la créatinine est pourtant inférieure à 140µmol/L en stade IRIS 1. Chez les patients en stade IRIS 2, une SDMA ≥25µg/dL indiquerait une nouvelle fois que l'avancement des lésions est sous-estimée et qu'ils doivent être reclassés en stade IRIS 3. Enfin, parmi les patients en stade 3, une SDMA ≥45µg/dl mène de la même manière au passage en stade IRIS 4.

Le pronostic s'assombrit avec l'avancement du stade IRIS qui va de pair avec la sévérité de l'IRC. La médiane de survie est corrélée au stade et sous-stades IRIS (Boyd et al. 2008). Les médianes de survie des trois derniers stades IRIS de cinq études sont regroupées dans le tableau VII, où l'on constate de grandes variations entre les études au sein d'un même stade. Par ailleurs, l'IRC étant progressive et les lésions étant irréversibles, la guérison complète du chat n'est jamais envisageable. L'issue fatale de la progression de l'IRC doit être expliquée au propriétaire.

L'étude de Geddes et al. a mis en évidence plusieurs facteurs pronostiques d'intérêt. La protéinurie, l'hyperphosphatémie, la concentration en créatinine sérique, l'âge mais également le FGF-23 étaient négativement corrélés au temps de survie. Le FGF-23, déjà connu comme facteur pronostique chez l'homme, a été peu investigué chez le chat. On ne sait par exemple pas s'il contribue directement à la progression de l'IRC mais sa fonction de biomarqueur est d'ores et déjà intéressante. Une anémie sévère (taux d'hématocrite sévèrement diminué) est aussi un facteur pronostique négatif (Geddes, Elliott, Syme 2015).

Étude	Stade IRIS 2	Stade IRIS 3	Stade IRIS 4
Syme et al.	504	154	57
King et al.	Non renseigné	~500	~70
Boyd et al.	1151	778	103
Geddes et al.	490	263	20
Chen et al.	Non renseigné	66	22

Tableau VII : Médianes de survie (en jours) de chats atteints d'IRC à différents stades IRIS, issues de cinq études classées de la plus ancienne (2006) à la plus récente (2019) (d'après Sparkes et al. 2016)

b) Mécanismes de dysfonctionnement rénal à l'origine de troubles digestifs tels que l'anorexie et la perte de poids

Une étude récente réalisée sur 100 chats atteints d'IRC à différents stades et d'étiologie inconnue pour 66 d'entre eux, révèle que l'anorexie (85%), la léthargie (65%), la perte de poids (39%) et les vomissements (27%) sont les symptômes les plus rencontrés. On remarque donc que le tableau clinique est relativement dominé par les symptômes digestifs en termes de prévalence. La dysurie est décrite dans 8% des cas, la dyspnée et l'ataxie dans 5% des cas tandis que l'hypersalivation, la diarrhée et la dysphagie l'étaient dans 3% des cas. La diarrhée ou constipation et une baisse de la vigilance interviennent dans 3% des cas seulement. Les symptômes les moins décrits sont l'ictère, la léthargie et l'incontinence urinaire (1%) (Chen et al. 2020).

La diminution de la prise alimentaire qui mène irrémédiablement à une perte de poids, est donc un des signes cliniques les plus fréquemment rencontrés lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat. Dans cette partie, nous expliquerons les phénomènes qui mènent à cette baisse d'appétit et d'ingestion.

i) Déficit d'excrétion des déchets azotés lors de syndrome urémique

Consécutivement à la perte de néphrons fonctionnels et la baisse du débit de filtration glomérulaire, le rein n'assure plus correctement sa capacité d'élimination des déchets du métabolisme azoté. Ces déchets azotés (comme l'urée et la créatinine par exemple) s'accumulent alors dans le sang et sont à l'origine de l'azotémie. Lorsqu'ils s'accumulent brutalement, l'état général du chat se dégrade et son tableau clinique est dominé par l'abattement et la déshydratation. Le patient est dit en phase urémique ou crise urémique. L'accumulation de ces déchets peut, au moins en partie, expliquer l'apparition de signes digestifs et particulièrement une anorexie (Ambrosio et al. 2020). Les symptômes observés, y compris digestifs, appartiennent alors tous au syndrome urémique.

En premier lieu, ces toxines urémiques non rejetées dans les urines, ont une action sur la central chemoreceptor trigger zone et sont donc responsables de nausées et vomissements (Sparkes et al. 2016).

Par ailleurs, l'élévation de l'urémie est responsable de lésions sur de nombreux autres organes que le rein lui-même. Ambrosio et al. a recherché ces lésions et analysé leur prévalence en étudiant le rapport d'autopsie de 78 chats présentant de l'azotémie de leur vivant et ayant été euthanasiés ou décédés à cause d'une affection du tractus urinaire. L'œdème pulmonaire, attribué à une pneumopathie d'origine urémique, était la lésion due à l'urémie la plus répandue (51,2%). La seconde lésion la plus observée (35,8%) était la gastrite hémorragique ulcéralive (l'estomac dégageait alors une forte odeur d'ammoniac) observée en figure 38a. Cette gastrite se manifestait le plus souvent par des érosions ou ulcères multifocaux de la muqueuse stomacale et était parfois associée à de la nécrose vasculaire et de l'œdème. Les ulcères dus à l'urémie se retrouvaient également sur la langue ou les gencives dans 28,2% des cas, illustrés en figure 38b. Histologiquement, l'épithélium était ulcéré et/ou nécrosé et/ou infiltré par des neutrophiles (une infection bactérienne secondaire était parfois observée). L'urémie a causé une entérite hémorragique dans 5,1% des cas (Ambrosio et al. 2020).

Dans une autre étude, des chercheurs ont également mis en évidence le rôle de la gastrine dans l'apparition d'une hyperacidité du tractus digestif à l'origine d'ulcères et d'hémorragies. Cette hyperacidité pourrait ainsi causer l'anorexie ainsi que les vomissements. Or, la concentration en gastrine plasmatique est plus élevée chez le chat insuffisant rénal que chez le chat sain et elle est corrélée à l'intensité de l'IRC (plus elle est élevée, plus le chat est en stade IRIS avancé) (Goldstein et al. 1998).

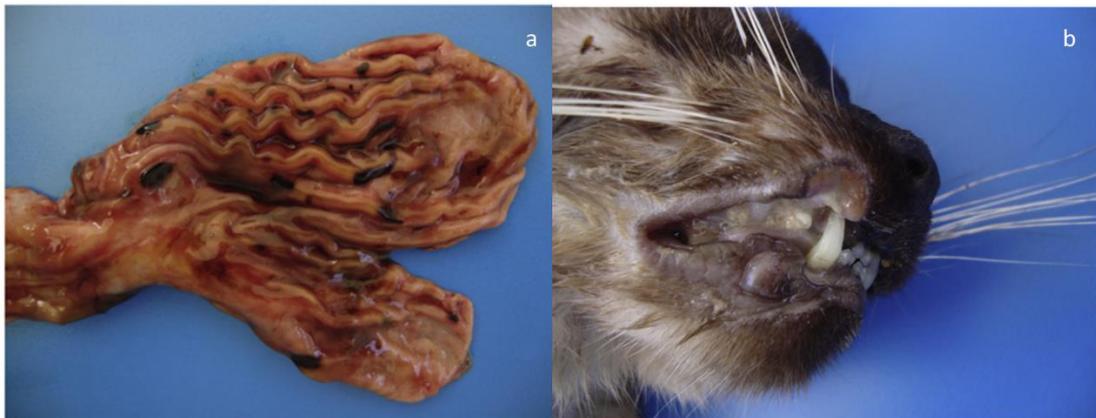


Figure 36 : (a) Estomac de chat, gastrite urémique avec ulcères de taille variable dans la muqueuse (0,5 – 2cm de diamètre) ; (b) Glossite et stomatite urémiques, lésions ulcéralives sur la langue et la lèvre supérieure (Source : Ambrosio et al., 2020)

Toutes ces lésions sont douloureuses, or, nous avons vu que la douleur pouvait être à l'origine d'anorexie partielle à totale. Les lésions dus à l'urémie touchant l'appareil digestif, l'animal est d'autant plus gêné dans sa prise alimentaire. La préhension des aliments elle-même peut se révéler très douloureuse.

L'halitose qui est parfois observée lors d'IRC est elle-aussi due à l'imprégnation de la salive par les toxines urémiques (Baldureaux 2021).

ii) Acidose métabolique : une complication de l'insuffisance rénale chronique de stade IRIS 3 et 4

L'acidose métabolique est une complication commune de l'IRC qui est davantage décrite en stade IRIS 3 et 4. Elle toucherait environ la moitié des chats en stade 4 (Sparkes et al. 2016). Nous avons vu que son origine est multifactorielle et peut provenir d'un dysfonctionnement rénal du contrôle du pH et de l'équilibre électrolytique. Le rein dysfonctionnel ne réabsorbe plus correctement les ions bicarbonates HCO_3^- et n'excrète plus correctement les ions H^+ avec le NH_3 ou les ions phosphates H_2PO_4^- (Langston 2017). L'acidose métabolique se caractérise alors par une concentration sanguine en CO_2 $<14\text{mmol/L}$ (Caney 2016) et se détecte notamment lorsque le pH urinaire est anormalement bas ou sur base d'un ionogramme. Elle est accentuée par la déshydratation.

Les mécanismes liant acidose métabolique et symptômes digestifs ont été peu étudiés chez l'animal. Chez l'Homme, on sait qu'elle interfère avec plusieurs fonctions et accroît les désordres endocrines et musculosquelettiques. Elle serait notamment à l'origine d'un phénomène inflammatoire systémique, d'une résistance à l'insuline, d'une réduction de la concentration sérique en leptine, d'un hypercatabolisme des protéines et baisse de l'anabolisme des protéines. Tous ces éléments peuvent conduire progressivement à une malnutrition et un amaigrissement certain. Elle peut également conduire à une faiblesse et une hypotension, non favorables à une prise alimentaire normale (Kalantar-Zadeh et al. 2004).

A retenir : L'acidose métabolique joue un rôle dans l'apparition de l'anorexie et de la perte de poids progressive. Elle peut causer également des vomissements, de la faiblesse et une fonte musculaire (Kogika et al. 2006). Les mécanismes ne sont pas connus en détail chez le chat.

iii) Anémie en stade terminal

Une anémie arégénérative progressive normocytaire normochrome est souvent associée à une IRC en stade avancé. En effet, l'érythropoïétine (EPO) est une hormone sécrétée par les cellules péri-tubulaires du cortex rénal quand le taux d'oxygène baisse au sein des artères rénales. Son rôle est d'augmenter la production de globules rouges en agissant comme un facteur de croissance hématopoïétique dans la moelle osseuse. Lorsque les lésions rénales deviennent importantes, les cellules péri-tubulaires fonctionnelles sont moins nombreuses et la production d'EPO est réduite en conséquence expliquant l'anémie (Barber 2003).

L'anémie rencontrée lors d'IRC est néanmoins multifactorielle puisque les pertes sanguines dans le tractus digestif en particulier, les troubles de la coagulation éventuels, les toxines urémiques qui inhibent l'érythropoïèse et la durée de vie diminuée des globules rouges jouent également un rôle dans son apparition (Barber 2003).

Selon les études, la prévalence de l'anémie varie entre 11 et 65% des chats atteints d'IRC (stade IRIS non spécifié) (Ambrosio et al. 2020). Dans l'étude de Chen et al. elle se définissait comme un hémocrite $<27,7\%$ et concernait 39,7% des chats ayant survécu à l'étude et 54,8% des chats décédés (Chen et al. 2020).

Chez l'Homme comme chez l'animal, l'anémie conduit à de la faiblesse et une perte d'appétit. A ces symptômes digestifs, s'ajoutent une pâleur des muqueuses et des symptômes nerveux type dépression selon l'intensité de l'anémie et des troubles cardiaques (Baldureaux 2021).

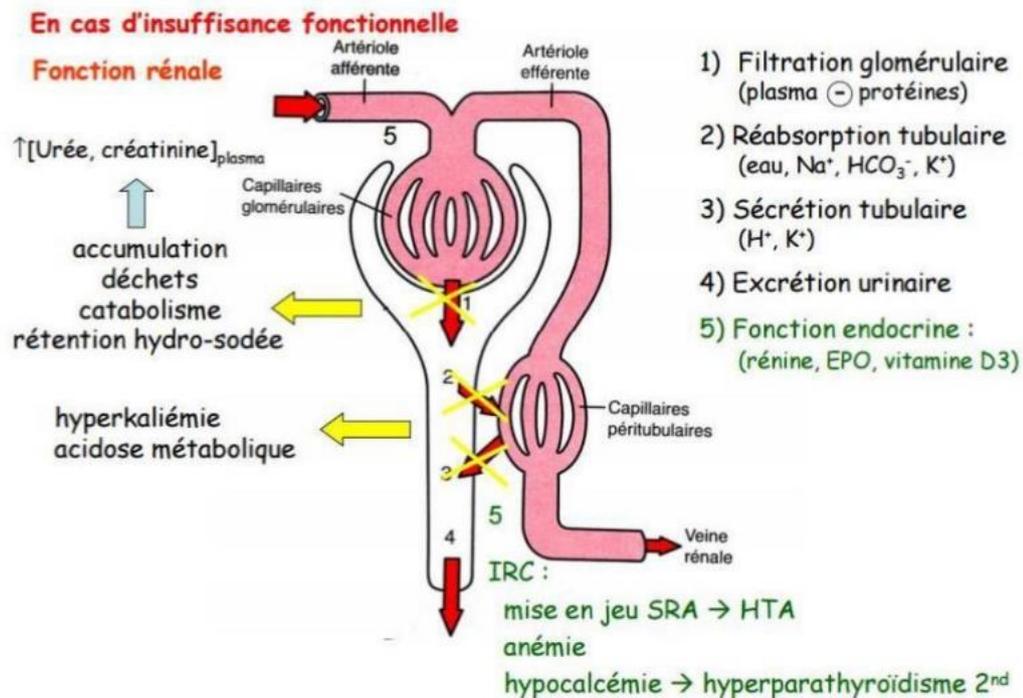


Figure 37 : Complications de l'insuffisance rénale chronique chez le chat (Source : Bonnet Jeanne-Marie)

c) Prises en charge spécifique et non spécifiques des néphropathies

Dans cette partie, nous étudierons l'aspect thérapeutique de l'IRC en phase d'état et en crise urémique, en faisant la distinction entre traitements spécifiques et non spécifiques. La thérapie diététique, qui est majeure, ainsi que la réalimentation interviennent en crise comme en phase d'état mais ne seront détaillées que dans leur volet dédié en partie 3.

i) Prise en charge spécifique : usages et limites

- Prise en charge de la cause primaire

L'origine primaire de l'IRC est rarement et difficilement identifiable, bien que statistiquement la néphrite tubulo-interstitielle est en tête chez le chat domestique. De plus, les lésions rénales sont irréversibles. Ainsi, la prise en charge spécifique des néphropathies est rarement envisageable pour le praticien vétérinaire. Elle existe dans les cas suivants :

- identification ou suspicion d'infection du tractus urinaire (exemple : pyélonéphrite) : une culture bactérienne sur prélèvement d'urine et antibiogramme sont conseillés pour mettre en place une antibiothérapie ciblée. Les fluoroquinolones et les céphalosporines sont indiquées comme traitement spécifique dans la plupart des cas de pyélonéphrite (White, Heiene 2023).

- identification d'une cause primaire tumorale (lymphome rénal par exemple) où le traitement spécifique repose sur des protocoles de chimiothérapie COP ou CHOP (avec une réponse complète jusqu'à 62% des cas selon Mason et al.) ou une chirurgie visant à exciser la tumeur (Mason, Pittaway 2022).

- identification d'une amyloïdose rénale : un traitement utilisé chez l'Homme est le diméthylsulfoxyde qui réduirait l'inflammation interstitielle mais n'est pas couramment utilisé chez le chat (Iwakiri, Sakemi, Fujimoto 1999).

- identification d'une glomérulonéphrite à médiation immune pour laquelle des immunosuppresseurs peuvent être utilisés ainsi qu'une supplémentation en oméga 3 visant à réduire l'inflammation (Webb 2001).

- identification de lithiases : un traitement spécifique médical vise à dissoudre les lithiases mais n'est pas toujours possible selon la nature du calcul. Le traitement chirurgical visant au retrait est lié, quant à lui, à un fort taux de morbidité et mortalité (Mealey 2008).

- Prise en charge spécifique de la protéinurie

La prise en charge spécifique repose également sur la réduction de la protéinurie. L'effet bénéfique des molécules utilisées chez l'Homme à cet effet n'a pas été montrée chez le chat mais la protéinurie reste un facteur pronostic négatif majeur chez cette espèce qu'il convient de contenir. Ainsi, des inhibiteurs du SRAA peuvent être utilisés chez le chat non déshydraté dont l'IRC est stabilisée et dont le RPCU est supérieure à 0,4 (sous-stade protéinurique). Certains praticiens les utilisent dès le sous-stade limite ($0,2 < \text{RPCU} < 0,4$) puisque ce sous-stade a déjà un moins bon pronostic que le sous-stade non protéinurique. L'IRIS ne recommande en revanche pas de traiter la protéinurie de stade 4 car le risque lié à l'administration d'inhibiteurs du SRAA est alors aussi important que le bénéfice. Les complications possibles sont l'aggravation de l'azotémie, l'hypotension et plus rarement l'hyperkaliémie (Sparkes et al. 2016).

Deux familles d'inhibiteurs du SRAA sont indiqués chez le chat protéinurique :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine

Les IECA induisent une vasodilatation artérielle et veineuse, y compris sur l'artéiole glomérulaire efférente de sorte que la pression intra-glomérulaire diminue. A long terme, ils permettent donc de préserver l'intégrité du glomérule en diminuant la protéinurie rénale et la glomérulosclérose qui en résulte. Seul le **benazépril** (Fortekor®, Benefortin®, Nelio®, Benazecare®) possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le chat. On rappelle que l'animal ne doit pas être déshydraté sous peine que le benazépril n'accroisse la déshydratation par diminution de la perfusion rénale.

Depuis 2013, il existe un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine possédant une AMM où la protéinurie du chat insuffisant rénal chronique est une indication : le

telmisartan (Semintra®). Cette molécule induit également une baisse dose-dépendante de la pression artérielle moyenne chez le patient. Contrairement au benazepril, qui est aussi utilisé chez le chien et qui se présente sous forme de comprimés, le telmisartan est formulée sous forme buvable. Ce mode d'administration est en théorie mieux supporté par le chat et une seringue graduée en fonction du poids de l'animal est fournie pour faciliter l'observance du traitement par le propriétaire.

Les dosages de ces deux molécules (par voie orale) sont contenus dans le tableau VIII.

Molécule	Dose
Benazepril	0,25-0,5mg/kg q24h
Telmisartan	1mg/kg q24h

Tableau VIII : Dosages des inhibiteurs du SRAA indiqués dans la gestion de la protéinurie du chat insuffisant rénal chronique (d'après Sparkes et al 2016)

Les recommandations de suivi de traitement sont les suivantes : 5-7 jours après le début du traitement, l'état clinique, le dosage de l'urée et de la créatinine et la mesure de pression artérielle doivent être effectuées. Une augmentation supérieure à 15-20% de la créatinine doit mener à la réduction voire à l'arrêt du traitement au jugement du praticien. Par ailleurs, l'utilisation combinée d'inhibiteurs du SRAA et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être épargnée ou pratiquée avec précaution (Sparkes et al. 2016).

ii) Prise en charge d'urgence

La prise en charge d'urgence vise à stabiliser le patient, qui est souvent admis en crise urémique c'est-à-dire en phase de décompensation (Maurey-Guenec et al. 2008). À l'examen clinique, le chat en crise urémique présente un état général brutalement altéré, il est déshydraté et abattu. Un état de choc hypovolémique peut également être présent. Des vomissements et de l'anorexie sont parfois rapportés par le propriétaire ou constatés par le praticien. À la suite des examens complémentaires recommandés mentionnés précédemment, il est observé une élévation brutale des paramètres rénaux (urée et créatinine) à l'analyse biochimique.

- Réhydrater l'animal

Un axe majeur de la prise en charge d'urgence repose sur la réhydratation. Il convient donc, tout d'abord, d'évaluer correctement l'état de déshydratation du chat. Les signes physiques observables qui permettent d'estimer le niveau de déshydratation sont regroupés dans le tableau IX (Cannon 2016). Il est important de garder en tête qu'il est plus difficile d'estimer correctement l'état de déshydratation d'un patient urémique. En effet, celui-ci possède souvent des muqueuses sèches indépendamment de son état d'hydratation et l'hypoalbuminémie peut causer des

accumulations interstitielles de fluides en dépit d'un volume intravasculaire déficitaire. Enfin, la cachexie et l'âge diminuent naturellement l'élasticité de la peau. Tous ces éléments doivent donc être interprétés avec précaution (Langston 2017).

% de déshydratation	Signes physiques
<5	Aucun signe clinique mais l'anamnèse rapporte une perte accrue de fluides ou un apport réduit de fluides (exemple : polyurie)
5-6	Muqueuses orales sèches Très légère réduction de l'élasticité de la peau
6-8	Muqueuses orales sèches Réduction moyenne de l'élasticité de la peau Augmentation du temps de recoloration capillaire Parfois énophtalmie
10-12	Muqueuses orales sèches Réduction marquée de l'élasticité de la peau Temps de recoloration capillaire entre 2 et 3 secondes Énophtalmie Tachycardie possible Extrémités froides possibles
12-15	Signes sévères de choc hypovolémique : hypothermie, altération du statut mental, temps de recoloration capillaire > 3 secondes, tachycardie, extrémités froides, pouls faible, hypotension, pâleur des muqueuses
>15	Décès

Tableau IX : Signes physiques des différents niveaux de déshydratation (d'après Cannon, 2016)

Suite à cette estimation, il peut être mise en place une fluidothérapie intraveineuse dont le débit dépend du poids du patient, de son pourcentage de déshydratation et des pertes dues aux vomissements et/ou diarrhée et/ou polyurie. Elle doit couvrir les besoins d'entretien (50mL/kg/jour chez le chat) en plus de compenser la déshydratation et les éventuelles pertes exceptionnelles. Les pertes d'eau par la respiration et la digestion sont estimées chez le chat à 22mL/kg/j et sont

appelées pertes insensibles. Cette administration veineuse de solutés, en plus de rétablir l'hydratation permet de corriger les anomalies électrolytiques et d'acides et bases, en plus de diluer les toxines urémiques (Langston 2017). Les recommandations établies par le consensus scientifique de l'International Society of Feline Medicine (ISFM) sont de rétablir un niveau d'hydratation satisfaisant en 6 à 24h selon certains facteurs nécessitant de ralentir le débit d'administration (maladie cardiaque par exemple) ou de l'accélérer (instabilité cardiovasculaire par exemple).

Langston recommande l'utilisation en premier lieu d'un soluté polyionique (comme le Ringer Lactate) pour rétablir le niveau d'hydratation bien qu'un soluté de NaCl à 0,9% est un meilleur choix pour les patients hyperkaliémiques. Si le patient est en choc hypovolémique, le débit standard de perfusion de cristalloïdes est fixé de 45 à 60 mL/kg dont un quart du volume doit être administré en bolus de 5 à 15 minutes. Le bolus peut être répété en cas d'absence d'amélioration des symptômes de choc. La quantité de fluides à apporter pour combler la déshydratation est calculée comme suit :

$$\text{poids corporel (kg)} * \text{déshydratation estimée (\%)} = \text{déficit en fluides (L)}$$

La déshydratation <5% n'étant pas cliniquement observable, le patient présenté pour insuffisance rénale est d'office considéré comme déshydraté à 5%. Si un bolus a déjà été administré précédemment, son volume est soustrait au déficit dû à la déshydratation. Le déficit dû à la déshydratation doit être comblé en 6 heures en l'absence de maladie cardiaque justifiant une baisse de débit (Langston 2017).

Puis, la maintenance peut être assurée par un soluté moins riche en sodium. Langston conseille un soluté à 0,45% NaCl couplé à du dextrose à 2.5% (Langston 2017).

Ainsi, le choix d'un débit de maintenance doit prendre en compte :

- Le besoin de réhydratation (cf formule ci-dessus)
- Les pertes insensibles estimées à 2,2mL/kg/h ou calculées selon Langston (tableau X)
- Les pertes exceptionnelles qui peuvent être calculées ou estimées à 1,1mL/kg/h

Exemple de calculs des pertes en fluides pour un chat de 4,5kg

- **4,5kg * 22mL/kg /jour = 100mL/jour = 4mL/heure (Pertes insensibles)**
- **30mL d'urines émises en 6h = 5mL/heure (Perte exceptionnelle due à la polyurie)**
- **A vomi 3 fois ce jour (volume estimé à 8mL chaque fois) = 1mL/h (Perte exceptionnelle due aux vomissements)**
- **Pertes à corriger au total : 4+5+1 = 10mL/h**
- **A réajuster toutes les 4 à 6 heures en fonction des nouvelles pertes urinaires et vomissements**

Tableau X : Calculs des pertes en fluides pour la mise en place d'une perfusion intraveineuse de solutés en débit de maintenance (d'après Langston 2017)

Quand l'azotémie est résolue ou a diminué à un plateau jugé satisfaisant par le clinicien, le volume de solutés administré par jour peut être diminué de 25%. Si l'émission d'urines diminue simultanément à cette baisse et que l'azotémie ne rebondit pas, la diminution peut se poursuivre sur les 2-3 prochains jours jusqu'à l'arrêt. En

revanche, si ces critères ne sont pas remplis, la diminution du volume administré doit idéalement se faire à un rythme plus lent (10-20% par jour) (Langston 2017).

La réhydratation par perfusion sous-cutanée, bien que répandue, n'a pas d'intérêt démontré dans la gestion du chat en crise urémique. En cas de déshydratation chronique, elle peut toutefois représenter un intérêt. Langston conseille l'utilisation du Ringer lactate ou du NaCl à 0,9% et un volume de 100 à 150mL par jour (Langston 2017).

- Correction des désordres électrolytiques et acidobasique

La fluidothérapie d'urgence est l'occasion de corriger des désordres électrolytiques et acidobasique. Une supplémentation en potassium est fréquemment nécessaire pour les chats en crise urémique car ils sont souvent hypokaliémiques (20-30% des cas). Une concentration inférieure à 2mEq/L peut être mortel. Dans l'urgence, la voie veineuse est préférée à la voie orale et la supplémentation ne doit pas dépassée 0,5 mEq/kg/h (Langston 2017). Les doses recommandées selon la concentration en potassium du patient sont regroupées dans le tableau 9. Par ailleurs, un pH sanguin inférieur à 7,2 est une indication à la perfusion intraveineuse de bicarbonates (Rosenthal, Labato 2018) ainsi qu'une concentration en ions $\text{HCO}_3^- < 12$ mEq/L (Langston 2017). Langston recommande l'administration intraveineuse de bicarbonates selon le calcul suivant :

$$0,3 * \text{poids corporel (kg)} * \text{déficit en bases (mEq/L)}$$

Concentration sérique en potassium (mEq/L)	Concentration en potassium du soluté à administrer (mEq/L)
3,5-4,5	20
3-3,5	30
2,5-3	40
2-2,5	60
<2	80

Tableau XI : Échelle de supplémentation en potassium selon le niveau d'hypokaliémie initial du patient (d'après Langston 2017)

- Prise en charge des symptômes digestifs

En urgence, les éventuels troubles digestifs doivent également être pris en charge. Outre l'anorexie, qui sera étudiée dans la partie suivante, les nausées et vomissements doivent également être gérés. L'usage d'antiémétiques comme l'ondansetron, dolasetron, la mirtazapine (Mirataz®), le metoclopramide (Emeprid®) ou le maropitant (Vetemex®, Prevomax®, Cerenia®) est indiqué. Le maropitant, notamment, a été l'objet d'une étude avec placebo contrôlé sur des chats en stade IRIS 2 ou 3 et a significativement permis de réduire les vomissements (Sparkes et al.

2016). Il a l'avantage d'avoir plusieurs AMM chat et d'exister sous forme injectable intraveineuse.

Nous avons aussi vu que les chats atteints d'IRC ont des concentrations en gastrine augmentées causant des troubles digestifs invalidants et douloureux. L'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (pantoprazole, omeprazole) ou d'antagonistes des récepteurs 2 à l'histamine (famotidine, cimetidine, ranitidine) peuvent aider à diminuer cette acidité gastrique et sont recommandés en plus des antiémétiques. Cependant, aucune preuve de leur efficacité dans la diminution de la morbidité de l'IRC du chat n'a été établie (Sparkes et al. 2016). Ces molécules se retrouvent dans la pharmacopée humaine (aucune AMM vétérinaire).

Les posologies des antiémétiques et des antiacides sont résumées dans le tableau XII selon les données du consensus de l'International Society of Feline Medicine (ISFM).

Molécule	Dose
Maropitant Antiémétique - AMM chat	1mg/kg q24h SC/IV 2mg/kg q24h PO
Métoclopramide Antiémétique - AMM chat	1mg/kg/jour IV ou PO
Ondansetron Antiémétique	0,5-1mg/kg q6-8h SC
Dolasetron Antiémétique	1mg/kg q24 SC
Famotidine Antiacide	0,5-1mg/kg q12-24h PO
Omeprazole Antiacide	0,5-1mg/kg q12-24h PO
Pantoprazole Antiacide	0,5-1mg/kg q12-24h PO
SC = sous-cutané ; IV= intraveineux ; PO = per os	

Tableau XII : Posologies de molécules antiémétiques et antiacides pour la prise en charge des nausées et vomissements du chat IRC (d'après Sparkes et al., 2016)

iii) Traitements non spécifiques à long terme

L'objectif des traitements non spécifiques à long terme est de prendre en charge les complications liées à l'avancement de l'IRC. Ceux-ci sont donc majoritairement des traitements symptomatiques et de soutien. Le but est de ralentir au maximum la progression de la maladie en maintenant une qualité de vie acceptable, spécialement quand le stade IRIS devient avancé.

- Maintenir l'hydratation à long terme

Au domicile, le chat doit au maximum être stimulé pour la prise de boisson en vue d'éviter la déshydratation. Il est donc important de sensibiliser le propriétaire aux

bonnes pratiques qui l'encouragent : gamelle d'eau propre, multiplier les points d'eau, limiter la compétition entre chats, ajout d'eau circulante comme une fontaine à chat par exemple ... Le passage à une alimentation humide est également recommandé (Sparkes et al. 2016). La perfusion sous-cutanée de solutés est envisageable à la maison, une fois expliqué au propriétaire l'usage du matériel et de la gravité pour l'écoulement (Caney 2016).



Figure 38 : La perfusion sous-cutanée de solutés est envisageable chez le patient non hospitalisé et peut même être effectuée à la maison par le propriétaire (Source : Caney, 2016)

- Prise en charge de l'hyperphosphatémie et prévention de l'hyperparathyroïdisme rénal secondaire

Le praticien vétérinaire peut suspecter la présence d'une hyperparathyroïdie rénale secondaire dès lors qu'un chat IRC présente une hyperphosphatémie. A l'inverse, même si la phosphatémie est normale, on ne peut pas exclure la présence de cette complication. L'IRIS recommande donc de restreindre en phosphate tout chat en stade IRIS 2 ou plus sans prendre en compte leur valeur initiale de phosphatémie (Sparkes et al. 2016). L'IRIS recommande de cibler une phosphatémie après traitement selon le stade de la maladie comme suit :

- Stade 2 : 0.9–1.45 mmol/l (3–4.5 mg/dl)
- Stade 3 : 0.9–1.6 mmol/l (3–5 mg/dl)
- Stade 4 : 0.9–1.9 mmol/l (3–6 mg/dl)

Nous verrons en partie 3 que l'alimentation formulée pour chat IRC joue un rôle majeur dans cette restriction mais elle n'est pas la seule option thérapeutique. En effet, en deuxième intention, on peut utiliser des chélateurs de phosphates qui sont à donner avec le repas (ils chélatent le phosphate de l'alimentation). Les chélateurs de phosphates disponibles pour le vétérinaire sont les suivants :

- L'hydroxyde d'aluminium (Maalox®, 30 à 100 mg/kg/j) qui est un médicament humain

- Le carbonate de calcium associé à du chitosan (Ipakitine®, 90 à 150 mg/kg/j), ce dernier doit être évité chez le patient hypercalcémique.

- Prévention de l'acidose métabolique

Pour prévenir l'acidose métabolique, l'alimentation dite « rénale » joue un rôle important en augmentant la concentration sérique en bicarbonates (cf 3.). Mais il est également possible de compléter oralement le chat avec du citrate de potassium (40 à 75 mg/kg q12h) pour que le CO₂ sérique total soit compris entre 16 et 24 mmol/L, ce qui est recommandé par l'ISFM (Sparkes et al. 2016). Par ailleurs, il est possible de compléter avec du gluconate de calcium à raison de 2 à 6mEq par jour par chat. Le laboratoire MP labo a lancé une formulation de gluconate de calcium (K for cat®) sous forme de gélules avec une indication chez le chat insuffisant rénal chronique. La dose conseillée est d'une gélule matin et soir.

- Prise en charge de l'anémie

L'anémie a été identifiée comme un facteur de risque de progression de l'IRC et sa prise en charge améliore la qualité de vie du chat. Il est recommandé d'intervenir quand l'hématocrite descend sous 20%. L'usage de la darbepoïétine injectable à la dose d'induction de 1 µg/kg SC q24h (Sparkes et al. 2016) est recommandé par l'ISFM mais cette molécule n'est pas accessible légalement en France. Chez l'Homme, l'acide tranexamique possède une toxicité rénale suspectée et est donc contre-indiquée en cas d'IRC (Ma et al. 2017).

Ainsi, en France, il est possible de jouer davantage sur la réduction des pertes sanguines. Il est notamment indiqué de prescrire du sucralfate en cas de saignements digestifs avérés (méléna par exemple).

- Traitement de l'hypertension artérielle systémique

L'hypertension se définit chez le chat par une pression sanguine systolique mesurée de manière répétée au-dessus de 160 à 180mmHg. Surtout quand elle est symptomatique, sa prise en charge améliore la qualité de vie et diminue le risque de progression des lésions rénales par aggravation de la protéinurie. En effet, les organes les plus sensibles aux dommages hypertensifs sont les yeux, le cœur, le système nerveux central et le rein lui-même. L'objectif du traitement est alors de maintenir la pression artérielle systolique sous 150 à 160mmHg. Les molécules utilisées pour réduire la protéinurie dont nous avons déjà parlé (telmisartan, benazapril) ont une action hypertensive mais les études tendent à considérer qu'en monothérapie ils ne suffisent pas à normaliser la tension quand elle est élevée (supérieure à 180mmHg). L'amlodipine (Amodip®) serait davantage efficace en monothérapie à la dose de 0,6 à 1,25mg par chat q24h en prise orale et peut être associée au telmisartan ou au benazepril en cas de patient réfractaire. L'amlodipine est un inhibiteur des canaux calciques voltage dépendants et agit majoritairement en diminuant la résistance vasculaire (Sparkes et al. 2016).

3. La prise en charge de la baisse d'appétit et de poids : un axe thérapeutique palliatif majeur de l'insuffisance rénale chronique

a) Thérapeutique diététique du chat en crise urémique

i) Bonnes pratiques de réalimentation : choix de l'aliment, fréquence et taille des repas

Le chat en crise urémique est très souvent anorexique mais cet état ne doit pas se prolonger plus de trois jours sous peine que de nouvelles complications (hypothermie, faiblesse musculaire, hypoventilation, dérèglements métaboliques, troubles cardiaques) ne s'ajoutent aux préexistantes (Armitage-Chan, O'Toole, Chan 2006). En effet, l'anorexie modifie le profil hormonal du chat ainsi que la circulation de plusieurs métabolites et cytokines. Chez les chats critiquement atteints, on observe souvent un taux faible d'insuline circulante et des concentrations hautes en glucose, lactate, cortisol, glucagon, acides gras et norépinephrine qui sont d'autant plus critiques en raison des idiosyncrasies métaboliques félines (Gajanayake 2014). Réalimenter le patient est donc primordial et doit être précoce. Pour cela, plusieurs stratégies peuvent être mises en place. L'objectif est de fournir chaque jour au chat son BEE (cf formule), mais pas au-dessus, au risque de plusieurs complications telle qu'une hyperglycémie (Gajanayake 2014).

Le choix d'une fréquence et taille des repas varie principalement en fonction de la praticité (personnel disponible, planning...) et de l'importance de minimiser le risque de distension trop importante de l'estomac du chat qui, nous l'avons vu, accueille habituellement de nombreux petits repas. Chez le patient insuffisant rénal chronique, la taille d'un repas ne doit pas excéder 10mL/kg (Gajanayake 2014). Le poids doit être suivi précautionneusement tout au long de la réalimentation.

Par ailleurs, si l'anorexie était présente depuis plusieurs jours déjà, la réalimentation doit se faire progressivement. L'apport brutal d'aliments peut en effet provoquer un pic d'insuline et des dérèglements électrolytiques aux conséquences graves. Ce phénomène s'appelle le syndrome de renutrition inapproprié, caractérisé par un risque d'arythmie cardiaque, d'anémie hémolytique et de crises épileptiformes notamment (Armitage-Chan, O'Toole, Chan 2006). La prévention de ce syndrome passe par la mise en place d'une réalimentation graduelle en commençant par fournir un tiers du BEE dans les 24 premières heures, puis les deux tiers le deuxième jour et enfin 100% du BEE le troisième jour (Gajanayake 2014).

ii) Usage et limites de la réalimentation manuelle ou à la seringue

La réalimentation manuelle ou l'usage d'une seringue sont deux techniques répandues. Elles peuvent être efficaces si la cause primaire de la maladie a été identifiée et est traitée en parallèle et que l'amélioration clinique du chat l'amène à développer un certain appétit. La personne qui réalimente l'animal a alors pour rôle de le motiver et se confronte à un animal parfois stressé, aversif ou nauséux mais parfois, à l'inverse, stimulé par une présence humaine. Elle demande peu de matériel et est donc économique mais cette technique est en revanche très consommatrice de

temps. Le total de nourriture doit être soigneusement évalué pour ne pas sous-estimer la quantité ingérée, s'assurer que l'objectif de remplir les BEE est assuré et repérer des stagnations dans le volume ingéré motivant un changement de technique (Gajanayake 2014).

L'alimentation formulée pour les chats insuffisants rénaux ne doit pas être celle qui est utilisée pour la réalimentation manuelle ou à la seringue. Le risque de créer une aversion pour l'alimentation qui constituera la base du traitement en phase d'état est trop grand. L'aliment doit au contraire être le plus appétent possible tout en restant un aliment complet, riche et équilibré (exemples : Hills a/d®, Royal Canin convalescence®). L'utilisation de poulet ou de toute viande crue ou cuite est contre indiquée chez le patient IRC en raison de leur fort taux protéique et de leur carence en de nombreux autres nutriments. Par ailleurs, l'utilisation de seringue pour gaver un chat peut mener à des complications sévères comme des fausses déglutitions à l'origine de pneumonie. Il convient donc d'être d'autant plus vigilant que le chat présente un état général et mental altéré (Gajanayake 2014).

Exemple pratique :

- *Chat insuffisant rénal chronique de 4kg*
- *BEE journalier couvert avec 177 grammes d'une spécialité pour animal convalescent*
- *Nourri à la seringue*
- *Après la phase de réalimentation progressive*

Il est nécessaire de diluer l'aliment dans de l'eau pour le prélever à la seringue et on obtient alors un volume total de 200mL à donner par jour. Or, chaque repas donné ne doit pas excéder $10 \times 4 = 40\text{mL}$. Si chaque repas fait 20mL, ce qui respecte cette limite, le chat devra être nourri dix fois par jour. Le chat sera donc soumis dix fois au stress de la réalimentation si le personnel est assez disponible pour satisfaire cette fréquence ou soumis à l'administration de plus gros et longs repas à la limite du volume maximum par repas (5 repas de 40mL par exemple). Dans les deux cas, l'alimentation manuelle ou à la seringue dévoilent ses limites pratiques.

iii) Pose de sonde d'alimentation

En comparaison de la réalimentation manuelle ou à la seringue, l'utilisation de sondes présente plusieurs avantages : moins stressante, fiable et indiquée quelle que soit la cause primaire à l'IRC. Trois principaux types de sondes sont utilisés chez le chat : naso-œsophagien, d'œsophagostomie et de gastrotomie. Les indications et conditions pratiques ne sont pas les mêmes dans les trois cas et sont résumées dans le tableau 11.

- Sonde naso-œsophagienne

Les avantages de la sonde naso-œsophagienne sont particulièrement intéressants chez le chat. Elle ne requiert pas d'anesthésie, voire sédation, et sont bien tolérées comme solution de court-terme, soit moins de 5 jours (Gajanayake 2014). La sonde est de faible diamètre et pénètre par le nez après application de lubrifiant

jusqu'à l'œsophage ou l'estomac. La sonde est souple (silicone ou polyuréthane selon les modèles) et chez le chat les sondes conseillées vont de 3,5 à 6 Fr. Il est possible d'estimer la longueur nécessaire de la sonde en plaçant l'extrémité distale entre le 7^{ème} et 8^{ème} espace intercostal puis cheminer jusqu'au nez. La sonde est fixée à l'aide d'agrafes, de points simples ou d'un simple sparadrap (Lavoisier, Dunand 2021).



Figure 39 : La sonde naso-œsophagienne est un tube souple de petit diamètre inséré par le nez jusqu'à l'estomac (Source : Dodd Lindsey)

Les inconvénients de cette sonde, en raison de son faible diamètre, sont l'obligation de nourrir le chat avec des aliments liquides qui ne sont pas toujours adaptés au chat insuffisant rénal chronique (trop salés, trop protéinés...) et la nécessité de fréquemment la déboucher par flushing. La sonde peut par ailleurs créer une irritation locale et mécanique. Des éternuements et du jetage nasal sont parfois observés ainsi qu'une épistaxis sans gravité. Les complications plus graves comprennent le positionnement trachéal accidentel ce qui motive la réalisation de radiographies confirmant la bonne réalisation de l'acte de pose (Gajanayake 2014). Tout trouble de la respiration, régurgitation ou vomissements doit conduire à l'arrêt de la réalimentation et la vérification du positionnement. Le risque principal en cas de mal positionnement est la broncho-pneumonie (Lavoisier, Dunand 2021).

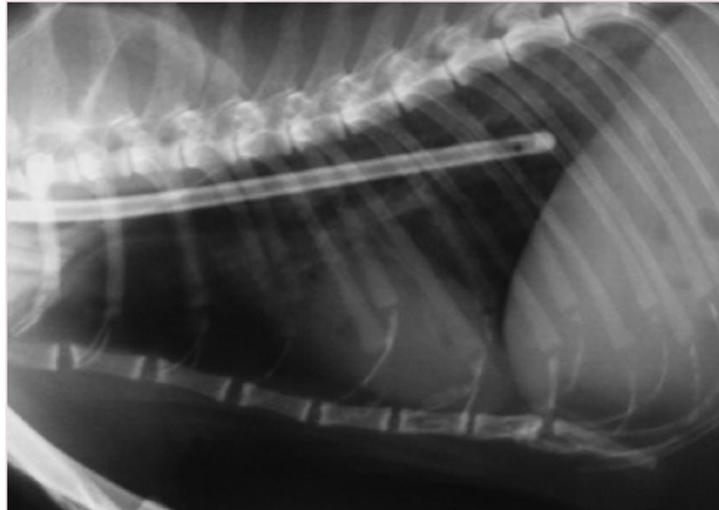


Figure 40 : Le bon positionnement de la sonde est vérifié par radiographie (Source : Chan Daniel)

- Sonde d'œsophagostomie

Contrairement à la sonde naso-œsophagienne, la sonde d'œsophagostomie nécessite une anesthésie générale du patient. Mais elle ne nécessite pas non plus de grande technicité ou d'équipement important. La technique de pose est illustrée en figure 43 : un clamp de Rochester–Carmalt est inséré dans la bouche puis l'œsophage pour guider l'incision qui permettra de faire pénétrer la sonde, qui voyage jusqu'à la bouche où l'opérateur lui fait faire un demi-tour et la fait avancer plus profondément dans l'œsophage (Chan 2009). Une sonde en silicone de diamètre 14 à 19 Fr est préférable, permettant l'administration d'aliments un peu plus épais. Cette sonde est donc plus indiquée pour un chat insuffisant rénal en offrant un panel plus large d'aliments administrables. Par ailleurs, cette sonde peut être gardée jusqu'à 4 semaines et son utilisation peut donc être expliquée au propriétaire pour effectuer une réalimentation à domicile. Les principaux problèmes rencontrés sont locaux en raison de l'inflammation mais l'apparition de régurgitation ou vomissements doit à nouveau mener à la vérification du positionnement (Gajanayake 2014).



Figure 41 : Méthode illustrée de pose d'une sonde d'œsophagostomie sur un chat préalablement anesthésié et intubé (Source : Vet'Side.fr)

- Sonde de gastrotomie

La sonde de gastrotomie peut être placée par endoscopie ou lors d'une opération chirurgicale et se réalise donc également sous anesthésie générale. Elle est indiquée chez un patient atteint d'une affection œsophagienne ou avec traumatisme de la face, chez lequel la pose d'une sonde d'œsophagostomie est alors déconseillée. Le diamètre recommandé par Gajanayake est de 15 à 20 Fr, cette sonde est donc celle qui permet l'utilisation des aliments les plus solides (Gajanayake 2014). La pose est plus technique et plus coûteuse que les deux précédentes. Le chat, anesthésié et intubé, est placé en décubitus latéral droit de sorte qu'in fine la sonde pénètre

directement dans l'estomac via la paroi abdominale gauche (Lavoisier, Dunand 2021). Cette sonde est également utilisable par le propriétaire à domicile.



Figure 42 : La sonde de gastrostomie est utilisable par le propriétaire à son domicile pendant plusieurs semaines, en étant protégée dans un jersey et maintenue propre (Source : Gajanayake Isuru)

La plus sérieuse complication d'une sonde de gastrostomie est la péritonite septique qui est souvent due à un retrait trop précoce de la sonde. La sonde n'est retirée qu'après un minimum d'une semaine pour s'assurer d'une bonne cicatrisation et il est préférable d'attendre 24h après la pose pour l'utiliser (Lavoisier, Dunand 2021).

	Sonde naso- œsophagienne	Sonde d'œsophagostomie	Sonde de gastrostomie
Anesthésie générale	NON	OUI	OUI
Niveau de technicité	Faible	Faible	Modéré
Equipement	/	/	Endoscope flexible
Durée d'utilisation	Jours	Jours à semaines	Semaines à mois
Aliments utilisables	Liquides	Semi-liquides à liquides	Semi-liquides à pâteux
Complications possibles	Irritation nasale locale	Inflammation et infection locale	Péritonite septique
Réalimentation à domicile	Non recommandé	Possible	Possible

Tableau XIII : Comparatif des trois principaux types de sondes d'alimentation du chat (d'après Gajanayake 2014)

b) Les mesures diététiques : base de la prise en charge en phase d'état

Les mesures diététiques sont primordiales dans la gestion de l'IRC en phase d'état et constitue la prise en charge qui a montré le plus d'effets bénéfiques (ralentissement de la progression des lésions rénales, prévention des complications et qualité de vie améliorée) sur le long-terme. Elles sont donc introduites chez le chat dès le stade 2 (Polzin 2011).

i) Diététique du chat en phase d'état

La thérapie diététique constitue la base de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique du chat depuis plusieurs années. Deux rôles majeurs sont assurés par les mesures diététiques : fournir des nutriments particuliers qui ralentissent la progression de la maladie et contrôler les symptômes urémiques qui dégradent la qualité de vie du chat. La diététique agit en particulier sur la protéinurie rénale, de mauvais pronostic, et l'hyperphosphatémie. L'utilisation d'une alimentation humide à 70-85% est également préférable pour compenser la perte de fluides par la polyurie, en plus des mesures déjà évoquées comme l'utilisation de fontaines par exemple (Elliott 2012). En cas de faible appétence, ce qui est souvent le cas avec les aliments pour IRC, le praticien peut y associer des molécules orexigènes.

A défaut d'un aliment spécifique pour insuffisant rénal, si le chat est âgé, le vétérinaire doit proposer une alimentation pour animal gériatrique. En effet, celle-ci prend en compte les besoins nutritionnels particuliers de ces patients. Ceux-ci ont en effet une absorption gastrointestinale réduite, une plus faible activité physique et des défenses immunologiques moindres (Pugliese, Gruppillo, di pietro 2005).

- Quelles sont les caractéristiques de l'aliment idéal pour chat insuffisant rénal chronique ?

L'aliment idéal pour chat atteint d'IRC est un aliment **humide, riche en énergie** pour prévenir le catabolisme des protéines en cas de malnutrition (Kalantar-Zadeh et al. 2004) et d'azotémie marquée et un aliment **dense** en énergie pour que le besoin journalier soit assuré par un petit volume qui minimise la distension gastrique et donc les nausées et vomissements.

Chez le rat et l'Homme, il a été montré que la restriction alimentaire protéique ralentit la progression des lésions rénales en réduisant le débit sanguin rénal, le DFG et la protéinurie. Cependant, les études sur le chat ont montré des résultats divergents selon les auteurs (Elliott 2012). D'un côté, le chat qui ingère un repas riche en protéines est sujet à une augmentation postprandiale du débit sanguin rénal et de son DFG et donc, il est logique de penser qu'une restriction en apport protéique limite l'hyperfiltration rénale et réduit l'évolution des lésions (Lefebvre 2019). Une réduction d'apport protéique diminue également la quantité des déchets issus du catabolisme protéique (urée, ammoniac...) moins bien éliminés par le rein en cas d'IRC et donc l'azotémie qui en résulte (Elliott 2012). Mais d'un autre côté, une baisse du taux protéique d'une ration peut conduire à son inappétence, à un catabolisme des protéines endogènes, à des carences, à une progression des lésions rénales et donc à une augmentation de l'azotémie et une anorexie (Lefebvre 2019). L'aliment idéal serait donc **appauvri en protéines** en comparaison d'un aliment classique, tout en

assurant les besoins en acides aminés essentiels. Son utilisation est à adapter selon la clinique pour que la balance bénéfiques/risques soit en faveur de l'animal.

Par ailleurs, le rôle majeur de la thérapie diététique est de lutter contre l'hyperphosphatémie et ses complications nombreuses lors d'insuffisance rénale chronique. Le phosphore est l'élément clef de la prise en charge nutritionnelle de l'IRC (Lefebvre 2019). L'utilisation d'une alimentation **réduite en phosphates** a montré son efficacité dans la réduction de la concentration plasmatique en phosphate et en PTH. En conséquence, elle permet d'allonger l'espérance de vie des chats insuffisants rénaux chroniques sans que le mécanisme ne soit pas parfaitement connu. Celui-ci ferait intervenir une rétention en phosphates réduite, une minéralisation tissulaire amoindrie et la prévention de l'hyperparathyroïdie rénal secondaire (Elliott 2012). Lefebvre conseille l'apport de moins de 1 g/Mcal BEE de phosphore chez le chat atteint d'IRC (Lefebvre 2019).

L'aliment formulé pour les chats insuffisants rénaux chroniques peut aussi jouer sur les troubles de la **kaliémie**, sur l'**acidose métabolique** ainsi que les troubles **sodiques**. En effet, il est globalement plus riche en potassium et vitamine B, contient davantage d'oméga 3 et de fibres solubles ainsi que moins de sodium qu'un aliment classique (Bartges 2012).

Une étude récente de 2022 conclue que l'ajout de bétaïne et de certains prébiotiques de longue chaîne dans l'alimentation permet de lutter contre la perte de poids et réduit le taux de toxines urémiques dans le sang (Hall, Jewell, Ephraim 2022).

- Recommandations diététiques de l'IRIS (International Renal Interest Society 2023b)

Depuis 2023, le FGF23 a été introduit par l'IRIS comme un biomarqueur intéressant pour juger de la nécessité de mettre en place une restriction alimentaire en phosphate et de statuer sur l'intérêt d'ajouter des chélateurs aux mesures diététiques. En effet, depuis 2022, ce biomarqueur est accessible pour le vétérinaire clinicien américain et pourrait l'être en Europe dans les prochaines années.

Chez le chat en stade 1, l'IRIS recommande la mise en place de mesures diététiques si le chat présente une concentration plasmatique en FGF23 >400 pg/ml et en l'absence stricte d'hypercalcémie, d'anémie ou de maladie inflammatoire.

Beaucoup de chats en stade 2 ont une concentration plasmatique en phosphate normale mais une concentration en PTH augmentée. L'IRIS recommande de réduire l'apport en phosphate pour maintenir sa concentration entre 0,9 et 1.5 mmol/l en mettant en place des mesures diététiques. A nouveau, une concentration en FGF23 >400 pg/ml en l'absence d'hypercalcémie, anémie ou phénomène inflammatoire peut permettre d'identifier les chats cibles de la thérapie diététique.

Chez les chats en stade IRIS 3 et 4, les mesures diététiques sont incontournables. Les concentrations en phosphore réalistiquement acceptables post-traitement sont respectivement inférieures à 1,6mmol/L et 1,9mmol/L.

- Réalisation pratique et aliments commerciaux

Une fois le diagnostic d'IRC donné et la nécessité de mesures diététiques établie, le propriétaire reste décisionnaire des choix alimentaires pour son chat. Il peut utiliser un aliment commercial spécialement formulé pour chat insuffisant rénal

chronique ou préférer une ration ménagère. Dans les deux cas, une transition alimentaire sur 7 à 10 jours doit être réalisée avec l'aliment précédent (Polzin 2013b).

Les aliments commerciaux prennent en compte la plupart des recommandations mentionnées jusqu'à présent. Ils sont denses en énergie et permettent de couvrir les besoins en acides aminés essentiels. Ce sont également ceux qui contiennent le moins de phosphore. Parmi les nombreuses gammes, on retrouve des aliments humides qui sont d'un réel intérêt chez le chat pour augmenter l'apport hydrique et améliorer l'appétence pour lutter contre l'anorexie (Lefebvre 2019). En raison de la générale faible appétence des rations commerciales pour chat insuffisant rénal chronique, les patients se lassent souvent vite de leur aliment. Une solution est de varier les saveurs des croquettes ou pâtées comme cela est possible chez certaines marques qui proposent différents arômes de rations au sein de leur gamme spécifique. Royal Canin, par exemple, proposent deux types de croquettes appelées Renal Special et Renal Select qui ne diffèrent pas de l'aliment Renal dans la composition hormis en termes d'additifs et donc de saveurs. La plupart des gammes offrent également différents aliments selon le stade de la maladie comme c'est le cas chez Hill's par exemple avec la gamme Early Renal pour le stade 1 et Renal pour les stades 2 à 4. Plusieurs de ces aliments sont comparés en annexe 2 pour les gammes sèches et en annexe 3 pour les gammes humides.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de ces rations industrielles sur le gain d'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie. Une étude hollandaise a notamment comparé 7 aliments industriels pour chats atteints d'IRC. Le groupe de chats témoins nourris d'une alimentation classique avait une médiane de survie de 7 mois contre 12 à 23 mois de médiane de survie grâce à l'alimentation formulée pour chats insuffisants rénaux (médiane de survie moyenne à 16 mois) (Plantinga et al. 2005).

L'adaptation d'une ration ménagère à un chat IRC doit permettre d'augmenter la densité énergétique, par exemple en choisissant une viande plus grasse. La teneur en phosphore doit être diminuée et l'utilisation de chélateurs de phosphate est souvent incontournable. Les aliments ne doivent pas être salés (Fontaine 2001). La ration doit prendre en compte l'avancée des lésions rénales en se basant sur le stade IRIS. Les conseils d'un diététicien vétérinaire peuvent permettre de mettre en place une ration satisfaisante.

ii) Facteur pronostique négatif de la baisse d'appétit et de poids

A partir du diagnostic, et particulièrement à la suite de la transition alimentaire vers un aliment spécifique pour chat IRC, l'appétit et la perte de poids doivent être surveillés par le propriétaire et le vétérinaire référent. Non seulement les aliments spécifiques, qui permettent certes de ralentir la progression de la maladie, sont peu appétents et peuvent lasser le patient. Mais ceci s'ajoute au risque de perte de poids intrinsèque à la maladie. Les mécanismes de la perte de poids lors d'IRC sont multifactoriels et font intervenir l'inflammation, la malabsorption, un besoin énergétique élevé et un appétit faible. Il est important d'y prêter attention car la perte de poids impacte négativement la médiane de survie en raison des effets directs de la perte de poids et de muscles (faiblesse, léthargie, baisse de l'immunité...), comme cela a été montré chez l'Homme dans diverses maladies chroniques. Chez l'animal, une perte

de poids ou cachexie peut également diminuer la survie en motivant une décision d'euthanasie (Freeman et al. 2016).

Le lien entre perte de poids et espérance de vie a été montré chez diverses espèces, l'Homme en premier lieu mais également le chien atteint de maladie cardiaque (Freeman et al. 2016) ou le chat atteint de cancer par exemple (Baez et al. 2007). Dans le cas du chat insuffisant rénal chronique en particulier, les études se font plus rares. Une étude datant de 2007 a montré qu'un chat diagnostiqué insuffisant rénal chronique pesant moins de 4kg avait 2,5 fois plus de risque de devoir bénéficier d'une prise en charge d'urgence avec fluidothérapie qu'un chat pesant plus de 4kg. Mais cette étude a conclu que la baisse d'appétit ou la perte de poids n'étaient pas corrélées à la survie du patient (King et al. 2007). L'étude plus récente de Freeman et al. a voulu étudier plus en détails le lien entre perte de poids et survie du chat aux quatre stades IRIS. Tout d'abord, ces chercheurs ont montré que les chats perdaient du poids avant la pose du diagnostic d'IRC. Cette perte de poids était présente, en moyenne, 3 ans avant le diagnostic et la médiane de perte de poids 1 avant le diagnostic était de 8,9%. Tous stades IRIS confondus, le poids moyen du chat au moment de son diagnostic était de 4,2kg. Le poids au moment du diagnostic est un premier facteur pronostique d'intérêt puisque les chats qui pesaient moins que cette moyenne de 4,2kg au moment de leur diagnostic avaient une espérance de vie significativement plus courte que ceux au-dessus (Freeman et al. 2016).

A retenir : La surveillance du poids est d'une part essentielle une fois le diagnostic d'IRC posé pour avoir un facteur pronostique et témoigner de l'appétit du patient. Stimuler l'ingestion est primordiale puisque la base du traitement en phase d'état repose sur les mesures diététiques, d'autant plus que l'aliment spécifique est peu appétent pour le chat. Et d'autre part, la surveillance du poids en amont permettrait un diagnostic plus précoce et d'augmenter le temps de survie. En effet, ce symptôme est l'un des premiers à apparaître (parfois des années avant le diagnostic) et la note d'état corporel au moment du diagnostic semble corrélée positivement au temps de survie. L'anorexie et la perte de poids augmentent la morbidité et mortalité.

c) Importance de la qualité de vie perçue par le propriétaire

i) Symptômes digestifs de l'insuffisance rénale chronique et dégradation de la qualité de vie

En plus d'être liés à une morbidité et mortalité augmentées, les symptômes digestifs comme la perte de poids et l'anorexie peuvent être des marqueurs de qualité de vie au regard du propriétaire. En effet, une étude prospective de 2010 a voulu évaluer les priorités des propriétaires de chats avec cardiopathie en termes de prise en charge, qualité de vie et espérance de vie. Pour cela, les propriétaires ont rempli un questionnaire pour évaluer quels critères rentraient en jeu dans leur jugement de la qualité de vie ainsi que leur relative importance par rapport à la survie. L'appétit faisait partie des variables « extrêmement importantes » (note de 10/10) aux yeux des propriétaires pour juger de la qualité de vie (conjointement avec les interactions humaines, le sommeil et l'usage de la litière). Les variables de jeu, sorties en extérieur, grooming ou les interactions intraspécifiques n'étaient en comparaison jugés qu'« importantes » avec une note allant de 4 à 9/10 (Reynolds et al. 2010).

Les propriétaires étaient par ailleurs bien plus inquiets d'offrir une bonne qualité de vie à leur animal plutôt qu'augmenter leur temps de vie. 93% d'entre eux se disaient même prêts à échanger du temps de vie contre une meilleure qualité de vie et 57% seraient prêts à réduire ce temps de vie de 6 mois (Reynolds et al. 2010).

Aucune grille d'évaluation de la qualité de vie consensuelle n'existe chez le chat insuffisant rénal chronique comme cela est le cas chez l'Homme. Bijsmans et al. a proposé une telle grille en 2016 et a comparé les résultats obtenus entre deux populations de chats sains (jeunes et vieux) et une population de chats atteints d'IRC. Le questionnaire comprenait un volet entier consacré à l'appétit (volet E pour « Eating ») en plus d'un volet sur la santé en général (GH), le comportement (B) et la prise en charge (M). Parmi les chats sains, les jeunes chats avaient en moyenne une note significativement meilleure que les chats plus âgés. Les chats insuffisants rénaux chroniques avaient une note de qualité de vie significativement plus basse que les chats sains des deux populations. Leur score de prise en charge était logiquement très différent mais il est intéressant de noter que c'est le score E qui variait le plus négativement chez le chat malade par rapport au chat sain, quel que soit son âge. L'appétit, le « goût pour la nourriture » et la difficulté à se nourrir étaient les trois critères dégradés chez le chat insuffisant rénal chronique et qui dégradaient la qualité de vie aux yeux des propriétaires.

A retenir : La prise en charge des symptômes digestifs est donc primordiale sous le prisme du propriétaire. Celui-ci juge la qualité de vie de son animal en partie sur ces critères et accorde plus de valeur à la qualité de vie qu'à la survie lors de maladie chronique.

ii) Le maintien de la qualité de vie : accompagner le propriétaire

Par ailleurs, l'accompagnement du propriétaire fait partie intégrante de la prise en charge. Le vétérinaire praticien doit expliquer la maladie et accompagner les propriétaires dans la prise en charge qui a lieu au domicile. Une étude récente a en effet montré que 47% des propriétaires de chats hyperthyroïdiens questionnés aimeraient plus d'informations, y compris écrites, sur la maladie de leur animal et son traitement au long-terme. Il est vraisemblable de penser qu'il en est de même chez les propriétaires de chats atteints de n'importe quelle affection chronique, comme l'IRC (Caney 2013). Par exemple, il est important que le propriétaire puisse reconnaître les prémices d'une crise urémique et peut par très bien apprendre pour cela à évaluer la déshydratation de son animal par le test du pli de peau ou le toucher des muqueuses entre autres. Juliette Garnodier s'est intéressée dans sa thèse à l'accompagnement du propriétaire de chat insuffisant rénal chronique et a proposé une fiche d'accompagnement en deux pages, destinée au propriétaire en figure 45 (Garnodier 2020).

QU'EST-CE QU'UNE MALADIE RÉNALE ?

Le rein est un organe essentiel qui permet de maintenir l'équilibre de l'organisme par son rôle de filtration du sang : en formant l'urine, il élimine les déchets de l'organisme et réabsorbe l'eau.

Une maladie rénale chronique est une **réduction progressive et irréversible des fonctions du rein**.

Des **déchets** s'accumulent alors dans le sang, et le chat se **déshydrate** car le rein ne réabsorbe plus correctement l'eau.

Les chats de **plus de 8 ans** sont les plus concernés. Certaines **races** sont plus atteintes que d'autres : Maine Coon, Abyssin, Siamois, Burmese, Bleu Russe.

CONSÉQUENCES, COMPLICATIONS

Lors de maladie rénale, la régulation de **l'état d'hydratation** et de la **teneur du sang en sels minéraux** est perturbée.

LE CHAT SE **DÉSHYDRATE FACILEMENT ET PEUT SOUFFRIR DE DIVERSES CARENCES OU EXCÉDENTS EN MINÉRAUX QUI NÉCESSITENT DANS CERTAINS CAS UNE HOSPITALISATION SOUS PERFUSION.**

Des mécanismes se mettent en place pour compenser la **défaillance des reins**, mais ils ne font qu'entretenir un **cercle vicieux** et sont entre autres à l'origine d'une **hypertension artérielle**, complication fréquente de la maladie rénale chronique.

TRAITEMENT À LONG TERME

On ne peut pas guérir une maladie rénale chronique, on peut seulement **ralentir son évolution**.

MESURES DIÉTÉTIQUES
Le plus important. Une alimentation spéciale pour chat insuffisant rénal est recommandée : ces aliments contiennent une **faible teneur en protéines**. De nombreux points d'eau sont recommandés pour lutter contre la déshydratation. **Il est primordial que l'alimentation choisie soit appétente pour votre chat et qu'il ne s'en lasse pas** : varier les goûts et les textures, alterner ration ménagère et industrielle.

MÉDICAMENTS
certains médicaments limitant les fuites urinaires de protéines ou traitant l'hypertension artérielle sont utiles chez certains chats. **Parlez-en avec votre vétérinaire**

LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES

Les symptômes sont liés aux conséquences du dysfonctionnement rénal :

TROUBLES DIGESTIFS
accumulation de déchets dans le sang (exemple : urée) à l'origine de vomissements, anorexie, mauvaise haleine, constipation/diarrhée

DESHYDRATATION, AUGMENTATION DES URINES ET DE LA PRISE DE BOISSON
au lieu d'être réabsorbée par le rein, l'eau s'élimine dans les urines. Le chat se déshydrate, urine beaucoup et boit plus pour compenser.

MAUVAIS ETAT GÉNÉRAL
le chat est abattu, amorphe, amaigri, son poil est de mauvaise qualité



SUIVI

Plusieurs **consultations de contrôle** devront être prévues après le début du traitement afin de réaliser de nouvelles analyses.

Une fois que les paramètres sanguins rénaux et les symptômes seront contrôlés, le suivi peut être espacé **tous les 3 à 6 mois**.

À SURVEILLER

Si votre chat présente une **apathie** **une anorexie**, des **vomissements**, consultez votre vétérinaire. Ce sont les symptômes caractéristiques d'une **crise urémique**, c'est-à-dire d'une accumulation trop importante de déchets dans le sang.

PRONOSTIC

De nombreux chats vivent des années avec une maladie rénale dans de bonnes conditions de vie.

Soigner leur alimentation augmente leur espérance de vie.



LES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES DU CHAT

Guide à l'attention du propriétaire

Figure 43 : Fiche informative à l'attention du propriétaire de chat insuffisant rénal chronique (Source : Garnodier, 2020)

La prise de médicaments, notamment, peut être difficile et le vétérinaire joue le rôle de conseiller. L'inquiétude des propriétaires quant au stress qu'ils infligent à leur animal en leur donnant leurs médicaments augmente avec le nombre et la fréquence de ceux-ci (Bijmans et al. 2016). Or, l'insuffisance rénale chronique est, nous l'avons vu, une affection nécessitant de nombreuses médications qui sont de plus en plus

contraignantes à mesure que les lésions s'aggravent. Ainsi, en cas de difficultés exprimées par le propriétaire, il peut se tourner vers son vétérinaire pour élaborer des stratégies comme celles proposées par Caney dans le tableau XIV (Caney 2016).

Difficulté rapportée	Solutions possibles
<p>« La médication orale est compliquée sur mon chat »</p>	<p>Existe-il une autre voie d'administration pour cette molécule ? Exemple : le Semintra® sous forme liquide est beaucoup mieux tolérée par les chats</p>
	<p>Consulter la liste de l'ISFM des produits faciles à administrer « Easy to give award » (sous couvert de leur disponibilité en France)</p>
	<p>Cacher la nourriture dans un peu de nourriture appétente (beurre, fromage, thon etc) ou utiliser des friandises prévues à cet effet</p>
	<p>Envisager le traitement par voie parentérale</p>
	<p>Eloigner la médication des repas pour éviter de créer une aversion alimentaire</p>
<p>« Mon chat reçoit plusieurs médicaments et cela devient compliqué »</p>	<p>Désigner une personne responsable de la médication qui n'est pas celle responsable des repas et autres interactions perçues positivement</p> <p>Il est possible d'utiliser des capsules de gélatine qui contiennent deux médicaments ou plus. ATTENTION : se référer au vétérinaire pour éviter les interactions médicamenteuses, par exemple entre le carbonate de calcium et certains antiacides (famotidine) qui doivent être donnés à 2h d'intervalle</p>

Tableau XIV : Exemples de conseils pour la médication du chat insuffisant rénal chronique (d'après Caney 2016)

III. LA MIRTAZAPINE : UNE INDICATION THERAPEUTIQUE RÉCENTE DANS LA STIMULATION ALIMENTAIRE DU CHAT ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

1. La mirtazapine, un antidépresseur tétracyclique utilisé en médecine humaine

A ce jour, une vingtaine de molécules sont utilisables pour traiter les états dépressifs chez l'Homme. Elles appartiennent à cinq familles principales d'antidépresseurs qui ont été découvertes au fil des recherches et qui se distinguent

par leur action centrale. On retrouve les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques (=imipraminiques), les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les autres antidépresseurs dont fait partie la mirtazapine (VIDAL 2022). Historiquement, la mirtazapine est donc une molécule de la pharmacopée humaine et c'est pourquoi nous nous intéresserons dans un premier temps aux connaissances liées à son utilisation en tant qu'antidépresseur chez l'Homme.

a) Présentation et mécanismes d'action

i) Découverte, formule et classification parmi les antidépresseurs

La mirtazapine, de formule chimique $C_{17}H_{19}N_3$, est un antidépresseur tétracyclique dérivé d'un noyau de pipérazine et d'un noyau d'azépine. Elle comprend quatre cycles, d'où sa classification dans cette famille d'antidépresseurs (American Society of Health-System Pharmacists 2023). Sa formule chimique, 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthylpyrazino[2,1- α]pyrido[2,3-c]benzazépine est présentée en figure 46 avec celles de ses deux noyaux principaux.

Les antidépresseurs tétracycliques sont disponibles sur le marché pharmaceutique depuis les années 70-80 pour traiter les états dépressifs majeurs chez l'Homme et comprend l'amoxapine, la mirtazapine, la miansérine et la setiptiline. La mirtazapine a été synthétisée la première fois en 1989 mais n'a été utilisée qu'en 1994 aux Pays-bas pour traiter un état dépressif sévère. Elle a finalement été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 1996 avec pour indication les états dépressifs modérés à sévères de l'adulte, sous le nom de Remeron®. Elle fait partie des antidépresseurs dits « atypiques » en raison de son action double : noradrénergique et sérotoninergique spécifique (Alam, Voronovich, Carley 2013). Elle est considérée comme un antidépresseur de seconde génération qui ont progressivement remplacé les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase qui ont davantage d'effets indésirables (Zhou et al. 2023). En effet, son efficacité est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques mais elle a l'avantage de ne pas avoir d'effets cardiovasculaires et anticholinergiques (VIDAL 2013). En effet, elle ne bloque pas les récepteurs à la dopamine et a une activité faible sur les récepteurs muscariniques. C'est aussi un antagoniste très faible des récepteurs adrénergiques α_1 qu'ils soient centraux ou périphériques (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997).

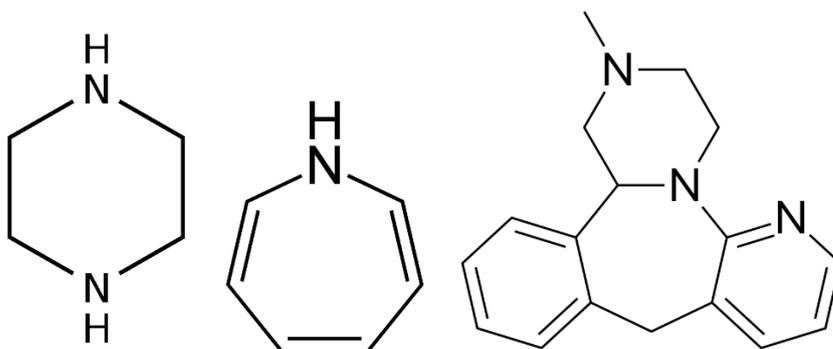


Figure 44 : Formules chimiques de la pipérazine, de l'azépine et de la mirtazapine

ii) Un antagoniste des récepteurs activés par la sérotonine et α_2 présynaptiques de la noradrénaline

L'action majeure de la mirtazapine est un antagonisme α_2 présynaptique adrénergique à action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique (VIDAL 2013). Mais elle possède une affinité marquée pour d'autres types de récepteurs à l'origine d'effets recherchés dans la gestion de certaines maladies chroniques humaines. Ces affinités sont regroupées dans le tableau XV (Anttila, Leinonen 2001).

Récepteur	Affinité (pK _i)
Autorécepteur α_2 adrénergique	7.7
Hétérorécepteur α_2 adrénergique	8.0
α_2 adrénergique postsynaptique	7.3
α_2 adrénergique présynaptique	6.8
α_1 adrénergique	6.5
Sérotonine 5-HT_{1A}	5.3
Sérotonine 5-HT_{1B}	4.9
Sérotonine 5-HT_{1D}	5.3
Sérotonine 5-HT_{2A}	8.2
Sérotonine 5-HT_{2B}	6.7
Sérotonine 5-HT_{2C}	7.9
Sérotonine 5-HT₃	8.1
Histamine H₁	9.3
Muscarinique	6.2
Dopamine D₁	5.8
Dopamine D₂	5.6

Tableau XV : Affinité de la mirtazapine pour les récepteurs de différents neurotransmetteurs (Source : Anttila, Leinonen, 2001)

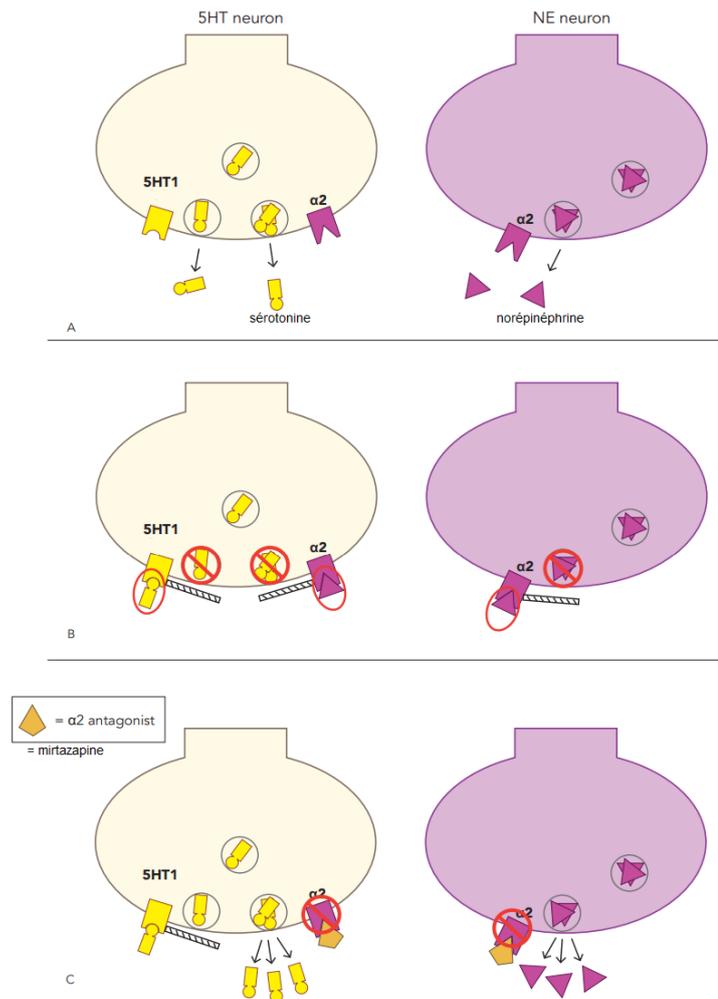
- Affinité pour les récepteurs α_2 adrénergiques et stimulation de la neurotransmission noradrénergique

Comme la plupart des neurotransmetteurs, la norépinephrine (=noradrénaline) se fixe sur ses autorécepteurs α_2 présynaptiques des neurones noradrénergiques et inhibe sa propre libération (figure 47B). Ces autorécepteurs α_2 constituent un premier levier d'action de la mirtazapine. En effet, celle-ci étant un α_2 antagoniste, elle inhibe cet auto-rétrocontrôle de la norépinephrine et les neurones noradrénergiques sont alors stimulés (Stahl 2021).

D'autre part, en plus de ses propres autorécepteurs, la libération d'un neurotransmetteur peut aussi être contrôlée par des récepteurs présynaptiques d'un autre neurotransmetteur appelés « hétérorécepteurs ». Or, il existe des hétérorécepteurs α_2 sur les neurones sérotoninergiques (figure 47A). La

norépinéphrine peut ainsi inhiber la libération de sérotonine via un hétérorécepteur α_2 présynaptique des neurones sérotoninergiques (figure 47B). En sachant cela, on comprend que la mirtazapine en tant qu' α_2 antagoniste, a une action stimulatrice double à la fois sur la norépinéphrine et la sérotonine. Au-delà de bloquer uniquement les récepteurs présynaptiques à la sérotonine et norépinéphrine, la mirtazapine bloque également l'inhibition noradrénergique (Stahl 2021).

Ces deux mécanismes d'action, via les récepteurs α_2 adrénergiques, sont illustrés en figure 47.



A) À gauche on retrouve un neurone sérotoninergique avec des autorécepteurs 5-HT₁ et des hétérorécepteurs α_2 adrénergiques. À droite, on retrouve un neurone noradrénergique avec des autorécepteurs α_2 présynaptiques. B) Les autorécepteurs 5-HT₁ et les hétérorécepteurs α_2 adrénergiques du neurone sérotoninergique bloquent tous les deux la libération de sérotonine quand ils se lient à leur neurotransmetteur respectif (gauche). De la même manière, quand la norépinéphrine se fixe aux autorécepteurs α_2 sur le neurone adrénergique, la libération de norépinéphrine est bloquée (droite). C) La mirtazapine (α_2 antagoniste) bloque l'inhibition de la norépinéphrine sur le système sérotoninergique en se fixant sur les hétérorécepteurs α_2 présynaptiques et mène alors à la libération de sérotonine (gauche). Elle bloque également l'auto-rétrocontrôle de la norépinéphrine en bloquant les autorécepteurs α_2 présynaptiques et mène alors à la libération augmentée de norépinéphrine (droite).

Figure 45 : L'antagonisme α_2 de la mirtazapine augmente la libération de sérotonine et norépinéphrine dans le cortex (Source: Stahl 2021)

- Affinité pour les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ et stimulation de la neurotransmission sérotoninergique

D'autre part, la mirtazapine est un antagoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT₂ et 5-HT₃ post-synaptiques. Elle n'a en revanche aucune affinité pour les récepteurs 5-HT₁. La sérotonine circulante interagit alors préférentiellement avec les récepteurs 5-HT₁ laissés libres, ce qui stimule la neurotransmission sérotoninergique (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997). L'effet antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs 5-HT₂ mène à une augmentation de la sécrétion de dopamine et de norépinéphrine dans le cortex préfrontal à l'origine de l'action antidépressive. Cet effet améliore par ailleurs le sommeil, qui est souvent altéré chez les patients dépressifs (Stahl 2021).

Quant aux récepteurs 5-HT₃, ils sont retrouvés dans le système nerveux entérique. De plus, ils seraient supposément présents dans la chemoreceptor trigger zone où ils causeraient l'apparition de nausée et vomissements (Stahl 2021). L'action antagoniste de la mirtazapine à ces deux niveaux jouerait alors un rôle dans la réduction de la douleur viscérale et des sécrétions gastrointestinales, expliquant en partie son action antiémétique, analgésique et antinauséuse (Kast, Foley 2007).

- Action sur les récepteurs à l'histamine H₁

En agissant comme antagoniste sur les récepteurs H₁ de l'histamine la mirtazapine a également une activité sédatrice (VIDAL 2013). C'est cette activité sédatrice qui a d'ailleurs été initialement étudiée lors des premières utilisations cliniques de la mirtazapine sur l'Homme. Il avait alors été montré qu'à la dose de 15mg elle était aussi efficace que 10mg de diazépam pour une sédation pré-opératoire (Gillman 2006). Son action sur les récepteurs H₁ peut aussi mener à un gain de poids (Stahl 2021).

A retenir : La mirtazapine possède quatre mécanismes d'action antagoniste : récepteurs α₂ adrénergiques, récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ et récepteurs H₁ à l'histamine (Stahl 2021), regroupés en figure 48. Ces mécanismes sont à l'origine de propriétés antidépressive, sédatrice, stimulatrice de la prise de poids, antiémétique, analgésique et antinauséuse chez l'Homme.

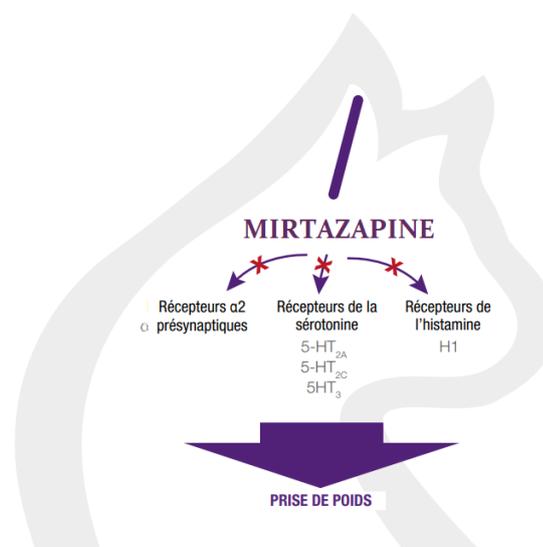


Figure 46 : L'action principale de la mirtazapine est un antagonisme α₂ mais elle possède aussi une affinité pour les récepteurs à la sérotonine 5-HT₂ et 5-HT₃ ainsi que les récepteurs H₁ à l'histamine. (Source : dechra.fr)

Les deux énantiomères S (+) et R (-) de la mirtazapine sont tous les deux pharmacologiquement actifs. Les formulations de mirtazapine sont des mélanges racémiques des deux énantiomères. L'énantiomère S (+) est responsable de l'activité anti- α_2 de la noradrénaline et est l'antagoniste 5-HT₂ principal. L'énantiomère R (-) est responsable de l'action antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Les deux énantiomères ont une action antihistaminique équivalente (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997). La desméthylmirtazapine est le seul métabolite actif de la mirtazapine qui contribue à son activité à hauteur de 3 à 10% (Anttila, Leinonen 2001).

b) Pharmacocinétique et interactions pharmacodynamiques

i) Absorption et distribution

Chez l'Homme, la mirtazapine possède une bonne absorption gastrointestinale quand elle est administrée oralement. Par cette voie, sa biodisponibilité est en effet d'environ 50% après une dose unique. Sa concentration plasmatique maximum (C_{max}) est de deux heures selon une étude effectuée sur un groupe d'hommes sains et la présence de contenu alimentaire dans l'estomac ne semble avoir que très peu d'effet sur son absorption, y compris s'il est riche en acides gras. Son volume total de distribution est évalué à 4,5 litres par kilogramme de poids corporel en moyenne. La mirtazapine est liée à 85% aux protéines plasmatiques, de manière non spécifique et réversible (Stahl 2021, Anttila, Leinonen 2001).

Ainsi, la fréquence et le moment de prise peuvent être ajustés au patient selon ses besoins. Par exemple, la prise de 30mg de mirtazapine au moment du coucher a montré une pharmacocinétique à peu près équivalente à une prise de 15mg BID, c'est-à-dire deux fois par jour (Stahl 2021).

ii) Métabolisme et élimination

La mirtazapine est métabolisée dans le foie. Le cytochrome P450, et plus particulièrement les isoenzymes CYP1A2, CYP2D6, et CYP3A4 métabolisent la molécule (Anttila, Leinonen 2001). Deux métabolites principaux sont alors formés, représentés en figure 49 : la N-desméthylmirtazapine et la 8-hydroxymirtazapine. Seul le premier est pharmacologiquement actif mais son activité est bien moindre que celle de la mirtazapine (environ 3 à 4 fois inférieure). La N-desméthylmirtazapine est formée majoritairement par le CYP3A4 tandis que la 8-hydroxymirtazapine est majoritairement formée par le CYP2D6 (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997).

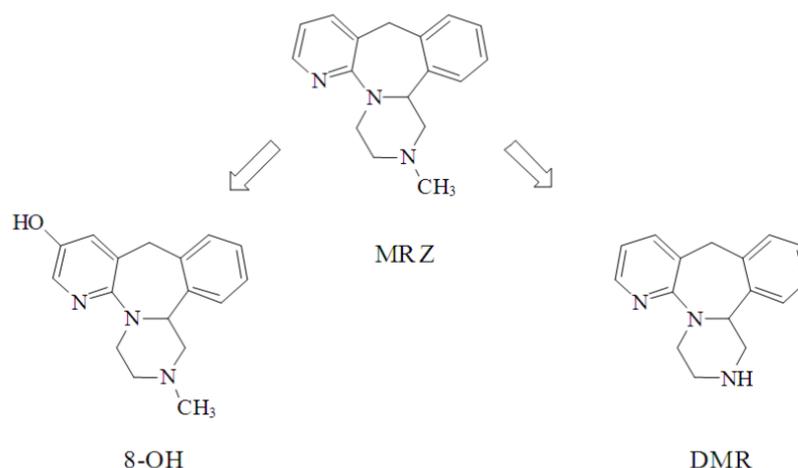


Figure 47 : La mirtazapine (MRZ) et ses deux principaux métabolites, la 8-hydroxymirtazapine (8-OH) et la N-désméthylmirtazapine (DMR) (Source : Giorgi 2012)

Au dosage le plus courant de 15-75mg/j, la mirtazapine a une pharmacocinétique linéaire ce qui permet d'atteindre l'état d'équilibre du patient en moyenne après 5 jours de traitement. Cependant, la durée avant stabilisation tout comme la pharmacocinétique dépendent de l'âge et du sexe. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 21,5 heures et varie de 13,1 à 33,6 heures chez les patients masculins sains (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997). Mais elle est augmentée avec l'âge quel que soit le sexe et peut alors aller jusqu'à 40 heures. La durée avant stabilisation peut aller jusqu'à 6 jours chez l'homme âgé contre 4 jours en moyenne chez l'adulte. Chez la femme, atteindre la stabilisation est également plus long et la demi-vie d'élimination est plus importante avec 35,4 heures en moyenne contre 33,6 chez l'homme. Il n'a pas encore été établi si l'effet antidépresseur de la mirtazapine est lié à sa concentration plasmatique mais on sait que pour une dose administrée de 15-45mg/j la concentration plasmatique en mirtazapine varie entre 5 et 100µg/L (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997). La mirtazapine et ses métabolites sont éliminés majoritairement dans l'urine (jusqu'à 75%) et dans les selles (jusqu'à 15%). 90 à 100% de la mirtazapine est éliminée dans les trois à cinq premiers jours de traitement (Fawcett, Barkin 1998).

Par ailleurs, différentes études ont montré que les concentrations plasmatiques en antidépresseurs sont plus élevées chez la femme que chez l'homme. C'est aussi le cas de la mirtazapine mais la différence clinique n'est pas significative et ne justifie donc pas d'ajustements de traitement. En revanche, chez le patient insuffisant hépatique ou rénal la dose doit être diminuée en raison de l'augmentation de la demi-vie ou de la concentration plasmatique en mirtazapine. Aucune étude n'ayant été réalisée chez l'enfant (moins de 18 ans), la mirtazapine n'est utilisée que chez l'adulte (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997).

iii) Interactions médicamenteuses

La mirtazapine, selon des études in vitro, n'aurait pas d'effet inhibiteur sur le cytochrome P450 et ses enzymes. Plusieurs combinaisons avec certains antidépresseurs comme la fluoxétine et la paroxétine, ou avec le diazépam ont été étudiées et n'ont pas révélé d'interactions avec répercussion clinique (Anttila, Leinonen 2001). En raison des différences pharmacocinétiques selon le sexe du patient, les interactions peuvent avoir des répercussions cliniques variées entre l'homme et la femme (Anttila, Leinonen 2001).

La fluvoxamine (un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), en revanche, potentialise la mirtazapine dont la concentration plasmatique est augmentée de 200 à 300% en cas d'administration. Un cas d'augmentation de la pression sanguine a également été rapportée lors de traitement combiné à la mirtazapine et l'amitriptyline, un autre antidépresseur (Anttila, Leinonen 2001).

De la même manière, la clonidine ne doit pas être administrée avec de la mirtazapine car celle-ci antagonise l'effet antihypertenseur de la clonidine étant donné son action antagoniste des α_2 -adrénorécepteurs (Anttila, Leinonen 2001).

c) Panorama de ses indications dans les maladies chroniques humaines et effets secondaires recensés chez l'Homme

i) La dépression, seule indication thérapeutique de la mirtazapine ?

Bien que l'utilisation de la mirtazapine ait été approuvée par la FDA pour traiter la dépression sévère de l'adulte, plusieurs études révèlent qu'elle peut être utile pour une plus grande variété d'affections psychiatriques voire non psychiatriques. La mirtazapine n'est pas un cas isolé puisqu'il est estimé qu'environ un tiers des prescriptions d'antidépresseurs s'effectue en l'absence de dépression et pour des raisons autres que psychiatriques (San, Arranz 2006).

- Dépression d'origines diverses (San, Arranz 2006)

Parmi les affections psychiatriques, en raison de la comorbidité avérée des troubles anxieux et de la dépression sévère, les antidépresseurs sont une indication thérapeutique de première intention qui gagne à être mise en place précocement. Ainsi, la mirtazapine a montré son efficacité dans le traitement des dépressions majeures associées à des troubles anxieux de type agitation ou de type somatisation, dans une étude la comparant à un placebo et à l'amitriptyline.

La mirtazapine a également montré des résultats prometteurs dans la réduction des symptômes anxieux et dépressifs lors de trouble panique. Elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables et de ne pas créer de dépendance en comparaison des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des benzodiazépines qui demeurent la première indication en cas de trouble panique.

Chez les femmes atteintes de dépression post-ménopause, l'administration pérимénopause ou postménopause de mirtazapine est efficace. Elle indiquée en cas de dépression sévère où le traitement oestrogénique n'est plus suffisant à lui seul.

La dépression touche en moyenne 20 à 40% des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral. L'administration d'antidépresseurs après l'accident est fréquemment rapportée et son efficacité augmente avec sa précocité de mise en place. Des chercheurs ont donc étudié l'intérêt de la prévention par administration de 30mg de mirtazapine dès le premier jour post-accident. Chez les patients traités à la mirtazapine, 5,7% ont développé une dépression contre 40% dans le groupe témoin. La mirtazapine serait donc bénéfique dans la prévention des dépressions post accident vasculaire cérébral.

La mirtazapine a également montré son intérêt dans la réduction de la dépression des patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine, de la dépression des patients âgés, des troubles anxieux et/ou dépressifs des patients en parcours de transplantation et de la dépression induite par la prise d'ecstasy chez une patiente.

Parmi les affections psychiatriques chroniques, la mirtazapine a également montré des résultats probants dans la réduction des symptômes du stress post-traumatique où la prévalence d'autres comorbidités psychiatriques est très élevée. Elle était, dans plusieurs études, bien supportée par les patients atteints de cette affection. Les chercheurs se sont aussi intéressés à son effet sur l'anxiété généralisée (generalized anxiety disorder) et le trouble d'anxiété sociale où des améliorations des scores d'anxiété et de dépression ont été notées en comparaison des placébos. Par ailleurs, en cas de trouble obsessionnel compulsif, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont la seule indication autorisée par la FDA. Or, deux études ont montré une réponse clinique de 20 à 53% en 12 semaines à la mirtazapine ainsi qu'une bonne tolérance du traitement, ce qui fait de la mirtazapine une molécule d'intérêt pour le futur.

- Douleur chronique (San, Arranz 2006)

La mirtazapine est utile pour réduire la douleur chronique que l'on retrouve dans différentes affections. Une étude réalisée sur 594 patients avec au moins un syndrome de douleur chronique et une dépression associée a montré qu'elle permettait de réduire la douleur (parfois totalement), d'améliorer la qualité du sommeil et de diminuer l'irritabilité. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, qui ont certes une action analgésique, elle est associée à moins d'effets secondaires indésirables.

A la dose de 15 à 30 mg/jour, la mirtazapine réduit les migraines et particulièrement les migraines hypertensives chroniques tout en ayant moins d'effets indésirables que les autres choix thérapeutiques.

30 à 40% des patients atteints de cancer souffrent en parallèle de dépression. Par ailleurs, ils sont sujets à la douleur chronique, à l'anxiété, à la perte de poids et à de multiples autres symptômes nécessitant fréquemment une polymédication lourde à supporter. La mirtazapine est dans ce genre de cas, un choix intéressant pour traiter plusieurs de ces symptômes en une seule administration ayant peu d'effets indésirables. Ces points forts ainsi que ses faibles interactions médicamenteuses en

font une médication standard en traitement palliatif du cancer. Elle améliore chez ces patients, l'état dépressif mais également le sommeil, les nausées et la qualité de vie en général (Kim et al. 2008) (Kast, Foley 2007).

Chez le patient atteint de fibromyalgie, qui est une affection musculosquelettique très douloureuse, l'utilisation d'agents analgésiques classiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas complètement satisfaisante selon les cliniciens. A l'inverse, l'administration de mirtazapine, (15 à 30 mg/jour) sur 6 semaines a montré chez 29 patients des résultats prometteurs. 38% des patients ont en effet répondu au traitement avec une réduction de 40% de leur douleur, de leur fatigue et troubles du sommeil ainsi qu'une rémission complète des symptômes dépressifs à l'issue de l'étude.

ii) Risques liés au surdosage

Stimmel et al. mentionne dix cas de surdosage à la mirtazapine dans son étude. Parmi ceux-ci, quatre concernaient une administration de mirtazapine seule et six en association avec d'autres antidépresseurs. Dans les quatre cas de surdosage de la mirtazapine seule, le dosage variait de 100 à 350mg et le seul symptôme rapporté était une somnolence transitoire. Aucune anomalie n'était visible à l'électrocardiogramme et aucun signe vital n'était altéré, aucun traitement spécifique n'avait été mis en place. Le cas de surdosage le plus massif était une ingestion de 975mg associée à 30mg de clonazepam. Le patient était somnolent, tachycarde et désorienté. Les examens complémentaires ainsi que l'examen clinique ne révélant aucune anomalie significative, le patient n'avait à nouveau reçu aucun traitement et n'avait souffert d'aucune séquelle (Stimmel, Dopheide, Stahl 1997).

Le syndrome sérotoninergique, qui apparaît dans 15% des cas lors d'administration d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, se caractérise par la présence de :

- Hyperactivité neuromusculaire : trémulations, myoclonus, hyperreflexie et rigidité sévère en stade avancé
- Hyperactivité du système nerveux autonome : hypersudation, fièvre (supérieure à 38,5°C), tachycardie, tachypnée, mydriase
- Altération de l'état mental : agitation, excitation et confusion en stade avancé

Ce syndrome étant également rapporté lors de surdosage de mirtazapine, Gillman et al. ont compilé toutes les études sur cette « toxicité sérotoninergique » (TS) de 1996 à 2006. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine étant responsables de manière certaine et prouvée de TS, les chercheurs ont considéré illogique de prendre en compte les surdosages combinés en mirtazapine et inhibiteurs pour statuer sur la TS de la mirtazapine à elle seule. Ils se sont donc intéressés aux ingestions de mirtazapine en mono-traitement et ont exclu de leur étude les cas isolés. Ainsi, leurs conclusions se basent sur trois études compilant les cas de surdosage à la mirtazapine : une étude sur 29 cas, une étude sur 73 cas et une étude sur 48 cas. Ces trois références démontrent toutes que le surdosage en mirtazapine ne met pas en danger le patient et ne démontre aucune TS (Gillman 2006). La mirtazapine est donc plus sécuritaire que beaucoup d'autres antidépresseurs, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Quand elle est associée à un autre antidépresseur, un surdosage peut être sévère voire fatal. Mais, dans ces cas précis, l'autre

antidépresseur est responsable des effets observés et la mirtazapine n'est pas incriminée car elle ne possède pas de TS.

iii) Effets secondaires

Les incidences des effets secondaires de la mirtazapine ont été compilées dans une méta-analyse de Fawcett et Barkin en 1998. Ces effets secondaires sont regroupés dans le tableau XVI (Fawcett, Barkin 1998).

	<i>Mirtazapine</i>	<i>Placébo</i>
<i>Incidence totale des effets secondaires</i>	65	76
<i>Système nerveux :</i>		
<i>Somnolence</i>	23,4	14,2
<i>Hypersudation</i>	18,7	5,2
<i>Insomnie</i>	9,5	7,3
<i>Agitation</i>	8,6	7,3
<i>Nervosité</i>	5,0	7,3
<i>Maux de tête</i>	5,4	10,4
<i>Vertiges</i>	6,1	4,3
<i>Baisse d'appétit</i>	12,8	12,2
<i>Hausse d'appétit</i>	10,6	2,1
<i>Système digestif :</i>		
<i>Sécheresse buccale</i>	25,3	15,9
<i>Constipation</i>	13,1	11,9
<i>Perte de poids</i>	1,9	6,1
<i>Gain de poids</i>	10,3	1,2
<i>Autres :</i>		
<i>Fatigue</i>	16,2	11,9

Tableau XVI : Pourcentage de patients présentant un effet indésirable : mirtazapine (n=359) versus placebo (n=328) (Source : Fawcett et Barkin, 1998)

Les effets secondaires de la mirtazapine sont modérés et transitoires, ce qui rend la molécule sécuritaire dans la grande majorité des cas. A petite dose, en raison de son affinité forte pour les récepteurs H₁ à l'histamine, de l'hypersudation et une prise de poids figurent parmi les effets secondaires les plus décrits. Cette prise de poids a majoritairement lieu durant les quatre premières semaines de traitement et est associée à une augmentation de la concentration plasmatique en cytokines et leptine (Anttila, Leinonen 2001).

Contrairement aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la mirtazapine n'a pas d'effet indésirable sexuel. Elle est également associée à un faible risque de

convulsions : 0,04% contre 4% pour les antidépresseurs tricycliques. A dose thérapeutique, elle ne cause pas non plus de changements cardiovasculaires (rythme cardiaque, pression sanguine) ou de changements majeurs des paramètres biochimiques. Certaines études rapportent une augmentation légère des alanine aminotransférases à hauteur de 2%, du cholestérol (3 à 4%) et des triglycérides mais elle abaisse significativement le taux de cortisol circulant (Anttila, Leinonen 2001).

La mirtazapine est bien tolérée dans la population spécifique des personnes âgées où l'effet secondaire le plus rapporté est la sécheresse buccale. Parmi les patients âgés atteints de maladie cardiaque, la mirtazapine n'a pas d'effet secondaire cardiaque la contre-indiquant. Elle cause en revanche une détérioration de la capacité à conduire des véhicules dès la dose de 15mg/kg, en raison de la somnolence. Le taux de suicide sous traitement à la mirtazapine est équivalent à celui des autres antidépresseurs (Anttila, Leinonen 2001).

A retenir de l'utilisation de la mirtazapine chez l'Homme : la mirtazapine possède une affinité pour les récepteurs α_2 adrénergiques, récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ à la sérotonine et récepteurs à l'histamine H₁. C'est un antidépresseur sécuritaire, bien toléré et efficace. Elle est indiquée en traitement ou en prévention des dépressions ou troubles anxieux, spécialement dans le cadre de maladies chroniques comme le cancer par exemple. Elle possède également des actions antidouleur, antinauséuse et antiémétique. Cliniquement, chez l'Homme, une augmentation de l'appétit et un gain de poids sont observés chez certains patients.

2. De l'homme à l'animal : extrapolation des effets bénéfiques de la mirtazapine chez l'animal souffrant de maladie chronique

Historiquement, les effets anti-nauséux, antiémétique, antidouleur mais surtout l'effet orexigène ont été extrapolés de l'Homme à l'animal. La mirtazapine ayant prouvé son efficacité et son intérêt dans la gestion des complications des maladies chroniques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie, les chercheurs se sont intéressés à ses effets sur l'animal. Chez le chat insuffisant rénal chronique en particulier, qui est souvent anorexique, nauséux et/ou douloureux, cette molécule était porteuse d'espoir. Jusqu'en 2019, aucun médicament vétérinaire à visée orexigène n'existait chez le chat.

a) Effet orexigène de la mirtazapine chez l'espèce féline : une nouveauté à l'origine d'études depuis 2006

i) Options thérapeutiques jusqu'alors limitées pour la stimulation de l'appétit chez l'espèce féline

Nous avons vu que la stimulation de la prise alimentaire et la réalimentation sont deux piliers importants de la gestion thérapeutique du chat atteint d'IRC et cela en phase d'état comme en crise urémique. La pose de sonde alimentaire est souvent

nécessaire lors d'hospitalisation mais demeure un acte stressant et invasif pour le chat dont on pourrait stimuler médicalement la prise alimentaire pour qu'elle soit volontaire.

L'usage d'agents orexigènes est donc commun dans la pratique générale vétérinaire et plusieurs molécules regroupées dans le tableau XVII sont connues pour avoir cet effet. La mirtazapine est volontairement omise du tableau car elle sera étudiée plus tard. Cependant, la grande majorité d'entre elles ne sont pas recommandées pour gérer l'anorexie du chat car leur action bien que rapide n'est pas durable. Par ailleurs, des effets secondaires indésirables sont décrits (Michel 2001) (Gajanayake 2014). Elles peuvent donc éventuellement aider à surmonter une aversion mais ne doivent pas être considérés comme un traitement de long-terme satisfaisant. Le praticien doit se méfier des impressions qu'il peut avoir de satisfaire les besoins énergétiques du chat de manière pérenne en les utilisant.

Parmi les molécules non recommandées pour stimuler l'appétit du chat insuffisant rénal chronique, on retrouve les glucocorticoïdes. Le mécanisme de stimulation d'appétit est mal connu bien que l'on suspecte le cortisol et la capacité des glucocorticoïdes à stimuler le métabolisme de jouer un rôle. Mais cet effet est de courte durée et la variété d'effets secondaires en fait un choix loin d'être optimal au long terme. Ils doivent également être utilisés avec précaution en cas de diabète ou de cardiopathie par exemple. Ils restent intéressants pour bénéficier d'autres actions comme l'action anti-inflammatoire, immunosuppressive ou antinéoplasique (Agnew, Korman 2014).

Les stéroïdes anabolisants ont également été historiquement utilisés pour leur action orexigène. Cette action est plus longue que celle des glucocorticoïdes mais beaucoup plus imprévisible et moins sécuritaire. Les effets secondaires sont parfois sévères (hépatotoxicité chez le chat, comportements androgéniques, rétention de divers solutés) et ils sont contre indiqués dans de multiples affections qui peuvent être concomitantes de l'IR chez le chat âgé. A l'heure actuelle, les stéroïdes ne sont donc plus du tout indiqués chez le chat (Agnew, Korman 2014).

Les benzodiazépines ont aussi une action centrale orexigène démontrée chez le chat. Elles favorisent l'inhibition des messages nerveux médiés par le neurotransmetteur GABA dans le noyau para brachial, ce qui provoque une hyperphagie chez l'animal. Le diazépam est la molécule de cette famille la plus fréquemment utilisée en clinique vétérinaire comme agent orexigène et existe sous forme injectable ou orale. L'effet est certes rapide (environ 20 minutes après injection intraveineuse) mais malheureusement est encore une fois de courte durée. Par ailleurs, des effets secondaires nerveux (ataxie, sédation, changements de comportement) sont décrits. Prise oralement, certaines benzodiazépines comme le diazépam, seraient également hépatotoxiques chez le chat. Une administration sur chat atteint d'IRC doit être réalisée avec une précaution toute particulière et cette molécule n'est donc pas non plus une panacée (Agnew, Korman 2014).

Les antagonistes de la sérotonine, la cyproheptadine en tête, ont une action orexigène. La cyproheptadine (Periactine®) est une des molécules qui ont été les plus utilisées pour stimuler l'appétit du chat malade sur le long-terme. L'effet orexigène met plusieurs jours à être effectif mais dure plus longtemps que les autres molécules que nous avons évoquées jusqu'alors. Les effets secondaires recensés sont : sédation, hyperesthésie et excitation paradoxales et effets anticholinergiques. Avant 2019, elle

constituait avec la mirtazapine les deux seules indications médicamenteuses orexigènes pertinentes chez le chat. Toutes deux n'avaient pas d'AMM vétérinaire.

Molécule	Type / Mécanisme d'action	Doses	Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale chronique	Adaptation de la dose en cas d'affection hépatique	Autres
Cyproheptadine	Antihistaminique antagoniste de la sérotonine	1-4 mg/chat q12-24h 0.2-1.0 mg/kg PO q12	1 mg/chat PO q12h L'élimination est réduite lors d'insuffisance rénale	Non recommandée en cas de lipidose hépatique	Agitation, hémolyse possibles
Diazépam	Benzodiazépine	0.05-0.50 mg/kg IV lente, une fois	A utiliser avec précaution, peu de données	Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique : réduire la dose de 25 à 50% Non recommandé en cas de lipidose hépatique	Eviter la prise orale en raison du risque de nécrose hépatique
Oxazépam	Benzodiazépine	0.25-0.50 mg/kg PO q12-24h 2.0-2.5 mg/chat PO q12h	A utiliser avec précaution, peu de données	Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique : réduire la dose de 25 à 50% Non recommandé en cas de lipidose hépatique	Insuffisance hépatique aiguë décrite dans de rares cas
Nandrolone	Séroïde anabolisant	2.5 mg/kg IM toutes les 2-3 semaines	Contre indiquée lors de syndrome néphrotique/crise urémique	Contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique	Traitement palliatif uniquement
Prednisolone	Glucocorticoïde	0.25-0.50 mg/kg PO q24-48h	Pas de référence d'adaptation de dose publiée	Pas de référence d'adaptation de dose publiée	Traitement palliatif uniquement

Tableau XVII : Molécules orexigènes utilisées chez le chat avant les premières études sur la mirtazapine (Source : Agnew, Korman 2014)

Les antinauséux précédemment évoqués, regroupés dans le tableau XII, ont également une action sur l'appétit. En effet, bien qu'ils ne soient pas orexigènes purs, en réduisant les nausées et vomissements ils favorisent la prise alimentaire. En effet, un chat non nauséux sera plus enclin à s'alimenter par lui-même et en l'absence de vomissements, les nutriments ingérés sont absorbés et favorisent la prise de poids. Par ailleurs, le métoclopramide a une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques (D₂) et sérotoninergiques (5-HT₃) qui a été associée chez l'Homme à une stimulation de l'appétit et un gain de poids lors de traitement de plusieurs semaines (Sansone, Sansone 2003). Le maropitant, en revanche, favorise certes

l'appétit en limitant les nausées et vomissements mais n'a pas d'action orexigène pure chez le chat (Hickman et al. 2008).

Parmi les autres molécules utilisées pour réduire les symptômes digestifs chez le chat insuffisant rénal, on retrouve un antiacide appelé oméprazole. Des chercheurs ont posé l'hypothèse que cette molécule pouvait améliorer l'appétit de ces chats quand elle est administrée PO une fois par jour à la dose de 1mg/kg. L'étude en question a cependant montré que la quantité de nourriture ingérée en plus par rapport au placebo était négligeable (+2,7%). Aucune différence significative n'a non plus été relevée dans le score d'appétit et la masse corporelle entre le groupe traité et le groupe placebo (Spencer et al. 2021).

A retenir : Les options médicamenteuses orexigènes utilisables chez le chat sont peu nombreuses ou contre indiquées chez le patient insuffisant rénal chronique. Elles occasionnent pour la plupart des effets indésirables non négligeables et aucune n'a d'AMM mentionnant l'effet orexigène chez le chat.

ii) Effet orexigène, d'origine multifactoriel, incluant une inhibition des récepteurs sérotoninergiques et récepteurs de l'histamine

La mirtazapine a suscité l'intérêt des vétérinaires, étant données ses propriétés antinauséuse et orexigène chez l'Homme principalement, en vue d'une utilisation comme orexigène chez l'animal. En 2006, des études préliminaires sont donc menées chez le rat qui, se révélant positives, ont encouragé les recherches et poussé à son utilisation chez le chat. Aucune étude pharmacologique n'avait alors eu lieu sur le chat alors que la mirtazapine était déjà utilisée chez cette espèce (Quimby et al. 2010).

Le mécanisme d'action à l'origine de l'effet orexigène n'est pas connu complètement mais impliquerait en majorité l'antagonisme du récepteur 5-HT_{2C}. En effet, celui-ci joue un rôle dans l'inhibition de l'appétit. Le récepteur à l'histamine H₁ jouerait lui-aussi un rôle dans la régulation de l'appétit et l'antagonisme de la mirtazapine sur ce récepteur a aussi un poids (Jessica M Quimby 2019).

La première étude ayant mis en évidence expérimentalement l'effet orexigène sur l'espèce féline date de 2010 et a été réalisée par Quimby et al. Cette étude a été réalisée sur quatorze chats sains qui recevaient une fois par jour per os, soit un placebo, soit une dose de mirtazapine de 1,88mg soit une dose de mirtazapine de 3.75 mg. A l'issue des six jours d'expérience, les chercheurs ont conclu que l'ingestion était significativement plus importante chez les chats ayant reçu de la mirtazapine par rapport au placebo. En revanche, aucune différence significative d'ingestion n'était signalée entre les deux dosages. Les chats ayant reçu la dose la plus haute présentaient des changements de comportements que ceux ayant reçu la dose faible n'ont pas manifesté (Quimby et al. 2010).

Cet effet orexigène a été confirmé depuis par plusieurs autres études, y compris sur le chat insuffisant rénal chronique où la hausse d'appétit est associée à un gain de poids. En effet, une étude de 2013 montre que la prise de poids avait une prévalence de 91% chez le chat atteint d'IRC traité à la mirtazapine alors que 82% des chats perdaient au contraire du poids quand ils étaient traités avec le placebo contrôle. La

médiane de gain de poids était de 180 grammes après 3 semaines de traitement (1,88mg tous les deux jours) (Quimby, Lunn 2013).

b) Autres effets bénéfiques croisés de la mirtazapine

i) Effet anti-nauséeux et antiémétique

Les chats atteints d'IRC sont fréquemment nauséeux et peuvent présenter des vomissements en phase d'état comme en crise urémique. L'administration de mirtazapine leur est donc bénéfique à ce niveau également, en plus de l'effet orexigène. Tout comme chez l'Homme, la mirtazapine a un effet antinauséeux et antiémétique dus à l'action antagoniste sur le récepteur 5-HT₃ selon le mécanisme évoqué en I. 1. a) (Quimby 2019).

Cette action antinauséeuse a été mise en évidence dans une étude de 2013 réalisée sur 16 chats présentant une insuffisance rénale chronique stabilisée, avec appétit réduit et sans aucune autre affection parallèle. La moitié d'entre eux ont reçu un placebo et l'autre moitié 1,88mg de mirtazapine tous les deux jours pendant 3 semaines, puis une pause de quatre jours sans traitement était opérée (équivalent à cinq demi-vies de la mirtazapine). Les chats étaient alors pesés, une note d'état corporel leur était attribuée, des mesures physiques étaient réalisées ainsi qu'une analyse sanguine biochimique. Les propriétaires remplissaient un questionnaire quotidien sur l'appétit de leur chat, les épisodes vomitifs, la qualité de vie ainsi que tout comportement inhabituel. Puis, à l'issue des quatre jours de pause, le chat recevait l'autre traitement (placebo ou mirtazapine selon ce qu'il avait reçu lors de la première phase) pendant 3 semaines. Les tests finaux étaient à nouveau réalisés à l'issue de la deuxième session. Cette étude a permis de montrer, sur base du questionnaire rempli par les propriétaires, une baisse significative des épisodes vomitifs lorsque le chat recevait de la mirtazapine en comparaison avec le placebo (Quimby, Lunn 2013).

ii) Effet antidouleur

Chez l'animal, l'effet antidouleur de la mirtazapine a été mis en évidence chez la souris. Le protocole utilisé consistait à placer des souris sur une plaque chauffante à 55,5°C pour générer une brûlure au niveau du dessous des pattes (les souris n'étaient pas laissées plus de 30 secondes sur la plaque pour ne pas créer de lésions tissulaires). Les chercheurs mesuraient alors le temps en secondes entre le moment où la souris était placée sur la plaque et le moment où elle se léchait le dessous des pattes ou criait ou sautait violemment du plateau, ces comportements étant assimilés à une manifestation de douleur. Cette latence a été mesurée chez les souris n'ayant reçu aucun traitement, ce qui constituait le contrôle. Puis les souris recevaient un opioïde en injection sous-cutanée ou de la mirtazapine en injection intrapéritonéale et étaient placées sur le plateau chauffant 30 minutes après. Les chercheurs ont choisi de statuer de la présence de l'effet antinociceptif si la latence en secondes avant la réaction douloureuse était au minimum doublée par rapport au contrôle pour chaque souris. Les doses de mirtazapine variaient de 1 à 20 mg/kg. Les résultats de cette étude montrent que la mirtazapine possède un effet antidouleur dès 1mg/kg, d'environ 20%, et que cet effet est dose-dépendant. Il ressort que la mirtazapine possède un

effet antidouleur croissant de 1 à 7,5mg/kg chez la souris mais qu'au-dessus de 10mg/kg l'effet semble se dissiper jusqu'à être nul selon une courbe biphasique en figure 49 (Schreiber et al. 2002).

Les chercheurs ont ensuite étudié l'effet d'antagonistes adrénergiques, opioïdes ou sérotoninergiques pour évaluer leur capacité à bloquer l'action antidouleur de la mirtazapine mis en évidence dans la première partie de l'étude. A la dose fixe de 10mg/kg de mirtazapine, l'administration conjointe d'antagonistes adrénergique ou sérotoninergique a fait varier les latences de réaction des souris. En effet, l'administration de yohimbine, un inhibiteur sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques ou de métergoline, un antisérotoninergique, a réduit l'effet antidouleur exercé par la mirtazapine. Quant aux antagonistes opoïdes, l'effet antidouleur de la mirtazapine était réduit par l'administration de naloxone et de naltrindole mais pas par la naloxonazine. La sensibilité de l'effet antidouleur de la mirtazapine à ces antagonistes est donc sûrement médiée par des mécanismes des sous-types δ - et κ_1 - et non par des mécanismes μ -. A l'inverse, quand la mirtazapine était injectée avec différents agonistes des récepteurs opoïdes de différents sous-types, son action antidouleur n'était potentialisée que par les agonistes des sous-types κ_3 . Schreiber et al ont donc conclu que l'effet antidouleur de la mirtazapine est principalement médié par le récepteur opoïde de sous-type κ_3 en combinaison avec les récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques (Schreiber et al. 2002).

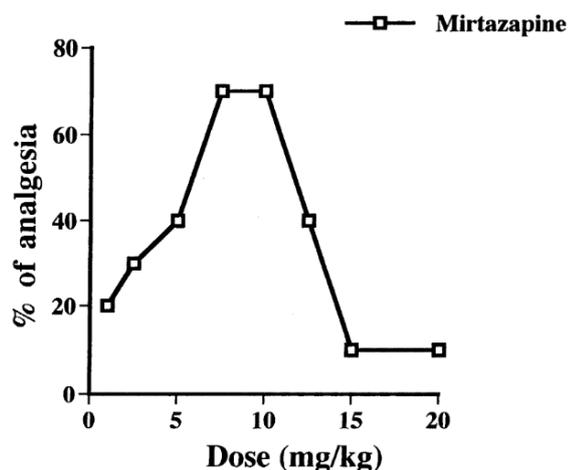


Figure 48 : Réponses dose-dépendantes de l'effet antidouleur de la mirtazapine, évalué à l'aide des réactions à un plateau chauffant. Les souris (n=20) ont reçu des doses de mirtazapine variables par injection intrapéritonéale (Source : Schreiber et al. 2002)

L'effet antidouleur n'est pas lié à une action centrale de la mirtazapine, qui a majoritairement montré des effets périphériques dans d'autres études sur les rongeurs (Kilic et al. 2011). Par extrapolation de cet effet antidouleur à d'autres espèces comme le chat, la mirtazapine peut être utilisée pour son potentiel effet analgésique dans la médecine vétérinaire courante. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur le chat ou sur l'animal domestique malade en général (Giorgi, Owen 2012).

c) Emploi de la mirtazapine par voie orale : une utilisation hors AMM décrite en médecine vétérinaire

Au vu de ses propriétés analgésique et antinauséuse chez l'Homme ainsi que les rapports anecdotiques encourageants de son effet orexigène chez le patient animal, la mirtazapine est amenée à être utilisée hors AMM en médecine vétérinaire depuis 2006.

i) Posologie et adaptation de la forme humaine

Suite aux premières utilisations en médecine vétérinaire en 2006, surtout pour ses propriétés antiémétiques, les effets de la mirtazapine sont davantage étudiés chez le chien et le chat. Initialement, la dose à administrer par voie orale est donc extrapolée des dosages humains. Chez le chat, il est alors recommandé de donner entre 1,88 et 3,75mg par chat tous les trois jours mais cela ne repose sur aucune étude pharmacologique chez l'animal. Cela impose, par ailleurs, de couper les comprimés de 15mg disponibles en pharmacopée humaine en quatre ou en huit. De ces premiers essais, les vétérinaires rapportent que l'effet orexigène ne semble durer que deux jours et que certains effets secondaires apparaissent comme des trémulations et de l'hyperactivité chez le chat. Certains chercheurs proposent alors d'administrer plus souvent la mirtazapine, tous les deux jours voire tous les jours, sur ces seules données empiriques (Quimby et al. 2010).

Par ailleurs, le fait de couper le médicament humain en plusieurs parties résulte en une répartition inconnue et parfois variable entre les fragments. Les patients reçoivent donc des doses variables de la molécule, ce qui occasionne des échecs de traitement comme des surdosages et des cas de toxicité (Williams 2020). La majorité des formulations françaises de comprimés de mirtazapine 15mg ne sont sécables qu'en deux parties.

L'utilisation historique de la mirtazapine se réalise donc hors AMM vétérinaire, par voie orale. Nous avons vu que les molécules orexigènes disponibles dans l'espèce féline sont rares et ont des effets indésirables variés et marqués. En raison de ces effets et qu'aucun médicament vétérinaire n'existe avec une AMM à visée orexigène chez le chat, les médicaments humains coupés en quart ou huitième (Norset®, Mirtazapine Teva®, Mirtazapine Mylan®, Mirtazapine Biogaran® ...) sont utilisés dans le respect du principe de la cascade.

ii) Pharmacocinétique et pharmacodynamie

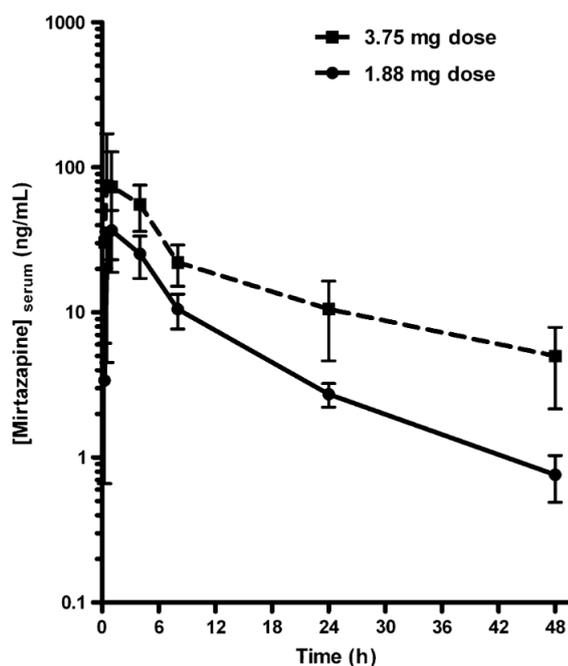
L'étude pharmacocinétique chez l'Homme révèle des différences entre les sexes et les âges. Par ailleurs, la pharmacocinétique chez l'Homme est linéaire et l'effet n'est pas dose-dépendant. Plusieurs facteurs peuvent en revanche modifier le métabolisme de la mirtazapine (Quimby et al. 2010). Mais qu'en est-il chez l'animal ? Le chat, en particulier, ne possède pas de glucuronosyltransférase, l'enzyme nécessaire à la conjugaison de la mirtazapine à un acide glucuronique qui succède à sa déméthylation et oxydation. En conséquence, il est suspecté que le métabolisme et l'élimination de la mirtazapine soient différents chez cette espèce (Quimby et al. 2010).

- Chez le chat sain

En vue de donner des recommandations plus précises et basées sur des données spécifiques au chat, Quimby et al initie en 2010 une étude sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la mirtazapine chez le chat sain pour commencer. En raison des idiosyncrasies métaboliques de l'espèce féline, des modifications sont attendues en comparaison des études sur l'Homme. Quatorze chats reçoivent soit 3,75mg soit 1,88mg de mirtazapine et des examens sanguins sont réalisés avant la prise et 72h après. Les concentrations en mirtazapine et en ses métabolites sont mesurées à l'aide des techniques de chromatographie et de spectrométrie de masse. Une pharmacocinétique de la molécule chez le sain chat est obtenue (Quimby et al. 2010).

La demi-vie est de 15,9 heures en moyenne au dosage le plus haut et de 9,2 heures au dosage bas. L'étude révèle en premier lieu que la pharmacocinétique chez le chat n'est pas linéaire comme chez l'Homme, c'est-à-dire que l'augmentation de la concentration sérique en mirtazapine (ou ses métabolites) ne varie pas proportionnellement à la dose administrée (figure 51). La dose de mirtazapine n'est pas directement corrélée au niveau de hausse d'appétit obtenue après traitement (Quimby et al 2010), c'est-à-dire que la hausse d'appétit n'était pas plus importante au dosage de 3,75mg par rapport à 1,88mg.

Sur base de cette étude, la dose initiale recommandée de mirtazapine est de 1.88 mg à un intervalle plus fréquent chez le chat sain : toutes les 24 heures. A ce dosage, la concentration moyenne C_{max} est de 55,8ng/mL et le temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximum (T_{max}) est de 1 heure (Williams 2020).



Chats ayant reçu 3,75mg (rectangle) et ceux ayant reçu 1,88mg (cercle) : on note qu'il existe une différence significative de la demi-vie entre les deux dosages

Figure 49 : Evolution de la concentration sérique en mirtazapine au cours du temps en heures chez le chat, après une administration orale unique (Source : Quimby et al. 2010)

- Chez le chat insuffisant rénal chronique

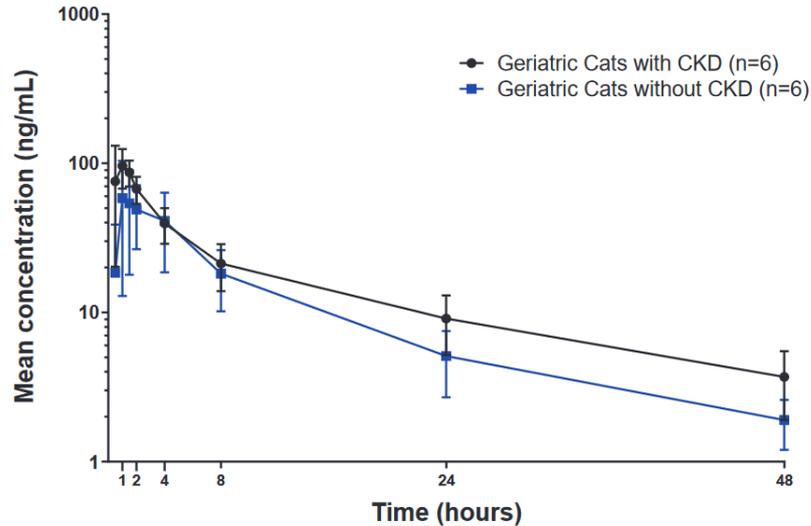
Nous avons vu que la demi-vie de la mirtazapine par prise orale est plus importante chez le patient humain atteint de maladie rénale chronique car la molécule est excrétée par les reins. Des études ont donc été conduites chez le chat atteint d'IRC en vue d'ajuster les traitements dans cette population cible.

Une première étude de Quimby *et al* est réalisée en 2011 sur 6 chats gériatriques en bonne santé comme contrôle et 6 chats avec IRC (deux de stade IRIS 2, deux de stade IRIS 3 et deux de stade IRIS 4). Les douze chats recevaient une dose unique de 1,88mg de mirtazapine PO avant analyse pharmacocinétique sur chacun d'entre eux. La précédente étude pharmacocinétique réalisée sur de jeunes chats sains avait montré une demi-vie d'environ 10 heures. D'après cette nouvelle étude, elle est augmentée chez le chat gériatrique sain puisqu'elle est en moyenne de 12 heures. Chez le chat atteint d'IRC, elle est encore plus haute : 15 heures en moyenne. L'ensemble des paramètres mesurés sont regroupés dans le tableau XVIII (Quimby, Gustafson, Lunn 2011).

Pharmacokinetic Parameter	Healthy Geriatric			Chronic Kidney Disease		
	Median	Range	Mean ± SD	Median	Range	Mean ± SD
Age (years)	10.7	7.8–13.8	10.8 ± 2.3	11	8.3–13.7	11 ± 2.2
Mg/kg dose	0.43	0.33–0.58	0.44 ± 0.08	0.45	0.4–0.78	0.51 ± 0.15
Creatinine (mg/dL)	1.4	0.7–1.8	1.3 ± 0.4	3.1	2.4–6.1	3.8 ± 1.6
	Median	Range	Mean ± SD	Median	Range	Mean ± SD
C _{max} (ng/mL)	83.6	50.2–103	79.6 ± 21.7	109.5	79.1–164	110.6 ± 30.8
C _{max} /Dose (ng/mL)/(mg/kg)	179.1	132.3–210.1	180.3 ± 44.3	221.6	154.4–278.3	219.6 ± 44.7
T _{max} (hr)	1	1–4	2 ± 1.5	1	0.5–1.5	1 ± 0.3
Half life (hr)	12.0	10.1–15.4	12.1 ± 1.1	15.8	10.8–24.8	15.2 ± 4.2
Area under the curve to infinity (AUC _∞) [*] (ng/mL · hr)	560.8	400.4–941.2	589.8 ± 185.3	828.4	597.1–1253.6	866.5 ± 257.9
AUC _∞ /Dose [*] (ng/mL · hr)/(mg/kg)	1375.6	926.5–1612.2	1320.4 ± 236.0	1676.8	1355.1–2229.3	1701.2 ± 301.3
CL/F [*] (L/hr/kg)	0.73	0.62–1.1	0.79 ± 0.16	0.6	0.45–0.74	0.61 ± 0.1
Vd _z /F (L)	14.4	10.1–16.3	13.9 ± 3.2	13.4	11.5–16.1	13.6 ± 2.0

Tableau XVIII : Paramètres statistiques et pharmacocinétiques après administration orale de 1,88mg de mirtazapine chez des chats gériatriques sains contrôle « Healthy Geriatric » (n=6) et des chats gériatriques insuffisants rénaux chroniques « Chronic Kidney Disease » (n=6) (Source : Quimby, Gustafson, Lunn 2011)

Mais la valeur la plus significativement différente entre chats sains et chats insuffisants rénaux est l'aire sous la courbe (Area Under the Curve ou AUC). Chez les jeunes chats sains elle était de 397 ng/mL/heure alors qu'elle augmente à 523,9ng/mL/heure chez le vieux chat et s'élève à 686,5ng/mL/heure chez le chat avec IRC. L'âge a donc un impact significatif sur le métabolisme de la mirtazapine mais surtout, l'IRC rallonge le temps d'exposition à la molécule. Ce temps d'exposition rallongé (AUC augmentée visible en figure 52) mène Quimby et al à conseiller l'administration de **1,88mg tous les deux jours** chez le chat avec IRC ce qui est davantage compatible avec les valeurs pharmacocinétiques observées dans cette population (Quimby, Gustafson, Lunn 2011).



On note que l'âge affecte le métabolisme mais ce facteur n'explique pas à lui-seul l'exposition prolongée à la molécule chez le chat avec IRC.

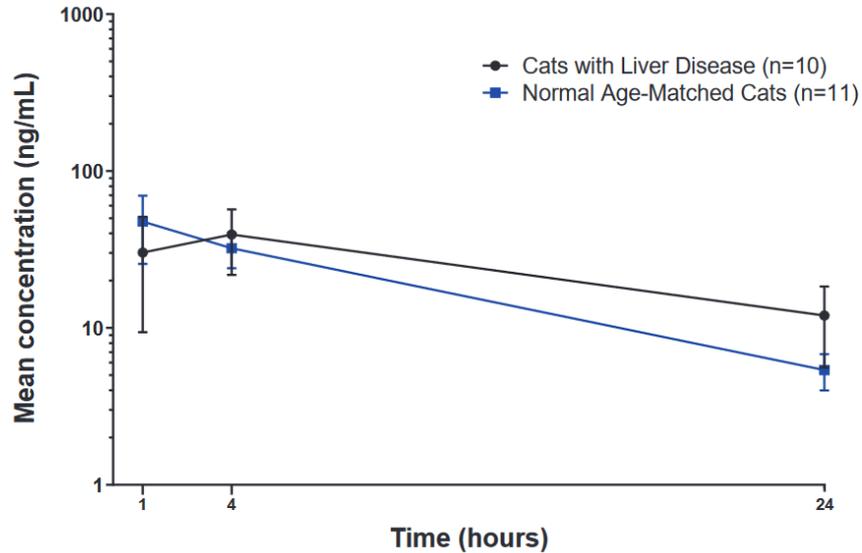
Figure 50 : Courbes représentant la concentration plasmatique moyenne en mirtazapine en fonction du temps (heures) chez six chats gériatriques sains (bleu) et six chats gériatriques atteints d'IRC (noir) (Source : Williams 2020 d'après Quimby, Gustafson, Lunn 2011)

- Chez le chat avec affection hépatique

De la même manière que pour l'insuffisance rénale, comme la demi-vie de la mirtazapine en prise orale est plus importante chez le patient humain atteint de maladie hépatique, une étude a été réalisée chez le chat.

Cette étude date de 2018 et concerne onze chats atteints d'insuffisance hépatique et onze chats contrôles, sains et de moyenne d'âge similaire pour s'affranchir des différences de métabolisme dues à ce paramètre. Les critères d'inclusion dans la population de chats insuffisants hépatiques étaient les suivants : des concentrations en alanine aminotransférase > 200 U/L ou en bilirubine totale > 1 mg/dL. À nouveau, 1,88mg de mirtazapine est administrée oralement aux deux groupes avant que des analyses sanguines ne soient réalisées pour obtenir la pharmacocinétique (Fitzpatrick et al. 2018).

Tout d'abord, une différence significative dans le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximum sérique en mirtazapine (T_{max}) est observée entre les chats sains et les chats malades : 1 heure contre 4 heures (observables en figure 53). La demi-vie est également significativement plus importante chez le chat malade : 13,8 heures contre 7,4 heures chez le chat sain dans cette étude. Les chercheurs ont, par ailleurs, mis en évidence une corrélation entre la demi-vie et les valeurs biochimiques des ALAT, des PAL et de la bilirubine totale (Fitzpatrick et al. 2018). En revanche, contrairement à l'insuffisance rénale, une affection hépatique ne fait pas varier significativement l'AUC. L'augmentation du T_{max} serait due à une moins bonne perfusion intestinale ainsi qu'une absorption réduite de la mirtazapine en cas de maladie hépatique. La demi-vie serait, elle, prolongée en raison de l'altération du métabolisme hépatique. L'étude in vitro des microsomes hépatiques semble confirmer cette hypothèse (Fitzpatrick et al. 2018) (Williams 2020).



On note que le T_{max} et la demi-vie sont augmentés dans la population de chats insuffisants hépatiques.

Figure 51 : Courbes représentant la concentration plasmatique moyenne en mirtazapine en fonction du temps (heures) chez onze chats sains (bleu) et dix chats avec affection hépatique (noir) (Source : Williams 2020 d'après Fitzpatrick et al. 2018)

Tout comme les chats insuffisants rénaux chroniques, les chats atteints de maladie hépatique nécessitent une administration moins fréquente de mirtazapine que les chats sains (48 à 72 heures entre les prises) (Quimby 2018).

*A retenir : Historiquement extrapolées des données de médecine humaine, les conditions débutantes d'administration de mirtazapine chez le chat étaient inadaptées. En effet, la dose de 3,75mg tous les trois jours initialement utilisée s'est révélée incohérente suite aux études pharmacocinétiques réalisées chez cette espèce. Contrairement à l'Homme où la demi-vie varie de 20 à 40 heures, la demi-vie est courte chez le jeune chat sain (9,2 heures en moyenne). La dose de 1,88mg/chat/jour se révèle efficace chez le jeune chat sain sans accumulation néfaste de la molécule et un T_{max} moyen de 1 heure. En revanche, l'augmentation de la demi-vie chez le vieux chat (12,1 heures), le chat insuffisant rénal chronique (15,2 heures) et/ou le chat insuffisant hépatique (15,1 heures) doit mener à des ajustements de traitement comme cela peut être le cas chez l'Homme où la dose est généralement ajustée de 20 à 30% pour ces affections. Ainsi, chez le chat insuffisant rénal chronique auquel nous nous intéressons, la dose PO recommandée est de **1,88mg tous les deux jours** (Quimby 2018).*

iii) Avantages et inconvénients de cette galénique chez le chat : perspectives d'évolution

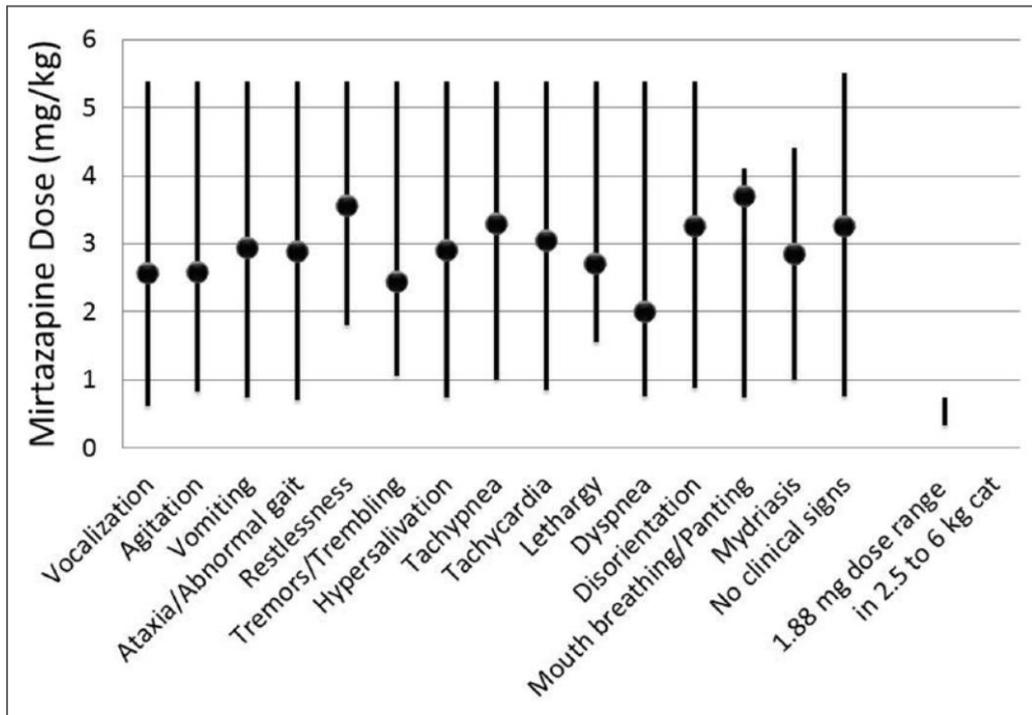
Le principal inconvénient de la mirtazapine par voie orale réside donc dans la nécessité d'administrer des comprimés humains coupés en huitièmes pour atteindre le dosage recommandé de 1,88mg. Il n'existe aucune garantie que la répartition de la

molécule correspond à ce dosage puisque la majorité des comprimés sont sécables en deux uniquement. Par ailleurs, cela implique pour une administration à la maison du propriétaire qu'il réalise lui-même ce découpage ce qui peut occasionner des erreurs de posologie ou des accidents (exemple : ingestion du comprimé de 15mg en entier). Selon l'American Society for the Prevention of Cruelty to Animals' Animal Poison Control Center, 70.2% des cas de toxicité sont en effet accidentels contre 29,8% en présence d'une prescription vétérinaire de mirtazapine. L'administration orale de comprimés est également un acte stressant pour le chat, surtout quand il est hospitalisé, polymédicamenté ou nauséux/anorexique. L'administration de mirtazapine par gavage est un risque supplémentaire de développer une aversion qui est accentuée par le stress, qui lui-même peut accentuer les troubles digestifs.

En revanche, même si la dose de 1,88mg est légèrement dépassée en raison du découpage du comprimé, la mirtazapine demeure une molécule assez sécuritaire chez le chat. Les effets indésirables apparaissent majoritairement à des doses supérieures à cette dose thérapeutique et, bien qu'ils soient courants, ne mettent pas en jeu la santé de l'animal au long-terme. Une étude rétrospective de 84 cas rapportés à l'American Society for the Prevention of Cruelty to Animals' Animal Poison Control Center entre 2006 et 2011 montrent que les symptômes cliniques apparaissent entre 15 minutes et 3 heures et se résolvent en 12 à 48h. Les dix effets secondaires les plus décrits sont (Ferguson et al. 2016):

- des vocalisations (56.0% des chats ; dose moyenne de 2,56mg/kg)
- de l'agitation (31.0% ; 2.57 mg/kg)
- vomissements (26.2% ; 2.92 mg/kg)
- ataxie (16.7% ; 2.87 mg/kg)
- nervosité/excitabilité (14.3% ; 3.55 mg/kg)
- trémulations, tremblements (14.3% ; 2.43 mg/kg)
- hypersalivation (13.0% ; 2.89 mg/kg)
- tachypnée (11.9% ; 3.28 mg/kg)
- tachycardie (10.7% ; 3.04 mg/kg)
- léthargie (10.7% ; 2.69 mg/kg)

Sur ces 84 cas, les chats avaient reçu, accidentellement ou non, des doses allant de 1,88mg (1 chat) jusqu'à 30mg (1 chat) mais la majorité (40 chats) avaient reçu 15mg ce qui révèle que l'ingestion accidentelle du comprimé entier n'est pas anecdotique (Ferguson et al. 2016).



Les points noirs représentent le dosage de mirtazapine moyen associé à chaque signe clinique. La dose thérapeutique de 1,88mg est inférieure à la majorité des intervalles de dosages associés à des effets indésirables.

Figure 52 : Dosages moyens (mg/kg) et intervalles de dosage (mg/kg) de mirtazapine associés à des effets secondaires, en comparaison de la dose de 1,88mg pour un chat pesant de 2,5 à 6kg (Source : Ferguson et al. 2016)

La figure 54 confirme, sur base des 84 cas de toxicité rapportés, que la dose thérapeutique de 1,88mg par chat représente peu de risques pour le patient. Les intervalles de dosages associés à des effets secondaires sont en effet supérieurs à cette dose thérapeutique. Il paraît toutefois important de remarquer que la dose thérapeutique est certes adaptée à un chat pesant au minimum 2,5kg, mais les chats insuffisants rénaux chroniques de stade avancé sont souvent maigres voire cachectiques. Si l'on considère un chat de 2kg, l'administration orale de 1,88mg de mirtazapine correspond à un dosage de 1mg/kg. Or, ce dosage, d'après la figure 54, recoupe plusieurs intervalles associés à des effets indésirables (vocalisations, agitation, ataxie, vomissements, hypersalivation, tachycardie, dyspnée, désorientation, respiration bouche ouverte). L'utilisation de la mirtazapine par voie orale à partir d'un comprimé humain coupé en huit (1,88mg) n'est donc pas adaptée au chat pesant moins de 2,5kg. Les chats insuffisants rénaux, surtout en stade avancé ou après une longue période d'anorexie, sont prédisposés à une perte de poids importante et risquent donc davantage de subir une toxicité de la mirtazapine. Une autre galénique serait donc intéressante ou une AMM vétérinaire en prise orale pour pouvoir ajuster le traitement plus finement en fonction du poids du patient.

3. La mirtazapine par voie transdermique et ses intérêts pour la reprise alimentaire du chat insuffisant rénal chronique

L'application transdermique de médicaments est d'un intérêt tout particulier chez le chat pour lequel la prise orale est stressante et difficile pour le propriétaire et le patient. Toutefois, cette galénique n'est pas adaptée à toutes les molécules. Des essais cliniques doivent être réalisés pour étudier la faisabilité et l'efficacité de cette forme pour la mirtazapine (Jessica M. Quimby 2019). Selon la règle de Lipinski, quatre paramètres chimiques sont importants pour optimiser l'absorption de la molécule par cette voie transdermique. La règle énonce que l'absorption est mauvaise dès que deux de ces quatre conditions sont remplies : plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène sont présents, le poids moléculaire dépasse 500 daltons, le coefficient de partage octanol/eau ($\log p$) dépasse 5 et plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène sont présents. La mirtazapine n'a pas de donneurs d'hydrogène, a un poids moléculaire de 265 daltons, un $\log p$ de 2,9-3,2 et seulement trois accepteurs d'hydrogène. Il est donc théoriquement possible de l'utiliser par voie transdermique (Benson et al. 2017).

a) Pharmacodynamie et pharmacocinétique

i) Chez le chat jeune et sain

Une première étude pilote, en 2017, étudie l'administration transdermique de mirtazapine chez le chat jeune et en bonne santé. La phase I concernait une population de chats sains qui recevaient pour quatre d'entre eux 3,75mg de mirtazapine une fois par voie transdermique à l'oreille (groupe A), pour cinq d'entre eux 7,5mg de mirtazapine une fois par voie transdermique à l'oreille (groupe B), pour sept d'entre eux 1,88mg de mirtazapine une fois per os (groupe C) et 7,5mg de mirtazapine transdermique une fois par jour pendant 6 jours en changeant chaque jour d'oreille pour sept chats (groupe D). Le but de cette phase était de déterminer si l'administration transdermique de 3,75mg ou 7,5mg était équivalente à l'administration orale de 1,88mg chez le chat sain et d'évaluer l'exposition à la molécule quand une administration transdermique est répétée sur 6 jours. La phase II était une étude croisée randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo visant à étudier, selon le protocole D, les effets de l'administration transdermique sur vingt chats dans un contexte hospitalier ou au domicile des propriétaires (Benson et al. 2017).

A l'issue de la phase I, la concentration sérique en mirtazapine a pu être mesurée dans les quatre groupes A, B, C et D, ce qui prouve que l'absorption transdermique de mirtazapine fonctionne. Une concentration stable en mirtazapine était maintenue jusqu'à 48h minimum après administration et la molécule restait détectable jusqu'à 72h après administration sur quatre individus. L'aire sous la courbe (AUC) du groupe D était significativement plus élevée que celle des groupes B et C. En revanche, l'AUC n'était pas significativement différente entre les groupes A, B et C ayant reçu une monodose de mirtazapine (Benson et al. 2017).

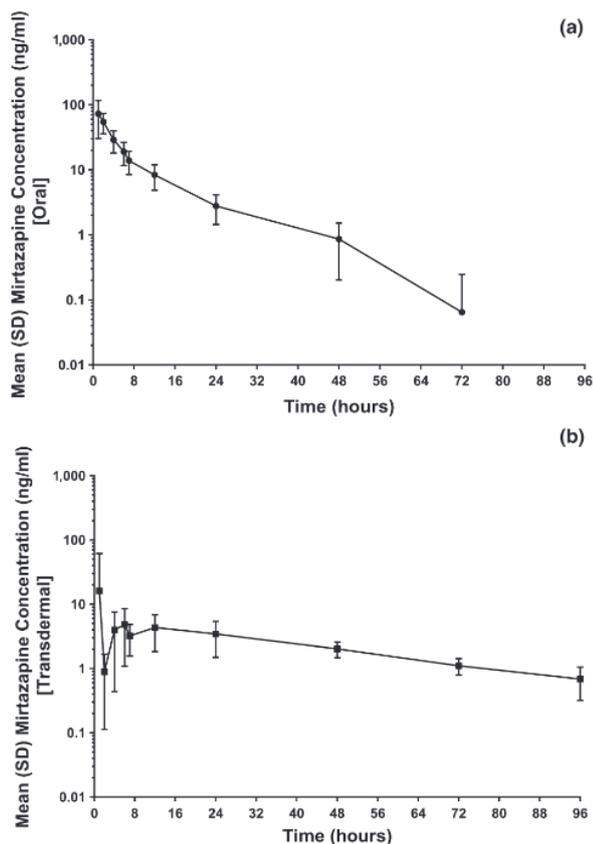
A l'issue de la phase II, il ressort du questionnaire rempli par les propriétaires et de l'observation des chats hospitalisés que l'administration sur six jours de 3,75mg de mirtazapine transdermique a plusieurs effets. Tout d'abord, un appétit significativement augmenté est rapporté chez les chats restés à leur domicile, ainsi

qu'une ingestion, une activité et des vocalisations plus importantes. Chez les chats hospitalisés, les praticiens rapportent également une hausse d'ingestion en comparaison du placebo (Benson et al. 2017).

Ainsi, l'application transdermique de mirtazapine permet d'atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques chez le chat sain. L'effet orexigène souhaité est observé. Toutefois, le dosage de 7,5mg pourrait sûrement être abaissé car il occasionne des effets indésirables (vocalisations, hyperactivité...) qui, nous l'avons vu, sont observés quand la dose est excessive.

Une seconde étude a visé à étudier, elle-aussi, la pharmacocinétique de la mirtazapine appliquée par voie transdermique, mais à des dosages adaptés au poids du chat. Deux populations de chats recevaient, pour l'une, une administration unique de 0,5mg/kg de mirtazapine par voie transdermique à l'oreille, et pour l'autre, 0,5mg/kg une fois par jour pendant 14 jours via cette même voie. L'étude était croisée randomisée et contrôlée par témoins (Buhles et al. 2018).

L'administration d'une monodose de mirtazapine transdermique a mené à la mesure d'un T_{max} moyen de 15,9 heures, d'une C_{max} moyenne de 21,5ng/mL et d'une AUC moyenne de 260ng/heure/mL. La demi-vie calculée moyenne était de 26,8 heures. En comparaison d'une administration unique du même dosage per os, la biodisponibilité moyenne était de 64,9% pour la voie transdermique. Quant à l'administration prolongée sur 14 jours, le T_{max} moyen était de 2,1 heures, la C_{max} moyenne de 39,6ng/mL et l'AUC moyenne de 647ng/heure/mL (à vérifier). La demi-vie moyenne était de 20,7 heures. Certains chats présentaient une rougeur au site d'application après quatorze jours (Buhles et al. 2018).



On note qu'après l'application transdermique, la mirtazapine est absorbée plus lentement qu'oralement.

Figure 53 : Courbes représentant la concentration sérique en mirtazapine au cours du temps (heures) après une administration orale (a) et une administration transdermique (b) à la dose de 0,5mg/kg (Source : Buhles et al. 2018)

L'application transdermique au dosage de 0,5mg/kg permet d'obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques de mirtazapine en monodose comme en administration répétée. L'absorption est certes plus lente que par voie orale mais l'exposition à la molécule est plus longue. En revanche, cette étude ne fournit malheureusement pas de données pharmacodynamiques.

ii) Chez le chat en perte de poids

Un premier groupe de chercheurs a étudié en 2018 l'effet de l'application d'une pommade de mirtazapine à l'oreille, chez des chats ayant perdu 5% de leur poids ou plus, sans que l'origine de cette perte de poids ne soit connue. 83 chats recevaient 2mg de mirtazapine chacun pendant 14 jours, par voie transdermique, et 94 chats contrôles recevaient une pommade placebo. A l'issue de ces 14 jours, les chats ayant reçu de la mirtazapine avaient gagné du poids de manière significative par rapport au groupe témoin. Le gain moyen de poids était de 3,9% contre 0,4% dans le groupe témoin. Un érythème localisé au site d'application a été observé dans 17,4% des cas dans le groupe ayant reçu la mirtazapine mais le traitement a globalement été très bien toléré (Poole et al. 2019).

Cette étude ne fournit pas de données pharmacocinétiques et ne permet pas de tirer de conclusions sur les données pharmacologiques de la mirtazapine transdermique chez le chat insuffisant rénal chronique. Les chats étudiés pouvaient en effet être atteints de maladies diverses, éventuellement en association, mais l'origine de leur perte de poids n'a pas été éclaircie (Poole et al. 2019).

iii) Chez le chat insuffisant rénal chronique

Une étude de 2020 de Quimby et al s'est intéressée aux effets de la mirtazapine transdermique chez une population spécifique de chats insuffisants rénaux chroniques. Pour cela, des chats en stade IRIS 2 et 3 avec un historique de perte de poids ont été recrutés et deux séquences en double aveugle, randomisées, croisées et contrôlées par placebo ont été initiées. Dans la première séquence, neuf chats reçoivent soit un placebo soit 3,75mg de mirtazapine par voie transdermique à l'oreille une fois par jour pendant 3 semaines puis ne reçoivent rien pendant 4 jours. A l'issue des quatre jours, ils reçoivent la mirtazapine s'ils avaient reçu le placebo en première période et inversement, pendant 3 nouvelles semaines. La seconde séquence concerne dix chats et suit le même protocole, à l'exception du dosage qui est de 1,88mg cette fois-ci (Quimby et al. 2020).

A l'issue des deux séquences, l'administration de mirtazapine a permis un gain de poids significatif par rapport au témoin expliqué par un appétit augmenté rapporté par les propriétaires. Au dosage de 3,75mg le gain moyen de poids est de 220 grammes tandis qu'au dosage de 1,88mg il est de 260 grammes. Il n'y a donc pas de différence significative de l'appétit et du gain de poids entre ces deux dosages. Des vocalisations excessives ont été rapportées chez deux individus. Une augmentation significative de la concentration en urée sanguine a également été observée aux deux dosages. Elle était de 10mg/dL en moyenne au dosage de 3,75mg et de 9,5mg/dL au dosage de 1,88mg. Il est rapporté chez l'Homme, lorsqu'il est atteint de maladie rénale chronique et en état de maigreur, que l'urée augmente avec la reprise d'une alimentation entérale. Ainsi, par analogie, l'hypothèse des chercheurs est que le chat dont l'ingestion est en hausse après administration de mirtazapine, augmente sa consommation de protéines et de phosphore à l'origine d'une élévation de son urée plasmatique (Quimby et al. 2020).

b) Présentation et utilisation chez le chat

i) Présentation

De l'étude randomisée en double aveugle contre placebo effectuée par Poole et al en 2019, une pommade transdermique appelée Mirataz® commercialisée par Dechra a obtenu une autorisation de mise sur le marché paneuropéenne le 12 décembre 2019. Indiquée pour favoriser la prise de poids chez les chats en manque d'appétit et/ou en perte de poids résultant d'une affection chronique, elle est présentée sous forme d'un tube de pommade de 5 grammes à 20mg/g de mirtazapine. Les études sur son efficacité ont montré un gain moyen pondéral de 3,9% (environ 150 grammes) chez les chats ayant reçu du Mirataz pendant 14 jours, ce qui est significatif

($p < 0,0001$) en comparaison du témoin (Poole et al. 2019). L'emballage est doté d'une sécurité enfants.

Chaque dose de 0,1 gramme de pommade contient de la mirtazapine sous forme d'hémihydrate (2mg) et 0,01mg d'un excipient appelé butylhydroxytolène E321.



Figure 54 : Le Mirataz® est à ce jour l'unique traitement transdermique favorisant la prise de poids ayant une AMM européenne chez le chat (Source : ladepecheveterinaire.com)

Cette pommade transdermique doit être administrée par voie topique sur le pavillon interne de l'oreille du chat une fois par jour. Cette zone est conseillée en raison de la facilité d'application mais également car elle est dépourvue de poils, fine et très vascularisée ce qui favorise l'absorption transdermique des molécules (Hill et al. 2015).

Une brochure de Dechra sur le Mirataz® (annexe 4) est à disposition des vétérinaires praticiens et éventuellement des propriétaires. Cette brochure reprend des données sur le manque d'appétit et la perte de poids chez les chats et mentionne que ces symptômes sont associés à une durée de survie et une qualité de vie réduites. Elle explique également le fonctionnement de la mirtazapine et les conditions et résultats de l'essai clinique menant à l'obtention de l'AMM.

ii) Méthode d'administration et posologie

La dose recommandée est de 2mg par chat, ce qui correspond à 0,1mL de pommade environ. Pour favoriser le respect de la dose, un trait de 3,8cm est tracé sur l'emballage de la pommade ainsi que sur la notice. Ce trait de 3,8cm correspond à la dose de 0,1mL. Après avoir débouché le bouchon, une pression sur le tube permet de déposer sur le doigt une ligne de pommade de 3,8cm en s'aidant de la référence (figure 57). Puis, la pommade doit être appliquée doucement sur le pavillon interne de l'oreille du chat en répartissant le produit le plus uniformément possible sur toute la surface. Cette application est réalisée tous les jours pendant 14 jours.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) conseille de changer d'oreille à chaque nouvelle application. En effet, il ressort des études sur cette voie

d'administration de la mirtazapine qu'elle peut mener à un érythème local quand elle est répétée plusieurs jours du même côté (Poole et al. 2019).



Figure 55 : Mode d'administration de la mirtazapine tel qu'il est illustré dans la brochure Dechra à destination des utilisateurs (Source : dechra.fr)

iii) Précautions d'emploi

- Pour l'utilisateur et/ou les propriétaires

Comme la mirtazapine est un médicament antidépresseur utilisé chez l'Homme, l'application transdermique chez le chat doit être réalisée avec précautions. Tout d'abord, il est recommandé pour l'applicateur de porter des gants imperméables (figure 57) pour éviter tout contact direct avec le produit qui pourrait conduire à un passage transdermique à l'applicateur. Les risques principaux sont la somnolence et sédation. Afin de montrer les bons gestes, Dechra recommande de réaliser la première application en consultation devant le propriétaire pour ce geste soit ensuite correctement réalisé au domicile. Les mains de l'utilisateur doivent être lavées après application. Durant les 12 premières heures après application et/ou si le site d'application n'est pas encore sec, le laboratoire recommande d'éviter tout contact avec le chat. Il n'est, par exemple, pas recommandé de dormir avec un chat durant cette période et de tenir les enfants éloignés (Med'Vet 2021). Un QR code expliquant le mode d'application, disponible sur la brochure Dechra en annexe 2, peut être fourni au propriétaire pour davantage de sensibilisation.

La toxicité de la mirtazapine pour la fonction reproductive est méconnue. Les femmes enceintes sont donc, par défaut, considérée comme une population sensible et doivent éviter de manipuler la pommade. Par ailleurs, des hypersensibilités connues à la molécule existent et les personnes concernées doivent éviter le produit et l'animal traité. Le RCP conseille également « En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau claire. En cas de contact avec la peau, se laver soigneusement

à l'eau tiède et au savon. En cas d'irritation de la peau ou des yeux ou en cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice » (Med'Vet 2021).

- Pour le patient

Avant application sur le pavillon interne de l'oreille du patient, l'utilisateur doit s'assurer que la peau n'est pas lésée à cet endroit. Par ailleurs, quand plusieurs animaux sont présents dans le foyer il convient de limiter au maximum le contact entre eux durant les 12 premières heures. Le grooming entre chats ou le léchage du produit sont notamment à éviter tant que le produit n'est pas sec (Med'Vet 2021).

c) Contre-indications, effets secondaires et limites

i) Contre-indications et cas particuliers

Des études sur le chat et le lapin suspectent une toxicité pour la fonction reproductive. Par précaution, le Mirataz® n'est pas recommandé chez la chatte gestante ou en lactation, ou chez tout chat destiné à la reproduction. Le produit ne doit pas non être utilisé chez les chatons de moins de 7 mois et demi ou les chats pesant moins de 2kg. Si le chat est sous traitement à la cyproheptadine, au tramadol ou a reçu des inhibiteurs de la monoamine oxydase dans les 14 jours précédents, l'utilisation d'une pommade transdermique de mirtazapine est également contre-indiquée. L'association de ces molécules pourrait conduire à une augmentation du risque de syndrome sérotoninergique (Med'Vet 2021).

Les chats de l'essai clinique n'avaient pas été diagnostiquées que d'affections rénales seules. Plusieurs d'entre eux présentaient diverses maladies chroniques comme des affections dentaires, gastro-intestinales ou métaboliques (Poole et al. 2019). La présence de plusieurs maladies concomitantes ne constitue donc pas une contre-indication à une prescription de pommade transdermique de mirtazapine. Des contrôles réguliers de l'évolution de ces maladies devront dans tous les cas être conduits.

ii) Innocuité

L'essai clinique a prouvé qu'il n'y a pas de différence significative sur les effets secondaires entre la pommade de mirtazapine et le placebo (tableau XIX). Les effets secondaires très fréquents sont des réactions sur le pavillon interne de l'oreille et les changements de comportement. Des vomissements sont aussi fréquemment rapportés. Comme nous l'avons déjà évoqué, une hausse du taux d'urée sanguine est rapportée mais cette élévation est difficilement interprétable en raison de l'évolution de la maladie rénale sous-jacente (Poole et al. 2019). Ces effets indésirables disparaissent à l'arrêt du traitement à la mirtazapine, sans traitement spécifique (Med'Vet 2021).

Effets secondaires	Mirtazapine (n = 115) n (%)	Placébo (n = 115) n (%)
Incidence totale	70 (60,9%)	75 (65,2%)
Vomissements	13 (11,3%)	15 (13,0%)
Vocalisations (gémissements, miaulements)	13 (11,3%)	2 (1,7%)
Érythème sur le site d'application	12 (10,4%)	20 (17,4%)
Hyperactivité (agitation, absence de sommeil)	8 (7,0%)	1 (0,9%)
Hématurie	7 (6,1%)	1 (0,9%)
Diarrhée	6 (5,2%)	7 (6,1%)
Déshydratation	6 (5,2%)	5 (4,3%)
Urée sanguine élevée (sans la créatinine)	6 (5,2%)	0
Souffle cardiaque	5 (4,3%)	7 (6,1%)
Léthargie (dépression, sédation, faiblesse)	4 (3,5%)	9 (7,8%)
Anémie	3 (2,6%)	8 (7,0%)
Résidus sur le site d'application	3 (2,6%)	8 (7,0%)
Croûte ou desquamation au site d'application	3 (2,6%)	6 (5,2%)
Dermatite ou irritation sur le site d'application	1 (0,9%)	9 (7,8%)

Tableau XIX : Incidence des effets secondaires survenant chez plus de 5% des chats d'un des deux groupes étudiés (placébo ou mirtazapine) (d'après Poole et al. 2019)

Nous avons vu que la pharmacocinétique de la mirtazapine est modifiée lors de maladie hépatique ou rénale. En effet, celles-ci altèrent la clairance de la molécule et expose plus longtemps l'animal (AUC augmentée). La posologie conseillée demeure toutefois la même si une insuffisance hépatique ou rénale est diagnostiquée. Le RCP conseille de suivre les paramètres biochimiques hépatiques et rénaux au cours du traitement. En cas de diagnostic de diabète sucré, comme les effets de la mirtazapine sur le métabolisme glucidique sont inconnus, il est conseillé de surveiller la glycémie (Med'Vet 2021).

Le risque de surdosage à la mirtazapine nous semble réduit par rapport à un découpage des comprimés humains. Les symptômes associés sont les vocalisations et changement de comportement, vomissements, ataxie, agitation et tremblement surviennent généralement à une dose supérieure à 2,5mg/kg. Un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré (Med'Vet 2021).

iii) Limites et perspectives d'évolution chez le chat insuffisant rénal chronique

La mirtazapine sous forme de pommade transdermique, en comparaison de la voie orale, paraît extrêmement avantageuse pour l'espèce féline. L'application est moins stressante qu'un gavage oral de médicaments et la prise de poids qu'elle occasionne améliore la qualité de vie aux yeux des propriétaires ainsi que la survie du chat. La prise en charge thérapeutique précoce de l'IRC étant essentielle pour minimiser l'avancement des lésions, la mirtazapine représente un espoir réel de limiter l'impact de la perte de poids. L'existence d'une AMM vétérinaire pour les maladies chroniques du chat favorisera sûrement son développement, utilisation et prescription par les vétérinaires praticiens.

Toutefois, il convient de souligner que le risque de passage transdermique à l'utilisateur est bien présent et que l'innocuité sur plusieurs populations n'a pas encore été investiguée. Enfin, cette pommade transdermique possède le même désavantage que la forme orale de ne pas pouvoir garantir une dose finement adaptable au poids du patient. La dose de 0,1mL est indiquée quelle que soit le poids du chat. Les chats pesant moins de 2kg ou plus de 7kg sont les oubliés du produit. Ceci paraît d'autant plus problématique qu'un chat insuffisant rénal chronique en stade avancé est fréquemment cachectique et peut peser moins de 2kg. Une formulation permettant d'administrer précisément une dose de 0,5mg/kg serait plus pratique et élargirait le panel de chats pour lesquels la prescription d'une pommade transdermique est indiquée. Aucun traitement spécifique n'existe pour gérer les effets indésirables ou les surdosages, mais ceux-ci semblent rétrocéder d'eux-mêmes sans mettre en danger l'animal.

Pour finir, l'AMM étant récente, l'administration transdermique de mirtazapine possède peu de recul pour la profession. Des études de plus grande envergure et au plus long-terme permettront peut-être d'élargir les populations cibles et d'acquérir plus de données pharmacologiques.

Conclusion

Cette thèse s'est focalisée sur l'un des symptômes de l'insuffisance rénale chronique du chat, la baisse d'appétit. Sa gestion est essentielle mais se révèle ardue pour le vétérinaire praticien. Celui-ci y sera pourtant beaucoup confronté car les maladies rénales sont très fréquentes chez le chat âgé (Sparkes et al. 2016). Le vétérinaire praticien manque en effet de leviers médicamenteux à action orexigène qui sont à la fois adaptés à l'espèce féline et utilisables lors d'insuffisance rénale chronique sans trop de dangers. Face à cet enjeu, nous avons tout d'abord développé la physiologie de l'appétit du chat et mis en évidence la complexité des nombreux mécanismes régulateurs neuroendocriniens. Puis nous avons montré comment l'insuffisance rénale chronique perturbe ces mécanismes et aboutit à une baisse d'appétit puis une perte de poids. Bien qu'elle soit de mauvais pronostic et qu'elle altère la qualité de vie du patient aux yeux des propriétaires (Reynolds et al. 2010), nous avons vu que l'anorexie est difficile à prendre en charge. C'est pourquoi nous nous sommes enfin intéressés à l'effet orexigène de la mirtazapine dans l'espèce féline.

Cette molécule possède une AMM vétérinaire récente pour les maladies chroniques félines mais a davantage été étudiée chez l'Homme où elle est utilisée comme antidépresseur. Il ressort de notre étude qu'elle est efficace et bien tolérée par le chat. Grâce à son action orexigène, antinauséuse et analgésique, elle a l'avantage d'agir sur plusieurs symptômes de l'insuffisance rénale chronique. La voie transdermique est davantage appropriée, pharmacologiquement, que la voie orale lors d'insuffisance rénale chronique. La formulation en pommade à appliquer sur le pavillon de l'oreille est donc particulièrement intéressante chez cette espèce et pour cette affection, et nous parait relever les défis imposés par la sensibilité et les idiosyncrasies de l'espèce étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

AGNEW, Wendy et KORMAN, Rachel, 2014. Pharmacological appetite stimulation: rational choices in the inappetent cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 16, no 9, pp. 749-756. DOI 10.1177/1098612X14545273.

ALAM, Abdulkader, VORONOVICH, Zoya et CARLEY, Joseph A., 2013. A Review of Therapeutic Uses of Mirtazapine in Psychiatric and Medical Conditions. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. Vol. 15, no 5, p. PCC.13r01525. DOI 10.4088/PCC.13r01525.

AMAT, Marta, CAMPS, Tomàs et MANTECA, Xavier, 2016. Stress in owned cats: behavioural changes and welfare implications. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 18, no 8, pp. 577-586. DOI 10.1177/1098612X15590867.

AMATO, Concetta et MALLEM, Yassine, 2016. Pathogénie de l'anorexie et ses conséquences : zoom sur les maladies chroniques chez le chat - Le Point Vétérinaire n° 370 du 01/11/2016. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 1 novembre 2016. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-rural/n-370/pathogenie-de-l-anorexie-et-ses-consequences-zoom-sur-les-maladies-chroniques-chez-le-chat.html> [consulté le 8 juillet 2023].

AMBROSIO, Marcella B. et al., 2020. Non-Renal Lesions of Uraemia in Domestic Cats. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 180, pp. 105-114. DOI 10.1016/j.jcpa.2020.09.004.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2023. Mirtazapine Monograph for Professionals. *Drugs.com* [en ligne]. 2023. Disponible à l'adresse : <https://www.drugs.com/monograph/mirtazapine.html> [consulté le 10 août 2023].

ANAND, B. K., DUA, S. et SHOENBERG, Kate, 1955. Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. *The Journal of Physiology*. Vol. 127, no 1, pp. 143-152.

ANTTILA, Sami A. K. et LEINONEN, Esa V. J., 2001. A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews*. Vol. 7, no 3, pp. 249-264. DOI 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x.

ARMITAGE-CHAN, Elizabeth A., O'TOOLE, Therese et CHAN, Daniel L., 2006. Management of prolonged food deprivation, hypothermia, and refeeding syndrome in a cat. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 16, no s1, pp. S34-S41. DOI 10.1111/j.1476-4431.2006.00132.x.

BAEZ, Jennifer L. et al., 2007. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 9, no 5, pp. 411-417. DOI 10.1016/j.jfms.2007.02.005.

BALDUREAUX, Clément, 2021. *Place de la biopsie rénale dans la prise en charge des néphropathies du chien et du chat en 2021*. . Thèse de doctorat vétérinaire . Lyon : Université Claude Bernard.

- BALDWIN, B. A., 1985. Neural and hormonal mechanisms regulating food intake. *Proceedings of the Nutrition Society*. Vol. 44, no 2, pp. 303-311. DOI 10.1079/PNS19850050.
- BALLANTYNE, Garth H., 2006. Peptide YY(1-36) and Peptide YY(3-36): Part I. Distribution, Release and Actions. *Obesity Surgery*. Vol. 16, no 5, pp. 651-658. DOI 10.1381/096089206776944959.
- BARBER, Penney, 2003. Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. *In Practice*. Vol. 25, no 6, pp. 306-313. DOI 10.1136/inpract.25.6.306.
- BARONE, Robert, 1997. *Anatomie comparée des mammifères domestiques - Tome 3 - Splanchnologie 1 : appareil digestif et appareil respiratoire*. Vigot Maloine. ISBN 978-2-7114-9046-2.
- BARTGES, Joseph W., 2012. Chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 42, no 4, pp. 669-692, vi. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.04.008.
- BATCHELOR, Daniel J. et GERMAN, Alexander J., 2019. Anorexia and hyporexia. In : *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, pp. 49-51. BSAVA Library. ISBN 978-1-910443-36-1. DOI 10.22233/9781910443361-3e.8.
- BATTERHAM, Rachel L. et al., 2007. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. Vol. 450, no 7166, pp. 106-109. DOI 10.1038/nature06212.
- BEAVER, Bonnie, 2003. *Feline Behavior: A Guide for Veterinarians, 2nd Edition*. Saunders.
- BECQUES, Aurélie et al., 2010. Effects of Pre- and Postnatal Olfactogustatory Experience on Early Preferences at Birth and Dietary Selection at Weaning in Kittens. *Chemical Senses*. Vol. 35, no 1, pp. 41-45. DOI 10.1093/chemse/bjp080.
- BENSON, Kellyi K et al., 2017. Drug exposure and clinical effect of transdermal mirtazapine in healthy young cats: a pilot study. *Journal of feline medicine and surgery*. Vol. 19, no 10, pp. 998-1006. DOI 10.1177/1098612X16667168.
- BIBEN, Maxeen, 1979. Predation and predatory play behaviour of domestic cats. *Animal Behaviour*. Vol. 27, pp. 81-94. DOI 10.1016/0003-3472(79)90129-5.
- BIJSMANS, E. S. et al., 2016. Psychometric Validation of a General Health Quality of Life Tool for Cats Used to Compare Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 30, no 1, pp. 183-191. DOI 10.1111/jvim.13656.
- BLUNDELL, J. E., 1988. Brain mechanisms in the control of food intake—30 years on. *Nutrition Bulletin*. Vol. 13, no 1, pp. 29-38. DOI 10.1111/j.1467-3010.1988.tb00266.x.
- BORNER, Tito et al., 2020. GDF15 Induces Anorexia through Nausea and Emesis. *Cell Metabolism*. Vol. 31, no 2, pp. 351-362.e5. DOI 10.1016/j.cmet.2019.12.004.

BOURGEOIS, Hermann et al., 2006. Dietary behavior of dogs and cats. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. Vol. 159, no 4, pp. 301-308. DOI 10.4267/2042/47848.

BOYD, L.m. et al., 2008. Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000–2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 22, no 5, pp. 1111-1117. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x.

BRADSHAW, J. W. S. et al., 2000. Differences in food preferences between individuals and populations of domestic cats *Felis silvestris catus*. *Applied Animal Behaviour Science*. Vol. 68, no 3, pp. 257-268. DOI 10.1016/S0168-1591(00)00102-7.

BRADSHAW, John W. S., 1986. Mere exposure reduces cats' neophobia to unfamiliar food. *Animal Behaviour*. Vol. 34, no 2, pp. 613-614. DOI 10.1016/S0003-3472(86)80135-X.

BRADSHAW, John W.S. et al., 1996. Food selection by the domestic cat, an obligate carnivore. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*. Vol. 114, no 3, pp. 205-209. DOI 10.1016/0300-9629(95)02133-7.

BROWN, C. A. et al., 2016. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology*. Vol. 53, no 2, pp. 309-326. DOI 10.1177/0300985815622975.

BRUYETTE, D., 2015. Approach to the Patient with Polyuria and Polydipsia. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings* [en ligne]. 2015. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7259430&pid=14365> [consulté le 26 juillet 2023].

BUHLES, William et al., 2018. Single and multiple dose pharmacokinetics of a novel mirtazapine transdermal ointment in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 41, no 5, pp. 644-651. DOI 10.1111/jvp.12691.

BUTTOUD, Sylvain, 2002. *Les affections des glandes salivaires chez les carnivores domestiques* [en ligne]. Disponible à l'adresse : https://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2002lyon017.pdf [consulté le 3 juin 2023].

CANEY, Sarah, 2016. Management and treatment of chronic kidney disease in cats. *In Practice*. Vol. 38, no S3, pp. 10-13. DOI 10.1136/inp.i4901.

CANNON, Martha, 2016. Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. *In Practice*. Vol. 38, no S3, pp. 2-9. DOI 10.1136/inp.i4914.

CARO, T. M., 1980. The effects of experience on the predatory patterns of cats. *Behavioral and Neural Biology*. Vol. 29, no 1, pp. 1-28. DOI 10.1016/S0163-1047(80)92442-5.

CASE, Linda P. et al., 2011. Chapter 34 - Dental Health and Diet. In : CASE, Linda P. et al. (éd.), *Canine and Feline Nutrition (Third Edition)*, pp. 437-453. Saint Louis : Mosby. ISBN 978-0-323-06619-8. DOI 10.1016/B978-0-323-06619-8.10034-9.

CENDRIER, Anouch, 2016. *Les ménages français et leurs animaux de compagnie : une analyse à partir de l'enquête Budget de Famille 2011* [en ligne]. other . Disponible à l'adresse : <https://oatao.univ-toulouse.fr/17364/> [consulté le 6 juin 2023].

CHAN, Daniel L., 2009. The Inappetent Hospitalised Cat: clinical approach to maximising nutritional support. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 11, no 11, pp. 925-933. DOI 10.1016/j.jfms.2009.09.013.

CHEN, Hilla et al., 2020. Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 34, no 4, pp. 1496-1506. DOI 10.1111/jvim.15808.

CHEW, Dennis J., DIBARTOLA, Stephen P. et SCHENCK, Patricia A., 2011. Approach to Polyuria and Polydipsia. In : *Canine and Feline Nephrology and Urology*, pp. 465-486. Elsevier. ISBN 978-0-7216-8178-8. DOI 10.1016/B978-0-7216-8178-8.10015-6.

CORBEE, Ronald Jan, 2020. Vitamin D in Health and Disease in Dogs and Cats. *Advances in Small Animal Care*. Vol. 1, pp. 265-277. DOI 10.1016/j.yasa.2020.07.017.

CORNEJO, María Paula et al., 2020. Growth hormone secretagogue receptor in dopamine neurons controls appetitive and consummatory behaviors towards high-fat diet in ad-libitum fed mice. *Psychoneuroendocrinology*. Vol. 119, p. 104718. DOI 10.1016/j.psyneuen.2020.104718.

COURT, Michael H., 2013. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. Vol. 43, no 5, p. 10.1016/j.cvsm.2013.05.002. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.05.002.

DA SILVA, Alberto Carvalho, FRIED, Rainer et DE ANGELIS, Rebecca Carlotta, 1952. The Domestic Cat as a Laboratory Animal for Experimental Nutrition Studies III. Niacin Requirements and Tryptophan Metabolism. *The Journal of Nutrition*. Vol. 46, no 3, pp. 399-409. DOI 10.1093/jn/46.3.399.

DEBRUYN, Katrien et al., 2012. Ultrasonography of the feline kidney: Technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 14, no 11, pp. 794-803. DOI 10.1177/1098612X12464461.

DIARD, Nathalie, 2004. *Le comportement alimentaire du chien et du chat : synthèse bibliographique et étude expérimentale de l'influence des phéromones sur l'ingère volontaire et le bien-être comportemental des animaux hospitalisés à l'ENVT* [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire . Toulouse : Université Paul Sabatier. Disponible à l'adresse : <https://oatao.univ-toulouse.fr/5921/> [consulté le 12 mai 2023].

DICKMAN, Christopher R. et NEWSOME, Thomas M., 2015. Individual hunting behaviour and prey specialisation in the house cat *Felis catus*: Implications for conservation and management. *Applied Animal Behaviour Science*. Vol. 173, pp. 76-87. DOI 10.1016/j.applanim.2014.09.021.

DRUCKER, Daniel J., 2018. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*. Vol. 27, no 4, pp. 740-756. DOI 10.1016/j.cmet.2018.03.001.

DYCE, K. M., SACK, W. O. et WENSING, C. J. G., 2010. *Textbook of veterinary anatomy*. 4th ed. St. Louis, Mo. : Saunders/Elsevier. ISBN 978-1-4160-6607-1.

E. MORLEY, John, S. LEVINE, Allen et E. ROWLAND, Neil, 1983. Stress induced eating. *Life Sciences*. Vol. 32, no 19, pp. 2169-2182. DOI 10.1016/0024-3205(83)90415-0.

ELLIOTT, Denise, 2012. *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. 1. John Wiley & Sons, Ltd.

FANG, Penghua et al., 2012. Galanin and its receptors: A novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides*. Vol. 36, no 2, pp. 331-339. DOI 10.1016/j.peptides.2012.05.016.

FASCETTI, Andrea J. et DELANEY, Sean J., 2012. Feeding the Healthy Dog and Cat. In : *Applied Veterinary Clinical Nutrition*, pp. 75-94. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-1-118-78566-9. DOI 10.1002/9781118785669.ch7.

FAUCHIER, Nicolas et PIONNEAU, Florence, 2013. *Memento de médecine canine et féline*. Med'com. ISBN 978-2-35403-107-7.

FAWCETT, Jan et BARKIN, Robert L., 1998. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 51, no 3, pp. 267-285. DOI 10.1016/S0165-0327(98)00224-9.

FEDIAF, 2021. Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs. *FEDIAF* [en ligne]. 2021. Disponible à l'adresse : <https://europeanpetfood.org/wp-content/uploads/2022/03/Updated-Nutritional-Guidelines.pdf> [consulté le 23 juin 2023].

FERGUSON, Leah E. et al., 2016. Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006-2011). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 18, no 11, pp. 868-874. DOI 10.1177/1098612X15599026.

FIELDER, Susan, 2022. Hematology Reference Ranges. *MSD Manual Veterinary manual* [en ligne]. 2022. Disponible à l'adresse : <https://www.msddvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/hematology-reference-ranges> [consulté le 26 juillet 2023].

FITZPATRICK, Rikki L. et al., 2018. In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, no 6, pp. 1951-1957. DOI 10.1111/jvim.15237.

FONTAINE, Edith, 2001. *Diététique palliative de l'insuffisance rénale chronique chez les carnivores domestiques (étude bibliographique)* [en ligne]. other . Disponible à l'adresse : <https://oatao.univ-toulouse.fr/182/> [consulté le 12 mai 2023].

- FREDLEY, Victry, KREISLER, Rachael et MILLER, Kirk, 2020. Subhypnotic dose of intravenous propofol stimulates appetite in cats with stress-induced anorexia. *The Veterinary Record*. Vol. 187, no 8, p. e58. DOI 10.1136/vr.105740.
- FREEMAN, Lisa M. et al., 2013. Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 243, no 11, pp. 1549-1558. DOI 10.2460/javma.243.11.1549.
- FREEMAN, L.M. et al., 2016. Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 30, no 5, pp. 1661-1666. DOI 10.1111/jvim.14561.
- FULTON, Stephanie et al., 2006. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*. Vol. 51, no 6, pp. 811-822. DOI 10.1016/j.neuron.2006.09.006.
- GAGNON, Anne-Claire, 2012. *Comportement du chat: biologie et clinique*. Les Editions du Point Vétérinaire. ISBN 978-2-86326-261-0.
- GAJANAYAKE, Isuru, 2014. Management of the anorexic cat. *In Practice*. Vol. 36, no 4, pp. 163-171. DOI 10.1136/inp.g2378.
- GARNODIER, Juliette, 2020. *Accompagnement personnalisé du propriétaire de chat atteint de maladie chronique : des mots sur les maux*. . Thèse de doctorat vétérinaire . Lyon: Université Claude Bernard.
- GAROT, Charlotte, 2019. *Nouvelles tendances nutritionnelles chez le chat: élaboration d'un guide sur les différents types de rations*. . Thèse de doctorat vétérinaire . Lyon : Université Claude Bernard.
- GEDDES, R. F., ELLIOTT, J. et SYME, H. M., 2015. Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Survival Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 29, no 6, pp. 1494-1501. DOI 10.1111/jvim.13625.
- GEDDES, Rebecca F. et al., 2013. The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 23, no 2, pp. 122-133. DOI 10.1111/vec.12032.
- Ghrelin: Update 2003, 2003 *Nutrition Reviews*. Vol. 61, no 3, pp. 101-104. DOI 10.1301/nr.2003.marr.101-104.
- GILLMAN, P Ken, 2006. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. Vol. 21, no 2, pp. 117-125. DOI 10.1002/hup.750.
- GIORGI, Mario et OWEN, Helen, 2012. Mirtazapine in Veterinary Medicine a Pharmacological Rationale for its Application in Chronic Pain. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*. Vol. 7, no 1, pp. 42-47. DOI 10.3844/ajavsp.2012.42.47.

GOLDSTEIN, R. E. et al., 1998. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 213, no 6, pp. 826-828.

GREEN, Alice S. et al., 2008. Cats Are Able to Adapt Protein Oxidation to Protein Intake Provided Their Requirement for Dietary Protein Is Met 12. *The Journal of Nutrition*. Vol. 138, no 6, pp. 1053-1060. DOI 10.1093/jn/138.6.1053.

GUERRA, Juliana M. et al., 2014. Hypervitaminosis A-induced hepatic fibrosis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 16, no 3, pp. 243-248. DOI 10.1177/1098612X13516121.

HALL, Jean A., JEWELL, Dennis E. et EPHRAIM, Eden, 2022. Feeding cats with chronic kidney disease food supplemented with betaine and prebiotics increases total body mass and reduces uremic toxins. *PLoS ONE*. Vol. 17, no 5, p. e0268624. DOI 10.1371/journal.pone.0268624.

HALLDÉN, Gunnel et al., 1986. Characterization of cat insulin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Vol. 247, no 1, pp. 20-27. DOI 10.1016/0003-9861(86)90528-X.

HARRIS, Ruth B. S., 1990. Role of set-point theory in regulation of body weight. *The FASEB Journal*. Vol. 4, no 15, pp. 3310-3318. DOI 10.1096/fasebj.4.15.2253845.

HAVEL, P. J., 2001. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. Vol. 226, no 11, pp. 963-977. DOI 10.1177/153537020122601102.

HAYES, K. C. et TRAUTWEIN, Elke A., 1989. Taurine Deficiency Syndrome in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 19, no 3, pp. 403-413. DOI 10.1016/S0195-5616(89)50052-4.

HEALEY, Katharine AE et al., 2007. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 9, no 5, pp. 373-381. DOI 10.1016/j.jfms.2007.03.003.

HEPPER, P.G. et al., 2012. Prenatal and Early Sucking Influences on Dietary Preference in Newborn, Weaning, and Young Adult Cats. *Chemical Senses*. Vol. 37, no 8, pp. 755-766. DOI 10.1093/chemse/bjs062.

HICKMAN, M. A. et al., 2008. Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 31, no 3, pp. 220-229. DOI 10.1111/j.1365-2885.2008.00952.x.

HILL, K. E. et al., 2015. Regional variations in percutaneous absorption of methimazole: an in vitro study on cat skin. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 38, no 6, pp. 616-618. DOI 10.1111/jvp.12220.

HORNBY, Pamela J., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. *The American Journal of Medicine*. Vol. 111, no 8, pp. 106-112. DOI 10.1016/S0002-9343(01)00849-X.

HOUPT, Katherine A., 1991. Feeding and Drinking Behavior Problems. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 21, no 2, pp. 281-298. DOI 10.1016/S0195-5616(91)50033-4.

HOW, K. L., HAZEWINDEL, H. A. W. et MOL, J. A., 1994. Dietary Vitamin D Dependence of Cat and Dog Due to Inadequate Cutaneous Synthesis of Vitamin D. *General and Comparative Endocrinology*. Vol. 96, no 1, pp. 12-18. DOI 10.1006/gcen.1994.1154.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023a. IRIS Staging of CKD. [en ligne]. 2023. Disponible à l'adresse : http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf [consulté le 31 juillet 2023].

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2023b. IRIS cat treatment recommendations. [en ligne]. 2023. Disponible à l'adresse : http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_CAT_Treatment_Recommendations_2023.pdf [consulté le 31 juillet 2023].

IWAKIRI, Ryuichi, SAKEMI, Takanobu et FUJIMOTO, Kazuma, 1999. Dimethylsulfoxide for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Crohn's Disease. *Gastroenterology*. Vol. 117, no 4, pp. 1031-1032. DOI 10.1016/S0016-5085(99)70377-X.

JANKOWSKA-KULAWY, Agnieszka et al., 2010. Acetyl-CoA and acetylcholine metabolism in nerve terminal compartment of thiamine deficient rat brain. *Journal of Neurochemistry*. Vol. 115, no 2, pp. 333-342. DOI 10.1111/j.1471-4159.2010.06919.x.

JOHNSON, Lily N. et FREEMAN, Lisa M., 2017. Recognizing, describing, and managing reduced food intake in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 251, no 11, pp. 1260-1266. DOI 10.2460/javma.251.11.1260.

JUMELET, Estelle et LÉGER, Caroline, 2011. Conduite diagnostique face à une suspicion de gingivostomatite chronique féline - Le Point Vétérinaire n° 315. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 2011. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-315/conduite-diagnostique-face-a-une-suspicion-de-gingivostomatite-chronique-feline.html> [consulté le 11 juillet 2023].

KALANTAR-ZADEH, Kamyar et al., 2004. POOR NUTRITIONAL STATUS AND INFLAMMATION: Metabolic Acidosis and Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Chronic Renal Failure. *Seminars in Dialysis*. Vol. 17, no 6, pp. 455-465. DOI 10.1111/j.0894-0959.2004.17606.x.

KAST, R.e. et FOLEY, K.f., 2007. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good antinausea effects. *European Journal of Cancer Care*. Vol. 16, no 4, pp. 351-354. DOI 10.1111/j.1365-2354.2006.00760.x.

- KILIC, Fatma S. et al., 2011. The acute effects of mirtazapine on pain related behavior in healthy animals. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. Vol. 16, no 3, pp. 217-223.
- KIM, Sung-Wan et al., 2008. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. Vol. 62, no 1, pp. 75-83. DOI 10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x.
- KING, Jonathan N. et al., 2007. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 21, no 5, pp. 906-916.
- KNOWLES, J. O. et al., 1991. Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Veterinary Microbiology*. Vol. 27, no 3, pp. 205-219. DOI 10.1016/0378-1135(91)90148-9.
- KOGIKA, Marcia M. et al., 2006. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 35, no 4, pp. 441-445. DOI 10.1111/j.1939-165X.2006.tb00161.x.
- KONGTASAI, Thirawut et al., 2022. Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 36, no 2, pp. 379-396. DOI 10.1111/jvim.16377.
- KU, Elaine et al., 2018. Longitudinal Weight Change During CKD Progression and Its Association With Subsequent Mortality. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 71, no 5, pp. 657-665. DOI 10.1053/j.ajkd.2017.09.015.
- LAFLAMME, D., 1997. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline practice*. Vol. 25, no 5/6, pp. 13-18.
- LANGSTON, Cathy, 2017. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 47, no 2, pp. 471-490. DOI 10.1016/j.cvsm.2016.09.011.
- LAVOISIER, Pauline et DUNAND, Marie, 2021. Sondes de réalimentation chez le chien et le chat : Quand ? Comment ? Pourquoi ? *Vet'side* [en ligne]. 31 mai 2021. Disponible à l'adresse : <https://vet-side.com/sondes-realimentation-chien-chat-nutrition-oesophagostomie/> [consulté le 5 août 2023].
- LEFEBVRE, Sébastien, 2019. *Nutrition vétérinaire du chien et du chat, seconde édition*.
- LENNIE, Terry A, 1998. Relationship of body energy status to inflammation-induced anorexia and weight loss. *Physiology & Behavior*. Vol. 64, no 4, pp. 475-481. DOI 10.1016/S0031-9384(98)00103-6.
- LENNIE, Terry A, WORTMAN, Mathew D et SEELEY, Randy J, 2001. Activity of body energy regulatory pathways in inflammation-induced anorexia. *Physiology & Behavior*. Vol. 73, no 4, pp. 517-523. DOI 10.1016/S0031-9384(01)00480-2.
- LIU, Xiao Hui et al., 2001. Orexin A Preferentially Excites Glucose-Sensitive Neurons in the Lateral Hypothalamus of the Rat In Vitro. *Diabetes*. Vol. 50, no 11, pp. 2431-2437. DOI 10.2337/diabetes.50.11.2431.

- LOEW, F M et al., 1970. Naturally-occurring and experimental thiamin deficiency in cats receiving commercial cat food. *The Canadian Veterinary Journal*. Vol. 11, no 6, pp. 109-113.
- LONSDALE, Tom, 2005. Manuel pratique de l'alimentation crue. [en ligne]. 2005. Disponible à l'adresse : <https://barf-asso.fr/guide-lonsdale/> [consulté le 6 juin 2023].
- LUND, Elizabeth et al., 1999. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 214, pp. 1336-41.
- LUQUET, Serge, 2008. Régulation de la prise alimentaire. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Vol. 22, no 2, pp. 52-58. DOI 10.1016/j.nupar.2008.04.011.
- MA, Terry King-Wing et al., 2017. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. *Nephrology*. Vol. 22, no 4, pp. 316-321. DOI 10.1111/nep.12762.
- MARTIN, Paul, 1986. An Experimental Study of Weaning in the Domestic Cat. *Behaviour*. Vol. 99, no 3-4, pp. 221-249. DOI 10.1163/156853986X00568.
- MASON, Sarah et PITTAWAY, Charlie, 2022. Feline lymphoma: diagnosis, staging and clinical presentations. *In Practice*. Vol. 44, no 1, pp. 4-20. DOI 10.1002/inpr.163.
- MAUREY-GUENEC, Christelle et al., 2008. Dossier: les maladies rénales chroniques chez le chien et le chat. *Le nouveau praticien vétérinaire*. No 36, pp. 21-53.
- MAY, Kimberly, 1987. Association between Anosmia and Anorexia in Cats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 510, no 1, pp. 480-482. DOI 10.1111/j.1749-6632.1987.tb43597.x.
- MCMILLAN, Franklin D., 2013. Stress-induced and emotional eating in animals: A review of the experimental evidence and implications for companion animal obesity. *Journal of Veterinary Behavior*. Vol. 8, no 5, pp. 376-385. DOI 10.1016/j.jveb.2012.11.001.
- MEALEY, Katrina, 2008. Nephrolithiasis in Cats with Chronic Kidney Disease. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*. Vol. 21, no 5, pp. 5-6. DOI 10.1016/j.asams.2008.04.006.
- MED'VET, 2021. Résumé des caractéristiques du produit - MIRATAZ® 20 mg/g Pommade transdermique pour chats. *Med'Vet* [en ligne]. 2 avril 2021. Disponible à l'adresse : https://www.med-vet.fr/medicament-mirataz-20-mg-g-pommade-transdermique-chats-p7117#onglet_mise_en_garde [consulté le 29 août 2023].
- MICHEL, KE, 2001. Management of Anorexia in the Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 3, no 1, pp. 3-8. DOI 10.1053/jfms.2001.0108.
- MORGAN, S. et al., 2009. Urban cat (*Felis catus*) movement and predation activity associated with a wetland reserve in New Zealand. *Wildlife Research - WILDLIFE RES*. Vol. 36. DOI 10.1071/WR09023.

MORLEY, John E., 1980. The neuroendocrine control of appetite: The role of the endogenous opiates, cholecystokinin, TRH, gamma-amino-butyric-acid and the diazepam receptor. *Life Sciences*. Vol. 27, no 5, pp. 355-368. DOI 10.1016/0024-3205(80)90183-6.

MORRIS, James G., 1999. Ineffective Vitamin D Synthesis in Cats Is Reversed by an Inhibitor of 7-Dehydrocholesterol- Δ 7-Reductase. *The Journal of Nutrition*. Vol. 129, no 4, pp. 903-908. DOI 10.1093/jn/129.4.903.

MORRIS, James G. et ROGERS, Quinton R., 1982. Metabolic basis for some of the nutritional peculiarities of the cat. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 23, no 9, pp. 599-613. DOI 10.1111/j.1748-5827.1982.tb02520.x.

NILSSON, Anna et al., 2017. Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain, Behavior, and Immunity*. Vol. 61, pp. 236-243. DOI 10.1016/j.bbi.2016.12.007.

Nutrient Requirements of Dogs and Cats, 2006. Washington, D.C. : National Academies Press. ISBN 978-0-309-08628-8.

PALMEIRA, Isabel et al., 2022. Dental Pain in Cats: A Prospective 6-Month Study. *Journal of Veterinary Dentistry*. Vol. 39, no 4, pp. 369-375. DOI 10.1177/08987564221103142.

PEKEL, Ahmet Yavuz, MÜLAZIMOĞLU, Serkan Barış et ACAR, Nüket, 2020. Taste preferences and diet palatability in cats. *Journal of Applied Animal Research*. Vol. 48, no 1, pp. 281-292. DOI 10.1080/09712119.2020.1786391.

PHILIPPE, C. et al., 1996. Immunochemical study of galanin in the cat digestive tract and autonomic ganglia. *Peptides*. Vol. 17, no 8, pp. 1331-1335. DOI 10.1016/S0196-9781(96)00239-2.

PHILIPPON, Anne, 2005. *Les syndromes paranéoplasiques chez le chien et le chat, étude bibliographique* [en ligne]. Disponible à l'adresse : https://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/th_pdf/2005lyon068.pdf [consulté le 15 juillet 2023].

PIBOT, Pascale, HORWITZ, Debra et SOULARD, Yannick, 2008. Comportement alimentaire du chat. In : *Encyclopédie de la Nutrition Clinique Féline*, pp. 441-465. Aniwa. ISBN 978-2-7476-0083-5.

PLANTINGA, E. A. et al., 2005. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Veterinary Record*. Vol. 157, no 7, pp. 185-187. DOI 10.1136/vr.157.7.185.

PLANTINGA, Esther A., BOSCH, Guido et HENDRIKS, Wouter H., 2011. Estimation of the dietary nutrient profile of free-roaming feral cats: possible implications for nutrition of domestic cats. *The British Journal of Nutrition*. Vol. 106 Suppl 1, pp. S35-48. DOI 10.1017/S0007114511002285.

POLZIN, David J., 2011. Chronic kidney disease in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 41, no 1, pp. 15-30. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.09.004.

POLZIN, David J., 2013a. Polyuria and Polydipsia. In : *Canine and Feline Gastroenterology*, pp. 151-156. Elsevier. ISBN 978-1-4160-3661-6. DOI 10.1016/B978-1-4160-3661-6.00020-1.

POLZIN, David J., 2013b. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 23, no 2, pp. 205-215. DOI 10.1111/vec.12034.

POOLE, Melinda et al., 2019. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats with unintended weight loss. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 42, no 2, pp. 179-188. DOI 10.1111/jvp.12738.

PRANTIL, Lori R., HEINZE, Cailin R. et FREEMAN, Lisa M., 2018. Comparison of carbohydrate content between grain-containing and grain-free dry cat diets and between reported and calculated carbohydrate values. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 20, no 4, pp. 349-355. DOI 10.1177/1098612X17710842.

PROUX, Marie-Amélie, 2022. *Étude du comportement boulimique du chat domestique*. . Thèse de doctorat vétérinaire . Nantes : Faculté de médecine.

PUGLIESE, A, GRUPPILLO, A et DI PIETRO, Simona, 2005. Clinical Nutrition in Gerontology: Chronic Renal Disorders of the Dog and Cat. *Veterinary research communications*. Vol. 29 Suppl 2, pp. 57-63. DOI 10.1007/s11259-005-0012-6.

QUIMBY, J. M., GUSTAFSON, D. L. et LUNN, K. F., 2011. The pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 25, no 5, pp. 985-989. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00780.x.

QUIMBY, J. M. et LUNN, K. F., 2013. Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. Vol. 197, no 3, pp. 651-655. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.05.048.

QUIMBY, Jessica et al., 2010. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. Vol. 34, pp. 388-96. DOI 10.1111/j.1365-2885.2010.01244.x.

QUIMBY, Jessica M., 2015. Feline chronic kidney disease: Understanding pathophysiology is the key to development of new treatments. *The Veterinary Journal*. Vol. 203, no 3, pp. 265-266. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.12.019.

QUIMBY, Jessica M., 2018. *Mirtazapine* [en ligne]. Plumb's Therapeutics Brief. Disponible à l'adresse : https://files.brief.vet/2018-04/PTB_Mirtazapine.pdf [consulté le 28 août 2023].

QUIMBY, Jessica M, 2019. Mirtazapine in Cats: Dosage, Side Effects, and Efficacy. *Today's Veterinary Practice* [en ligne]. 26 février 2019. Disponible à l'adresse : <https://todaysveterinarypractice.com/pharmacology/mirtazapine-addressing-appetite-in-cats/> [consulté le 25 août 2023].

QUIMBY, Jessica M., 2019. Mirtazapine: Addressing Appetite in Cats. *Today's veterinary practice* [en ligne]. mars 2019. Disponible à l'adresse : https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2022/03/TVP-2019-0304_Mirtazapine.pdf [consulté le 28 août 2023].

QUIMBY, Jessica M. et al., 2020. Assessment of compounded transdermal mirtazapine as an appetite stimulant in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 22, no 4, pp. 376-383. DOI 10.1177/1098612X19851303.

RAIHANI, Gina et al., 2009. Olfactory guidance of nipple attachment and suckling in kittens of the domestic cat: Inborn and learned responses. *Developmental Psychobiology*. Vol. 51, no 8, pp. 662-671. DOI 10.1002/dev.20401.

REYNOLDS, C. A. et al., 2010. Perceptions of quality of life and priorities of owners of cats with heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 24, no 6, pp. 1421-1426. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0583.x.

RIVERS, J. P. W., 1982. Essential fatty acids in cats. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 23, no 9, pp. 563-576. DOI 10.1111/j.1748-5827.1982.tb02517.x.

ROLIM, Veronica Machado et al., 2017. Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 19, no 4, pp. 403-409. DOI 10.1177/1098612X16628578.

ROMINE, Jessica, 2022. An endocrinology approach to polyuria/polydipsia. .

ROSENTHAL, Melisa G. et LABATO, Mary A., 2018. Chronic Kidney Disease. In : *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*, pp. 653-658. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-1-119-02899-4. DOI 10.1002/9781119028994.ch102.

SAN, Luis et ARRANZ, Belen, 2006. Mirtazapine: only for depression? *Acta Neuropsychiatrica*. Vol. 18, no 3-4, pp. 130-143. DOI 10.1111/j.1601-5215.2006.00143.x.

SANDERSON, Sherry Lynn, 2021. Pros and Cons of Commercial Pet Foods (Including Grain/Grain Free) for Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 51, no 3, pp. 529-550. DOI 10.1016/j.cvsm.2021.01.009.

SANSONE, Randy A. et SANSONE, Lori A., 2003. Metoclopramide and unintended weight gain. *International Journal of Eating Disorders*. Vol. 34, no 2, pp. 265-268. DOI 10.1002/eat.10181.

SCHAFFER, Stephen W. et al., 2010. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*. Vol. 17, no 1, p. S2. DOI 10.1186/1423-0127-17-S1-S2.

- SCHREIBER, Shaul et al., 2002. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Research Bulletin*. Vol. 58, no 6, pp. 601-605. DOI 10.1016/S0361-9230(02)00825-0.
- SCHUBNEL, E. et ARPAILLANGE, C., 2008. Principaux troubles de comportement du chat confiné. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. Vol. 43, no 2, pp. 63-70. DOI 10.1016/j.anicom.2008.05.001.
- SKIBICKA, K. P. et al., 2009. PVN and PBN in prostaglandin induced fever and anorexia. *Appetite*. Vol. 52, no 3, p. 858. DOI 10.1016/j.appet.2009.04.180.
- SPARKES, Andrew H. et al., 2016. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 18, no 3, pp. 219-239. DOI 10.1177/1098612X16631234.
- SPENCER, Ashley et al., 2021. Appetite-stimulating effects of once-daily omeprazole in cats with chronic kidney disease: Double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 35, no 6, pp. 2705-2712. DOI 10.1111/jvim.16268.
- STAHL, Stephen M., 2021. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 5. Cambridge : Cambridge University Press. ISBN 978-1-108-83857-3.
- STEELE, Jennifer L., HENIK, Rosemary A. et STEPIEN, Rebecca L., 2002. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. Vol. 3, no 2, pp. 157-166.
- STELLA, Judi, CRONEY, Candace et BUFFINGTON, Tony, 2013. Effects of stressors on the behavior and physiology of domestic cats. *Applied animal behaviour science*. Vol. 143, no 2-4, pp. 157-163. DOI 10.1016/j.applanim.2012.10.014.
- STELLA, Judi L., LORD, Linda K. et BUFFINGTON, C. A. Tony, 2011. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 238, no 1, p. 10.2460/javma.238.1.67. DOI 10.2460/javma.238.1.67.
- STIMMEL, Glen L., DOPHEIDE, Julie A. et STAHL, Stephen M., 1997. Mirtazapine: An Antidepressant with Noradrenergic and Specific Serotonergic Effects. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. Vol. 17, no 1, pp. 10-21. DOI 10.1002/j.1875-9114.1997.tb03674.x.
- STURGESS, C. P. et al., 2001. A Gross and Microscopical Morphometric Evaluation of Feline Large Intestinal Anatomy. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 124, no 4, pp. 255-264. DOI 10.1053/jcpa.2000.0460.
- SYKES, Jane E. et al., 2021. 34 - Feline Herpesvirus Infections. In : SYKES, Jane E. (éd.), *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat (Fifth Edition)*, pp. 429-442. Philadelphia : W.B. Saunders. ISBN 978-0-323-50934-3. DOI 10.1016/B978-0-323-50934-3.00034-3.

SYME, Harriet M. et al., 2002. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 220, no 12, pp. 1799-1804. DOI 10.2460/javma.2002.220.1799.

TAKAHASHI, Kei et al., 2023. Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk from the liver enhances survival during food shortages. *Cell Reports*. Vol. 42, no 5, p. 112415. DOI 10.1016/j.celrep.2023.112415.

TANG, Hao-Di et al., 2022. A neural circuit for the suppression of feeding under persistent pain. *Nature Metabolism*. Vol. 4, no 12, pp. 1746-1755. DOI 10.1038/s42255-022-00688-5.

VADEN, Shelly L. et al., 2005. Renal Biopsy: A Retrospective Study of Methods and Complications in 283 Dogs and 65 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 19, no 6, pp. 794-801. DOI 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02767.x.

VIDAL, 2013. Mirtazapine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL [en ligne]. 2013. Disponible à l'adresse : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mirtazapine-18051.html> [consulté le 10 août 2023].

VIDAL, 2022. Les médicaments antidépresseurs. VIDAL [en ligne]. 2022. Disponible à l'adresse : <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html> [consulté le 10 août 2023].

WEBB, Craig B., 2001. FELINE GLOMERULAR DISEASES. *Feline Internal Medicine Secrets*. pp. 210-213. DOI 10.1016/B978-1-56053-461-7.50047-4.

WHITE, Joanna et HEIENE, Reidun, 2023. Pyelonephritis. *IRIS* [en ligne]. 2023. Disponible à l'adresse : <http://www.iris-kidney.com/education/pyelonephritis.html> [consulté le 1 août 2023].

WILLIAMS, Valentine S, 2020. *Technical Bulletin Dechra - Mirtazapine Pharmacokinetic Data and Daily Dosing* [en ligne]. Disponible à l'adresse : https://mirataz.com/wp-content/uploads/2019/09/Mirataz_TechnicalBulletin_CSU_Oral_Pharmacokinetic_Data.pdf [consulté le 27 août 2023].

WITZEL, Angela, 2016. Anorexia. In : *Complications in Small Animal Surgery*, pp. 79-83. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-1-119-42134-4. DOI 10.1002/9781119421344.ch13.

WOODS, Stephen C. et al., 1998. Signals That Regulate Food Intake and Energy Homeostasis. *Science*. Vol. 280, no 5368, pp. 1378-1383. DOI 10.1126/science.280.5368.1378.

WYRWICKA, W., 1993. Social effects on development of food preferences. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. Vol. 53, no 3, pp. 485-493.

ZAGHINI, G. et BIAGI, G., 2005. Nutritional Peculiarities and Diet Palatability in the Cat. *Veterinary Research Communications*. Vol. 29, no 2, pp. 39-44. DOI 10.1007/s11259-005-0009-1.

ZHANG, Qi et KRASHES, Michael J., 2023. Interfacing pain and hunger. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. Vol. 34, no 4, pp. 191-193. DOI 10.1016/j.tem.2023.02.004.

ZHANG, Xin et al., 2023. Galanin, a central appetite factor, affects appetite signals in the hypothalamus and promotes feeding in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii* Brandt). *Aquaculture*. Vol. 563, p. 739012. DOI 10.1016/j.aquaculture.2022.739012.

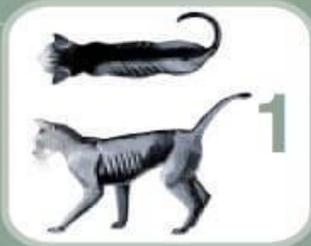
ZHOU, Qi et al., 2023. A comprehensive review and meta-analysis of neurological side effects related to second-generation antidepressants in individuals with major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*. Vol. 447, p. 114431. DOI 10.1016/j.bbr.2023.114431.

ZINSOU, C., 2015. Chapitre 15 Métabolisme des acides aminés. [en ligne]. 2015. Disponible à l'adresse : <https://www.studocu.com/row/document/faculte-des-sciences-semlalia-de-marrakech/electricite/chapitre-15-de-metabolisme-et-anabolisme-des-acides-amines/20845085> [consulté le 4 juin 2023].

ZORAN, Debra L., 2002. The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 221, no 11, pp. 1559-1567. DOI 10.2460/javma.2002.221.1559.

Annexes

Annexe 1 : Exemple de grille d'évaluation de la note d'état corporel du chat
(Source : purina.fr d'après (Laflamme 1997))

TROP MAIGRE	1	RACHITIQUE Côtes visibles sur les chats à poils courts ; pas de graisse palpable, creux abdominal important, vertèbres lombaires et ailes de l'ilium facilement palpables.	
	2	TRÈS MAIGRE Côtes facilement visibles sur les chats à poils courts, vertèbres lombaires bien marquées avec une masse musculaire minimale, creux abdominal prononcé, pas de graisse palpable.	
	3	MAIGRE Côtes facilement palpables avec une couche graisseuse minimale, vertèbres lombaires bien marquées, taille marquée sous les côtes, bourlet graisseux minimal sur le ventre.	
	4	MINCE Côtes palpables avec une couche graisseuse minimale, taille légèrement marquée sous les côtes, léger creux abdominal, couche graisseuse sous le ventre absente.	
IDÉAL	5	NORMAL Bien proportionné, taille visible sous les côtes, côtes palpables avec une légère couche graisseuse, bourlet graisseux minimal sur le ventre.	
TROP GROS	6	SURPOIDS Côtes palpables avec un léger excès de couche graisseuse, ceinture et couche graisseuse sur le ventre distinguable, creux abdominal absent.	
	7	GROS Côtes non facilement palpables avec une couche graisseuse modérée, taille peu visible, rondeur marquée autour du ventre, couche graisseuse abdominale modérée.	
	8	OBÈSE Côtes non palpables avec un excès de graisse, pas de ceinture au niveau de la taille, rondeur marquée autour du ventre avec une couche graisseuse importante, couche de graisse présente sur l'espace lombaire.	
	9	OBÈSE MASSIF Côtes non palpables sous une épaisse couche de graisse, couche de graisse importante au niveau des lombaires, distension de l'abdomen sans ceinture marquée au niveau de la taille, dépôt graisseux au niveau du ventre.	
<p>Le système d'évaluation de la condition corporelle Nestlé PURINA, ou Body Condition System (B.C.S.), a été développé au Nestlé Purina PetCare Center de St Louis et a été validé comme décrit dans les publications suivantes :</p> <p>Laflamme DP. Development and Validation of a Body Condition Score System for Cats: A Clinical Tool. Feline Practice 1997; 25:13-17</p>			

Annexe 2 : Tableau comparatif de différents aliments vétérinaires secs formulés pour chat insuffisant rénal chronique (Source : Courtade Laure)

Fabriquant		Hill's	Hill's	Royal Canin	Royal Canin	Tonivet Lab	Dechra	Virbac
Marque	Prescription diet	Prescription diet	k/d	Veterinary	Renal	Tonivet	Specific	Vet HPM
Aliment	k/d early stage	k/d	Early renal	Renal	IRC hypoallergénique	Kidney support	Kidney support	Kidney support
Analyses (%)								
	Humidité	4,5	7,5	5,5	5,5	6	6,8	5,5
	Protéines	33	28,3	28	23	30	23	30
	Matières grasses	21,7	21,5	14	17	20	22,5	21
	Fibres	1,9	0,94	5,1	4,6	3,2	4	4
	ENA	34	44,4*	47,4*	49,5*	35,6	45*	33
	Cendres	5,4	4,9	5,5	5,9	5,2	5,5	6,5
	Sodium	0,24	0,23	0,4	0,4	0,2	0,17	0,4
	Phosphore	0,48	0,46	0,5	0,3	0,44	0,39	0,45
	Calcium	0,78	0,7	0,7	0,6	0,75	0,68	0,9
	Potassium	0,75	0,72	0,7	0,9	NR	1,27	0,8
	Magnésium	0,007	0,06	NR	0,07	NR	0,07	NR
	Oméga 3	0,97	0,8	0,78	0,42	1	2	1,1
	Oméga 6	4,01	NR	3,38	3,26	3,1	4,85	3,5
	Ratio protido-calorique (g/Mcal)	78,2*	68,89	77	58,7*	75	55,3*	72,3*
	Energie métabolisable (kcal) par kg d'aliment brut	4220	4410	3636	3921	4000	4160	4150
	Taurine (mg/kg)	1984	0,24%	NR	NR	2000	2100	2460
	Niacine (mg/kg)	44	NR	NR	NR	53,4	NR	NR
	Indications thérapeutiques	Stade IRIS 1	Stades IRIS 2 à 4	Stade IRIS 1	Stades IRIS 2 à 4 + Réduction de la formation des calculs d'oxalate	IRC + Intolérances alimentaires	Tous stades IRIS	Tous stades IRIS

*calculé NR = non renseigné par le fabriquant

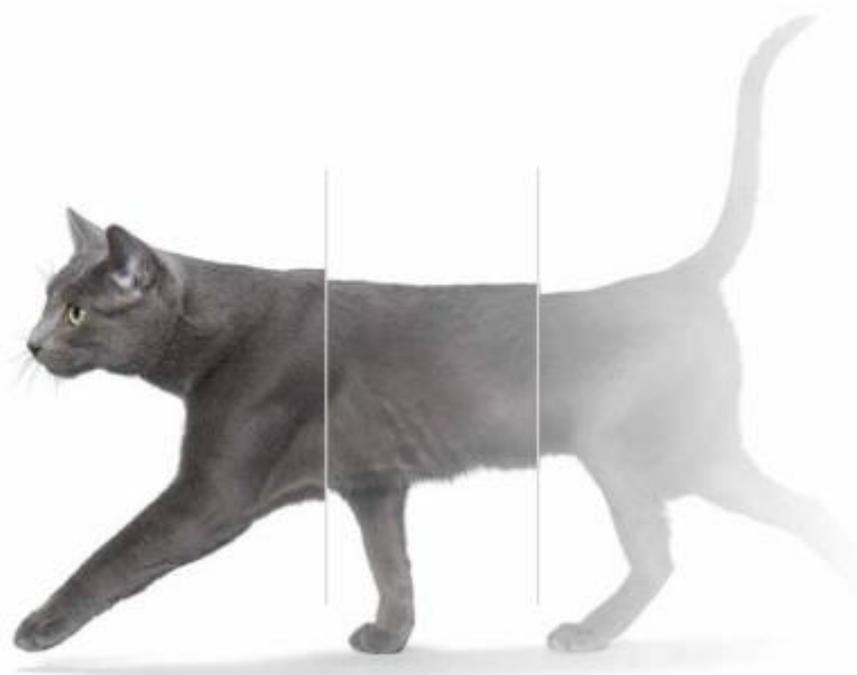
Annexe 3 : Tableau comparatif de différents aliments vétérinaires humides formulés pour chat insuffisant rénal chronique (Source : Courtade Laure)

Fabriquant		Hill's		Hill's		Royal Canin		Royal Canin		Dechra	
Marque	Prescription diet	Prescription diet	k/d	Prescription diet	Prescription diet	Veterinary	Veterinary	Veterinary	Veterinary	Specific	Specific
Aliment	k/d early stage	k/d	k/d	Early renal	Renal	Renal	Renal poisson / bœuf / poulet	Kidney support FKW / FKW-P			
Analyses (%)											
	Humidité	79	79	78	78	78	80 / 80 / 77	70,4 / 75,8			
	Protéines	7,1	6,2	8,5	8,5	7,5	6,6 / 6,7 / 7,8	9,9 / 8,7			
	Matières grasses	4,8	4,6	14	14	6,5	6 / 6,6 / 8	12,5 / 10,4			
	Fibres	0,52	0,53	1,1	1,1	0,9	1 / 0,5 / 0,5	1,3 / 0,3			
	ENA	7,38*	9,2	6,1	6,1	5,9*	5,3* / 5,1* / 5,4*	4,2 / 3,2			
	Cendres	1,2	1,1	1,3	1,3	1,2	1,1 / 1,1 / 1,3	1,7* / 1,6*			
	Sodium	0,06	0,06	0,09	0,09	0,09	0,08 / 0,08 / 0,11	0,06 / 0,12			
	Phosphore	0,11	0,09	0,15	0,15	0,1	0,09 / 0,075 / 0,09	0,15 / 0,12			
	Calcium	0,15	0,16	0,18	0,18	0,15	0,14 / 0,13 / 0,15	0,18 / 0,19			
	Potassium	0,21	0,19	0,16	0,16	0,2	0,18 / 0,19 / 0,22	0,42 / 0,38			
	Magnésium	0,01	0,01	NR	NR	0,015	0,016 / 0,016 / 0,017	0,015 / 0,014			
	Oméga 3	NR	0,19	0,155	0,155	NR	NR	0,95 / 0,8			
	Oméga 6	NR	1,16	1,25	1,25	1,15	1,54 / 2,35 / 2,25	2,85 / 2,4			
	Taurine	NR	0,11	NR	NR	NR	NR	0,12 / NR			
	Calories non protéiques	NR	78	NR	NR	NR	NR	NR			
	Energie métabolisable (kcal) par kg d'aliment brut	922	1200	978	1040	1040	NR	1580 / 1340			
Formes et saveurs	Emincés au poulet	Pâtée ou émincés 3 saveurs (bœuf, poulet, saumon)	Emincés au poulet et porc	Emincés au poulet et porc	Emincés au poulet, porc et saumon	Emincés au poisson ou au bœuf ou au poulet	Pâtée au porc et poisson (FKW) Emincés au poulet et porc (FKW-P)				
Indications thérapeutiques	Stade IRIS 1	Stades IRIS 2 à 4	Stade IRIS 1	Stade IRIS 1	Stades IRIS 2 à 4 + Réduction de la formation des calculs d'oxalate	Stades IRIS 2 à 4 + Réduction de la formation des calculs d'oxalate	Tous stades IRIS				

* calculé NR = non renseigné par le fabriquant



Votre chat affiche
une perte de poids involontaire ?
Il n'y a pas de temps à perdre !



Le premier et unique médicament vétérinaire à usage
transdermique en soutien au traitement de la perte de poids
chez les chats

Mirataz®

Prenez les choses en main avec Mirataz®

L'importance de traiter le manque d'appétit et la perte de poids résultant d'une maladie chronique chez le chat

Chez le chat, une perte de poids involontaire peut avoir de graves conséquences :

- ▶ Un faible indice de condition corporelle (ICC) est associé à des chances de survie réduites dans diverses maladies^{1,4}
- ▶ Une mauvaise alimentation prolongée peut même être plus néfaste pour le patient que le processus pathologique primaire⁵
- ▶ Chez le chat mélangé, une altération de la production de cytokines inflammatoires, de catécholamines, de cortisol, d'insuline et de glucagon peut provoquer un état hypermétabolique, caractérisé par un catabolisme protéique, une cachexie, une insulino-résistance, une lipolyse et une augmentation des dépenses énergétiques^{6,4}
- ▶ Les patients cachectiques peuvent évoluer vers un bilan azoté et énergétique négatif, subir une perte de masse maigre et risquer la dénutrition. La dénutrition peut résulter en anémie, hyperprotéinémie et diminution de la fonction immunitaire, de la cicatrisation des plaies et de la fonction des organes^{6,7, 8-10}
- ▶ Le manque d'appétit est une source de stress pour le propriétaire et est perçu comme un signe de piètre qualité de vie¹¹⁻¹³

Le maintien d'un bon appétit et d'une condition corporelle idéale chez le chat peut améliorer sa durée et sa qualité de vie, tout en garantissant la tranquillité d'esprit de son propriétaire.

Un manque d'appétit et une perte de poids doivent être traités sans délai

Il n'y a pas de temps à perdre lorsque les habitudes alimentaires d'un chat changent et qu'il se met à perdre du poids.

- ▶ Les chats peuvent rapidement succomber aux effets négatifs de l'anorexie et de la perte de poids¹⁴⁻¹⁶
- ▶ Une intervention thérapeutique précoce est essentielle en vue de minimiser l'impact de la perte de poids pour vous donner le temps de diagnostiquer la cause sous-jacente¹⁴⁻¹⁶
- ▶ Le propriétaire peut se montrer plus enclin à suivre les recommandations thérapeutiques (du changement d'aliment à l'administration orale de médicaments) si son chat mange¹⁷



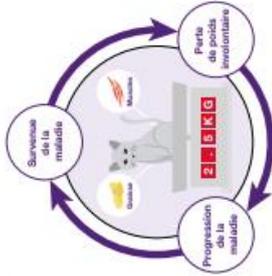
L'identification rapide d'une perte de poids et sa prise en charge à long terme peuvent contribuer à améliorer la santé globale du chat.

Quelles sont les causes de manque d'appétit et de perte de poids chez le chat ?

Les maladies sous-jacentes les plus courantes sont ^{15, 21-23}

- ▶ l'hyperthyroïdie
- ▶ l'insuffisance rénale chronique
- ▶ les maladies inflammatoires de l'intestin
- ▶ les néoplasies
- ▶ la pancréatite
- ▶ les affections hépatiques

Il est dès lors crucial d'identifier la perte de poids et d'en diagnostiquer la cause sous-jacente pour la réussite du traitement.



En résumé

- ▶ Le manque d'appétit et la perte de poids peuvent avoir des conséquences considérables sur la survie et la qualité de vie des chats.
- ▶ La prise en charge de la perte de poids et du manque d'appétit, avant même l'établissement d'un diagnostic formel, est bénéfique pour le patient et vous offre le temps nécessaire pour les examens complémentaires.



Présentation de Mirataz®

Mirataz® est le premier médicament à usage vétérinaire indiqué pour favoriser la prise de poids chez les chats présentant un manque d'appétit. La substance active, la mirtazapine, améliore l'appétit et induit une prise de poids significative en 14 jours à peine¹. Cela permet d'apporter une réponse rapide aux symptômes initiaux – en améliorant la condition et le bien-être avant d'établir un diagnostic formel, tout en apportant un soutien solide à des patients qui reçoivent déjà un traitement à long terme.

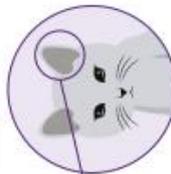
Mirataz® est le premier médicament à usage vétérinaire indiqué pour favoriser la prise de poids chez les chats présentant un manque d'appétit et une perte de poids résultant d'une maladie chronique. Il vous permet de traiter un symptôme courant chez un grand nombre de patients² et de contribuer à allonger leur espérance de vie³.



Transdermique pour une administration simplifiée

Mirataz® est un médicament transdermique, que vos clients peuvent avoir plus de facilité à administrer aux chats incapables de prendre un médicament par voie orale en raison d'un manque d'appétit, de nausées ou de vomissements. Le chat ne doit pas manger pour prendre le médicament, ce qui vous assure une bonne observance du traitement.

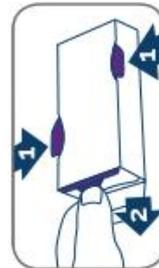
Mirataz® s'applique sur la face interne de l'oreille du chat.



Nouvel emballage innovant

Grâce au nouvel emballage de sécurité enfant, vous pouvez prescrire Mirataz® pour une application à la maison sans aucune craintes, raccourcissant de ce fait la durée d'hospitalisation du chat.

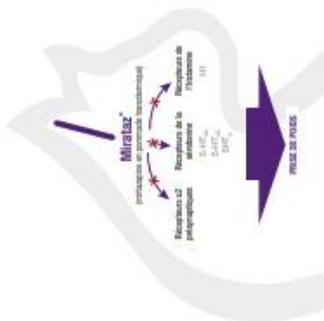
- Ouvrir le rabat au bas de la boîte.
- Appuyer simultanément sur les deux languettes (flèche 1) et tirer sur la languette 2 pour extraire la barquette.
- Replacer le tube dans la barquette et replacer la barquette dans la boîte.
- Enfoncer la barquette à fond dans la boîte et vérifier qu'elle est bien verrouillée.



Pour visionner une vidéo d'explication sur notre nouvel emballage, scannez le code QR ou rendez-vous sur <http://fr.dechra.be/campaigns/mirataz>.

Quel est le mécanisme d'action de la mirtazapine ?

Le mécanisme exact par lequel la mirtazapine induit une prise de poids et stimule l'appétit semble être multifactoriel. L'action pharmacodynamique de la mirtazapine repose sur son interaction avec différents récepteurs impliqués dans l'appétit, les nausées et les vomissements. Plus spécifiquement, l'inhibition des récepteurs 5-HT₂ et H1 de l'histamine peut expliquer les effetsorexigènes de la molécule⁴.



Scannez le code QR pour lancer la vidéo d'information sur le mécanisme d'action de la mirtazapine

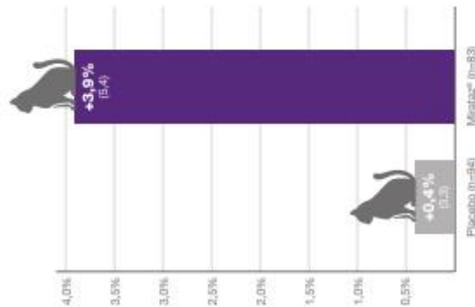
Mirataz®: les preuves

Augmentation du poids corporel

Les chats traités par Mirataz® ont connu une augmentation significative de leur poids corporel en seulement 14 jours⁵.

Des chats⁶ avec antécédents documentés de perte de poids ≥ 5 % ont été randomisés pour recevoir soit Mirataz®, soit un placebo une fois par jour pendant 14 jours. L'évolution du poids corporel entre les deux groupes a été évaluée du jour 1 au jour 14.

Le pourcentage moyen d'évolution du poids corporel chez les chats traités par Mirataz® était de +3,9 %, contre seulement +0,4 % dans le groupe placebo. Ce qui équivaut à une prise de poids moyenne de 150 grammes dans le groupe Mirataz® contre seulement 10 grammes dans le groupe placebo. Cette évolution a été considérée comme étant statistiquement significative (p < 0,0001).



Mirataz® et la maladie sous-jacente

Mirataz® est indiqué pour favoriser la prise de poids chez les chats présentant un manque d'appétit et une perte de poids résultant d'une **maladie chronique**. Les chats inclus dans l'essai de terrain avec Mirataz®²³ avaient diverses maladies sous-jacentes diagnostiquées²³ (voir ci-dessous) et recevaient une série de médicaments en même temps que Mirataz®, dont des solutés de perfusion, des antibiotiques, des corticoides, des antiacides, des antihypertenseurs, des antiémétiques et des antihydroïdiens²³.

Affections sous-jacentes diagnostiquées chez les chats inclus dans l'essai de terrain avec Mirataz®²³

Peau et oreilles
Comportement
Voies Urinaires
Tractus GI
Foie et vésicule

Dents
Système CV
Respiration

Hormones

Reins

Squelette et muscles

Multisystèmes

À l'analyse spécifique des chats avec suspicion d'affection rénale²⁷, le pourcentage moyen d'évolution du poids corporel restait à +3,9 % dans le groupe Mirataz®, sans différence significative quant à l'incidence d'effets indésirables généraux par rapport au placebo.

Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude précédemment publiée de chats atteints d'insuffisance rénale chronique, lesquels faisaient état d'une prise de poids moyenne de 180 grammes dans le groupe miratazpine contre une perte de poids moyenne de 7 grammes dans le groupe placebo. De plus, le groupe sous traitement actif observait une augmentation significative de l'appétit et de l'activité, de même qu'une diminution des vomissements, par rapport au groupe placebo²⁸.

Effets indésirables

Le traitement par Mirataz® était bien toléré. Un arythmie et des modifications de comportement étaient les plus fréquents des effets indésirables déclarés pendant l'étude d'enregistrement²⁴. Des vomissements ont également été décrits mais un quart des chats souffraient déjà de vomissements consécutifs à une affection sous-jacente avant l'étude²⁷.

En résumé

Mirataz® peut être prescrit à un large panel de patients félins qui fréquentent votre cabinet. Mirataz® améliore l'appétit du chat, entraînant une augmentation significative du poids corporel tout en restant bien toléré, et ce quelle que soit l'affection sous-jacente.

²³Population traitée selon le protocole (chats ayant terminé l'étude complète de 14 jours +/- 3 jours)
²⁴Population de sécurité (chats ayant reçu au moins une dose de Mirataz®/placebo)

Les avantages d'un médicament transdermique à usage vétérinaire approuvé

L'utilisation de miratazpine chez le chat n'est pas nouvelle. Les comprimés à usage humain et les associations fixes contenant de la miratazpine sont déjà utilisés hors indication selon différentes posologies et fréquences d'administration²⁹.

Malis :

1. Les comprimés à usage humain doivent être divisés ou cassés, ce qui induit un risque de dose inexacte. L'influence sur la personne qui manipule ces comprimés est également inconnue³⁰.
2. Les associations transdermiques contenant de la miratazpine se sont révélées atteindre des concentrations inconstantes en termes de dose cible³¹.
3. La posologie initiale reposait sur des données humaines, et non sur des données pharmacocinétiques spécifiques aux chats³².



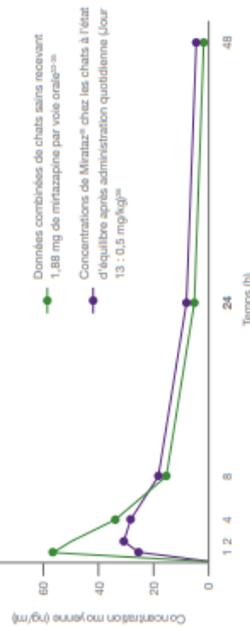
En quoi la pharmacocinétique est-elle importante ?

La pharmacocinétique (PK) d'un médicament peut servir d'appui à la définition du schéma posologique.

Lorsque la PK de la miratazpine orale a été étudiée chez des chats sains, les données ont été l'administration plus fréquente de doses plus faibles. Dans une population combinée (n=22), la concentration maximale moyenne était de 55,8 ng/ml (C_{max}) et le temps nécessaire pour l'atteindre s'élevait à 1 heure (T_{max})³³.

Avec Mirataz®, la C_{max} moyenne est plus faible (39,6 ng/ml) et le T_{max} est plus long (2,1 heures)³⁴, ce qui réduit la concentration sérique maximale. Or, une C_{max} moyenne plus faible peut contribuer à minimiser les effets indésirables.

Courbes comparatives de pharmacocinétique



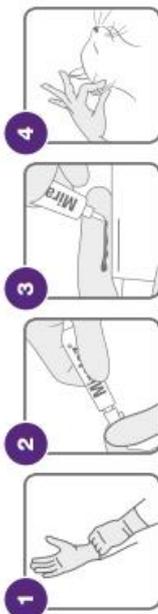
Dans l'ensemble, les données pharmacocinétiques étayent l'administration quotidienne chez les chats présentant une perte de poids involontaire due à un panel de maladies sous-jacentes.

La combinaison des données pharmacocinétiques documentées et d'une formulation approuvée est source de confiance. En utilisant un produit à usage vétérinaire approuvé, vous avez l'assurance qu'il est soumis aux normes européennes strictes qui régissent le processus d'enregistrement, garantissant que seuls les médicaments répondant aux normes définies en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité obtiennent une autorisation de mise sur le marché.

Posologie et mode d'administration

Mirataz[®] doit être administré par voie topique, après avoir enfilé un gant, en appliquant une ligne de pomnade de 3,8 cm (environ 2 mg/chat, soit 0,1 ml) sur le pavillon interne de l'oreille du chat, une fois par jour pendant 14 jours (cf. illustrations ci-dessous).

Nous conseillons d'administrer la première dose au cabinet, afin de montrer au propriétaire comment bien appliquer Mirataz[®] avant de poursuivre le traitement à la maison.



Étape 1:
Mettre des gants imperméables.

Étape 2:
Dévissez le bouchon du tube dans le sens inverse des aiguilles d'un montre pour l'ouvrir.

Étape 3:
Exercez une pression uniforme sur le tube et déposez une ligne de pomnade de 3,8 cm sur votre index en utilisant comme référence la ligne figurant sur l'emballage.

Étape 4:
Avec votre doigt, appliquez doucement la pomnade sur la face interne de l'oreille du chat (pavillon) en la répartissant uniformément sur la surface.
En cas de contact avec votre peau, laver avec de l'eau et du savon.

La ligne ci-dessous correspond à la longueur appropriée de pomnade à appliquer :



Rendez-vous sur <http://youtu.be/FRQJbc9ub4> ou scannez le code QR et découvrez la facilité d'application de Mirataz[®].

Alterner l'application quotidienne entre l'oreille gauche et l'oreille droite. Si désiré, la face interne de l'oreille du chat peut être nettoyée en l'essuyant avec un tissu ou un chiffon sec juste avant l'application de la dose suivante. Nous recommandons le port de gants et la plus grande délicatesse lors de la manipulation des pavillons.

Tout contact avec le chat traité doit être évité pendant les 12 heures qui suivent chaque application quotidienne et jusqu'à ce que le site d'application soit sec. Il est dès lors recommandé de traiter le chat en fin de journée. Les chats traités ne doivent pas dormir avec les propriétaires, en particulier les enfants et les femmes enceintes, pendant toute la durée du traitement.

Specific[®]: nutrition sur mesure de Dechra

Les aliments vétérinaires de convalescence jouent un rôle important dans la prise en charge de la perte de poids involontaire.

L'aliment de convalescence 'idéal' est : ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

- ▶ Riche en protéines : pour favoriser le maintien de la masse maigre.
- ▶ Riche en énergie : les patients gravement malades sont souvent anorexiques ou ont un appétit réduit, si bien que de petites quantités de nourriture doivent suffire pour combler leurs besoins énergétiques. Cet objectif est atteint par l'ajout de graisses, à savoir la principale source d'énergie chez les patients cachectiques.
- ▶ Pauvre en glucides : les patients gravement malades sont souvent insulinorésistants.
- ▶ Hautelement digestible pour compenser la capacité d'absorption réduite.
- ▶ Très appétent pour stimuler le chat à manger, y compris lorsqu'il manque d'appétit.

L'ajout de nutriments spécifiques peut également apporter un soutien bénéfique aux patients :

En complément d'un aliment hautement digestible, riche en énergie, riche en graisses et riche en protéines, certains nutriments spécifiques peuvent favoriser la convalescence du chat.

- ▶ Acides gras oméga-3 EPA et DHA issus de sources marines : ^{1, 4, 5, 6, 7}
- ▶ Acides aminés sélectionnés^{8, 9, 10}
 - Glutamine
 - Arginine
 - Acides aminés à chaîne ramifiée (valine, leucine, isoleucine)
- ▶ Zinc¹⁰
- ▶ Béta-1,3/1,6-glucanes¹¹
- ▶ L-carnitine¹¹



SPECIFIC



Plus d'infos sur la gamme d'aliments SPECIFIC[®] scannez le code QR ou visitez <http://fr.specific-diets.be>.

INTÉRÊT DE LA MIRTAZAPINE DANS LE CONTRÔLE DE L'APPÉTIT CHEZ LE CHAT ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Auteur

COURTADE Laure

Résumé

Cette thèse s'intéresse à la baisse d'appétit qui est l'un des symptômes rencontrés lors d'insuffisance rénale chronique du chat domestique. Les maladies rénales étant fréquentes chez cette espèce et les troubles de l'appétit étant de mauvais pronostic, la prise en charge de ce symptôme est essentielle. Pourtant, peu de médicaments orexigènes sont disponibles et adaptés à cette affection. C'est pourquoi, après avoir étudié les mécanismes neuroendocriniens de l'appétit du chat ainsi que ses perturbations lors d'insuffisance rénale chronique, cette thèse a étudié une molécule orexigène utilisée chez cette espèce : la mirtazapine. Utilisée comme antidépresseur chez l'Homme, elle se révèle efficace pour stimuler l'ingestion chez les carnivores domestiques. Chez le chat particulièrement, la formulation transdermique est indiquée pour ses actions orexigène, antinauséuse et antidouleur tout comme sa pharmacologie est adaptée au patient insuffisant rénal chronique.

Mots-clés

mirtazapine, chat, maladie rénale chronique, appétit

Jury

Président du jury : Pr **HAEGELEN Claire**

Directeur de thèse : Pr **CADORÉ Jean-Luc**

2ème assesseur : Pr **BERNY Philippe**