

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2005 - Thèse n° 102

INDEX THERAPEUTIQUE EN HEPATOLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 28 octobre 2005
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Antoine DREVON-GAILLOT
Né le 18 avril 1981
à Annecy (74)



DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Stéphane MARTINOT

DEPART. SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale		Y. RICHARD		V. GUERIN-PAUBLEE 90 % A. KODJO D. GREZEL					
Pathologie infectieuse			A. LACHERETZ M. ARTOIS		J. VIALARD MP. CALLAIT CARDINAL L. ZENNER				
Parasitologie & Maladies parasitaires		MC. CHAIVE	G. BOURDOISEAU		A. GONTHIER	ISPV			
Qualité et Sécurité des Aliments			G. CHANTEGRELET	P. DEMONT C. VERNIZY					
Législation & Jurisprudence				A. LACHERETZ					
Bio-Mathématiques					P. SABATIER M.L. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY				
DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE									
Anatomie			E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA		R. DA ROCHA CARARO G. CHANOIT S. JUNOT K. PORTER C. DECOSNE-JUNOT	MCC MCC MCC MCC	BENREDOLIANE K. N. GAY L. GOUJON
Chirurgie et Anesthésiologie			J.P. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUER D. REMY					
Anatomie pathologique/Dermatologie-Cancérologie/ Hématologie			J.P. MAGNOL C. FOURNEL	C. FLEURY	T. MARCHAL		D. WATRELOT-VIREUX P. BELLI D. PIN	MCC MCA MCA	L. BUBLOT C. GALET C. ESCRIOU
Médecine interne			IL. CADORE		L. CHABANNE F. PONCE		M. HUGONNARD	MCC	F. DUREUX
Imagerie médicale				E. CAUVIN			J. SONET	MCC	
DEPART. DES PRODUCTIONS ANIMALES									
Zootéchnie, Éthologie & Économie rurale			M. FRANCK		P. LETERME				L. MOUNIER
Nutrition et Alimentation				M. RACHAIL-BREITIN	D. GRANCHER L. ALVES de OLIVEIRA G. EGROU-MORAND S. BUFF P. GUERIN				
Biol & Pêches de la Reproduction			F. BADINAND		R. FRICHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND		D. LAURENT	MCA	N. GRAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
Patho Animaux de Production			P. BEZILLE	T. ALOGNINOUIWA					
DEPART SCIENCES BIOLOGIQUES		R. BOVIN							
Physiologie / thérapeutique			F. GARNIER	E. BENOIT F. GRAIN	I.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN 90 % T. BURONFOSSE V. LAMBERT				
Biophysique / Biochimie			G. KECK	P. JAUSSAUD P. BERNY					
Génétique et Biologie moléculaire									
Pharmacie / Toxicologie Législation du Médicament									
Langues									
DEPART HIPPIQUE									
Pathologie Équine			IL. CADORE O. LEPAGE	C. FLEURY	A. LEBLOND A. BENAMOU-SMITH				
Chirurgie Équine									
Expertises nécroscopiques									

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Chayvialle,

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Avec toute ma gratitude et mes hommages respectueux.

A Monsieur le Dr Chabanne,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail.

En témoignage de ma reconnaissance pour son aide, sa disponibilité et sa gentillesse,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Cadoré,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de faire partie de mon jury de thèse,

Pour m'avoir soutenu et encouragé lors de mon CEAV,

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Guilbaud,

Qui a été l'initiateur de ce projet et m'a beaucoup aidé dans ce travail,

Pour m'avoir transmis sa passion de la médecine interne,

Pour ses nombreux enseignements, sa motivation, sa bonne humeur et son sens de l'humour,

Sincères remerciements.

A mes parents,

Pour leur amour, leur gentillesse, le soutien qu'ils m'ont toujours apporté, la confiance dont ils m'ont toujours témoigné. Merci d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets. Je vous aime.

A Elodie,

Ma grande sœur, qui m'a donné envie de devenir Vétérinaire.

Pour sa gentillesse sans égal, son intelligence, son dévouement et ses nombreux coups de main lors de mes déboires pendant ces cinq années d'école.

A Fabien, mon super-beau-frère infatigable : prend bien soin d'elle et de toi.

A mon Papy Pierre,

Pour sa gentillesse, pour m'avoir donné le goût de la nature et de la montagne, pour nos nombreuses escapades aux champignons et à la pêche.... et surtout pour ses frites !

A Jacqueline, ma marraine,

Pour sa gentillesse, son soutien et l'affection qu'elle m'a toujours porté.

Au « Glaude », mon tonton inépuisable,

Pour sa bonne humeur, pour m'avoir donné le goût du sport, pour m'avoir appris à me dépasser, pour nos nombreuses sorties VTT sans fin, pour m'avoir initié au Raid Cristalp.

A Francine et Lionel,

Pour votre gentillesse et votre générosité, pour les bons moments passés ensemble en vacances.

Merci d'avoir aussi bien réussi votre fille !

A tous mes collègues savoyards d'enfance, pour cette amitié inébranlable qui nous lie :

A Aurel, pour tous ces voyages où tu m'as emmené, pour toutes ces sorties snow, pour ta gentillesse et tes talents énormes de danseur. Respect Doc !

A Dams, pour avoir supporté mes coups de raquette, pour ta générosité, ton sens de l'humour hors norme, et surtout pour tes poils qui me font toujours autant rigolé.

A GG, merveilleux papa épanoui, pour tous ces moments passés ensemble depuis la maternelle. Même si tu ne manges plus de sauciflard, je t'aime quand même.

A Polo, le plus gros mangeur de tartiflette de toute la Haute-Savoie, pour ton sens inné du déguisement ringard, pour l'amitié vraiment forte qui nous lie.

A Marco, pour toutes nos péripéties lors de nos voyages, pour ton sens inné de la grosse bourde, pour le coussin péteur, pour nous avoir tout permis à Veyrier (vraiment tout...).

A Dave, cascadeur de l'extrême, pour tes sauts dans les fourrés, tes double back-flips arrivés dans le caca, et tous ces moments d'enfance passés ensemble.

A Tiout, le petit dernier de la bande, parfois un peu l'écart, mais toujours bien présent au fond de nous. De la bouteille de Noël 1984 au cassage de rétroviseur, tes exploits auront marqué les esprits....

A toutes celles qui les entoure, **Bob, Faïza, Mamat, Soph et Sissou**.

Au petit dernier de la bande, **Jibril**.

A Tom, mon collègue Frottman®, le roi de la suture, le plus grand casseur de sucre de l'ENVL et le grand maître du pas de danse qui va bien. Un jour, je réussirai à te mettre une branlée au squash. Merci pour ces quatre années de coloc, pour ta générosité, ta gentillesse sans limite, ton dévouement et ton sens inné de la connerie. Ce n'est que le début d'une longue amitié...

A Laguite, le roi de la débrouillardise, un peu mon grand frère pendant ses quatre années d'école, grand compagnon de boom et merveilleux colocataire. Sûrement le plus mûre, mais aussi le plus tendre du Pti Tarvel (« oh oui tu veux un câlin... »). Merci pour m'avoir toujours incrusté dans tes bons plans, merci pour tes nombreux becos, tes conseils et ta générosité. Ce n'est que le début d'une longue amitié...

A Céline, super voisine et concurrente de choc lors des inter-maisons !

A Raoul et son andouillette à coulisse. J'ai rarement rencontré quelqu'un capable de dire autant de conneries en aussi peu de temps. Toujours prêt à filer un coup de main, tu es vraiment quelqu'un sur qui on peut compter. Avec toi aussi, ce n'est que le début d'une longue amitié...

A Mélo, la seule capable de supporter 24h/24 les blagounettes de Von Den Puck : Respect !

A Laetitia, 4^{ème} colocatrice géniale du petit Tarvel. Merci d'avoir été ma conseillère sentimentale à plusieurs reprises, d'avoir supporté nos soirées déjantées qui n'en finissaient pas. Ne perdons surtout pas le contact !

A Claire, la voix la plus douce de l'ENVL. Merci pour ta gentillesse, ta patience et ta générosité. J'espère que cette année d'internat nous permettra de se voir souvent !

A Dine, Mme Champomy. Merci pour ta bonne humeur, tes exploits de boom et merci pour Dave.

A Jeremy, que je regrette de n'avoir pas connu plus tôt. T'es vraiment quelqu'un de bien, dévoué, généreux, mais aussi complètement barjo quand tu te lâches.

A Ion, la seule qui me comprend lorsque je savoure du rebloch' : « in tartiflette we trust ! ».

A la Bourette alias Tox, compagne de bringue et voisine de décuvage le lendemain en TD. Merci pour tes nombreux fou-rires qui n'en finissaient plus.

A Céline et Prépuce, l'association improbable entre un prépuce et des tétons carrés : je n'ose pas imaginer ce que va donner votre progéniture....

A ma Poulotte Mariam, ma fillote Elodie et ma maman Marie, pour m'avoir supporté.

A tous les internes, pour cette année qui s'annonce « Merveilleuse »....

A tous les fêtards de fin boom : aux super vieux qui nous ont accueilli (**Zinz, Astic, Jean-Phi...**), à **Quinquin** et toutes nos discussions de fin de boom dont on ne se rappelle plus, à **Ican, Ba, Lolo, PH, Garga, Lobster**, à l'andouillette de 7h du mat, à tous les **Tarveliens** petits, grands et micros, aux cris d'**Anne-Claire**, à **Soizic**, à **Marie-Flore**, aux Baywatcher **Adrien et Pi7**.

A Henri, pour ces quatre ans de « Oh, Oh, Gaillot-yo ! », pour ta bonne humeur et ton dévouement.

Au défunt Pti Tarvel.....

A Emi,

L'Amour de ma vie.

Vivre avec toi est vraiment merveilleux, tu m'apportes tout ce dont j'aurais pu rêver : tendresse, bonheur, sincérité, maturité et joie de vivre.

Merci pour ces deux années inoubliables. Elles sont, je l'espère, le début d'une très longue histoire.

Le meilleur est encore à venir !

Je t'aime.

Sommaire

Table des illustrations	13
Index des tableaux	15
Index des abréviations	16
Introduction	17
 1 Les molécules agissant sur les voies biliaires	 19
1.1 Physiopathogénie de la cholestase	19
1.1.1 Rappels d'anatomie	19
1.1.2 Mécanismes physiologiques de la formation de la bile	19
1.1.2.1 La synthèse et la conjugaison des acides biliaires	20
1.1.2.2 La formation de la bile : la cholérèse	20
1.1.2.3 L'excrétion biliaire	21
1.1.2.4 Le cycle entéro-hépatique	21
1.1.2.5 Rôle de la bile	23
1.1.3 Mode d'action des molécules employées	23
1.1.3.1 Les cholagogues	23
1.1.3.2 Les cholérétiques	23
1.1.3.3 Les antispasmodiques	24
1.1.4 Physiopathologie de la cholestase	24
1.2 Les cholérétiques	25
1.2.1 Acide ursodéoxycholique	25
1.2.2 Extraits d'Artichaud (<i>Cynara scolymus</i>)	27
1.2.3 Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet cholérétique	27
1.2.3.1 Glucocorticoïdes	27
1.2.3.2 S-Adénosylméthionine (SAME)	27
1.2.3.3 Silibinine	28
1.3 Les molécules à action mixte (cholagogue et cholérétique)	28
1.3.1 Clanobutine	28
1.3.2 Menbutone (ou acide génabilique)	29
1.3.3 Sorbitol	29
1.3.4 Trithioanéthole (=trithio-p-méthoxyphénylpropène)	30
1.3.5 Hymécromone	31
1.4 Les antispasmodiques musculotropes	32
1.4.1 Mébévérine	32
1.4.2 Papavérine	32
1.4.3 Alvérine (dipropyline)	33
1.4.4 Pinavérium	34
1.4.5 Tiémonium	34
1.4.6 Phloroglucinol	35
1.4.7 Bromure de butylscopolamine (Hyoscine)	36
1.4.8 Prifinium	36
1.5 Autres produits de la pharmacopée humaine	37

1.6	Tableau récapitulatif	38
2	Les anti-inflammatoires et immunomodulateurs	40
2.1	Physiopathogénie de l'inflammation hépatique	40
2.1.1	Pathogénie de l'inflammation hépatique	40
2.1.2	Conséquences de l'agression initiale	41
2.1.3	Mécanismes immunopathologiques impliqués	42
2.1.4	Indications des anti-inflammatoires et immunomodulateurs	43
2.2	Les agents anti-inflammatoires et immunomodulateurs indiqués	43
2.2.1	Glucocorticoïdes	43
2.2.1.1	Caractéristiques communes	43
2.2.1.2	Prednisone et prednisolone	45
2.2.1.3	Dexaméthasone	47
2.2.2	Immunodépresseurs	47
2.2.2.1	Azathioprine	47
2.2.2.2	Chlorambucil	48
2.2.2.3	Cyclophosphamide	49
2.2.2.4	Méthotrexate	50
2.2.2.5	Ciclosporine	51
2.2.3	Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet anti-inflammatoire ou immunomodulateur	52
2.2.3.1	Métronidazole	52
2.2.3.2	Colchicine	52
2.2.3.3	Pénicillamine	52
2.2.3.4	Acide ursodéoxycholique	53
2.2.3.5	S-Adénosyl-méthionine (SAME)	53
2.3	Tableau récapitulatif	54
3	Les molécules anti-fibrosantes	55
3.1	Physiopathogénie de la fibrose hépatique	55
3.1.1	Métabolisme du collagène	55
3.1.2	Pathogénie	56
3.1.3	Etiologie	57
3.1.4	Conséquences de la fibrose hépatique	58
3.1.5	Thérapie anti-fibrosante	59
3.1.5.1	Le contrôle de l'inflammation	59
3.1.5.2	Le contrôle de la synthèse du collagène	59
3.1.5.3	Le contrôle de la dégradation du collagène	59
3.2	Agents anti-fibrosants	60
3.2.1	Colchicine	60
3.2.2	Zinc	62
3.2.3	Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet anti-fibrosant	64
3.2.3.1	Glucocorticoïdes : prednisone et prednisolone	64
3.2.3.2	Pénicillamine	65
3.2.3.3	Azathioprine, ciclosporine, méthotrexate	65
3.2.3.4	L'acide ursodéoxycholique	65
3.2.3.5	Silibiline	65
3.2.3.6	Vitamine E	66
3.2.4	Perspectives thérapeutiques	66
3.3	Tableau récapitulatif	67

4	Les cuprirétiques	68
4.1	Physiopathogénie de l'accumulation de cuivre dans le foie	68
4.1.1	Etiologie	68
4.1.2	Conséquences	69
4.2	Les molécules « cuprirétiques » ou limitant l'accumulation de cuivre dans le foie	70
4.2.1	D-penicillamine	70
4.2.2	Trientine (2,2,2-tetramine)	72
4.2.3	Zinc	73
4.2.4	Vitamine C	75
4.2.5	Colchicine	76
4.3	Tableau récapitulatif	76
5	Les antioxydants	77
5.1	Physiopathogénie des phénomènes oxydatifs dans les maladies hépatiques	77
5.1.1	La production de radicaux libres	77
5.1.2	Dégâts oxydatifs et maladies hépatiques : indications des antioxydants en pathologie hépatique	78
5.1.2.1	Hépatites chroniques et fibrose	78
5.1.2.2	Hépatopathies et métaux lourds	79
5.1.2.2.1	Cuivre	79
5.1.2.2.2	Fer	79
5.1.2.2.3	Zinc	79
5.1.2.3	Cholestase hépatique	79
5.1.2.4	Lipidose	80
5.1.2.5	Les hépatotoxicooses	80
5.1.3	Modalités d'utilisation des anti-oxydants	81
5.2	Les antioxydants hépatiques	82
5.2.1	Vitamine E (alpha-tocophérol)	82
5.2.2	Vitamine C (acide ascorbique)	83
5.2.3	S-Adénosyl-méthionine (SAME)	84
5.2.4	Silymarine ou silibinine (extrait du chardon argenté, Silybum marianum)	86
5.2.5	N-acétylcystéine	88
5.2.6	Sélénium	88
5.2.7	Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet anti-oxydant	89
5.2.7.1	Acide ursodéoxycholique	89
5.2.7.2	Zinc	89
5.2.7.3	Colchicine, D-pénicillamine, Trithioanéthole	89
5.2.7.4	Méthionine	89
5.2.8	Perspectives thérapeutiques	90
5.3	Tableau récapitulatif	91
6	Les antibiotiques	92
6.1	Physiologie de la flore bactérienne du système hépatobiliaire et conséquences thérapeutiques	92
6.1.1	Flore physiologique et pathologique du système hépatobiliaire	92
6.1.2	Conditions prédisposant aux infections hépatobiliaires	92
6.1.3	Principes généraux de l'antibiothérapie en hépatologie	93

6.2	Les antibiotiques indiqués	94
6.2.1	β-lactamines	94
6.2.1.1	Pénicillines A	94
6.2.1.1.1	Ampicilline	94
6.2.1.1.2	Amoxicilline (+/-acide clavulanique)	95
6.2.1.2	Céphalosporines	96
6.2.1.3	Pénicilline G (benzylpénicilline)	97
6.2.2	Fuoroquinolones	97
6.2.3	Aminosides	99
6.2.3.1	Gentamycine	99
6.2.3.2	Dihydrostreptomycine (DHS)	99
6.2.3.3	Néomycine	100
6.2.4	Métronidazole (famille des nitro-imidazolés)	100
6.3	Les antibiotiques contre-indiqués	101
6.4	Tableau récapitulatif	103

7 Les médicaments à visée métabolique 104

7.1	Les médicaments agissant sur le métabolisme glucidique	104
7.1.1	Métabolisme glucidique hépatique normal	104
7.1.2	L'impact d'un dysfonctionnement hépatique sur le métabolisme glucidique	104
7.1.3	Médicaments utilisables	106
7.1.3.1	Glucose	106
7.1.3.2	Sorbitol	106
7.1.3.3	Glucocorticoïdes	107
7.2	Les médicaments agissant sur le métabolisme lipidique	107
7.2.1	Métabolisme lipidique hépatique normal	107
7.2.2	Causes de dysfonctionnement du métabolisme lipidique hépatique	107
7.2.2.1	Production insuffisante de lipoprotéines plasmatiques	109
7.2.2.1.1	Déficit de synthèse des apolipoprotéines	109
7.2.2.1.2	Inhibition de la libération des apolipoprotéines	109
7.2.2.1.3	Déficit de synthèse des phospholipides	109
7.2.2.2	Diminution des capacités d'oxydation	109
7.2.3	Médicaments utilisables	110
7.2.3.1	La choline	110
7.2.3.2	Vitamine B12 (cobalamine)	111
7.2.3.3	Autres facteurs lipotropes : bétaine, inositol, méthionine	111
7.2.3.4	L-Carnitine	112
7.2.3.5	Anti-oxydants	114
7.3	Les médicaments agissant sur le métabolisme azoté	114
7.3.1	Métabolisme protéique hépatique normal et impact d'un dysfonctionnement hépatique	114
7.3.1.1	Synthèse des acides aminés et impact d'un dysfonctionnement hépatique	114
7.3.1.2	Synthèse des protéines et impact d'un dysfonctionnement hépatique	115
7.3.1.3	Métabolisme de l'ammoniaque et impact d'un dysfonctionnement hépatique	115
7.3.1.3.1	Origine de l'ammoniaque	115
7.3.1.3.2	Cycle de l'urée	116
7.3.1.4	L'encéphalose hépatique	117
7.3.2	Médicaments utilisables	118
7.3.2.1	Vitamine K ₁ (phytoménadione)	118
7.3.2.2	Les molécules stimulant l'uréogénèse	119
7.3.2.2.1	Arginine, ornithine, citrulline, acide aspartique	119
7.3.2.2.2	Zinc	120
7.3.2.2.3	L-Carnitine	121

7.3.2.3	Les médicaments diminuant la production ou l'absorption d'ammoniaque	121
7.3.2.3.1	Lactulose	121
7.3.2.3.2	Néomycine	122
7.3.2.3.3	Ampicilline	123
7.3.2.3.4	Métronidazole	123
7.4	Tableau récapitulatif	124
8	Quelle place pour les médicaments anti-tumoraux ?	125
9	Tableaux récapitulatifs	127
	Conclusion	135
	Bibliographie	136

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique de la division anatomique normale de l'arbre biliaire du chien (d'après Guilford 1996).

Figure 2 : Schéma des mécanismes d'élaboration de la bile au niveau des canalicules biliaires (d'après Berne et Levy).

Figure 3 : Représentation schématique du cycle entéro-hépatique (d'après Center 1993, modifié).

Figure 4 : Diagramme récapitulatif des effets favorables reconnus de l'acide ursodéoxycholique chez les patients qui présentent une maladie hépatique cholestatique et une insuffisance hépatique (d'après Center 2000-c).

Figure 5 : Pathogénie de l'inflammation hépatique entraînée par les plasmocytes et les lymphocytes (d'après Guilford 1996).

Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes pathogéniques impliqués dans l'initiation et l'entretien des hépatites chroniques (d'après Center 1999-a).

Figure 7 : Diagramme simplifié de l'action des corticoïdes au sein de la réaction inflammatoire (d'après Béchade 2004).

Figure 8 : Diagramme récapitulatif des effets favorables et néfastes des glucocorticoïdes chez les insuffisants hépatiques (d'après Center 2000-c).

Figure 9 : Diagramme simplifié des différentes étapes influençant l'accumulation de collagène dans le foie (d'après Center 1999-a).

Figure 10 : Mécanismes et interactions impliqués dans la fibrose hépatique (d'après Center 1999-a).

Figure 11 : Conséquences biochimiques et cliniques de la fibrose périsinusoidale (d'après Leveille-Webster 1993).

Figure 12 : Diagramme récapitulatif des effets favorables de la colchicine chez les patients qui présentent une affection hépato-biliaire inflammatoire associée à une fibrose (d'après Center 2000-c).

Figure 13 : Diagramme récapitulatif des effets favorables attribués au zinc chez les patients qui présentent une affection hépatobiliaire chronique (d'après Center 2000-c).

Figure 14 : Pathogénie de l'accumulation excessive de cuivre dans le foie (d'après Center 1999-a).

Figure 15 : Diagramme récapitulatif des effets favorables de la pénicillamine chez les patients qui présentent une affection hépato-biliaire inflammatoire non suppurative (d'après Center 2000-c).

Figure 16 : Algorithme du traitement de l'accumulation de cuivre dans le foie (d'après Guilford 1996, simplifié).

Figure 17 : Mécanismes physiopathologiques à l'origine des dégâts hépatobiliaires, lors de l'exposition chronique ou répétée à des xénobiotiques variés (d'après Center 1999-a).

Figure 18 : Schéma simplifié des voies métaboliques et des produits dérivés de la SAMe (d'après Center 1999-a).

Figure 19 : Diagramme récapitulatif des effets favorables de la silibinine chez les patients qui présentent une affection hépato-biliaire nécrosante et inflammatoire (d'après Center 1999-a).

Figure 20 : Métabolisme glucidique et points d'impact des principaux composés utilisables en thérapeutique (d'après Thiébault 1998).

Figure 21 : Synthèse hépatique des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et impact des facteurs lipotropes (d'après Thiébault 1998).

Figure 22 : Cycle de l'urée et points d'entrée possibles de diverses substances hépatotropes (d'après Thiébault 1998).

Index des tableaux

Tableau 1 : Nombre de spécialités à visée hépatique recensées dans différentes éditions du dictionnaire Vidal et du Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires (d'après Thiébault 1998, actualisé).

Tableau 2 : Principales molécules agissant sur les voies biliaires (voies d'administration, doses et noms déposés).

Tableau 3 : Facteurs pouvant induire des dégâts et une inflammation hépatique chez l'homme, le chien et le chat (d'après Center 1999-a).

Tableau 4 : Principaux anti-inflammatoires et immunomodulateurs (voies d'administration, doses et noms déposés).

Tableau 5 : Maladies hépatobiliaires associées à une fibrose hépatique et une cirrhose (adapté à partir de Center 1999-a et Rutgers 2000).

Tableau 6 : Contrôle pharmacologique des différentes étapes de la synthèse du collagène (d'après Guilford 1996).

Tableau 7 : Principales molécules anti-fibrosantes (voies d'administration, doses et noms déposés).

Tableau 8 : Principales molécules cuprirétiques ou limitant l'accumulation hépatique de cuivre (voies d'administration, doses et noms déposés).

Tableau 9 : Substances antioxydantes nutritionnelles et thérapeutiques, produisant une protection cellulaire et membranaire chez les patients avec une affection hépato-biliaire persistante (d'après Guilford 1996).

Tableau 10 : Principaux antioxydants (voies d'administration, doses et noms déposés).

Tableau 11 : Conditions prédisposant aux infections hépatobiliaires (d'après Scherk 2005).

Tableau 12 : Principaux antibiotiques à visée hépatique (voies d'administration, doses et noms déposés).

Tableau 13 : Protéines synthétisées par le foie (d'après Michel 1995).

Tableau 14 : Principaux médicaments à visée métabolique (voies d'administration, doses et noms déposés).

Index des abréviations

Abréviations relatives aux modalités d'administration des médicaments :

*= présentation de la pharmacopée humaine
CN = chien
CT = chats
cp = comprimés
gel = gélule
gtt = goutte
sac = sachet
cac = cuillère à café
cas = cuillère à soupe
amp = ampoule
cap = capsule
fla = flacon
inj = injection
SID = en une administration quotidienne
BID = en deux administrations quotidiennes
TID = en trois administrations quotidiennes
QID = en quatre administrations quotidiennes
j = jour
sem = semaine
PO = *per os*
SC = sous-cutané
IM = intra-musculaire
IV = intra-veineuse

Autres abréviations :

Acyl-CoA = acylcoenzyme A
AGL/E = acide gras libre/essentielle
AMM = autorisation de mise sur le marché
CAV-1 = Adénovirus Canin de type 1
CCKPZ = cholécystokinine-pancréozymine
CK = cycle de Krebs
CMH = complexe majeur d'histocompatibilité
DHS = dihydrostreptomycine
DMV = Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires (voir bibliographie)
E. coli = Escherichia coli
EH = encéphalose hépatique
GSH = glutathion
GH = growth hormone
IH = insuffisance hépatique
Il = interleukine
PIF = péritonite infectieuse féline
SAmE = S-adénosylméthionine
SOD = superoxyde dismutase
TG = triglycérides
TGF = Tumor Growth factor
TNF = Tumor Necrosis Factor
VLDL = lipoprotéines de très faible densité

Introduction

En raison de ses multiples fonctions, le foie est un organe extrêmement complexe. Il se caractérise par une taille considérable et par des capacités de régénération qui n'existent pour aucun autre organe. Ces propriétés particulières font que, sur le plan pharmacologique, les médicaments à visée hépatique occupent une place singulière. En effet, on peut tout d'abord s'interroger sur l'utilité de thérapeutiques « hépatotropes » destinées à un organe doué de telles capacités de régénération. En outre, le nombre de spécialités, jadis considérables, destinées à traiter les affections hépatiques a toujours contrasté avec le peu, voire l'absence totale de travaux démontrant de façon claire et univoque leur efficacité pharmacologique ou clinique. En raison, des exigences croissantes du législateur en matière d'AMM humaine ou vétérinaire, le nombre de spécialités à visée hépatique a diminué de façon considérable depuis une quinzaine d'années et a vu la quasi-disparition des molécules hépatoprotectrices en médecine humaine (Thiébaud 1998).

		Cholérétiques et cholagogues	Hépatoprotecteurs et hépatotropes
Vidal	1982	110	66
	1993	66	25
	1997	56	9
	2001	19	8
	2005	13	8
DMV	1981	14	19
	1984	9	11
	1995	7	7
	1997	7	7
	2003	5	5
	2005	5	5

Tableau 1 : Nombre de spécialités à visée hépatique recensées dans différentes éditions du dictionnaire Vidal et du DMV (les sels biliaires et les médicaments destinés à lutter contre l'hyperammoniémie ont été exclus). D'après Thiébaud 1998, actualisé.

Cette tendance à la disparition de nombreuses spécialités dont l'utilisation n'était pas fondée nous rapproche progressivement des pays anglo-saxons dont la littérature consacre très peu de pages aux médicaments hépatotropes.

En revanche, cette littérature traite plus largement des thérapeutiques symptomatiques destinées à empêcher ou ralentir l'évolution des hépatites aiguës et chroniques (anti-inflammatoires, immunomodulateurs, anti-fibrosants et antioxydants). Cependant, la plupart des traitements recommandés repose sur des extrapolations de la médecine humaine, des expériences personnelles, des cas cliniques isolés, plutôt que sur des études cliniques contrôlées. Ces traitements semblent améliorer le confort et la durée de vie des animaux ; mais une thérapeutique réellement efficace ne sera possible que lorsque nous en connaîtrons plus sur l'origine de ces maladies. En effet, une des limites en hépatologie vétérinaire, contrairement à la médecine humaine, réside dans le fait que la cause des hépatites chroniques reste souvent inconnue et empêche tout traitement spécifique.

Les objectifs de ce travail sont par conséquent multiples. Il a pour but d'une part de recenser toutes les molécules disponibles en hépatologie et de préciser leurs modalités d'utilisation (indications, posologie et voie d'administration, contre-indications, précautions d'emploi, effets secondaires, interactions médicamenteuses). Pour comprendre ces indications, des rappels de physiopathologie sont effectués avant chaque classe thérapeutique et permettent de comprendre les modes d'actions propres à chaque molécule. En outre, pour chaque molécule sont également citées les spécialités disponibles aussi bien dans la pharmacopée vétérinaire qu'humaine, ainsi que la posologie. Enfin, pour chaque principe actif, l'intérêt de son emploi et son efficacité expérimentale et thérapeutique (lorsque des études sont disponibles) sont discutés.

Cet index thérapeutique aborde les principes actifs par classe thérapeutique : cholérétiques et cholagogues, anti-inflammatoires et immunomodulateurs, anti-fibrosants, curprirétiques, anti-oxydants, antibiotiques, médicaments à visée métabolique. Chaque principe actif est abordé suivant un plan similaire.

1 Les molécules agissant sur les voies biliaires

1.1 Physiopathogénie de la cholestase

1.1.1 Rappels d'anatomie

La bile est un produit de sécrétion des cellules hépatiques. Elle est sécrétée dans les canalicules biliaires. Ces derniers se jettent dans les canaux interlobulaires qui en s'unissant deviennent les canaux lobaires. A la sortie du foie, ils prennent le nom de canaux hépatiques. Ils drainent la bile des différents lobes hépatiques ; ils peuvent être uniques ou multiples, et se jettent dans le canal cholédoque.

Le canal cystique transporte la bile de la vésicule au cholédoque. Chez le chat, le canal cholédoque se jette dans le duodénum par la papille duodénale principale au même niveau que l'un des canaux pancréatiques. Chez le chien, ces deux ouvertures sont distinctes à la différence de l'homme et du chat.

Le sphincter d'Oddi est l'anneau musculaire lisse entourant les ouvertures biliaire et pancréatique (Guilford 1996).

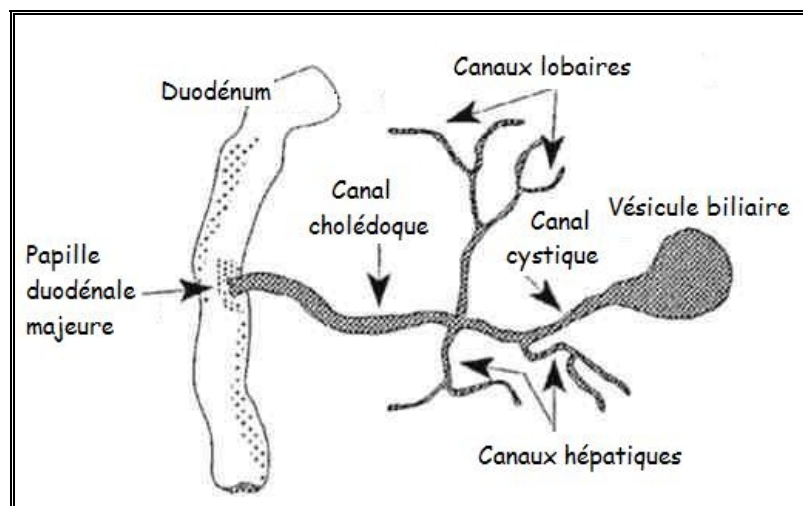


Figure 1 : Représentation schématique de la division anatomique normale de l'arbre biliaire du chien (d'après Guilford 1996).

1.1.2 Mécanismes physiologiques de la formation de la bile

La bile est un produit de sécrétion digestive, qui permet l'élimination du cholestérol et de la bilirubine. Ses composants lipidiques majeurs sont les sels biliaires (85% des composants de la bile), le cholestérol et les phospholipides. Ces trois composants peuvent être synthétisés par l'hépatocyte ou peuvent être importés par le biais de la circulation hépatique (Center 1993).

1.1.2.1 La synthèse et la conjugaison des acides biliaires

La synthèse des acides biliaires a lieu exclusivement dans le foie à partir de cholestérol hépatique et alimentaire. Le terme d'acide biliaire désigne la configuration moléculaire non-ionisée, tandis que le terme de sel biliaire se rapporte à la forme ionisée.

Chez le chien et le chat, les deux acides biliaires principaux formés sont l'acide cholique et l'acide chénodéoxycholique. Ces deux acides biliaires sont désignés sous le terme d'acide biliaire primaire. La déhydroxylation de ces acides par des micro-organismes anaérobies intestinaux produit des acides biliaires secondaires plus hydrophobes dans l'intestin : l'acide déoxycholique et l'acide lithocholique.

Après leur synthèse et avant leur sécrétion dans la bile, un foie normal conjugue la majorité des acides biliaires. La conjugaison consiste en la liaison d'un deuxième élément organique, le plus souvent la glycine ou la taurine. Les chiens et les chats conjuguent en premier la taurine. Le chien possède également la capacité de conjuguer la glycine, alors que le chat semble dépendant de la taurine pour sa conjugaison (Da Costa 1990). Lors de maladie hépatique, des réactions de conjugaison alternative sont possibles (groupe sulfate, gluconate, etc.) alors que ces réactions sont mineures en temps normal.

Par l'introduction de ces groupes polaires, les sels biliaires deviennent plus hydrosolubles. La conjugaison empêche l'absorption intestinale passive et ainsi permet aux acides biliaires de participer à la digestion intestinale des lipides (Center 1993, Anwer 1995, Leveille-Webster 1997).

1.1.2.2 La formation de la bile : la cholérèse

C'est un mécanisme complexe qui met en jeu un système de filtration actif. Il est indépendant des paramètres sanguins comme la pression artérielle. Cette sécrétion s'élabore au niveau des canalicules biliaires dans les lobules hépatiques de façon continue.

La production a pour origine la sécrétion d'acides biliaires dans les canalicules. Ceux-ci sont transportés activement dans le canalicule grâce à une pompe ionique ATPase Na^+/K^+ : il y a donc couplage avec le passage d'ions sodium et potassium.

Par phénomène osmotique, les acides biliaires attirent de l'eau et des sels minéraux qui rejoignent le canalicule par simple filtration. Des phénomènes de réabsorption d'eau au niveau de la vésicule biliaire et de réabsorption de bicarbonates et de mucine au niveau des voies biliaires ont aussi lieu.

La quantité de bile produite dépend de la quantité d'acides biliaires sécrétés (flux « acide biliaire dépendant »). Le contrôle de la sécrétion biliaire est dépendant de la sécrétine : celle-ci augmente le contenu en eau et en bicarbonate de la bile et est sécrétée lors de l'arrivée de chyme gastrique acide dans le duodénum. La stimulation vagale aussi augmente la sécrétion biliaire.

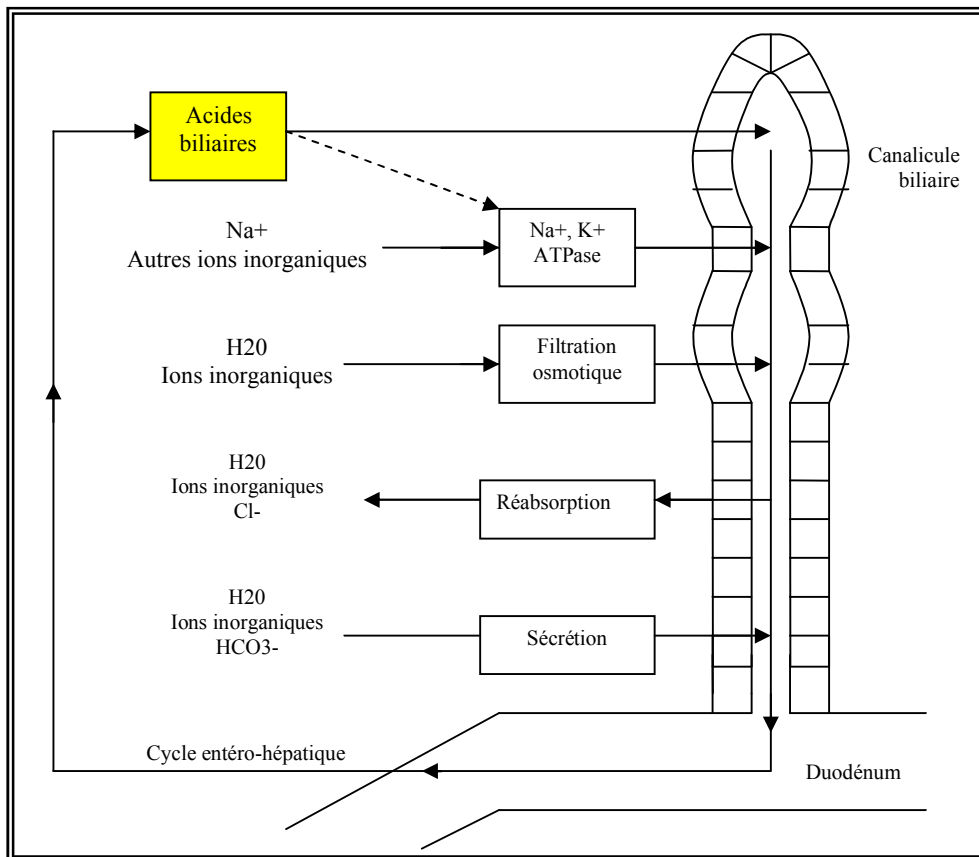


Figure 2 : Schéma des mécanismes d'élaboration de la bile au niveau des canalicules biliaires.

1.1.2.3 L'excrétion biliaire

La bile est excrétée de manière intermittente. Pour que la bile puisse s'écouler dans le duodénum, il faut d'une part que la vésicule se contracte et d'autre part que le sphincter d'Oddi se relâche. Le contrôle de cette excrétion fait intervenir deux voies :

- ✓ Une voie hormonale par le biais de la cholécystokinine qui stimule la contraction de la vésicule biliaire ; cette hormone est sécrétée par l'intestin grêle à l'arrivée de particules grasses et protéiques.
- ✓ Une voie nerveuse : une stimulation vagale entraîne une contraction de la vésicule biliaire.

Le relâchement du sphincter d'Oddi serait, quant à lui, dû à l'onde de relaxation qui précède toute onde de contraction au niveau du duodénum.

1.1.2.4 Le cycle entéro-hépatique

Une fois dans l'intestin, une absorption passive rapide de tous les acides biliaires non conjugués a lieu à tous les niveaux du tractus digestif. Par ailleurs, une absorption active des sels biliaires conjugués a lieu dans l'iléon distal. Ainsi, environ 95% des acides biliaires sont absorbés au niveau de l'iléon distal et retournent au foie par la circulation porte. Ce cycle des acides biliaires entre le foie, l'intestin et la circulation porte est appelé « cycle entéro-hépatique ». La faible quantité d'acides biliaires perdue chaque jour dans les fèces est

compensée par les synthèses hépatiques. Les sels biliaires peuvent être déconjugués par des enzymes bactériennes dans le côlon ; les acides biliaires secondaires formés ont tendance à précipiter et à se lier aux bactéries, ce qui diminue leur absorption (Guilford 1996).

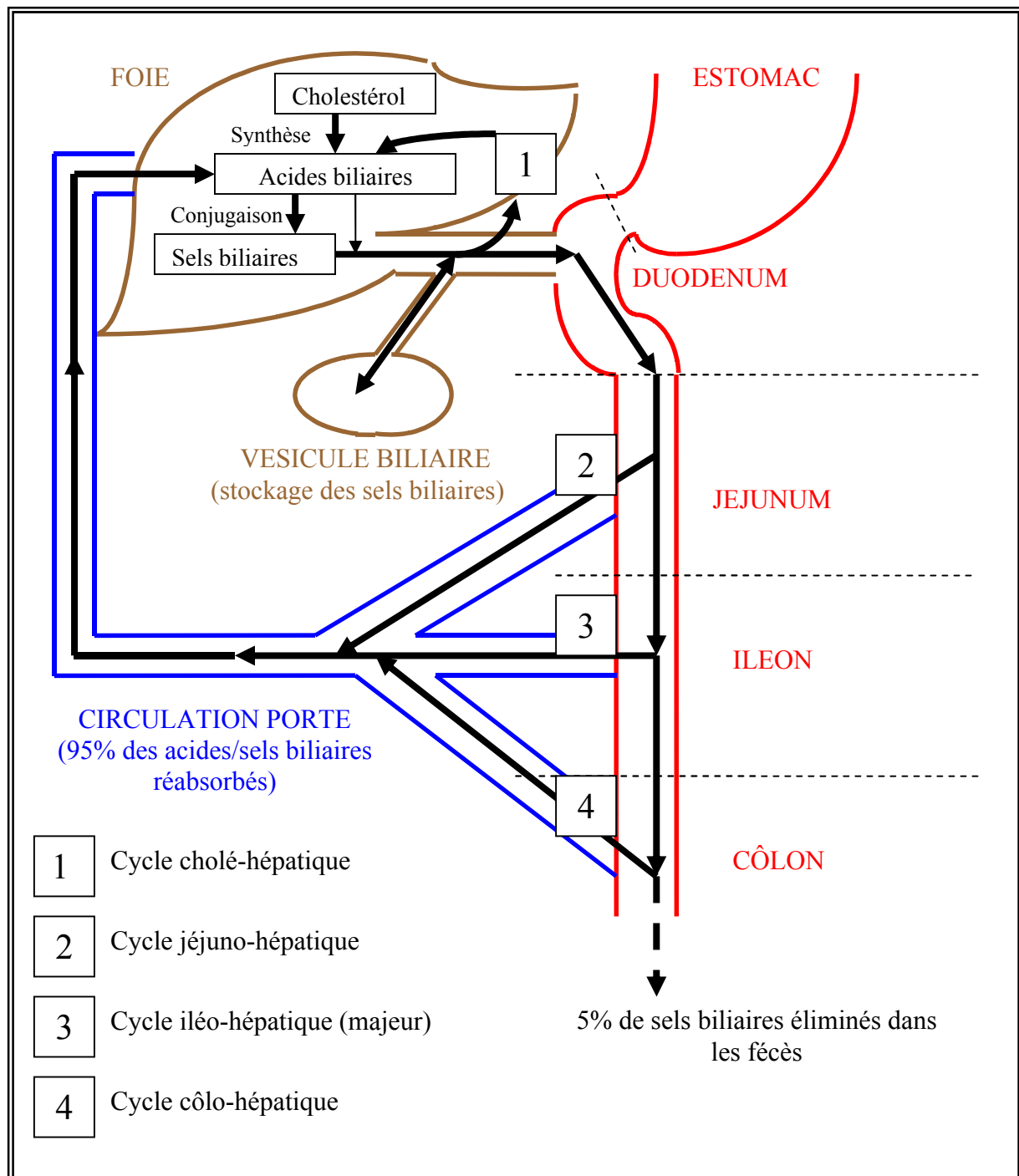


Figure 3 : Représentation schématique du cycle entéro-hépatique (d'après Center 1993, modifié).

L'organisation du cycle entéro-hépatique permet de distinguer quatre cycles différents permettant le retour des acides biliaires au foie :

- *Le cycle cholé-hépatique* a lieu entre les voies biliaires (canaux, canalicules) et le foie. Cette réabsorption d'acides biliaires contribue alors aux concentrations élevées d'acides biliaires rencontrées lors de cholestase.
- *Le cycle jéjuno-hépatique* se produit par l'absorption passive des acides biliaires dans l'intestin grêle proximal. Ce cycle contribue à l'augmentation de la quantité d'acides biliaires non conjugués lors de prolifération bactérienne dans l'intestin grêle (phénomène qui augmente la déconjugaison des acides biliaires).
- *Le cycle iléo-hépatique* représente, chez l'animal en bonne santé, la voie principale de réabsorption des sels biliaires par absorption active.
- Enfin, *le cycle côlo-hépatique* permet l'absorption passive des acides biliaires non absorbés dans l'intestin grêle ou l'absorption des sels biliaires déconjugués par les enzymes bactériennes (Guilford 1996).

1.1.2.5 Rôles de la bile

Les sels biliaires préparent les graisses de l'alimentation à la lipolyse, en produisant une émulsion lipidique stable et en augmentant ainsi l'absorption des graisses digérées par la formation de micelles. Ceux-ci augmentent la diffusion des graisses vers la surface des entérocytes et facilitent donc leur digestion et leur absorption.

D'autre part, l'activité de plusieurs lipases est améliorée par la présence de ces sels biliaires. Par exemple, les triglycérides sont divisés en monoglycérides et en acides gras par la lipase pancréatique ; les acides biliaires, même en faible quantité, permettent l'activation de cette enzyme. L'enzyme transformant les esters du cholestérol a également besoin de sels biliaires pour son activité. La digestion des phospholipides à longues chaînes est, de même, dépendante de la présence d'acides biliaires (Center 1993).

1.1.3 Mode d'action des molécules employées

1.1.3.1 Les cholagogues

Les substances entraînant la contraction de la vésicule biliaire sont appelées **cholagogues**. Les graisses alimentaires et le sulfate de magnésium concentré introduit directement dans le duodénum par un tube exercent un effet cholagogue par l'intermédiaire de la libération de cholécystokinine/pancréozymine dans la partie haute de l'intestin grêle. Une stimulation du nerf vague entraîne aussi une contraction de la vésicule biliaire (Boothe 2001-a).

1.1.3.2 Les cholérétiques

Les substances qui augmentent la sécrétion de bile par les hépatocytes sont appelées des **cholérétiques**. Une molécule qui stimule la production d'une bile de faible densité est appelée un **hydrocholérétique**. Même si la production de bile est augmentée par la stimulation du nerf vague et par la sécrétine, les acides biliaires sont physiologiquement les principaux responsables de la sécrétion biliaire. Plusieurs acides biliaires naturels et plusieurs dérivés synthétiques ont été utilisés en thérapeutique comme cholérétiques, notamment l'acide déhydrocholique (indisponible désormais) et l'acide ursodéoxycholique. Ces acides biliaires utilisés en thérapeutique ont une double action en augmentant directement l'absorption de graisses et en stimulant la sécrétion biliaire après qu'ils aient été absorbés (Boothe 2001-a).

1.1.3.3 Les antispasmodiques

Les antispasmodiques musculotropes agissent directement sur les fibres musculaires lisses : ils permettent ainsi un relâchement des canaux biliaires les plus importants et du sphincter d'Oddi. Ces molécules sont employées principalement en hépatologie humaine lors de douleur et de trouble fonctionnel des voies biliaires ; très peu d'études sont disponibles en médecine vétérinaire.

1.1.4 Physiopathologie de la cholestase

L'étiologie de la cholestase hépatique peut être subdivisée en étiologie extrahépatique et intrahépatique. Quelle qu'en soit la cause, la cholestase aboutit à l'accumulation d'acides biliaires toxiques, notamment d'acide lithocholique. Il a été montré que ce dernier induisait de nombreux dégâts métaboliques et structuraux hépatiques. Comme il est peu hydrosoluble, de faibles quantités sont normalement présentes dans la circulation portale et donc présentées au foie.

Lors de cholestase **extrahépatique**, les peptides du cytosol dirigent l'acide lithocholique vers la membrane du canalicule où il se lie et induit une diminution de la fluidité membranaire. Les changements membranaires sont associés à une diminution du ratio cholestérol/phospholipide qui compromet l'intégrité et la fonction membranaire. Les dégâts cellulaires consécutifs incluent une dilatation des canalicules biliaires, une perte des microvillosités des canalicules et une transformation lamellaire des membranes canaliculaires. Bien que l'acide lithocholique ne soit pas le seul acide biliaire « membranocytolytique », il est le plus toxique, lors d'exposition chronique pouvant aboutir à la cirrhose. L'accumulation d'acide lithocholique et d'autres acides biliaires toxiques pourraient contribuer à l'apparition d'atteinte hépatique chez les animaux avec une cholestase et ou avec des maladies hépatiques chroniques.

La cholestase **intrahépatique** peut résulter d'une multitude de facteurs incluant les médicaments, les toxines, les substance endogènes (comme les stéroïdes) et les endotoxines. Avec certains médicaments, la cholestase est dose-dépendante et réversible, alors qu'avec d'autres, des dégâts cellulaires et des mécanismes immuns sont impliqués (Center 1999-a).

Lors de lipidose hépatique chez le chat, la distension des hépatocytes par accumulation excessive d'acides gras comprime les canalicules biliaires, ce qui restreint le flux biliaire et crée une cholestase (Center 2005-a).

1.2 Les cholérétiques

1.2.1 Acide ursodéoxycholique

- **Actions pharmacologiques** (Gogny 2000, Leveille-Webster 2000)
 - *Effet cholérétique* : stimulation de la sécrétion d'une bile complète, augmentant l'excrétion de bilirubine et diminuant celle du cholestérol.
 - *Effet anti-cholélithiasique* : favorise la dissolution des calculs biliaires non calcifiés à base de cholestérol (peu intéressant chez le chien, [Kirpensteijn 1993]).
 - *Effet immunomodulateur (par fixation sur les récepteurs hépatocytaires aux glucocorticoïdes)* :
 - ✓ Diminution de la production d'Ig par les lymphocytes B et des Il-1 et Il-2 par les lymphocytes T.
 - ✓ Diminution de l'expression des molécules du CMH-I sur la membrane des hépatocytes.
 - *Effet hépatoprotecteur (et anti-oxydant indirect)* :
 - ✓ par diminution de la synthèse et de la réabsorption des acides biliaires hépatotoxiques (remplacement du pool d'acides biliaires hydrophobes toxiques par des acides biliaires plus hydrophiles et donc moins toxiques).
 - ✓ par ses pouvoirs cholérétiques (empêche l'accumulation de composés toxiques comme le cuivre, le cholestérol, les leucotriènes et la bilirubine).
 - ✓ par ses effets anti-apoptotiques (Webster 2003).
 - *Effet anti-oxydant direct* : par augmentation du glutathion et des métallothionéines dans les hépatocytes (Honeckman 2003).
 - *Effet anti-fibrosant* : par diminution de la production de collagène.
 - *Autres effets* : augmentation de la motricité intestinale chez le chien, stimulation de la sécrétion exopancréatique chez le chat.

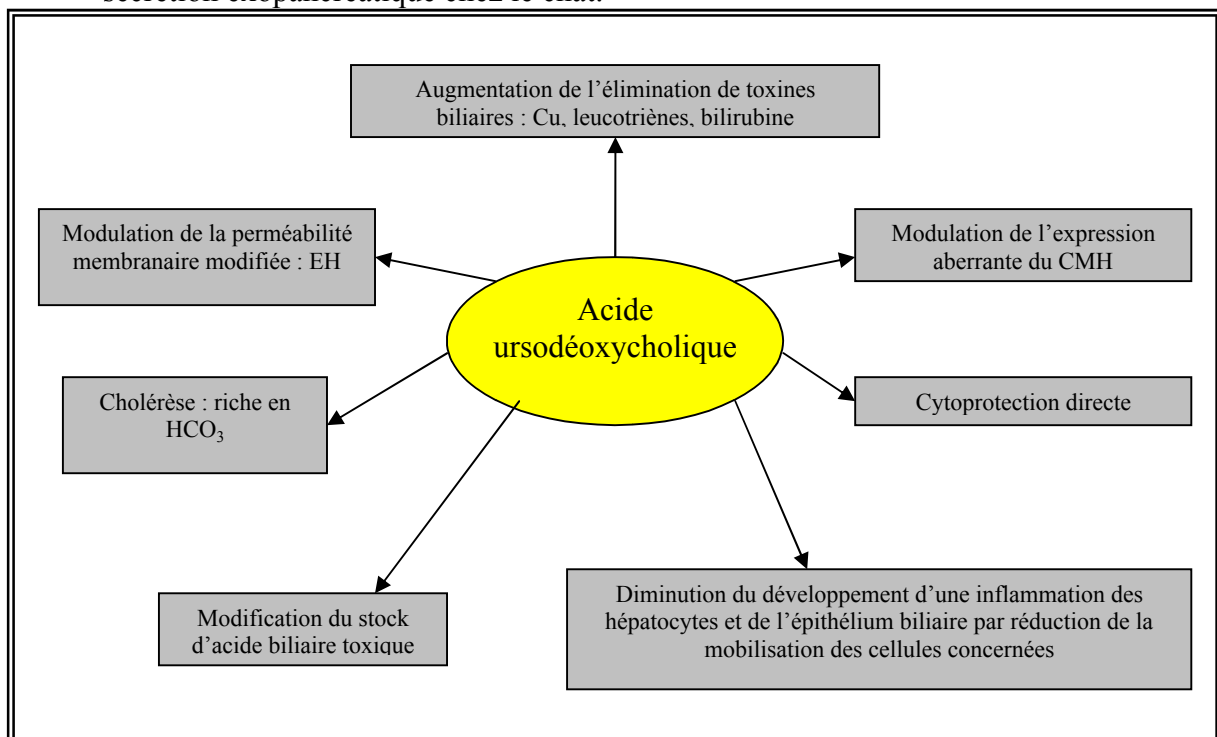


Figure 4 : Diagramme récapitulatif des effets favorables reconnus de l'acide ursodéoxycholique chez les patients qui présentent une maladie hépatique cholestatique et une insuffisance hépatique (d'après Center 2000-c).

- **Indications**
 - Hépatopathies aiguës et chroniques avec cholestase intrahépatique chez le chien (Leveille-Webster 2000).
 - Cholangiohépatite aiguë chez le chat (Day 1995). Lipidose hépatique (controversé).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 10-15 mg/kg SID PO pendant plusieurs mois.
 - Certains auteurs préconisent de fractionner en deux prises quotidiennes lors de cholestase hépatique grave qui limite la biodisponibilité du médicament (Center 2000-c).
- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
 - Carence en taurine chez le chat : diminution des réserves en taurine chez certains patients atteints d'une affection hépatique (Leveille-Webster 2000).
- **Précautions d'emploi**
 - Administration pendant les repas.
 - Diminuer la dose de moitié lors d'effets secondaires comme la diarrhée.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ne pas associer à des pansements gastro-intestinaux (pouvoir adsorbant).
 - Ne pas associer aux résines chélatrices (cholestyramine).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Toxicité mineure : diarrhée, vomissements chez l'homme.
 - L'absence d'effets secondaires a été mise en évidence par de nombreuses études chez le chien et le chat sains (Abraham 2004, Center-Randolph 2004, Ruaux 2002, Nicholson 1996, Day 1994).
- **Noms déposés**
 - Delursan®* (250mg/cp) : 1cp/16-25kg.
 - Ursolvan®* (200mg/gel) : 1gel/13-20kg.
- **Efficacité comparée**
 - Son efficacité chez l'homme a été démontrée uniquement lors de maladies cholestatiques chroniques, comme la cirrhose biliaire primitive.
 - Il existe pour l'instant un seul cas publié sur les effets bénéfiques de l'acide ursodéoxycholique chez un chien avec une hépatite chronique (Meyer 1997) ; des études contrôlées sur un grand nombre de chiens ou de chats seraient nécessaires pour démontrer son efficacité.
- **Intérêts**
 - Par ses effets cholérétiques, hépatoprotecteurs et immunomodulateurs, l'acide ursodéoxycholique représente une molécule intéressante dans le traitement des hépatopathies cholestatiques et nécrotico-inflammatoire. L'association de cette molécule avec des agents anti-inflammatoires, anti-oxydants, anti-fibrosants est recommandée pour toutes les atteintes hépatiques cholestatiques et nécrotico-inflammatoires pour lesquelles aucune cause n'a été identifiée (Center 2004).
 - Son coût peut parfois représenter un frein à son utilisation chez les chiens de grande race.
 - Son utilisation lors de lipidose hépatique est remise en cause, notamment en cas d'ictère : en effet, les études réalisées chez l'homme lors de stéatohépatite non-alcoolique (maladie proche de la lipidose du chat) n'ont pas montré de bénéfices de l'acide ursodéoxycholique (Center 2005-a, Dimski 1995).

1.2.2 Extraits d'Artichaud (*Cynara scolymus*)

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet cholérétique qui serait du à la cynarine et aux acides mono et di-caffeoylquiniques.
 - Propriétés antioxydantes possibles.
- **Indications**
 - Hépatopathies avec cholestase.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Voie IM ou PO pendant plusieurs semaines. La posologie dépend de la présentation employée.
- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Aucun.
- **Noms déposés**
 - Chophytol® : en solution buvable (20 gouttes à 2 cuillères à café par animal), en solution injectable (5-20 mL/animal IM) ou en comprimé (1-8 cp/animal).
 - Elusane®* (200 mg/gel), Hepanephrol®* (200 mg/mL), Artichaud Boiron®* (192,5 mg/gel),
- **Efficacité comparée**
 - L'effet cholérétique peut varier d'une préparation à l'autre (Speroni 2003).
 - Aucune étude n'est disponible chez le chien. Des études *in vivo* sur des rats ont montré une augmentation significative de la sécrétion biliaire après administration orale d'extraits d'artichaut (Saenz Rodriguez 2002).
- **Intérêts**
 - La phytothérapie peut se révéler être une alternative intéressante, notamment par l'absence d'effets secondaires, dans le cas de pathologie hépatique peu grave. Des études sont cependant nécessaires pour démontrer son efficacité chez les Carnivores.

1.2.3 Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet cholérétique

1.2.3.1 Glucocorticoïdes

Les corticostéroïdes possèdent un effet cholérétique par action anti-œdémateuse au niveau des hépatocytes qui favoriserait la circulation biliaire.

Se rapporter à la partie sur les anti-inflammatoires pour les modalités d'utilisation (cf 2.2.1.).

1.2.3.2 S-Adénosylméthionine (SAME)

Un des mécanismes proposés de l'effet cholérétique de la SAME est l'augmentation du flux biliaire par amélioration du fonctionnement de la pompe membranaire Na⁺, K⁺-ATPase ; la SAME pourrait aussi provoquer une augmentation de la conjugaison des acides biliaires à la taurine (Sartor 2003).

Une étude sur des chats sains suggère que l'administration de SAME augmente le flux biliaire, sans augmenter le flux d'acides biliaires (Center-Warner 2004).

Se rapporter à la partie sur les anti-oxydants pour les modalités d'utilisation (cf 5.2.3.).

1.2.3.3 Silibinine

La silibinine posséderait un effet cholérétique par synthèse accrue des acides biliaires.

Se rapporter à la partie sur les anti-oxydants pour les modalités d'utilisation (cf 5.2.4).

1.3 Les molécules à action mixte (cholagogue et cholérétique)

1.3.1 Clanobutine

- **Actions pharmacologiques**
 - *Effet cholérétique* : augmentation de la sécrétion biliaire.
 - *Effet cholagogue* : pourrait exercer une influence directe sur l'activité motrice de la vésicule biliaire et sur le relâchement du sphincter d'Oddi.
- **Indications**
 - Hépatopathies avec cholestase.
- **Posologie et voie d'administration**
 - *Par voie orale* : 20 mg/kg BID pendant 7 à 10 jours.
 - *Par voie IV ou IM* : 10-20 mg/kg/j SID ou BID.
- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
 - Affections cardiaques.
- **Précaution d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune rapportée.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Augmentation de la pression artérielle et veineuse centrale, diminution de la fréquence cardiaque et extrasystoles ventriculaires lors d'injections IV (Immelman 1981).
- **Noms déposés**
 - Bykahepar injectable® : 0,1 à 0,2 mL/kg, IV ou IM.
 - Bykahepar Comprimés® : 1cp/10kg BID.
- **Efficacité comparée**
 - Des études ont montré que l'administration IV de clanobutine diminue le volume de la vésicule biliaire de 24% (à 15 mg/kg IV, Sterczer 1996) et augmente le flux biliaire de 260% sur une durée d'une heure ½ (voie IV, posologie non disponible, Immelman 1981). Cependant, ces études sont sujettes à controverses, car l'essai clinique a été réalisé sous anesthésie.
- **Intérêts**
 - L'efficacité clinique de la clanobutine est controversée, les études sur son efficacité sont peu nombreuses (Sterczer 1996, Symonds 1982 et Immelman 1981) et peu d'auteurs conseillent l'utilisation de cette molécule. Cependant la faible toxicité, notamment par voie orale, de cette molécule peut encourager son utilisation.

1.3.2 Menbutone (ou acide génabilique)

- **Actions pharmacologiques**
 - *Cholérétique vrai* : augmente les sécrétions biliaires par action parasymphaticomimétique (DMV 2005).
 - *Cholagogue* : facilite la circulation de la bile hors des canaux (DMV 2005).
- **Indications**
 - Hépatopathies avec cholestase.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Voie IV, IM ou orale. Aucune posologie n'est définie chez le chien et le chat (5-10 mg/kg SID dans d'autres espèces).
- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
 - Affections cardiaques.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune rapportée
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Par voie IV, risque de salivation, larmolement, tremblements, miction, défécation.
- **Noms déposés**
 - Aucune spécialité ne possède d'AMM chez le chien et le chat.
 - *Chez les Ruminants, Equins, Porcins* : Genabilline®.
 - *Chez Bovins et Porcins* : Actiliver®, Sorbiline® (en association avec du sorbitol).
 - *Chez le veau* : Vogobil® (en association avec sorbitol, betaïne, inositol, methionine).
- **Efficacité comparée**
 - Il pourrait augmenter de 2 à 5 fois les sécrétions biliaires (DMV 2003).
 - La menbutone semble moins efficace que la clanobutine et l'effet cholérétique n'a été démontré que chez des veaux présentant une diminution du flux biliaire suite à une diminution du pool d'acides biliaires (Symonds 1982).
 - Aucune étude n'est disponible chez le chien et le chat.
- **Intérêts**
 - Cette molécule présente peu d'intérêt chez le chien et le chat du fait de l'absence d'AMM, de l'absence d'étude disponible sur son efficacité clinique et des effets secondaires potentiels (effet parasymphaticomimétiques).

1.3.3 Sorbitol

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet cholagogue par augmentation de la sécrétion de CCKPZ, effet cholérétique secondaire.
 - Effet laxatif osmotique.
 - Augmentation de la néoglucogénèse hépatique.
- **Indications**
 - Hépatopathies avec cholestase.
- **Posologie et voie d'administration**
 - L'effet cholérétique est nul par voie IV. La voie orale est la seule voie utilisable (Stepanenko 1985).
 - Aucune dose définie de manière précise (de 2 mg/kg chez le chat à 150 mg/kg chez le chien BID selon les présentations).

- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
 - Colopathies.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Diarrhée chez l'homme.
- **Noms déposés**
 - *Voie orale :*
 - ✓ *Seul :* Sofcanis Hépto-rénal® (60 g/100mL), Sorbitol Delalande®* (5 g/sac).
 - ✓ *Association avec des lipotropes :* Curepar Canin® (275 mg/cp, associé à la méthionine), Curepar Felin® (10 mg/cp, associé à la méthionine), Hepato biocanina® (80 g/sac, associé à la choline), Citradog® (solution buvable, associé à la bétaine), Ino-Veto-Choline® (solution buvable, associé à de la méthionine, de l'inositol, de la choline), Sedochol® (solution buvable, associé à de la méthionine, de la choline), Sobargine® (associé à l'acétylméthionine, l'arginine).
 - ✓ *Autres associations :* Curepar avec Prednisolone® (275 mg/cp, associé à la prednisolone et la méthionine).
 - *Injectables :*
 - ✓ Sorbiline®, Activiler® (associé à la membutone), hors AMM.
 - ✓ Biosorbidex® (associé au glucose), Energidex® (associé au dextrose).
 - ✓ Ornipur® (associé à l'ornithine, la citrulline, l'arginine, la bétaine), Sobargine® (associé à l'acétylméthionine, l'arginine).
- **Efficacité comparée**
 - Peu d'études sont disponibles sur l'efficacité cholérétique clinique du sorbitol.
- **Intérêts**
 - L'intérêt du sorbitol en tant que cholérétique est discuté ; par ailleurs, son association systématique à des composés hépatotropes peut limiter son emploi.

1.3.4 Trithioanéthole (=trithio-p-méthoxyphénylpropène)

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet cholérétique par augmentation de la sécrétion biliaire sans dilution de la bile, effet cholagogue secondaire (effet spasmolytique au niveau du sphincter de Oddi).
 - Rôle anti-oxydant : pourrait augmenter les stocks de glutathion.
 - Augmentation de la sécrétion salivaire chez l'homme (Nagano 2001).
- **Indications**
 - Hépatopathies avec cholestase.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 1 mg/kg SID PO pendant 1 à 2 semaines.
- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
- **Précaution d'emploi**
 - Administer ½ heure avant les repas chez l'homme.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documentées.

- **Effets indésirables et toxicité**
 - Ramollissement des selles chez l'homme.
- **Noms déposés**
 - Sulfarlem®* : 12,5 mg (1 cp/12,5kg SID), 25 mg (1 cp/25mg SID).
 - Cynepathic chiens® : 1 cp/10kg SID (associé à l'ornithine, la citrulline, et l'arginine).
 - Cynepathic chats-chiens nains® : 1 cp/2kg SID (associé à l'ornithine, la citrulline, et l'arginine).
 - Dermine® (associé à la prométhazine, la théophylline, et la méthionine).
- **Efficacité comparée**
 - Des études semblent montrer un rôle de protection hépatique sur des modèles d'hépatotoxicité chez la souris (Ukai 1988, Warnett 1989).
 - Il n'existe aucune étude disponible sur l'efficacité de ce composé chez les Carnivores.
- **Intérêts**
 - L'efficacité de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat ; l'intérêt de cette molécule est par conséquent inconnu.

1.3.5 Hymécromone

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique sur les voies biliaires extra-hépatiques (action musculotrope, sans effets atropiniques).
 - Augmentation de la cholérèse, sans excitation de la contraction vésiculaire (Vidal 2005).
- **Indications**
 - Hépatopathies avec cholestase.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Chez l'homme, 400 mg TID.
- **Contre-indications**
 - Obstruction biliaire et ictère post-hépatique.
 - IH grave.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documenté.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Rares chez l'homme (diarrhée, réaction cutanée allergique).
- **Noms déposés**
 - Cantabiline®* (400mg), Bilicante®* (200mg).
- **Efficacité comparée**
 - Une étude a montré une diminution de la contraction du sphincter de Oddi avec cette molécule chez l'homme (Staritz 1988).
- **Intérêts**
 - L'efficacité de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat ; l'intérêt de cette molécule est par conséquent inconnu.

1.4 Les antispasmodiques musculotropes

1.4.1 Mébévérine

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique musculotrope qui agit directement sur la fibre musculaire lisse : antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire et inhibition de la phosphodiesterase. Effet sensible surtout lors de tonus exagéré (BIAM 2001).
- **Indications**
 - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires (Vidal 2005).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 300-400 mg/j PO chez l'homme.
 - Dose non définie chez l'animal.
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter l'emploi lors de gestation et de lactation.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Troubles digestifs mineurs chez l'homme (Vidal 2005).
- **Noms déposés**
 - Colopriv®* (100 ou 200 mg/gel), Duspatalin®* (100 ou 200 mg/gel, suspension à 10mg/mL), Spasmopriv®* (100 mg/gel, 200 mg/gel).
- **Efficacité comparée**
 - Une étude réalisée sur des chiens anesthésiés a mis en évidence l'effet anti-spasmodique de la mébévérine sur les voies biliaires. Cet effet est plus marqué que pour la butylscopolamine et moins marqué que pour le tiémonium (Dureng 1981).
- **Intérêts**
 - L'efficacité clinique de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat ; l'intérêt de cette molécule est par conséquent inconnu.

1.4.2 Papavérine

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique musculotrope qui agit directement sur la fibre musculaire lisse : antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire et inhibition de la phosphodiesterase. Effet sensible surtout lors de tonus exagéré (BIAM 2001).
- **Indications**
 - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Dose non définie chez l'homme et l'animal.
- **Contre-indications**
 - Hémorragie méningée, hypertension intracrânienne chez l'homme (BIAM 2001).
 - Glaucome chez l'homme (BIAM 2001).
 - Insuffisance cardiaque décompensée (DMV 2005).

- **Précautions d'emploi**
 - Eviter l'emploi lors d'hypotension artérielle (effets sur la musculature lisse des gros vaisseaux).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Tachycardie chez l'homme.
 - Hypotension artérielle à forte dose.
 - Rares cas d'hépatites chez l'homme (BIAM 2001).
 - Troubles digestifs mineurs chez l'homme (Vidal 2005).
- **Noms déposés**
 - *Candilat®* : 10 mg/cp, associé à la vincamine.
 - Papavérine Renaudin®* (40mg/amp), Papavérine Aguetand®* (40 mg/mL), *Acticarbine®** (70 mg/cp, associé au charbon).
- **Efficacité comparée**
 - Une étude a montré chez l'homme une diminution de la fréquence des contractions du sphincter d'Oddi lors d'administration de papavérine (Kaczor 1992).
- **Intérêts**
 - L'efficacité clinique de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat ; l'intérêt de cette molécule est par conséquent inconnu. D'autre part, les effets vasculaires importants pourraient représenter une limite à son emploi.

1.4.3 *Alvérine (dipropyline)*

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique musculotrope qui agit directement sur la fibre musculaire lisse : antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire et inhibition de la phosphodiesterase. Effet sensible surtout lors de tonus exagéré (BIAM 2001).
- **Indications**
 - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 80 mg/j PO chez l'homme.
 - 6 mg/kg SID ou BID PO.
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter l'emploi lors d'hypotension artérielle.
 - Eviter l'emploi lors de gestation et de lactation.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Hypotension artérielle (effet sur la musculature lisse des gros vaisseaux).
 - Troubles digestifs mineurs.
 - Rares cas d'hépatites chez l'homme (BIAM 2001).
- **Noms déposés**
 - Pharmacopée vétérinaire : *Gastrodog®* (30 mg/cp, soit 1 cp/5kg), *Intestidog®* (associé à la sulfaguandine et de l'hydroxyde d'aluminium, 6-30 mg/cp soit 1 cp/1-5kg SID ou BID), *Gastro-intestinal Clément®* (associé à l'hydroxyde d'aluminium (30 mg/cp).

- Pharmacopée humaine : Spasmavérine®* (40 mg/cp), Hépatoum®* et Schoum®* (associé à de la phytothérapie), Météospasmyl®* (associé à la siméthicone).
- **Efficacité comparée**
 - Aucune étude n'est disponible sur l'efficacité de l'alvérine sur les voies biliaires.
- **Intérêts**
 - L'efficacité de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat ; l'intérêt de cette molécule est par conséquent inconnu.

1.4.4 Pinavérium

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique musculotrope qui agit directement sur la fibre musculaire lisse : antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire (BIAM 2005).
- **Indications**
 - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires (Vidal 2005).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 150 mg/j PO chez l'homme.
 - Dose non définie chez l'animal.
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter l'emploi lors de gestation et de lactation.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Troubles digestifs mineurs, notamment oesophagiens, chez l'homme (Vidal 2005).
- **Noms déposés**
 - Dicétel®* : 50 ou 100 mg/cp.
- **Efficacité comparée**
 - Une étude a montré l'effet antispasmodique du pinavérium sur le canal cholédoque et probablement le sphincter d'Oddi (Disomma 1986). Cependant, aucune étude n'est disponible chez le chien.
- **Intérêts**
 - L'efficacité clinique de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat ; l'intérêt de cette molécule est par conséquent inconnu.

1.4.5 Tiémonium

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique musculotrope qui agit directement sur la fibre musculaire lisse : antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire et inhibition de la phosphodiesterase (BIAM 2005).
 - Effet spasmolytique neurotrope secondaire (anti-cholinergique secondaire).
- **Indications**
 - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 1 mg/kg BID-TID, PO-IM-IV lente.

- **Contre-indications**
 - Glaucome.
 - Risque de rétention urinaire (Vidal 2005).
 - Iléus paralytique.
 - Hyperthyroïdie chez l'homme.
 - Tachycardie (BIAM 2001).
- **Précautions d'emploi**
 - Injection intraveineuse lente (risque de tachycardie).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Risque d'hypotension et de tachycardie par voie IV (Vidal 2005).
 - Néphropathie et hyperthyroïdie chez l'homme (BIAM 2005).
- **Noms déposés**
 - Spasmodol® : 20 mg/cp, soit 1 cp/20kg BID ou TID.
 - Viscéralgine®* comprimé : 50 mg/cp, soit 1 cp/50kg BID ou TID.
- **Efficacité comparée**
 - Une étude réalisée sur des chiens anesthésiés a mis en évidence l'effet anti-spasmodique du tiémonium sur les voies biliaires. Cet effet est plus marqué que pour la butylscopolamine et la mébévérine (Dureng 1981).
- **Intérêts**
 - L'efficacité clinique de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat.

1.4.6 Phloroglucinol

- **Actions pharmacologiques**
 - Effet spasmolytique musculotrope non spécifique qui agit directement sur la fibre musculaire lisse : antagoniste du calcium au niveau de la membrane cellulaire et inhibition de la phosphodiesterase (BIAM 2005).
- **Indications**
 - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 80-160 mg SID ou BID chez l'homme.
 - 1-2 mg/kg SID ou BID, IV-IM-SC-PO.
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Eviter l'association avec les morphiniques.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Réactions allergiques rares chez l'homme (BIAM 2001).
- **Noms déposés**
 - Spasmoglucinol® comprimés : 1 cp/10kg BID (CN) et 1 cp/5kg BID (CT).
 - Spasmoglucinol® solution : 4-8mL BID SC-IM-IV.
- **Efficacité comparée**
 - Aucune étude n'est disponible chez le chien.

- **Intérêts**

- L'efficacité clinique de cette molécule sur les voies biliaires n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat.

1.4.7 Bromure de butylscopolamine (Hyoscine)

- **Actions pharmacologiques**

- Effet spasmolytique neurotrope par blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques (BIAM 2005).

- **Indications**

- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.

- **Posologie et voie d'administration**

- 0,2-2 mg/kg/j PO, IM, SC, IV.

- **Contre-indications**

- Glaucome.
- Hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire).
- Iléus intestinal.

- **Précautions d'emploi**

- Risque accru d'iléus iatrogène chez les jeunes individus.

- **Interactions médicamenteuses**

- Antagoniste avec les pro-kinétiques (cisapride, métoclopramide, opioïdes).
- Effets additifs avec les autres anticholinergiques, les anti-histaminiques anti-H1, les phénothiaziniques.

- **Effets indésirables et toxicité**

- Iléus, retard à la vidange gastrique.
- Rétention urinaire.
- Xérostomie.
- Mydriase.

- **Noms déposés**

- Scopalgine® : 2 mg/cp soit 1 cp/1-10kg/j.
- *Estocelan*® (associé à la dipyrone) : 1-2 mL QID IV-IM-SC (CN) et 0,5 mL QID SC (CT).

- **Efficacité comparée**

- Une étude réalisée sur des chiens anesthésiés a mis en évidence une très faible activité anti-spasmodique de la hyoscine sur les voies biliaires. Cet effet est beaucoup moins marqué que pour le tiémonium et la mébévérine (Dureng 1981).

- **Intérêts**

- L'efficacité clinique de cette molécule n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat.

1.4.8 Prifinium

- **Actions pharmacologiques**

- Effet spasmolytique neurotrope par blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques (BIAM 2005).

- **Indications**

- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.

- **Posologie et voie d'administration**
 - 5 mg/kg/j PO.
 - 1 mg/kg/j SC-IM-IV.
- **Contre-indications**
 - Glaucome.
 - Hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire).
 - Iléus intestinal.
- **Précautions d'emploi**
 - Administrer les comprimés pendant les repas.
 - Risque accru d'iléus iatrogène chez les jeunes individus.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Antagoniste avec les pro-kinétiques (cisapride, métoclopramide, opioïdes).
 - Effets additifs avec les autres anticholinergiques, les anti-histaminiques anti-H1, les phénothiaziniques.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Iléus, retard à la vidange gastrique.
 - Rétention urinaire.
 - Xérostomie.
 - Mydriase.
- **Noms déposés**
 - Prifinial® : comprimés (7 ou 70 mg/cp, soit 1 cp/1,5kg ou 1 cp/15kg), solution (7,5 mg/mL).
- **Efficacité comparée**
 - Une étude réalisée chez l'homme semble mettre en évidence une efficacité comparable du prifinium et de la butylscopolamine sur le sphincter d'Oddi (Kobayashi 1985).
- **Intérêts**
 - L'efficacité clinique de cette molécule sur les voies biliaires n'a jamais été étudiée chez le chien et le chat.

1.5 Autres produits de la pharmacopée humaine

De nombreux autres produits sont disponibles dans la pharmacopée humaine : Citrocholine® (citrate de choline, de magnésium, de sodium), Flubilar® (cis-camphorate de méthyl sodé), Hepadial® (acide dimécrotique), Jecopeptol®, Vanilone infantile granulé® (cyclovalone). Les données concernant leurs mécanismes d'action et les études sur leur efficacité étant très limitées en médecine humaine et inexistantes en médecine vétérinaire, ces molécules ne seront pas abordées.

1.6 Tableau récapitulatif

Principe actif	Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
1 – LES CHOLERETIQUES			
Acide ursodéoxycholique	PO : 10-15 mg/kg SID	Ursolvan®* Delursan®*	1 gel/13-20kg 1 cp/16-25kg
Extraits d'Artichaud	PO ou IM, dose non définie, posologie du DMV	Chophytol® gouttes Chophytol® comprimé Chophytol® injectable	20 gtt à 2cac/animal 1-8 cp/animal 5-20 mL/animal
<i>Corticostéroïdes</i>	<i>Se rapporter à la partie sur les anti-inflammatoires</i>		
<i>SAMe</i>	CN : 20 mg/kg SID PO CT : 200-400 mg SID PO	Zentoni® 100mg Zentoni® 200mg Zentoni® 400mg Zentoni® 200 ou 400mg	1 cp/5kg SID PO 1 cp/10kg SID PO 1 cp/20kg SID PO 1 cp SID PO
<i>Silibinine</i>	50-250mg/kg SID PO	Arkogellules Chardon Marie®* Legalon®* Legaphyton®	1 gel/6kg SID PO 1 gel/kg SID PO Dose non définie
2 – MOLECULES A ACTION CHOLERETIQUE ET CHOLAGOGUE			
Clanobutine	- IV, IM : 10-20 mg/kg/j SID ou BID - PO : 20 mg/kg BID	Bykahepar injectable® Bykahepar Comprimé®	0,1-0,2 mL/kg SID ou BID 1 cp/10kg BID
Menbutone	Voie IV, IM, orale Dose non définie (5-10 mg/kg dans autres espèces)	Genabilline® Sorbiline® Actiliver®	1 mL/10kg IM, IV 1,5 mL/10kg IM/IV 1 mL/10kg IM.IV
Sorbitol	PO/IM, dose non définie, posologie du DMV	Curepar Canin® Curepar Felin® Hepato-biocanina® Citradog® Ino-veto-choline® Sorbiline® Actiliver®	1 cp/10kg BID PO 1 cp/4kg BID PO 1 cac à 1cas BID PO 0,5 mL/kg BID PO 5 mL/10kg SID PO 1,5 mL/10kg IM/IV 1 mL/10kg IM.IV
Trithioanéthole	PO : 1 mg/kg SID	Sulfarlem®* 12,5mg Sulfarlem®* 25mg Cynépathic chiens® Cynépathic chats®	1 cp/12,5kg SID 1 cp/25mg SID 1 cp/10kg SID 1cp/2kg SID
Hymécromone	Dose non définie	Cantabiline®*(400mg) Bilicante®*(200mg)	

3 – LES ANTISPASMODIQUES			
Mébévérine	Dose non définie	Colopriv®* 100-200 mg Duspatalin®* 100-200 mg Duspatalin®* 10mg/mL Spasmopriv®* 100-200 mg	
Papavérine	Dose non définie	<i>Candilat®</i> 10 mg/cp Papavérine Renaudin®* Papavérine Aguetand®* <i>Acticarbine®</i> * 70 mg	
Alvérine	6 mg/kg SID ou BID PO	Gastrodog®, <i>Intestidog®</i> <i>Gastro-intestinal Clément®</i> <i>Intestidog® Chien Nain</i>	1 cp/5kg SID-BID PO 1 cp/5kg SID-BID PO 1 cp/kg SID-BID PO
Pinavérium	Dose non définie	Dicétel®* 50 ou 100 mg	
Tiémonium	1 mg/kg BID-TID, PO-IM-IV	Spasmodol® Viscéralgine®* comprimé	1 cp/20kg BID ou TID 1 cp/50kg BID ou TID
Phloroglucinol	1-2mg/kg SID/BID IV/IM/SC/PO	Spasmoglucinol®comprimé Spasmoglucinol®comprimé Spasmoglucinol® solution	1 cp/10kg BID (CN) 1 cp/5kg BID (CT) 4-8mL BID SC-IM-IV
Butylscopolamine	0,2-2 mg/kg/j PO, IM, SC, IV	Scopalgin® <i>Estocelan®</i> <i>Estocelan®</i>	1 cp/1-10kg/j 1-2mL QID IV-IM-SC(CN) 0,5 mL QID SC (CT)
Prifinium	5 mg/kg/j PO	Prifinial® Prifinial® Chien nain	1 cp/15kg SID PO 1 cp/1,5kg SID PO

Tableau 2 : Principales molécules agissant sur les voies biliaires (voies d'administration, doses et noms déposés).

Les présentations en italique contiennent d'autres principes actifs.

2 Les anti-inflammatoires et immunomodulateurs

2.1 Physiopathogénie de l'inflammation hépatique

2.1.1 Pathogénie de l'inflammation hépatique

Les dégâts initiaux sur le foie à l'origine d'une inflammation peuvent être primaires ou peuvent apparaître secondairement à des affections touchant d'autres organes.

Les dégâts primaires sont causés par :

- L'exposition à des agents viraux, microbiens, fongiques ou parasitaires.
- L'exposition à des médicaments, des toxiques et des toxines.
- Une cholestase mécanique (obstruction biliaire).
- Des troubles héréditaires du métabolisme (comme l'accumulation de cuivre ou la carence en $\alpha 1$ -anti-trypsine).
- Des processus immunologiques.

Toxines	Aflatoxines, amatoxines, phallotoxines, autres mycotoxines
Toxiques	CCl ₄ , chloroforme, cuivre, dinitrosamine, Fe ²⁺ , galactosamine
Médicaments	Paracétamol (Pouliquen 2000), carprofène (MacPhail 1998) Cimetidine Dantrolène, diazepam (Center 1996) Halothane (Pouliquen 2000) Mebendazole, oxybendazole Phénytoïne, phenobarbital, primidone (Pouliquen 2000) Sulfamide
Infections	- <i>Bactériennes</i> : Campylobacter, Enterobactéries, Helicobacter, Leptospires, Mycobacterium, Nocardia. - <i>Fongiques</i> . - <i>Parasitaires</i> : trématodes, schistosomes. - <i>Protozoaires</i> : toxoplasmes, cryptosporidie, microsporidies, leishmaniose (Rallis 2005). - <i>Virales</i> : CAV-1, Coronavirus (PIF).
Anticorps contre les antigènes cellulaires de surface ou les néoantigènes	
Obstruction biliaire	
Carence en $\alpha 1$ -anti-trypsine	
Endotoxine : Lipopolysaccharides des Gram-	

Tableau 3 : Facteurs pouvant induire des dégâts et une inflammation hépatique chez l'homme, le chien et le chat (Center 1999-a).

Les dégâts hépatiques secondaires apparaissent suite à des infections systémiques, des néoplasies disséminées ou des modifications pathologiques d'autres organes (appareils cardiovasculaire, gastro-intestinal, endocrinien, urogénital).

Toutes ces agressions peuvent entraîner une maladie chronique ou la mort du patient si l'agression hépatobiliaire est prolongée ou récidivante. Malheureusement, en médecine vétérinaire, dans de nombreux cas d'hépatites chroniques, la cause sous-jacente n'est jamais établie (Center 1999-a).

2.1.2 Conséquences de l'agression initiale

L'agression initiale sur les hépatocytes ou l'épithélium biliaire entraîne la production de cytokines et de médiateurs qui recrutent les cellules inflammatoires. Celles-ci sont responsables de la nécrose et de la fibrose observées lors des hépatites chroniques. Dans la plupart des cas, l'espace porte est touché en premier. La destruction des hépatocytes permet la progression des cellules inflammatoires et la diffusion des cytokines et des médiateurs dans une zone plus large.

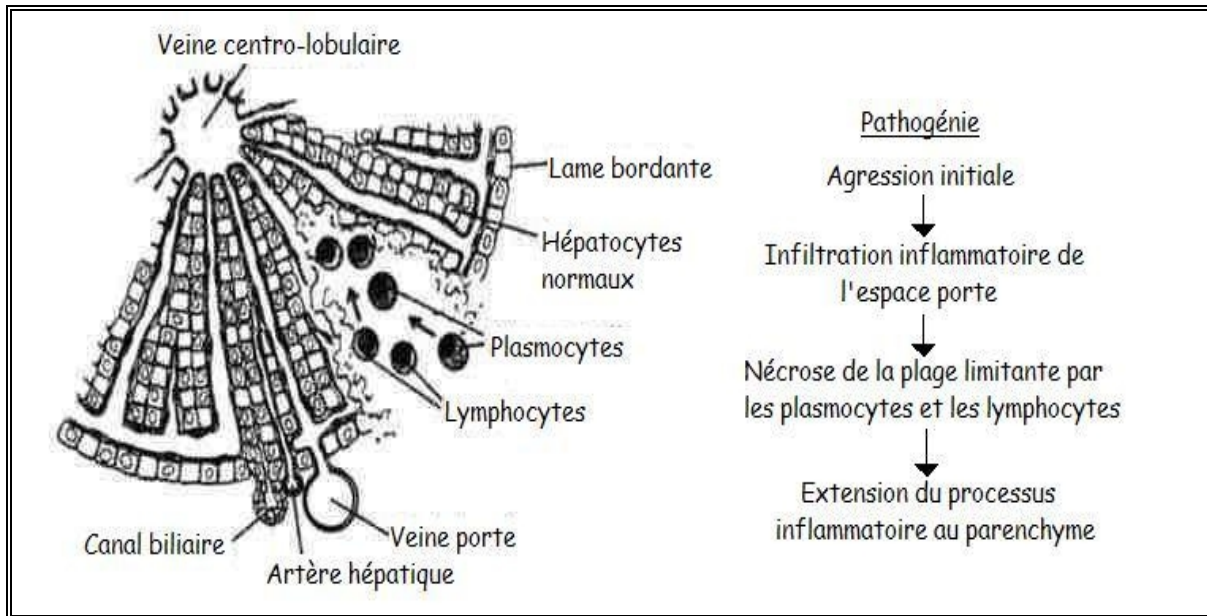


Figure 5 : Pathogénie de l'inflammation hépatique entraînée par les plasmocytes et les lymphocytes (d'après Guilford 1996).

L'invasion par les cellules inflammatoires précède ou accompagne la nécrose cellulaire ; la disparition de l'hépatocyte due à la nécrose crée un nouvel espace pour les cellules inflammatoires. Si l'espace créé par la destruction cellulaire se collapse, il y a une déformation de l'architecture des acini. Si la charpente architecturale des acini est préservée, la régénération d'un lobule normale est possible. Si la charpente est détruite, la régénération peut ne pas avoir lieu ou peut être si aléatoire que la circulation sanguine dans les capillaires sinusoides est altérée de manière irréversible. Cela peut être anticipé par une évaluation histologique après une nécrose aigue. L'inflammation provoque la nécrose des hépatocytes, formant des plages adjacentes aux triades portales. La nécrose de plages limitées signifie que l'inflammation portale est en train de détruire les hépatocytes.

Le foie répond à la nécrose par la régénération des hépatocytes et de l'épithélium des canaux biliaires. Il existe une énorme capacité de régénération dans le foie. Des cellules isolées peuvent être remplacées ou des portions d'acini perdus peuvent être réparées par la formation de nodules de régénération. La réponse initiale de régénération entraîne la prolifération des canalicules biliaires (Guilford 1996).

Les conséquences de ces phénomènes inflammatoires et régénératifs sont la fibrose et la cirrhose hépatique (*voir partie 3.1. sur la fibrose hépatique*).

2.1.3 Mécanismes immunopathologiques impliqués

L'importance des mécanismes immunopathologiques doit être soulignée (Boisclair 2001). Ils sont parfois directement à l'origine des lésions et interviennent quelque soit la cause initiale dans l'entretien de l'inflammation. Des arguments histologiques étayent cette hypothèse : les cellules inflammatoires prédominantes sont en effets des lymphocytes et des plasmocytes. Ces cellules pourraient produire des cytokines responsables secondairement de lésions hépatocytaires. L'intervention d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques est également probable. De plus, les destructions cellulaires libèrent des antigènes habituellement séquestrés et donc susceptibles de déclencher une réaction immunitaire. Ces lésions membranaires permettent dans le même temps, à partir de l'acide arachidonique, la formation de médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes) et la production de radicaux libres oxygénés dont le rôle délétère est connu (*cf partie sur les anti-oxydants*). Au total, il est vraisemblable qu'à partir d'une lésion initiale, différents mécanismes pathogéniques, notamment à médiation immune, s'associent pour entretenir l'inflammation.

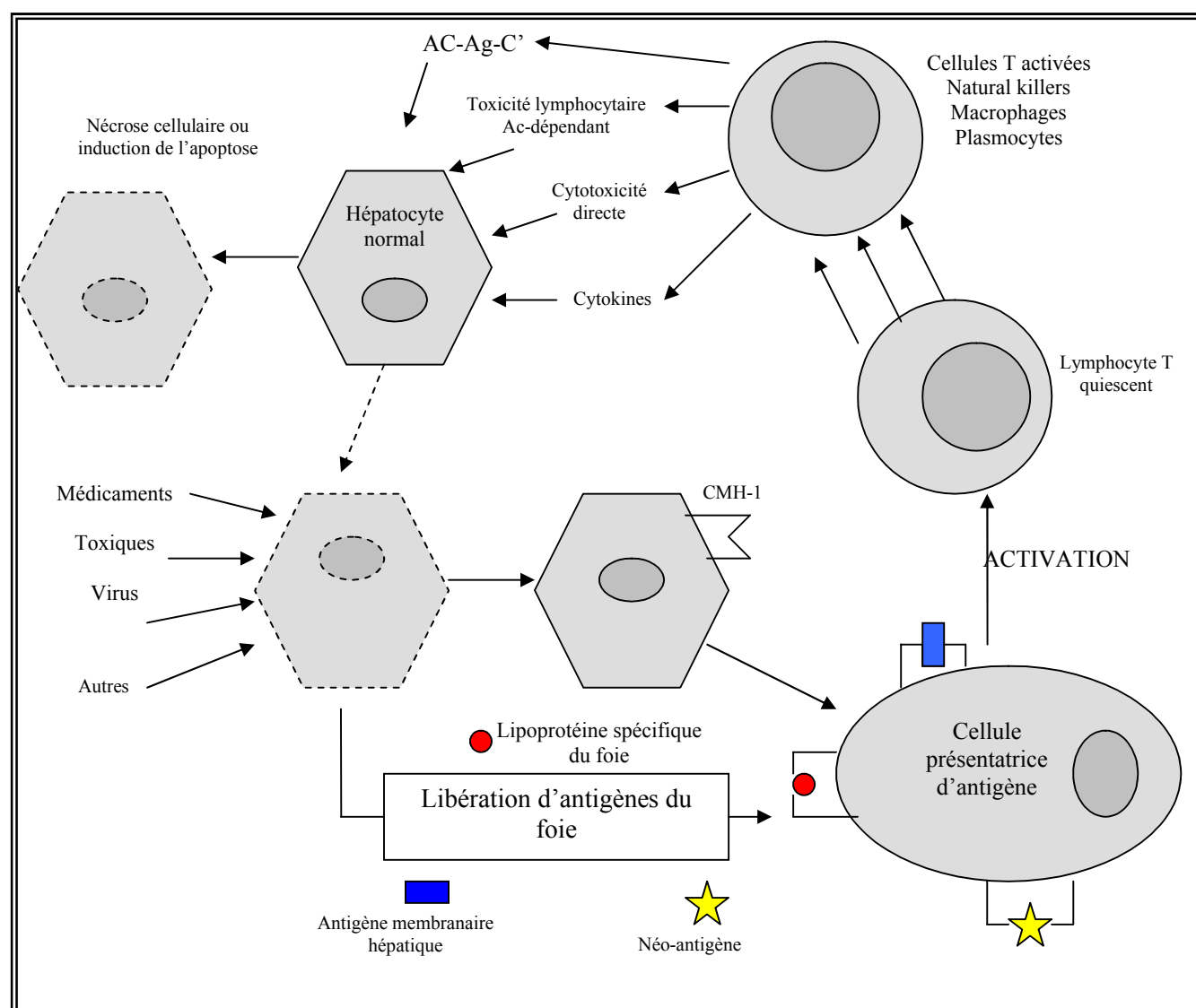


Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes pathogéniques impliqués dans l'initiation et l'entretien des hépatites chroniques (d'après Center 1999-a).

2.1.4 Indications des anti-inflammatoires et immunomodulateurs

Les anti-inflammatoires et les immunomodulateurs sont donc indiqués lorsqu'il existe une inflammation ni septique, ni suppurée, pour enrayer l'inflammation auto-entretenu et empêcher l'apparition d'une fibrose :

- ✓ Hépatite chronique d'étiologie inconnue chez le chien.
- ✓ Cholangiohépatite chronique du chat (Day 1995, Weiss 2000).

Les immunomodulateurs sont aussi indiqués lors d'affections à médiation immune :

- ✓ Hépatite d'origine auto-immune chez le chien (l'existence d'une étiologie auto-immune n'a jamais été démontrée chez le chien, mais est suspectée dans certaines races).
- ✓ Hépatite portale lymphocytaire du chat (la composante immune n'a jamais été démontrée, mais est fortement suspectée [Lucke 1984]).

2.2 Les agents anti-inflammatoires et immunomodulateurs indiqués

2.2.1 Glucocorticoïdes

2.2.1.1 Caractéristiques communes

■ **Actions pharmacologiques**

- *Effet immunomodulateur :*
 - ✓ inhibition du chimiotactisme des monocytes et neutrophiles pour les zones inflammatoires,
 - ✓ diminution de la phagocytose par les macrophages,
 - ✓ altération de la réplication et de la circulation des lymphocytes,
 - ✓ stabilisation des membranes lysosomiales,
 - ✓ altération de la présentation antigénique, ce qui provoque une diminution indirecte de la réponse humorale (Cohn 1997).
- *Effet anti-inflammatoire et anti-fibrosant indirect :* suppression de l'activité de la phospholipase A2, ce qui diminue la conversion de l'acide arachidonique membranaire en prostaglandines et leucotriènes. Ces métabolites de l'acide arachidonique sont des médiateurs inflammatoires puissants et, en les supprimant, un des stimuli majeurs de l'induction de la fibrogénèse est contrôlé.
- *Effet anti-fibrosant direct :* effet modéré par l'inhibition de la transcription de l'ARNm, diminuant ainsi la synthèse d'ARNm codant pour le procollagène et par l'inhibition de l'activité de la proline-hydroxylase empêchant la formation du collagène.
- *Effet cholérétique :* action anti-oedémateuse au niveau des hépatocytes qui favoriserait la circulation biliaire.
- *Stimulation de la néoglucogénèse.*
- *Effet orexigène, modification de l'humeur, érythropoïétique.*

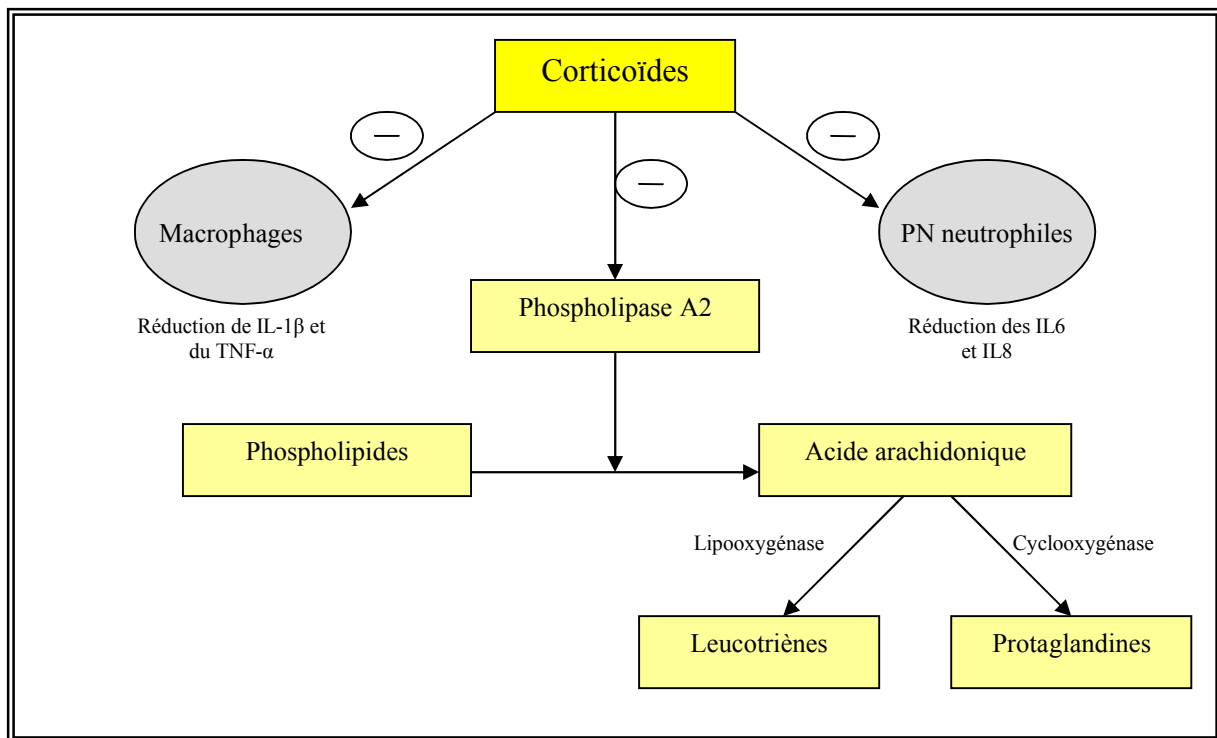


Figure 7 : Diagramme simplifié de l'action des corticoïdes au sein de la réaction inflammatoire (d'après Béchade 2004).

■ Contre-indications

- Insuffisance rénale.
- Diabète sucré.
- Gestation.
- Lipidose hépatique.
- Encéphalose hépatique.
- Ascite pour la prednisone (la dexaméthasone doit alors être préférée, car elle ne possède pas d'effet minéralocorticoïde).
- Hépatites infectieuses (leptospirose, toxoplasmose, cholangiohépatite bactérienne) et aiguës.
- Ulcérations gastro-intestinales.

■ Précautions d'emploi

- Éviter l'emploi en cas d'ulcère cornéen et d'hypertension.
- Respecter un sevrage progressif.
- Administrer un traitement anti-ulcéreux si des antécédents d'ulcères sont rapportés.
- L'exclusion d'un lymphome doit être réalisée, car l'emploi de ces molécules peut limiter par la suite le diagnostic de cette maladie et la réponse à la chimiothérapie peut être affaiblie.

■ Interactions médicamenteuses

- Association possible avec l'azathioprine (traitement à jours alternés permettant une diminution des posologies de ces deux molécules) ou le chlorambucil chez le chat.
- Éviter l'association avec des hypokaliémifiants : diurétiques, laxatifs (effets additifs).
- Antagonisme avec les anti-convulsivants (phénobarbital) : augmentation du métabolisme hépatique des corticoïdes diminuant leur efficacité.
- Éviter l'association à l'insuline et les hypoglycémifiants oraux (résistance à l'insuline).
- Éviter l'association à des anti-arythmiques, des neuroleptiques, au cisapride (augmentation du risque de troubles du rythme ventriculaire).

- **Effets indésirables et toxicité**

- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et hypercorticisme iatrogène (polyuro-polydipsie, polyphagie, fonte musculaire, peau fine, alopecie).
- Pancréatites (notamment en association avec l'azathioprine).
- Hépatopathies cortico-induites, augmentation des enzymes hépatiques (Rogers 1977, Papich 1985).
- Ulcérations gastro-intestinales.
- Diabète sucré.
- Infections secondaires.
- Désordres hydro-électriques : hypokaliémie, alcalose métabolique, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles oculaires.
- Modifications hématologiques (chat).

2.2.1.2 Prednisone et prednisolone

- **Indications**

- Hépatite chronique associée à des infiltrations inflammatoires (inflammation éosinophilique ou infiltrat lymphoplasmocytaire) diagnostiquée par biopsie.
- Hépatite chronique d'origine auto-immune ou idiopathique.
- Hépatite chronique avancée montrant une aggravation des paramètres enzymatiques hépatiques (après exclusion d'un lymphome, d'une composante infectieuse et contrôle de l'encéphalose et des ulcérations gastro-intestinales).
- Hépatites chroniques associée à une fibrose chez le chien : une thérapeutique anti-fibrosante précoce permet de prévenir et retarder l'évolution d'une fibrose. Ils ne sont, par contre, probablement pas indiqués chez les chiens présentant une fibrose idiopathique chronique, puisqu'il n'y a pas de signes évidents d'inflammation.
- Cholangiohépatites non suppurées (chroniques) et hépatite portale lymphocytaire chez le chat (Center 1986).

- **Posologie et voie d'administration**

- *Chien* : 1-2,2 mg/kg/j PO, à dose dégressive jusqu'à une dose de 0,5 mg/kg/j à jour alternés (diminution de 25-50 % toutes les 3-4 semaines). L'interruption du traitement se fait lorsque les profils histologiques (ou à défaut les paramètres cliniques et biologiques) montrent une nette amélioration (Guilford 1996). En cas de récurrence à l'arrêt du traitement, la recherche de la dose minimale efficace doit être effectuée.
- *Chat* : la dose recommandée est de 2-4 mg/kg/j à dose dégressive jusqu'à 1 mg/kg/j.

- **Noms déposés**

- Prednisolone : Megasolone 5®, Megasolone20®, Microsolone®, Dermipred 10®, Prednitex 5®, Prednitex 10®, Clemisolone®....
- Prednisone : Cortancyl®*.

- **Efficacité comparée**

- Une étude rétrospective sur 151 chiens atteints d'hépatite chronique semble mettre en évidence une augmentation du temps de survie lors de traitement à la prednisone (Strombeck 1988). Cette étude est cependant controversée, car les chiens recevaient d'autres traitements.
- La prednisone est convertie dans le foie en son métabolite actif, la prednisolone. Cette conversion est rapide, même en cas de maladie hépatique, et il n'existe pas de preuve de la supériorité de la prednisolone en cas d'insuffisance hépatique.

■ Intérêts

L'existence de processus inflammatoires et immunitaires dans de nombreux cas d'hépatites chroniques justifie l'utilisation fréquente des corticostéroïdes. Cependant, leurs nombreux effets secondaires doivent être considérés systématiquement et limiter leur emploi dans certaines conditions.

Leur utilisation systématique lors d'hépatite chronique est remise en cause et des travaux seraient nécessaires pour préciser dans quelle étiologie les corticostéroïdes sont indiqués (Watson 2004). Enfin, face aux recommandations d'utilisation systématique de doses immunosuppressives, la question de l'utilisation de micro-doses de corticoïdes est soulevée et nécessiterait des études approfondies.

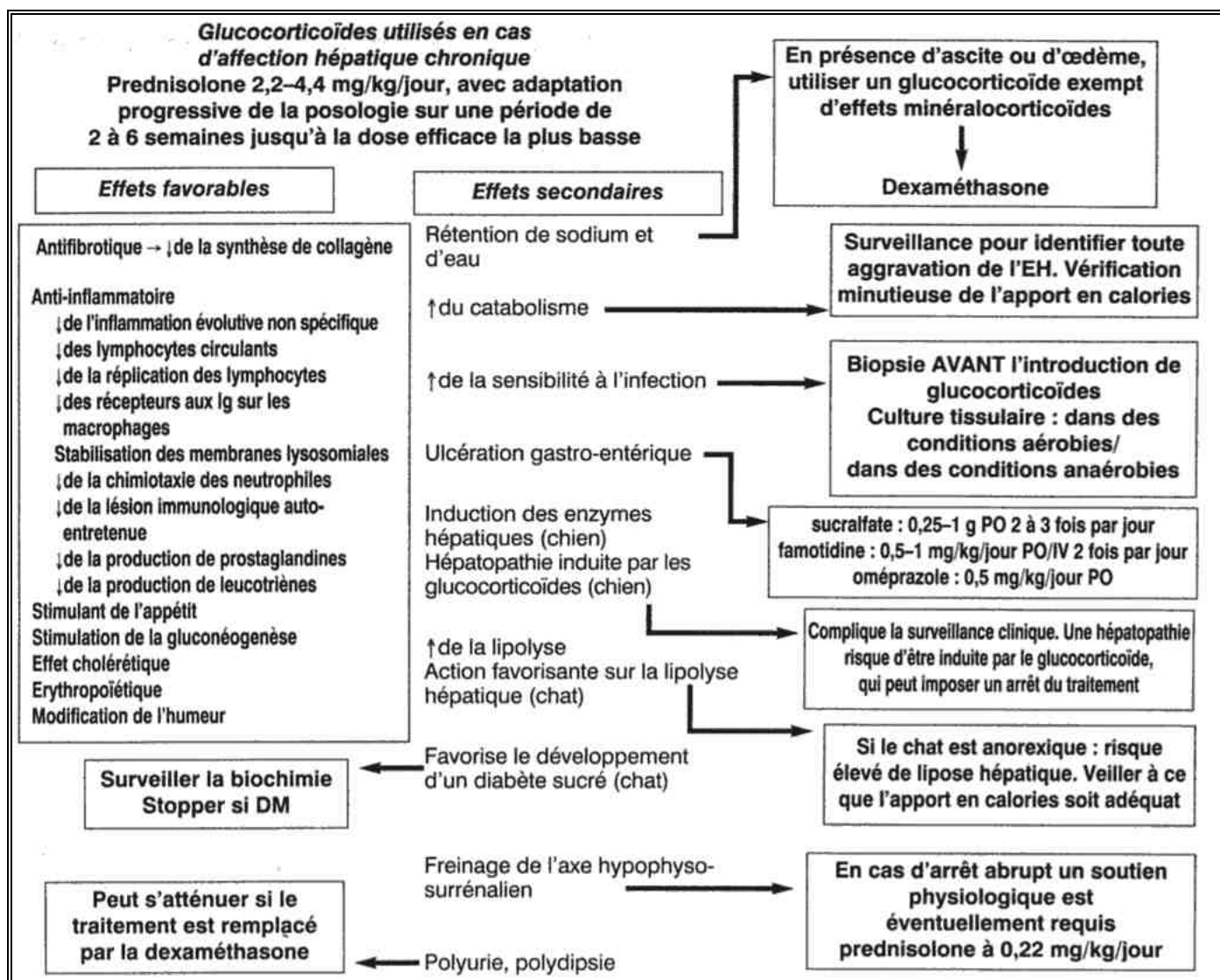


Figure 8 : Diagramme récapitulatif des effets favorables et néfastes des glucocorticoïdes chez les insuffisants hépatiques (d'après Center 2000-c)

2.2.1.3 Dexaméthasone

- **Indications**
 - A utiliser lors d'ascite, dans les mêmes indications que la prednisone et la prednisolone (absence d'effets minéralocorticoïdes).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 0,2-0,4 mg/kg/j PO ou IM tous les 2-3 jours.
- **Noms déposés**
 - *Voie orale* : Dexoral®, Decadron®, Dectancyl®....
 - *Injectables* : Dexadreson®, Cortaméthasone®, Dexazone®, Dexamedium®....
- **Efficacité comparée**
 - L'absence d'effets minéralo-corticoïdes (contrairement à la prednisone) rend cette molécule intéressante lors d'ascite. Les effets secondaires sont cependant plus marqués.
- **Intérêts**
 - La dexaméthasone est uniquement indiquée lors d'ascite. L'emploi de prednisone ou de prednisolone est à privilégier dans les autres cas (Guilford 1996).

2.2.2 Immunodépresseurs

2.2.2.1 Azathioprine

- **Actions pharmacologiques**
 - *Effet immunodépresseur* : anti-métabolite inhibant la biosynthèse des nucléotides normaux (métabolisme des purines) :
 - ✓ Inhibition de la prolifération des cellules à pouvoir de division rapide.
 - ✓ Modification des fonctions des lymphocytes T (immunité à médiation cellulaire et synthèse d'anticorps dépendant des lymphocytes T).
- **Indications**
 - Hépatite chronique non contrôlée par les glucocorticoïdes (notamment si d'origine auto-immune) ou lors de manifestations exacerbées d'effets secondaires.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Voie orale
 - *Chien* :
 - ✓ Seul : 1-2 mg/kg SID ou à jours alternés,
 - ✓ En association aux corticoïdes : 1 mg/kg/48h alterné avec la prednisolone à 0,5 mg/kg/48h.
 - *Chat* : 0,3 mg/kg SID ou à jours alternés (déconseillé).
- **Contre-indications**
 - Ne pas utiliser chez le chat (risque de neutropénie, préférer le cholrambucil).
 - Gestation, lactation (Beale 1988).
 - Hypersensibilité à l'azathioprine.
- **Précautions d'emploi**
 - Administrer au moment des repas.
 - Suivi hématologique toutes les 1 à 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois à tous les 2 mois. En cas de signes de myélosuppression, interrompre le traitement et le reprendre une fois guéri à une dose 25 % inférieure à la dose initiale.
 - Suivi régulier des ALAT pour mettre en évidence une éventuelle hépatotoxicité idiosyncrasique ; le traitement est alors interrompu.

- En cas de vomissements et d'anorexie, un bilan pancréatique doit être réalisé.
- Manipuler les comprimés avec précaution, en évitant de les rompre, pour éviter une toxicité pour le propriétaire (Rothuizen 2005).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Associer à jours alternés l'azathioprine à 1 mg/kg/j à la prednisone à 0,5-1 mg/kg/j (Magne 1986).
 - Ne pas associer à l'allopurinol et la ciclosporine (addition des effets secondaires).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Myélosuppression dose-dépendante et réversible : neutropénie, thrombopénie, anémie.
 - Anorexie, diarrhée, vomissements.
 - Pancréatite (Beale 1988).
 - Hépatotoxicité idiosyncrasique.
 - Potentiel oncogénique controversé à long terme (chez l'homme).
- **Noms déposés**
 - Imurel® : comprimés de 50 mg, soit 1 cp/25-50kg chez le chien.
- **Efficacité comparée**
 - L'azathioprine seule semble moins efficace que la prednisone lors d'hépatite chronique chez l'homme (Twedt 2001-b).
 - Aucune étude n'est disponible en médecine vétérinaire.
- **Intérêts**
 - L'utilisation de l'azathioprine en association permet de diminuer les doses de glucocorticoïdes et par conséquent, permet d'en limiter les effets secondaires. Un suivi régulier est nécessaire.

2.2.2.2 Chlorambucil

- **Actions pharmacologiques**
 - Agent alcoylant, immunodépresseur électif de la lignée lymphoïde.
- **Indications**
 - Hépatite chronique non contrôlée par les glucocorticoïdes (notamment si d'origine auto-immune) ou lors de manifestations exacerbées d'effets secondaires (Guilford 1996).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 0,25-0,5 mg/kg toutes les 24 à 72 heures PO (Miller 2001).
- **Contre-indications**
 - Allergie au chlorambucil.
 - Infections.
- **Précautions d'emploi**
 - Contrôle hématologique toutes les 3 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ciclosporine : addition des effets secondaires.
 - Vaccins vivants atténués : risque d'infections iatrogènes.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Troubles digestifs mineurs.
 - Aplasie médullaire (toxicité moindre qu'avec l'azathioprine et le cyclophosphamide).
 - Hépatotoxicité (rapportée chez l'homme).
- **Noms déposés**
 - Chloraminophène® : gélules de 2 mg, soit 1 gel/4-8kg/24-72h.

- **Efficacité comparée**
 - Le chorambucil a été utilisé avec succès chez l'homme lors de cirrhose biliaire primitive (maladie auto-immune). Cependant, son efficacité en médecine vétérinaire est inconnue.
- **Intérêts**
 - Le chlorambucil représente la molécule de choix chez le chat, lors d'absence de réponse aux glucocorticoïdes ou d'effets secondaires exacerbés.

2.2.2.3 Cyclophosphamide

- **Actions pharmacologiques**
 - Agent alkylant, inhibant la transcription et la réplication de l'ADN ; supprimerait à la fois l'immunité humorale et à la fois l'immunité cellulaire, ainsi que la fonction phagocytaire des cellules mononuclées (Couto 2002).
- **Indications**
 - Hépatite chronique ne répondant pas aux autres thérapies immunosuppressives (Guilford 1996).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 1-2,5mg/kg SID PO pendant 4 jours consécutifs par semaine ; ou, 1-2,5mg/kg/48h PO (Miller 2001).
- **Contre-indications**
 - Insuffisance médullaire.
 - Infection du tractus urinaire.
 - Allergie au cyclophosphamide.
 - Déconseillé chez le chat.
 - Gestation.
- **Précautions d'emploi**
 - En cas d'insuffisance hépatique sévère, une dose inférieure doit être prescrite.
 - Contrôles hématologiques réguliers toutes les 2-4 semaines.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ciclosporine : addition des effets secondaires.
 - Vaccins vivants atténués : risque d'infections iatrogènes.
 - Allopurinol, diurétique thiazidiques : exacerbation de la myélosuppression.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Anorexie, diarrhée, vomissements.
 - Cystite hémorragique chez le chien.
 - Alopécie (chien, caniche notamment).
 - Toxicité hématologique modérée : neutropénie principalement et rarement thrombopénie réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Noms déposés**
 - Endoxan® : comprimés de 50mg, soit 1cp/20-50kg SID PO 4j/sem.
- **Efficacité comparée**
 - Aucune preuve de l'efficacité du cyclophosphamide en médecine humaine et vétérinaire n'existe.
- **Intérêts**
 - Le cyclophosphamide doit être envisagé comme un traitement de « dernier recours » lors d'échecs thérapeutiques (Guilford 1996).

2.2.2.4 Méthotrexate

- **Actions pharmacologiques**
 - Antimétabolite inhibant la dihydrofolate réductase, ce qui réduit la disponibilité de la forme active de l'acide folique et interfère par conséquent avec la synthèse des acides nucléiques. Son mécanisme immunomodulateur et anti-inflammatoire demeure indéterminé, il pourrait interagir avec les lymphocytes.
- **Indications**
 - Affections hépatobiliaires à médiation immune, notamment celles affectant principalement le système biliaire (comme les cholangiohépatites chroniques sclérosante chez le chat) (De Novo 2003-a).
- **Posologie et voie d'administration**
 - CN : 0,1 mg/kg/j SID PO.
 - CT : 0,1 mg/kg/j TID PO tous les 7 à 10 jours (Center 2000-c).
- **Contre-indications**
 - Allergie au méthotrexate
 - Insuffisances rénale et hépatique sévères.
- **Précautions d'emploi**
 - Utiliser des gants lors de manipulation du produit.
 - Suivi hématologique toutes les semaines, puis toutes les 4-6 semaines.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ne pas associer aux AINS (toxicité hématologique et gastro-intestinale).
 - Ne pas associer aux sulfamides, aux salicylés, aux anti-coagulants, aux tétracyclines et au chloramphénicol.
 - Ne pas associer à la néomycine (diminution de l'absorption du méthotrexate).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Effets gastro-intestinaux : vomissements, diarrhée, nausée, stomatite, ulcères.
 - Toxicité hématopoïétique.
 - Hépatopathies.
 - Nécrose tubulaire aiguë.
 - Alopécie, dépigmentation.
 - Infiltration pulmonaire et fibrose (Plumb 1999).
- **Noms déposés**
 - Méthotrexate Bellon®, Novatrex® : comprimés de 2,5 mg.
 - CN : 1 cp/25kg SID PO.
 - CT : 0,2 cp/5kg/j PO, divisé en 3 prises tous les 7 à 10 jours.
- **Efficacité comparée**
 - Le méthotrexate a été utilisé dans certaines hépatites chroniques chez l'homme. Son intérêt dans les hépatopathies du chien et du chat n'est pas connu.
- **Intérêts**
 - Le méthotrexate pourrait être intéressant lors d'absence de réponse aux glucocorticoïdes, notamment chez le chat, en association avec l'acide ursodéoxycholique. Des études sur son efficacité et son innocuité sont cependant nécessaires.

2.2.2.5 Ciclosporine

- **Actions pharmacologiques**
 - Inhibition réversible des réponses immunes et auto-immunes par les lymphocytes T, et notamment de la production de lymphokines : réduction de la synthèse d'interleukine-2 et du γ -interféron (lymphokine qui active les macrophages et monocytes impliqués dans la présentation antigénique).
 - Epargne l'immunité humorale.
- **Indications**
 - Hépatite chronique non contrôlée par les glucocorticoïdes (notamment si d'origine auto-immune) ou lors de manifestations exacerbées d'effets secondaires.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 10-30 mg/kg/j SID PO (Miller 2002).
- **Contre-indications**
 - Hypersensibilité à la ciclosporine.
 - Animaux de moins de 6 mois ou de moins de 2kg.
 - Affections malignes évolutives.
 - Infection (Robson 2003).
 - Insuffisance rénale et hypertension artérielle (contre-indications en médecine humaines).
- **Précautions d'emploi**
 - Suivi régulier de la concentration plasmatique en ciclosporine à cause de l'absorption entérale erratique (Bach 2002).
 - Ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique sévère.
 - Emploi déconseillé chez les diabétiques.
 - Surveiller les lymphadénopathies éventuelles en raison de l'immunodépression engendrée.
 - Risque d'hyperkaliémie et d'élévation réversible des paramètres rénaux (urée, créatinine).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Diurétiques hyperkaliémants (addition des effets hyperkaliémants).
 - Kétoconazole, macrolides, corticoïdes, antagonistes calciques, cimétidine (augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine par le biais du cytochrome P450).
 - Phénobarbital, sulfamide, griséofulvine (diminution des concentrations sanguines de ciclosporine).
 - Aminoside, triméthoprime, amphotéricine B (augmentation de leur néphrotoxicité)
 - Vaccins vivants atténués (risque d'infection iatrogène).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Vomissements et diarrhée transitoires.
 - Anorexie, hypertrophie gingivale.
 - Faiblesse, crampes musculaires.
 - Pancréatite.
 - Néphrotoxicité.
 - Hypertension artérielle.
 - Augmentation de la cholérèse sans modification de la composition de la bile (Robson 2003).
- **Noms déposés**
 - Atopica® : capsules de 10, 25, 50 et 100 mg.
 - Neoral®* (capsules de 10, 25, 50, 100 mg, solution buvable à 100 mg/mL).
 - Sandimmun®* (capsules de 25, 50, 100 mg, solution buvable à 100 mg/mL).

- **Efficacité comparée**

- La ciclosporine est utilisée chez l'homme lors de cirrhose biliaire primitive (De Novo 2003-b).
- Aucune étude n'est disponible en médecine vétérinaire sur son efficacité dans les hépatites chroniques (Hitt 2001).

- **Intérêts**

Cette molécule pourrait être intéressante dans certaines hépatites chroniques. Cependant, son coût et sa toxicité limitent son utilisation.

2.2.3 Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet anti-inflammatoire ou immunomodulateur

2.2.3.1 Métronidazole

- **Actions pharmacologiques**

- Action immunodépressive sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire (Guilford 1996).
- *Autres effets : se rapporter à la partie correspondante.*

- **Indications**

- Hépatites chroniques en association avec les glucocorticoïdes, notamment lors de la présence concomitante d'une MICI.
- Encéphalose hépatique.
- Hépatite avec culture de bile ou de foie positive en anaérobies.

Se rapporter à la partie sur les antibiotiques pour les modalités d'utilisation (cf 6.2.4.).

2.2.3.2 Colchicine

- **Actions pharmacologiques**

- *Effet anti-inflammatoire* : inhibition de la migration des granulocytes neutrophiles et des monocytes, diminution du taux de cytokines circulants (interleukine 2, tumor necrosis factor α). Cet effet anti-inflammatoire interviendrait aussi indirectement sur la fibrose hépatique.
- *Autres effets : se rapporter à la partie correspondante.*

- **Indications**

- Maladie hépatobiliaire chronique avancée, associée à une fibrose hépatique diagnostiquée par biopsie.

Se rapporter à la partie sur les anti-fibrosants pour les modalités d'utilisation (cf 3.2.1.).

2.2.3.3 Pénicillamine

- **Actions pharmacologiques**

- *Effet immunomodulateur* : inhibition de l'activité des lymphocytes T, inhibition du chimiotactisme des neutrophiles et diminution des concentrations d'immunoglobulines circulantes (Leveille-Webster 1993).
- *Autres effets : se rapporter à la partie correspondante.*

▪ **Indications**

- Hépatopathies avec accumulation de cuivre diagnostiquées par biopsie (avec des concentrations hépatiques en cuivre supérieures à 2000 µg/g).
- Hépatopathies associée à une fibrose hépatique

Se rapporter à la partie sur les cupirétiques pour les modalités d'utilisation (4.2.1.).

2.2.3.4 Acide ursodéoxycholique

▪ **Actions pharmacologiques**

- *Effet immunomodulateur (par fixation sur les récepteurs hépatocytaires aux glucocorticoïdes) :*
 - ✓ Diminution de la production d'Ig par les lymphocytes B et des interleukines 1 et 2 par les lymphocytes T
 - ✓ Diminution de l'expression des molécules du CMH-I sur la membrane des hépatocytes
- *Autres effets : se rapporter à la partie correspondantes.*

▪ **Indications**

- Hépatopathies aiguës et chroniques avec cholestase intrahépatique chez le chien (Leveille-Webster 2000)
- Lipidose hépatique, cholangiohépatite aiguë chez le chat.

Se rapporter à la partie sur les cholérétiques pour les modalités d'utilisation (cf 1.2.1).

2.2.3.5 S-Adénosyl-méthionine (SAME)

La SAME possède des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Se rapporter à la partie sur les anti-oxydants pour les modalités d'utilisation (5.2.3.).

2.3 Tableau récapitulatif

Principe actif	Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
1-Les glucocorticoïdes			
Prednisone	CN : 1-2 mg/kg/j PO Dose dégressive	Cortancyl®* 5mg Cortancyl®* 20mg	1 cp/2,5-5kg/j PO 1 cp/10-20kg/j PO
	CT : 2-4 mg/kg/j PO Dose dégressive	Cortancyl®* 5mg Cortancyl®* 20mg	1 cp/1,125-2,5kg/j PO 1 cp/5-10kg/j PO
Prednisolone	CN : 1-2 mg/kg/j PO Dose dégressive	- Megasolone5®/Clemisolone®/ Prednitex5® - Dermipred10®/Prednitex10® - Megasolone20®/Dermipred20®	1 cp/2,5-5kg/j PO 1 cp/5-10kg/j PO 1 cp/10-20kg/j PO
	CT : 2-4 mg/kg/j PO Dose dégressive	- Megasolone5®/Clemisolone®/ Prednitex5® - Dermipred10®/Prednitex10® - Megasolone20®/Dermipred20®	1 cp/1,125-2,5kg/j PO 1 cp/2,5-5/j PO 1 cp/5-10kg/j PO
Dexaméthasone	0,2-0,4 mg/kg/48-72h PO/IM	Dexoral® (PO) Dexadreson®, Dexazone® Cortaméthasone®.....	1 cp/1,25-2,5kg/48-72h 1-2mL/10kg/48-72h IM 2-4mL/10kg/48-72h IM
2- Les immunosuppresseurs			
Azathioprine (CN)	<i>Seul</i> : 1-2mg/kg/24-48h <i>Associé</i> : 1 mg/kg/48h	Imurel®*	1 cp/25-50kg PO 1 cp/50kg/48h PO
Chlorambucil (CT)	0,25-0,5 mg/kg/24-72h PO	Chloraminophène®*	1 gel/4-8kg/24-72h PO
Cyclophosphamide	1-2,5 mg/kg SID 4j/sem PO	Endoxan®*	1 cp/20-50kg SID PO 4j/sem
Méthotrexate	- CN : 0,1 mg/kg SID - CT : 0,1 mg/kg/j en 3prises tous les 7-10j	Méthotrexate Bellon®* Novatrex®*	- CN : 1 cp/25kg SID - CT : 0,2 cp/5kg/j divisé en 3 prises
Ciclosporine	10-30 mg/kg/j SID PO	Atopica50mg®/Néoral50mg®*/ Sandimmun50mg®* Atopica100mg®/Néoral100mg ®*/ Sandimmun100mg®*	1 cap/1,6-5kg SID PO 1 cap/3,3-10kg SID PO
3- Les molécules d'autres classes			
Métronidazole	20-40 mg/kg BID PO 7,5 mg/kg BID si IH	Flagyl 250mg®* Flagyl 250mg®* Flagyl 500mg®*	1 cp/6-12kg BID PO 1cp/33kg BID PO si IH 1 cp/12-25kg BID PO
Colchicine	0,025-0,03 mg/kg PO SID	Colchicine Houdé®*	1 cp/33-40kg SID PO
Pénicillamine	10-15 mg/kg BID PO	Trolovol®*	1 cp/20-30kg BID PO
Acide ursodéoxycholique	PO : 10-15 mg/kg SID	Ursolvan®* Delursan®*	1 gel/13-20kg 1 cp/16-25kg
SAMe	CN : 20 mg/kg SID PO CT:200-400mg SID PO	Zentonil® 100mg Zentonil® 200mg Zentonil® 400mg Zentonil® 200 ou 400mg	1 cp/5kg SID PO 1 cp/10kg SID PO 1 cp/20kg SID PO 1 cp SID PO

Tableau 4 : Principaux anti-inflammatoires et immunomodulateurs (voies d'administration, doses et noms déposés).

3 Les molécules anti-fibrosantes

3.1 Physiopathogénie de la fibrose hépatique

La fibrose hépatique est caractérisée par une accumulation excessive de collagène et d'autres composés (protéoglycanes, élastine et glycoprotéines) de la matrice extracellulaire hépatique. Elle résulte d'un déséquilibre entre la synthèse, la dégradation et le dépôt des molécules de la matrice ; une fibrogenèse excessive semble être le facteur prépondérant.

3.1.1 Métabolisme du collagène

Le collagène est le constituant majeur de la matrice extracellulaire et le traitement de la fibrose passe par la modification du métabolisme de celui-ci. Le collagène est une protéine à triple hélice composée de chaînes polypeptidiques riches en proline, hydroxyproline et lysine. La synthèse commence avec la formation intracellulaire de procollagène, qui est ensuite hydroxylé et glycosylé. L'hydroxylation est nécessaire pour la formation d'une triple hélice stable et l'interruption de cette étape réduit la formation de procollagène. La molécule de procollagène est ensuite sécrétée hors de la cellule, où des enzymes oxydases catalysent l'assemblage du collagène et la formation de fibres stables. L'inhibition de cette enzyme entraîne la formation d'un collagène instable qui est plus sensible à la dégradation par des protéases extracellulaires. Le collagène normal ne peut être dégradé que par des protéases spécifiques (Rutgers 2000).

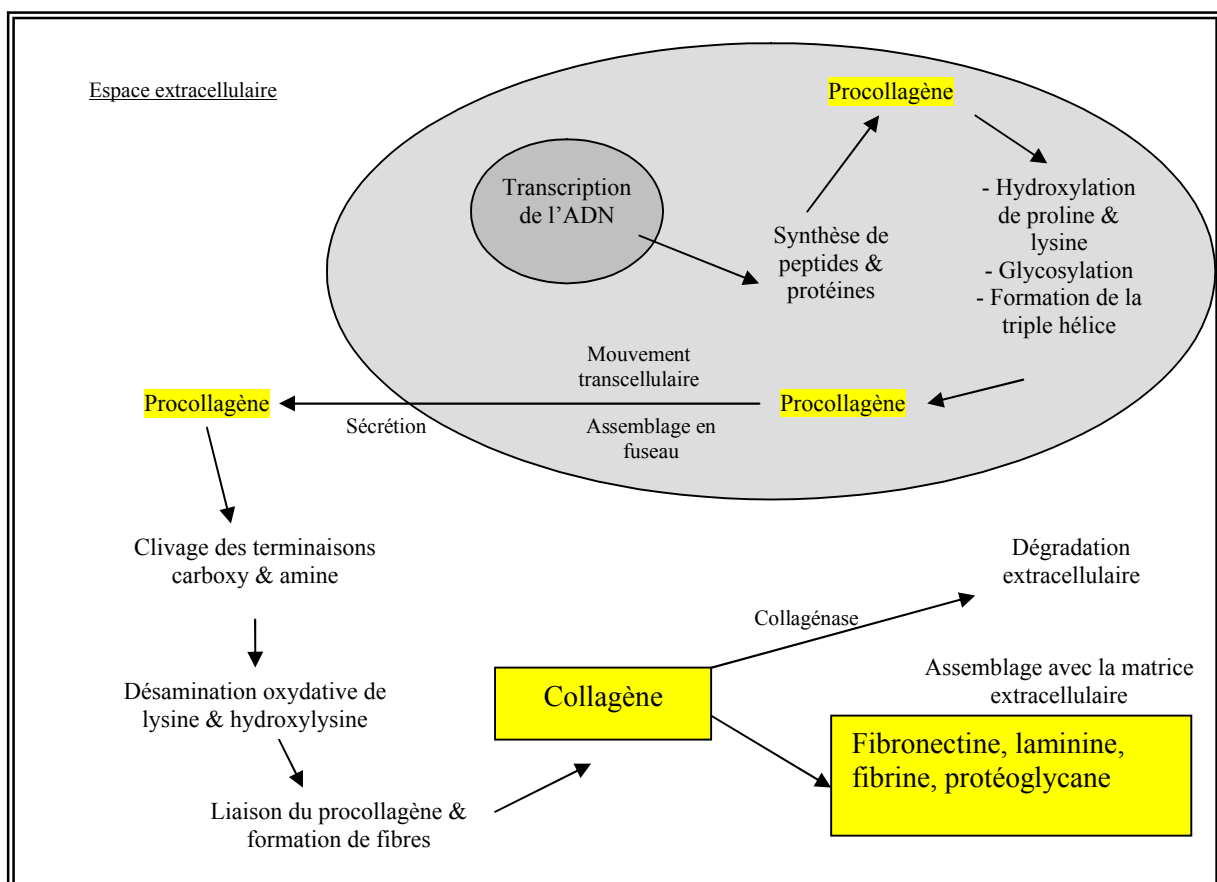


Figure 9 : Diagramme simplifié des différentes étapes influençant l'accumulation de collagène dans le foie (Center 1999-a).

3.1.2 Pathogénie

Les mécanismes de la fibrogenèse dans les maladies hépatiques débutantes ou avancées sont probablement similaires et impliquent l'activation et la transformation des cellules de Ito en myofibroblastes qui produisent une grande quantité de matrice extracellulaire. Lorsque le dégât tissulaire résulte d'une réponse inflammatoire, la stimulation de la fibrogenèse est indirecte et induite par des cytokines relâchées par les cellules de Kupffer, les plaquettes et les neutrophiles. Dans la fibrogenèse primaire, l'agent lui-même ou ses métabolites primaires entraînent la production intracellulaire de composés hautement réactifs (comme l'acétaldéhyde et la production de peroxydation lipidique), qui peuvent directement stimuler la production de collagène.

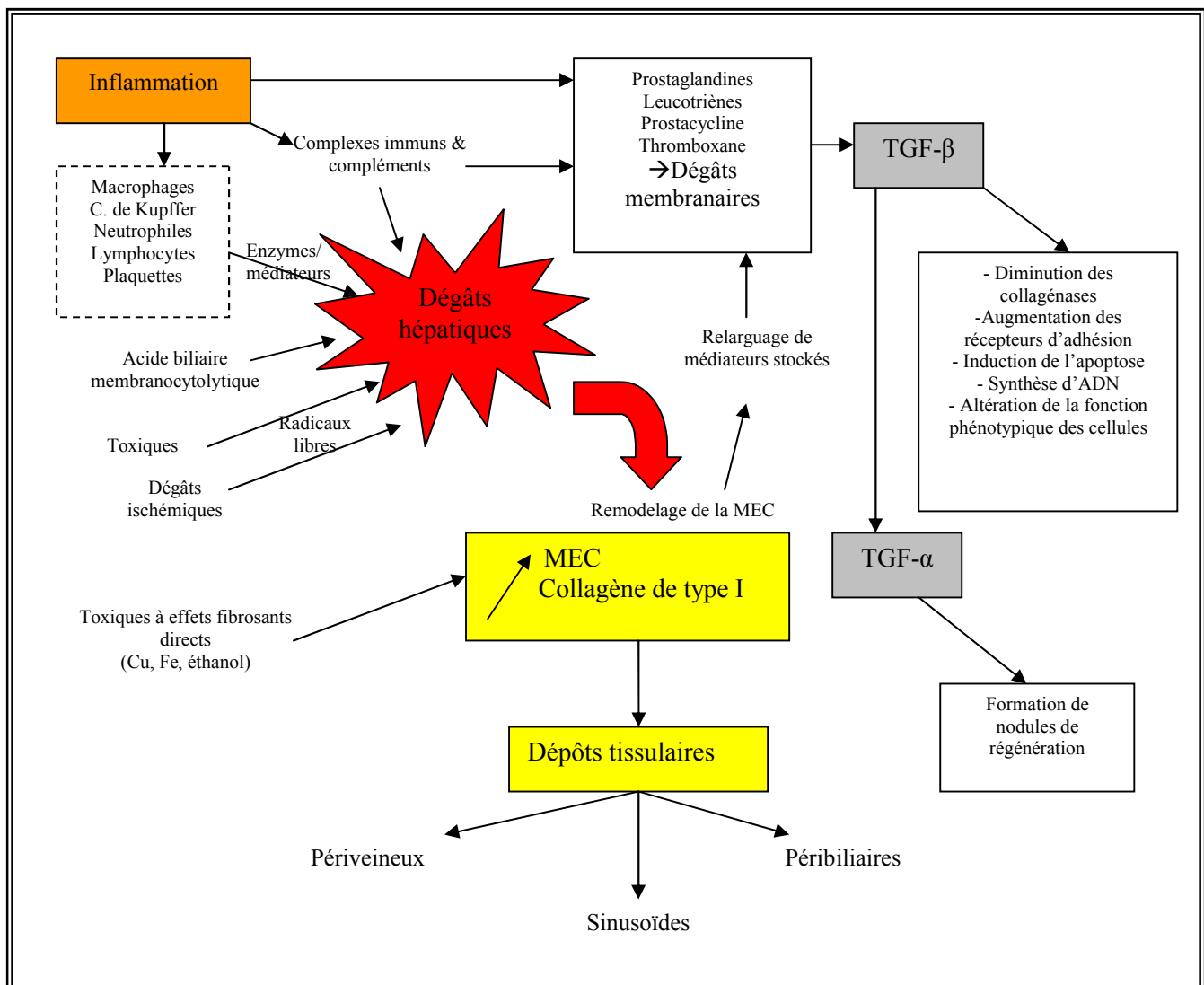


Figure 10 : Mécanismes et interactions impliqués dans la fibrose hépatique (d'après Center 1999-a)

La cirrhose est caractérisée par l'association d'une fibrose hépatique et d'une transformation de l'architecture hépatique normale en une structure nodulaire anormale (« nodules de régénération ») (Guilford 1996).

Le moment d'apparition de la cirrhose varie grandement en fonction de la cause sous-jacente. Les fibroses débutantes peuvent être réversibles, mais les stades avancés de modification de la matrice extracellulaire par le collagène ne le sont pas. La détection et le traitement précoces de la fibrose sont, par conséquent, importants, pour prévenir l'évolution vers une maladie hépatique de stade avancé (Rutgers 2000).

3.1.3 Etiologie

La fibrose hépatique joue un rôle important dans le développement d'insuffisance hépatique avancée dans de nombreuses affections hépatobiliaires (*tableau 5*). Dans la majorité des cas, elle est associée à une inflammation évidente. La fibrose apparaît généralement comme une conséquence des dégâts hépatiques et de l'inflammation dans les hépatites chroniques, quelque soit la cause. La fibrose hépatique secondaire à des toxiques ou des médicaments est aussi généralement associée à de la nécrose ou de l'inflammation, ou les deux. Il existe probablement peu de composés ayant un effet fibrosant direct sur le foie chez le chien. La fibrose post-nécrotique peut faire suite à des dégâts parenchymateux importants, lorsque tous les hépatocytes dans les acini sont détruits et que la charpente les supportant s'effondre. Certains toxiques entraînent directement une nécrose autour des veines centro-lobulaires, ce qui peut entraîner une fibrose, si elle n'est pas suivie d'une régénération. La fibrose centro-lobulaire peut aussi avoir lieu après une congestion passive prolongée, comme lors d'insuffisance cardiaque congestive.

Les cholangiohépatites chroniques et les obstructions des canaux biliaires peuvent entraîner une fibrose avec une inflammation continue dans et autour des canaux biliaires et des espaces portes, ce qui aboutit à une cirrhose biliaire. Les composés bactériens absorbés à partir de l'intestin peuvent provoquer une fibrose portale modérée en l'absence d'inflammation. Les maladies inflammatoires de l'intestin sont associées chez l'homme avec de nombreuses maladies hépatobiliaires, de même que la cholangiohépatite chez le chat (Rutgers 2000).

CHIEN	CHAT
Hépatite chronique - Avec accumulation de cuivre - Primaire (Bedlington, WHWT...) - Secondaire - Infectieuse (leptospirose, CAV) - Médicamenteuse (primidone) - Métabolique (carence en α1-anti-trypsin) - Autres (hépatite chronique idiopathique) Toxiques (alcaloïdes, CCl ₄) Fibrose post-nécrotique Insuffisance cardiaque congestive chronique Cholangiohépatite chronique Obstruction biliaire chronique Fibrose hépatique idiopathique	Syndrome cholangiohépatite chronique: - Hépatite portale lymphocytaire - Cholangite suppurée - Cholangiohépatite suppurée - Cholangite non suppurée - Cholangiohépatite non suppurée Maladie hépatique polykystique Fibrose hépatique idiopathique (rare)

Tableau 5 : Maladies hépatobiliaires associées à une fibrose hépatique et une cirrhose (adapté à partir de Center 1999-a et Rutgers 2000)

3.1.4 Conséquences de la fibrose hépatique

Le remplacement du parenchyme hépatique normal compromet la capacité fonctionnelle du foie et perturbe les rapports architecturaux. Une conséquence importante de la fibrose est le dépôt de matrice extracellulaire dans l'espace de Disse (contenant les capillaires sinusoides), la sclérose des veines centro-lobulaires et la compression des veines par des bandes fibreuses ; ces modifications perturbent la perméabilité vasculaire et réduisent les flux sanguins dans les capillaires sinusoides. L'hypertension portale consécutive et la clairance altérée des métabolites endogènes et exogènes contribuent au dysfonctionnement hépatique. L'hypertension portale entraîne aussi une surcharge de sang dans la circulation splanchnique, une diminution du volume de sang artériel et une activation des volorécepteurs, ce qui fait que l'eau et le sodium sont retenus, provoquant en définitive de l'ascite. La fibrogénèse hépatique aboutit en fin d'évolution à la cirrhose, caractérisée par une fibrose lobulaire diffuse et la transformation de l'architecture normale du foie en une structure nodulaire anormale (Leveille-Webster 1993).

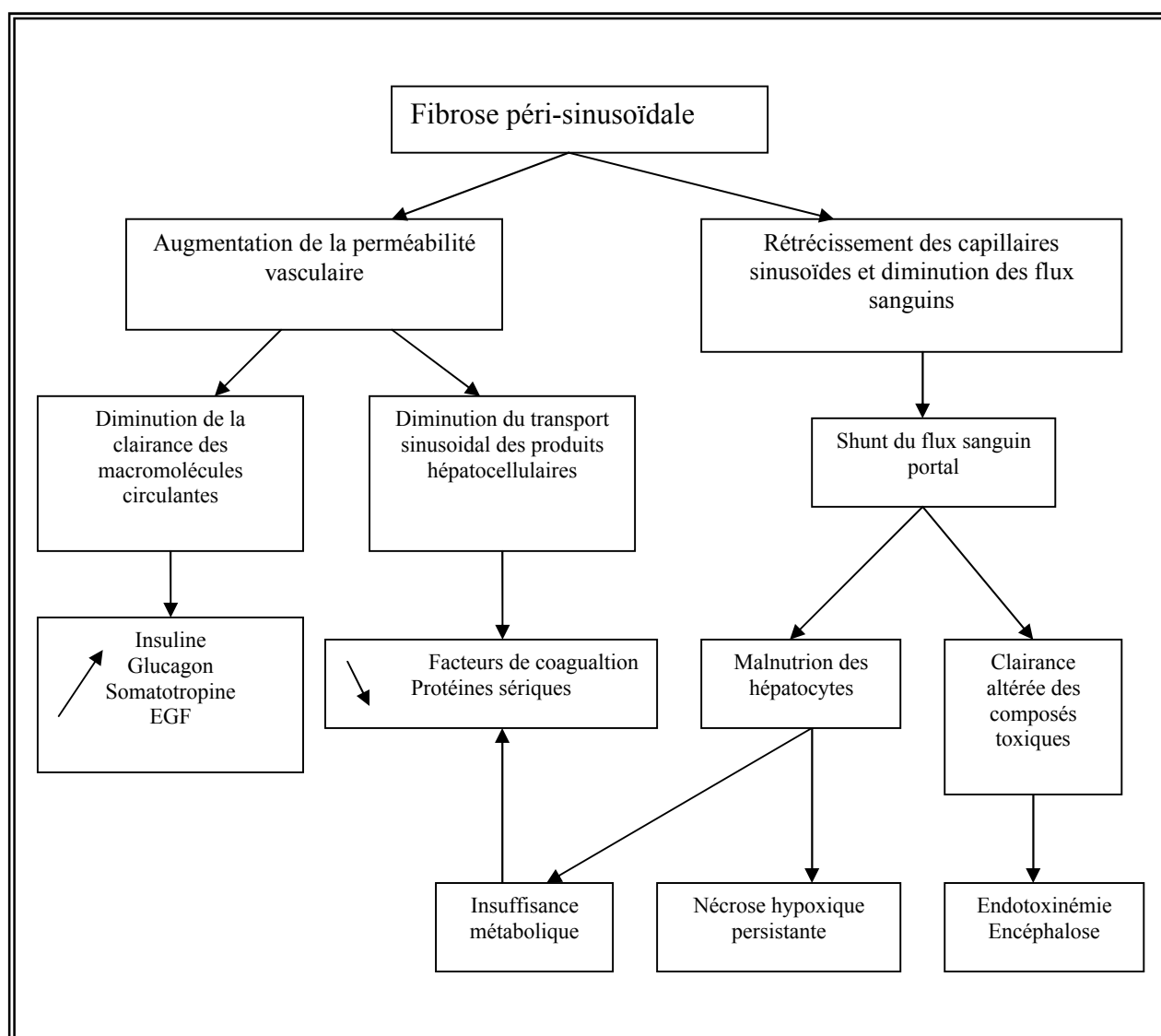


Figure 11 : Conséquences biochimiques et cliniques de la fibrose péri-sinusoidale (Leveille-Webster 1993)

3.1.5 Thérapie anti-fibrosante

La lutte contre la fibrose hépatique peut se faire selon trois approches.

3.1.5.1 Le contrôle de l'inflammation

Cette approche consiste à atténuer le stimulus à l'origine du dépôt de collagène : en effet, les réactions inflammatoires jouent un rôle pivot dans l'initiation de la fibrogénèse. Par conséquent, les agents anti-inflammatoires qui altèrent la production des cytokines et la réponse ultérieure des cellules inflammatoires peuvent empêcher le dépôt de collagène (*se reporter à la partie correspondante 2.1.*).

3.1.5.2 Le contrôle de la synthèse du collagène

De nombreuses étapes de la formation du collagène peuvent être modifiées par des agents pharmacologiques et ainsi empêcher la fibrose (*tableau 6*).

Etapes	Agents pharmacologiques
Transcription de l'ADN	Glucocorticoïdes Gamma-interféron
Hydroxylation de la proline et de la lysine	Zinc Analogues de la proline Glucocorticoïdes
Sécrétion dans le milieu extracellulaire	Colchicine
Clivage des propeptides carboxy-terminaux	Acides aminés Polyamines
Désamination oxydative de la lysine et l'hydroxylysine	Pénicillamine Zinc

Tableau 6 : Contrôle pharmacologique des différentes étapes de la synthèse du collagène (Guilford 1996)

3.1.5.3 Le contrôle de la dégradation du collagène

L'activité de la collagénase est accrue en phase précoce de la fibrose, mais est souvent normale à diminuée lors de stade avancé et de cirrhose. Le manque d'activité collagénique en stade avancé pourrait être une des raisons pour laquelle la capacité de régénération est perdue et pourrait contribuer à l'irréversibilité de la fibrose. De nombreux composés comme la colchicine, le TNF- α , l'interleukine 1 et le PDGF stimulent l'activité de la collagénase *in vitro*, et pourraient donc être intéressantes.

3.2 Agents anti-fibrosants

3.2.1 Colchicine

■ Actions pharmacologiques

- *Effet anti-fibrosant hépatique :*
 - Agent antimitotique empêchant la polymérisation des microtubules, interférant avec le mouvement transcellulaire et la sécrétion de procollagène dans la matrice extra-cellulaire par les fibroblastes.
 - Empêche la libération par les macrophages de différents médiateurs de la fibrogénèse comme la fibronectine.
 - Augmente aussi l'activité de la collagénase *in vitro*, et pourrait jouer un rôle dans la dégradation du collagène *in vivo*.
 - Pourrait exercer un effet hépatoprotecteur direct par stabilisation des membranes plasmatiques des hépatocytes et donc par restauration des activités enzymatiques.
- *Effet anti-inflammatoire :* inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, diminution du taux de cytokines circulantes (interleukine 2, tumor necrosis factor α). Cet effet anti-inflammatoire interviendrait aussi indirectement sur la fibrose hépatique.
- *Effet sur la substance amyloïde :* des études sur l'amyloïdose induite par la caséine chez les souris ont révélé que la colchicine pouvait bloquer la formation des substances amyloïdes, si elle était utilisée pendant la phase d'induction de la synthèse. Mais celle-ci n'a aucun effet si elle est utilisée une fois que la substance amyloïde est formée.
- *Autres effets :* la colchicine pourrait avoir des propriétés anti-oxydantes modérées et pourrait augmenter l'excrétion de cuivre (Leveille-Webster 1993).

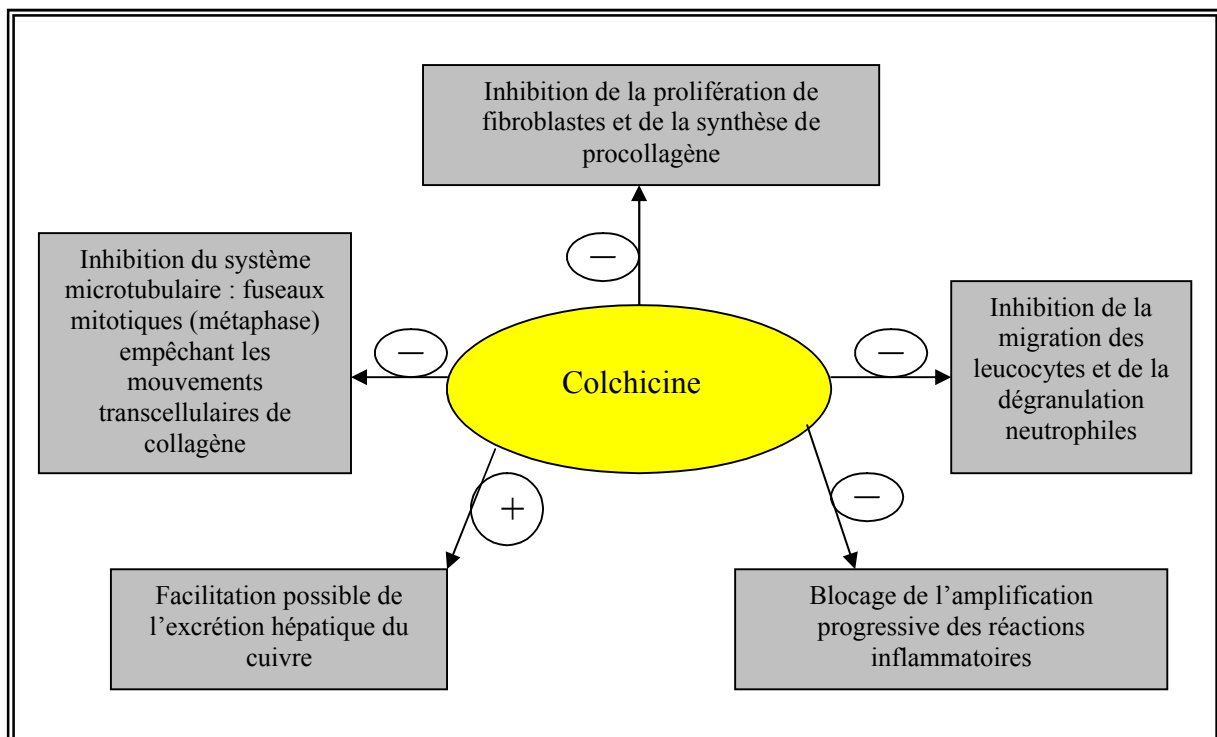


Figure 12 : Diagramme récapitulatif des effets favorables de la colchicine chez les patients qui présentent une affection hépato-biliaire inflammatoire associée à une fibrose (d'après Center 2000-c).

- **Indications**
 - Maladie hépatobiliaire chronique avancée, associée à une fibrose hépatique diagnostiquée par biopsie.
 - Pourrait être indiqué dans le traitement de l'amyloïdose hépatique ou rénale chez le chien (Loeven 1994).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 0,025-0,03 mg/kg PO SID chez le chien ; pas de dose définie chez le chat.
- **Contre-indications**
 - Troubles rénaux, cardiaques et gastro-intestinaux graves.
 - A utiliser avec précaution sur les animaux jeunes et débilisés.
 - Gestation, lactation (effets tératogènes potentiels démontrés chez la souris et le hamster).
- **Précautions d'emploi**
 - Des contrôles réguliers du statut clinique et des paramètres hématologiques doivent être effectués.
 - A associer à une thérapeutique symptomatique agressive.
- **Interactions médicamenteuses**
 - L'association à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment la phénylbutazone) pourrait augmenter le risque de thrombopénie, leucopénie et d'aplasie médullaire.
 - L'association à des substances anti-néoplasiques et aplasiantes médullaires (amphotéricine B) pourrait induire une myélosuppression.
 - La colchicine pourrait augmenter l'activité des agents sympathomimétiques et des déprimeurs du système nerveux central.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales (interfère avec les cellules à divisions rapides du tractus intestinal). Ces signes ne nécessitent souvent pas une interruption du traitement, mais seulement une diminution de la dose journalière.
 - Des cas d'alopécie, de myopathie, d'hypertension, de troubles rénaux, d'aplasie médullaire entraînant leucopénie, thrombopénie et anémie ont été rapportés lors de traitements chroniques chez l'homme.
 - Peu d'effets secondaires ont été rapportés dans les études réalisées chez le chien (Boer 1984, Rutgers 1990, Rutgers 1993, Rutgers 2000, Mc Grotty 2003).
- **Noms déposés**
 - Colchicine Opocalcium®* : comprimé de 1 mg, soit 1 cp/33-40kg SID.
- **Efficacité comparée**
 - L'efficacité clinique de la colchicine n'a jamais été prouvée en médecine humaine et son emploi est controversé.
 - Peu d'études sont disponibles en médecine vétérinaire : les études réalisées sembleraient montrer une amélioration clinique et une amélioration des profils histologiques hépatiques (Boer 1984, Rutgers 1990, Rutgers 1993, Rutgers 2000, Mc Grotty 2003). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer son efficacité.
- **Intérêts**

La colchicine est considérée comme un traitement de la fibrose hépatique avec moins d'effets secondaires que les glucocorticoïdes ou la pénicillamine. Elle pourrait représenter une alternative intéressante à ces molécules dans le traitement des hépatopathies chroniques avec fibrose hépatique.

3.2.2 Zinc

▪ **Actions pharmacologiques**

- *Action anti-fibrosante* : inhibition *in vitro* de l'activité de l'hydroxylase impliquée dans la synthèse du collagène, par compétition avec son co-facteur Fe^{2+} ; inhibition de l'oxydase impliquée dans cette même synthèse, par chélation du co-facteur Cu (Leveille-Webster 1993).
- *Action anti-cuprirétique* : Le zinc n'agit pas par un processus de chélation sur le cuivre.
 - Induction de la synthèse dans les entérocytes de métallothionines ayant une forte affinité pour le cuivre, se liant ainsi au cuivre qui pénètre dans la cellule intestinale et empêche leur transfert dans le sang. Le cuivre accumulé est retenu dans la cellule jusqu'à ce que la cellule tombe dans la lumière intestinale lorsqu'elle meurt. Le cuivre est alors éliminé dans les fèces.
 - Blocage, au niveau de la muqueuse intestinale, de l'absorption de cuivre alimentaire, ainsi que la réabsorption du cuivre endogène sécrété. Ainsi, les quantités substantielles de cuivre dans la salive, les sécrétions gastriques et intestinales ne sont pas réabsorbées. Cet effet produit une balance négative significative en cuivre et une diminution progressive des stocks de cuivre.
 - La diminution du taux de cuivre hépatique par le zinc n'est donc pas un processus direct, mais plutôt un processus indirect résultant des équilibres multiples du cuivre. La perte de cuivre endogène sécrété et l'absence d'absorption du cuivre exogène réduit le taux sanguin de cuivre, qui est restauré par les stocks hépatiques. De cette façon, les stocks hépatiques sont progressivement réduits.
- *Action anti-oxydante* : inhibition des peroxydations lipidiques et stabilisation des membranes lysosomiales, par protection des groupes sulfhydryl empêchant l'oxydation et par l'inhibition de la production de radicaux oxygénés par les métaux circulants (Twedt 2001-c).
- *Action sur le cycle de l'urée* : une carence en zinc serait associée à des taux sanguins très élevés en NH_3 .
- *Supplémentation* : de nombreuses affections hépatiques s'accompagnent d'une diminution des concentrations hépatiques et sériques en zinc ; la supplémentation est donc conseillée par certains auteurs.

▪ **Indications**

- Hépatopathies avec accumulation modérée ou sévère de cuivre ($>1000 \mu\text{g/g}$), diagnostiquée par biopsie.
- Hépatites chroniques associées à une fibrose faible à modérée, diagnostiquée par biopsie.
- Encéphalose hépatique.

▪ **Posologie et voie d'administration**

- 3 mg/kg/j PO sous forme gluconate, lors de carence (Leveille-Webster 1993, Twedt 2001-c).
- 10 mg/kg/j pour les effets cuprirétiques (Twedt 2001-c).
- $50\text{-}200 \text{ mg/j}$ pour des chiens de moyenne et grande race pendant 3-6 mois, puis 50 mg/j (Guilford 1996, Sartor 2003) pour les effets cuprirétiques et anti-fibrosants.

▪ **Contre-indications**

- Contre-indiquée chez les patients présentant une carence en cuivre.

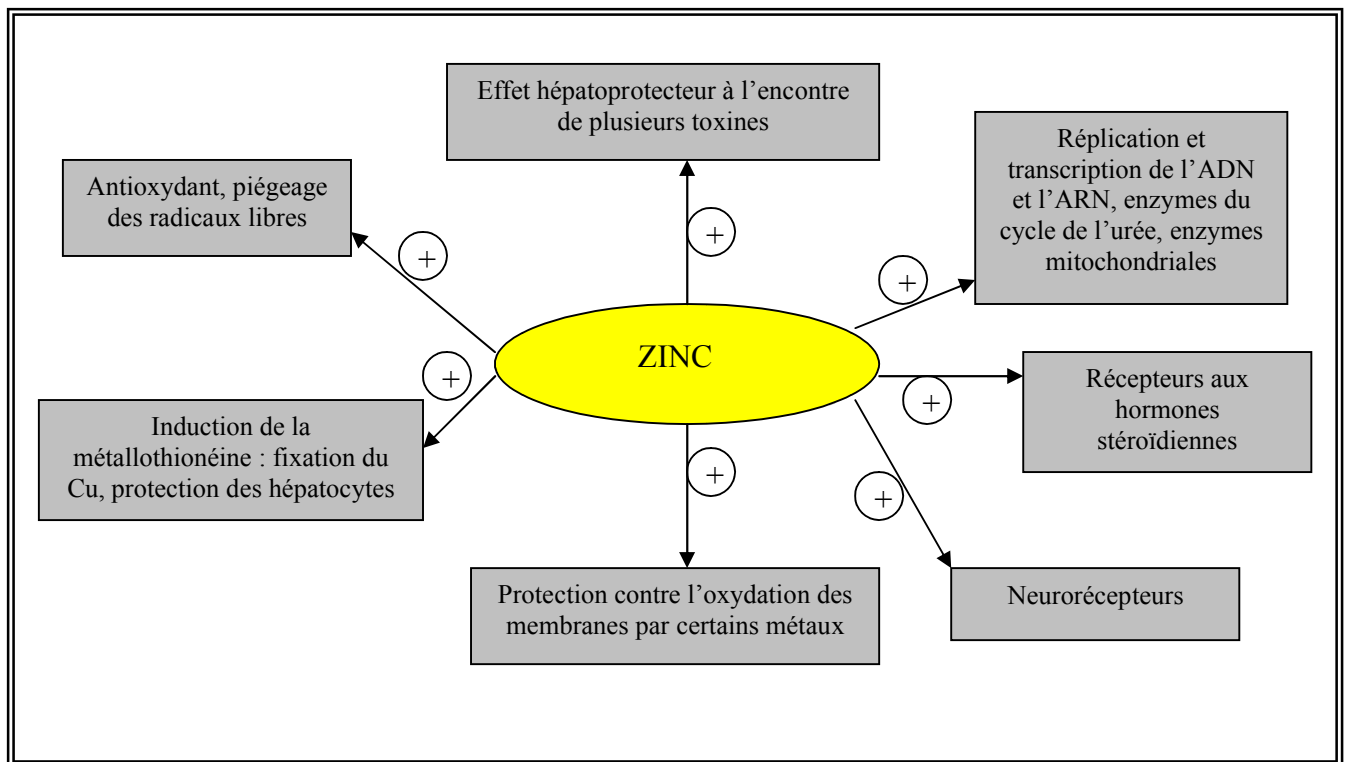


Figure 13 : Diagramme récapitulatif des effets favorables attribués au zinc chez les patients qui présentent une affection hépatobiliaire chronique (Center 2000-c).

■ **Précautions d'emploi**

- Administration une heure avant ou après les repas, car le zinc est complexé par les phytates, les fibres et d'autres substances alimentaires.
- Administration, en cas de vomissements, dans de la viande qui interfère peu avec sa biodisponibilité.
- Suivi des concentrations en zinc sérique nécessaires à J7, J14, J28 puis tous les 4 à 6 mois pour éviter des intoxications (anémie hémolytique) causées par une supplémentation excessive : la concentration recherchée doit être comprise entre 250 et 600 µg/dL. Mais si les doses recommandées sont respectées, les risques de toxicité sont faibles (Flatland 2003, Sartor 2003).

■ **Interactions médicamenteuses**

- La pénicillamine et l'acide ursodéoxycholique peuvent théoriquement inhiber l'absorption du zinc ; mais en pratique, ces associations posent rarement problème, à condition d'alterner les traitements. L'association zinc-chélateurs (pénicillamine ou trientine) est notamment indiquée lors d'affection hépatique avec accumulation sévère de cuivre (>3000 µg/g).
- Séparer l'administration du zinc et des tétracyclines d'au moins deux heures (chélation de la tétracycline par le zinc et réduction de son absorption).
- Réduction de l'absorption de certaines fluoroquinolones (notamment l'enrofloxacin).

■ **Effets indésirables et toxicité**

- Toxicité rare exceptée lorsque la concentration plasmatique dépasse les 1000 µg/dL.
- Baisse de l'activité, anorexie, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales
- Anomalies hématologiques à des doses massives, notamment si une carence en cuivre est présente : anémie hémolytique, hypotension, ictère et œdème pulmonaire (Plumb, 1999).

- **Noms déposés**
 - *Gluconate de Zn* : Rubozinc®* (gélule de 15 mg, 1 gel/1,5-5kg SID PO), Zymizinc®* (ampoule de 10 mg, 1 amp/1-3,3kg SID PO).
 - *Sulfate de Zn* : Actis Zinc® (20 mg, associé à vitamine A et B6) : 1 cp/2-6kg SID PO.
 - *Méthionine de Zn* : Zincaderm® (15 mg, associée à la vitamine A) : 1 cp/1,5-5kg SID PO.
- **Efficacité comparée**
 - Des études chez le rat et l'homme semblent montrer un effet bénéfique du zinc sur le dépôt de collagène dans le foie. Cependant, aucune étude n'est disponible chez les Carnivores.
- **Intérêts**
 - Le zinc apparaît utile comme traitement complémentaire des hépatopathies avec fibrose, notamment lorsqu'elles sont associées à une inflammation ; cependant, son efficacité anti-fibrosante reste à démontrer par des études cliniques (Rutgers 2000).

3.2.3 Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet anti-fibrosant

3.2.3.1 Glucocorticoïdes : prednisone et prednisolone

- **Actions pharmacologiques**
 - *Effet anti-inflammatoire et anti-fibrosant indirect* : suppression de l'activité de la phospholipase A2, ce qui diminue la conversion de l'acide arachidonique membranaire en prostaglandines et leucotriènes. Ces métabolites de l'acide arachidonique sont des médiateurs inflammatoires puissants et, en les supprimant, un des stimuli majeurs de l'induction de la fibrogénèse est contrôlé.
 - *Effet anti-fibrosant direct* : effet modéré par l'inhibition de la transcription de l'ARNm, diminuant ainsi la synthèse d'ARNm codant pour le procollagène, et par l'inhibition de l'activité de la proline-hydroxylase empêchant la formation du collagène.
 - *Autres effets* : voir partie correspondante sur les anti-inflammatoires (cf 2.2.1.).
- **Indications**
 - Hépatites chroniques associée à une fibrose chez le chien : une thérapeutique anti-fibrosante précoce permet de prévenir et retarder l'évolution d'une fibrose. Ils ne sont, en revanche, probablement pas indiqués chez les chiens présentant une fibrose idiopathique chronique, puisqu'il n'y a pas de signes évidents d'inflammation.
- **Efficacité comparée**
 - La prednisone peut améliorer le temps de survie des chiens atteints d'hépatites chroniques (Strombeck 1988), mais aucune étude n'est disponible sur son effet sur la fibrose en médecine vétérinaire.
- **Intérêts**
 - L'association des propriétés anti-fibrosantes à des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives de la prednisone et de la prednisolone, ainsi que l'existence de nombreuses présentations, compensent le nombre important d'effets secondaires et pourrait en faire des molécules de choix dans le traitement des hépatites chroniques associées à une fibrose.

Se rapporter à la partie sur les anti-inflammatoires pour leurs modalités d'utilisation (cf 2.2.1.).

3.2.3.2 Pénicillamine

- **Actions pharmacologiques**

- *Effet anti-fibrosant* : inhibition de l'assemblage du collagène par formation de complexes sur les groupes aldéhydes produits par l'action d'une enzyme oxydase sur les groupes hydroxylysine de la molécule de collagène ; par ce processus, la molécule de collagène est rendue plus sensible à l'action à la dégradation par des protéases non spécifiques (Leveille-Webster 1993).
- *Effets cuprirétique, immunomodulateur et autres effets* : se rapporter à la partie sur les cuprirétiques.

- **Indications**

- Hépatopathies avec accumulation de cuivre diagnostiquées par biopsie (avec des concentrations hépatiques en cuivre supérieures à 2000 µg/g).
- Hépatopathies associée à une fibrose hépatique.

- **Efficacité comparée**

- L'utilisation de la pénicillamine en tant qu'agent anti-fibrosant a montré des résultats décevants en médecine humaine.

- **Intérêts**

- L'efficacité de la pénicillamine sur la fibrose hépatique est controversée et ses effets secondaires sont importants. Son utilisation semble donc à limiter aux hépatopathies avec accumulation de cuivre, associée ou non à une fibrose.

Se rapporter à la partie sur les cuprirétiques pour les modalités de son utilisation (cf 4.2.1).

3.2.3.3 Azathioprine, ciclosporine, méthotrexate

Ces molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires, elle pourrait avoir des effets anti-fibrosants indirects.

Se rapporter à la partie sur les immunosuppresseurs pour les modalités d'utilisation de ces molécules (cf 2.2.2).

3.2.3.4 L'acide ursodéoxycholique

L'acide ursodéoxycholique possède des propriétés anti-inflammatoires (par diminution de l'expression du CMH) et diminue le pool d'acides biliaires cytotoxiques, ce qui pourrait lui conférer des propriétés anti-fibrosantes secondaires.

Se rapporter à la partie sur les cholérétiques pour les modalités d'utilisation de cette molécule (cf 1.2.1).

3.2.3.5 Silibiline

Ce médicament posséderait un effets anti-fibrosant par inhibition de l'activation et de la transformation des cellules de Ito et par des effets sur le remodelage de la matrice extracellulaire et sa dissolution. Cet effet a été mis en évidence sur des modèles animaux de pathologie hépatique.

Se rapporter à la partie sur les anti-oxydants pour les modalités d'utilisation de cette molécule (cf 5.2.4.).

3.2.3.6 Vitamine E

Les peroxydations lipidiques induites par les radicaux libres jouent un rôle dans la fibrose hépatique. Des anti-oxydants comme la vitamine E pourrait donc être bénéfique dans le traitement de la fibrose (Rutgers 2000).

Se rapporter à la partie sur les anti-oxydants pour les modalités d'utilisation de cette molécule (cf 5.2.1.).

3.2.4 Perspectives thérapeutiques

Différents principes actifs pourraient représenter des molécules d'avenir et sont à l'étude en médecine humaine. **L'interféron gamma** diminue la synthèse de collagène *in vitro* et empêche le dépôt de collagène *in vivo* sur des modèles de fibrose hépatique. **La pentoxifylline methylxanthine**, un inhibiteur de la prolifération des cellules de Ito et de la synthèse de collagène, constitue une molécule d'avenir. L'utilisation du **losartan**, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, semble bénéfique dans le traitement des patients humains atteints de cirrhose et d'hypertension portale précoce, par suppression de la prolifération des cellules de Ito (Watson 2004). Enfin, des études *in vitro* sembleraient mettre en évidence un effet anti-fibrosant des **spironolactones** sur des cultures de cellules hépatiques, ce qui pourrait constituer une voie de recherche dans l'avenir.

3.3 Tableau récapitulatif

Principe actif	Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
Colchicine	0,025-0,03 mg/kg PO SID	Colchicine Opocalcium®*	1 cp/33-40kg SID PO
Zinc	3-10 mg/kg PO SID	Rubozinc®* Zymizinc®* <i>Actis Zinc®</i> <i>Zincaderm®</i>	1 gel/1,5-5kg SID 1 amp/1-3,3kg SID PO 1 cp/2-6kg SID PO 1 cp/1,5-5kg SID PO
Corticostéroïdes	<i>Se reporter à la partie sur les anti-inflammatoires</i>		
Pénicillamine	10-15 mg/kg BID PO	Trolovol®*	1 cp/20-30kg BID PO
Azathioprine	<i>Seul</i> : 1-2 mg/kg/24-48h <i>Associé</i> : 1 mg/kg/48h	Imurel®*	1 cp/25-50kg PO 1 cp/50kg/48h PO
Méthotrexate	- CN : 0,1 mg/kg SID - CT : 0,1 mg/kg/j en 3 prises tous les 7-10j	Méthotrexate Bellon®* Novatrex®*	- CN : 1 cp/25kg SID - CT : 0,2 cp/5kg/j divisé en 3 prises
Ciclosporine	10-30 mg/kg/j SID PO	Atopica50mg®/Néoral50mg®* Sandimmun50mg®* Atopica100mg®/Néoral100mg®* Sandimmun100mg®*	1 cp/1,6-5kg SID PO 1 cp/3,3-10kg SID PO
Acide ursodéoxycholique	PO : 10-15 mg/kg SID	Ursolvan®* Delursan®*	1 gel/13-20kg 1 cp/16-25kg
<i>Silibinine</i>	50-250 mg/kg SID PO	Arkogellules Chardon Marie®* Legalon®* <i>Legaphyton®</i>	1gel/6kg SID PO 1 gel/kg SID PO Dose non définie
<i>Vitamine E</i>	10 UI/kg SID PO/IM (soit 9mg/kg)	Vitamine E Neapalm®* Actis Vitamine E® Ephynal®* Vitamine E 125 Arkovital®* Desmorelle®* Toco®*, Tocolion®*	1 amp/11kg IM SID 1 cp/7,5kg PO SID 1 cp/11kg PO SID 1 gel/13kg PO SID 1 cap/22kg PO SID 1 cap/55kg PO SID

Tableau 7 : Principales molécules anti-fibrosantes (voies d'administration, doses et noms déposés).

Les présentations en italique contiennent d'autres principes actifs.

4 Les cuprirétiques

4.1 Physiopathogénie de l'accumulation de cuivre dans le foie

4.1.1 Etiologie

L'accumulation de cuivre dans le foie peut résulter de trois mécanismes :

- ✓ une absorption anormale de cuivre à l'origine d'une surcharge ; cependant, cela semble peu probable, puisque la régulation du cuivre se fait principalement sur les processus d'excrétion.
- ✓ un stockage anormal du cuivre dans le foie par le biais d'une métallothionine, associé à des mécanismes d'excrétion défectueux.
- ✓ enfin, la cholestase qui pourrait gêner l'excrétion normale du cuivre.

Chez le chien, l'accumulation de cuivre peut résulter soit d'un trouble primaire du métabolisme du cuivre, soit être secondaire à une maladie hépatique chronique.

Chez le Bedlington Terrier, l'accumulation de cuivre a bien été identifiée comme une anomalie héréditaire du métabolisme du cuivre, de transmission autosomale récessive, due à la fixation anormale avec une métallothionine, à l'origine de la séquestration du cuivre dans les hépatocytes (Robertson 1983, Twedt 1979, Watson 1983, Twedt 1988, Seguin 2001). Cette affection est à rapprocher de la maladie de Wilson chez l'homme (Brewer 1998).

L'accumulation hépatique de cuivre a aussi été mise en évidence comme un caractère héréditaire chez le West Highland White Terrier, le Doberman (Johnson 1982, Thornburg 1998, Mandigers 2004, Mandigers 2005), et le Skye Terrier (Haywood 1988, McGrooty 2003), sans que le mécanisme physiopathologique soit clairement élucidé. Il semblerait que ces races ne soient pas atteintes d'une « véritable maladie de stockage du cuivre » comme pour le Bedlington. En effet, le cuivre ne s'accumule pas tout au long de la vie du chien et la quantité de cuivre stockée n'est pas corrélée avec la maladie sous-jacente, ni n'est présente de manière précoce. Le cuivre serait donc, dans ces races, le résultat ou un épiphénomène d'une maladie sous-jacente.

En revanche, plus récemment, une hépatite avec accumulation de cuivre a été rapportée chez de jeunes Dalmatiens (Webb 2002) ; des similitudes avec le Bedlington Terrier ont été mises en évidence et un déficit primaire du métabolisme du cuivre a été évoqué.

D'autre part, le cuivre peut aussi s'accumuler secondairement à certaines maladies hépatiques, notamment celles impliquant une cholestase. Ainsi des maladies hépatiques avec accumulation concomitante de cuivre sont rapportées chez de nombreux chiens croisés et pure race. Lors de troubles acquis de l'excrétion biliaire (c'est-à-dire de cholestase), il y a augmentation de la concentration en cuivre. Lors de cirrhose biliaire ou de cholangite sclérosante, la concentration en cuivre peut augmenter, mais le cuivre a probablement moins d'effets toxiques (Rolfé 1995).

Chez le chat, des cas d'accumulation hépatique de cuivre ont été rapportés exceptionnellement (Meertens 2005).

Seules les maladies où l'accumulation de cuivre est primaire nécessitent un traitement chélateur. Lors de phénomènes de cholestase, un traitement spécifique de la cause sous-jacente devrait permettre de réduire la cuprémie.

4.1.2 Conséquences

Le cuivre engendre des dégâts oxydatifs générés par des radicaux libres. Les dégâts membranaires incluant les membranes plasmiques, mitochondriales, lysosomiales et microsomiales, entraînent des déficits énergétiques cellulaires, des fonctions enzymatiques microsomiales anormales et des changements délétères dans le calcium libre intracellulaire. Le cuivre pourrait aussi initier l'activation des cellules de Ito et la synthèse de collagène directement (Center 1999-a).

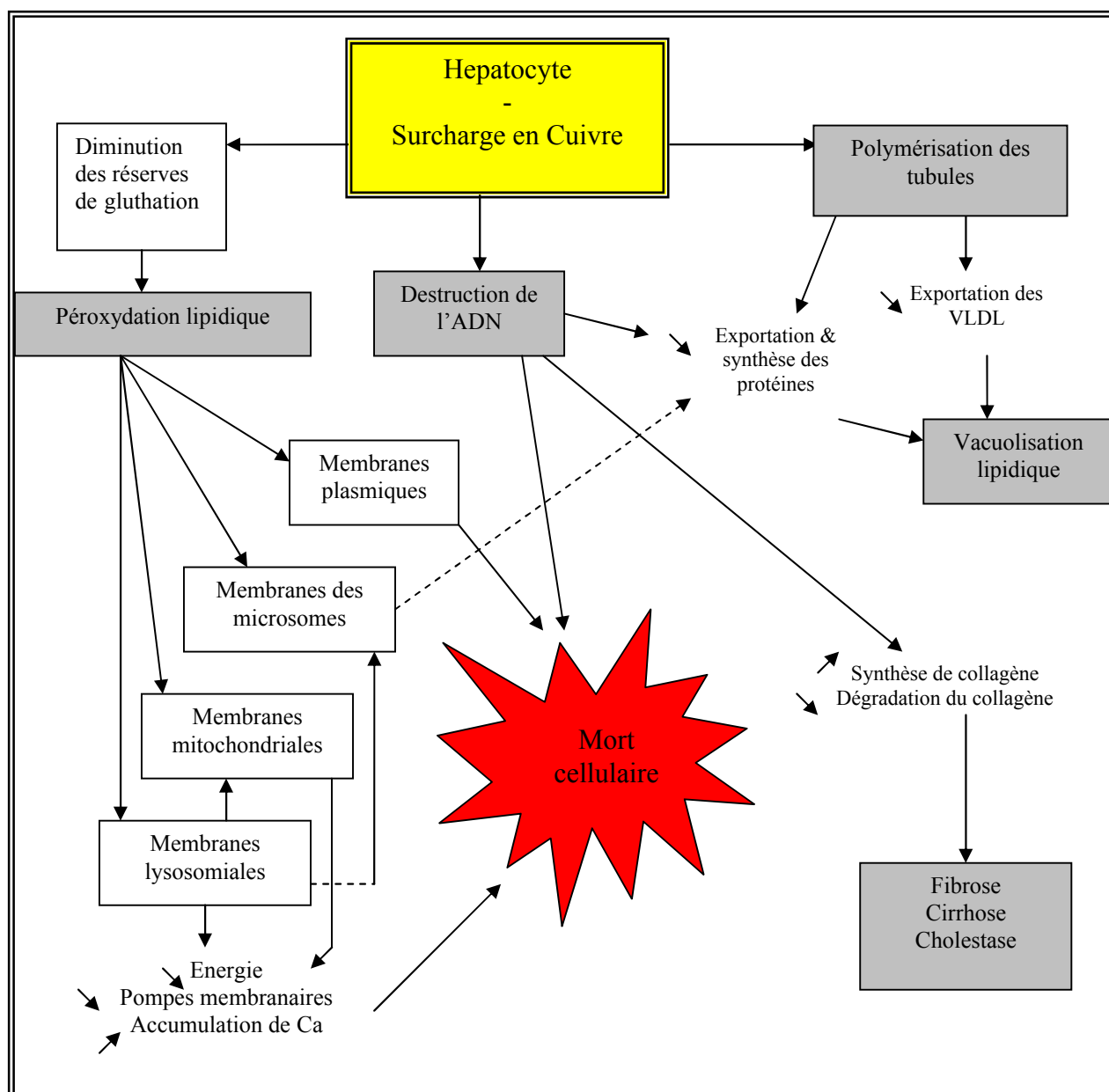


Figure 14 : Pathogénie de l'accumulation excessive de cuivre dans le foie (d'après Center 1999-a).

Se rapporter à la partie sur les anti-oxydants (leur emploi est discuté lors d'accumulation de cuivre, leur emploi étant indiqué surtout lors de crises hémolytiques secondaires au cuivre).

4.2 Les molécules « cuprirétiques » ou limitant l'accumulation de cuivre dans le foie

4.2.1 D-penicillamine

- **Actions pharmacologiques** (Rolfe 1995, Guilford 1996, Center 1999-a)
 - *Effet cuprirétique* : diminution du taux de cuivre hépatique, en chélatant le cuivre plasmatique, qui est ensuite excrété dans les urines. Certains auteurs pensent que la pénicillamine induirait aussi la synthèse de métallothionines qui se lieraient au cuivre et l'élimineraient ainsi.
 - *Effet anti-fibrosant* : inhibition de l'assemblage du collagène par formation de complexes sur les groupes aldéhydes produits par l'action d'une enzyme oxydase sur les groupes hydroxylysine de la molécule de collagène ; par ce processus, la molécule de collagène est rendue plus sensible à l'action à la dégradation par des protéases non spécifiques (Leveille-Webster 1993). Elle pourrait également stimuler les collagénases.
 - *Effet immunomodulateur* : inhibition de l'activité des lymphocytes T, inhibition du chimiotactisme des neutrophiles et diminution des concentrations d'immunoglobulines circulantes (Leveille-Webster 1993).
 - *Effet anti-inflammatoire possible*.
 - *Autres effets* : activité anti-rhumatismale par diminution des facteurs rhumatoïdes IgM et diminution des complexes immuns dans le sérum et le liquide synovial. Bien qu'elle soit issue de la dégradation des pénicillines, la pénicillamine ne possède aucun effet anti-microbien.
- **Indications**
 - Hépatopathies avec accumulation de cuivre diagnostiquées par biopsie (avec des concentrations hépatiques en cuivre supérieures à 2000 µg/g).
 - Hépatopathies associée à une fibrose hépatique.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 10-15 mg/kg BID PO (Leveille-Webster 1993, Hardy 1986).
- **Contre-indications**
 - Gestation.
- **Précaution d'emploi**
 - Administrer 20 minutes avant les repas ou pendant, mélangé à la nourriture.
 - Des cas de carence en pyridoxine ont été rapportés lors de traitement chronique à la pénicillamine chez l'homme. Même si cela n'a jamais été rapporté chez le chien, il est conseillé d'associer de la vitamine B au traitement pour éviter ce risque potentiel.
 - Un suivi régulier est nécessaire pour évaluer une éventuelle carence en cuivre lors de traitements à long terme.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Anti-acides et fer : diminution de l'absorption
 - Agents cytotoxiques, immunodépresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, mais pas les corticostéroïdes) ou phénylbutazone : augmentation du risque d'effets secondaires rénaux ou/et hématologiques.
 - Zinc : chélation et diminution de son efficacité en théorie. Cependant, en pratique, cela ne semble pas poser de problème, il suffirait d'alterner les médicaments.

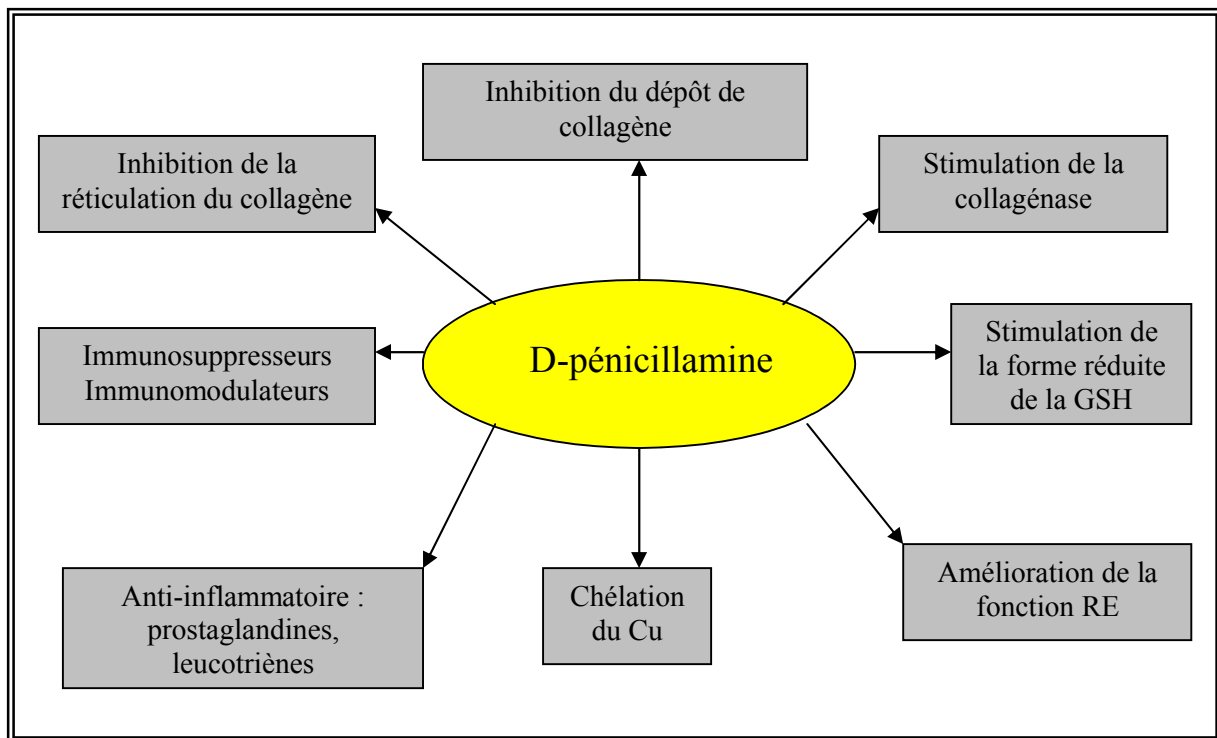


Figure 15 : Diagramme récapitulatif des effets favorables de la pénicillamine chez les patients qui présentent une affection hépato-biliaire inflammatoire non suppurative (d'après Center 2000-c).

▪ Effets indésirables et toxicité

- Nausée, vomissements et anorexie dans 30% des cas : ils peuvent être résolus en donnant des doses moins importantes, plus fréquemment ou en mélangeant le médicament à la nourriture (ce qui pourrait diminuer son absorption de 50% environ). Chez l'homme, lors d'effets secondaires, le traitement est interrompu et ensuite repris à une dose inférieure. En cas de persistance des signes secondaires, de la prednisone est associée.
- Des effets secondaires rares ont été rapportés chez l'homme : fièvre, lymphadénopathie, allergies cutanées, glomérulonéphropathies et neutropénie.

▪ Noms déposés

- Trolovol®* : comprimé de 300 mg, soit 1 cp/20-30kg BID PO.

▪ Efficacité comparée

- La réponse clinique au traitement peut prendre plusieurs mois pour diminuer le taux hépatique de cuivre et normaliser les concentrations en ALAT. Une diminution moyenne de 900 µg de cuivre par gramme de foie par an a été rapportée chez des Bedlington Terrier traités à la pénicillamine. Il faudrait donc plusieurs années pour traiter un animal avec un foie contenant plus de 5000 µg de cuivre, concentration retrouvée fréquemment chez des Bedlington Terrier d'âge moyen.
- Plusieurs études et cas isolés semblent montrer l'efficacité de la D-pénicillamine dans d'autres races (Mandigers 2005).
- Inefficace dans le traitement d'affections aiguës avec crises hémolytiques lors d'intoxication au cuivre.
- Cette molécule n'a jamais été utilisée chez le chat.

- **Intérêts**

La pénicillamine a été le traitement de choix des hépatopathies avec accumulation de cuivre pendant des années ; cependant, ses effets secondaires ont restreint son emploi, au profit d'alternatives thérapeutiques comme le zinc ou la trientine.

L'emploi de la pénicillamine lors de fibrose hépatique est plus controversé et son intérêt serait plus limité (Guilford 1996).

4.2.2 Trientine (2,2,2-tetramine)

- **Actions pharmacologiques**

- Effets cupirétique : par chélation du cuivre, augmentation de son excrétion urinaire et probablement blocage de son absorption intestinale.

- **Indications**

- Hépatopathies avec accumulation de cuivre diagnostiquées par biopsie (concentrations hépatiques en cuivre supérieures à 2000 µg/g).
- Indiquée probablement dans le cas de crises hémolytiques aiguës causées par des concentrations sériques en cuivre élevées.

- **Posologie et voie d'administration**

- 10-15 mg/kg BID PO.

- **Contre-indications**

- Gestation.

- **Précaution d'emploi**

- Administrer une à deux heures avant les repas.
- Le traitement prend plusieurs mois à années pour permettre une normalisation du taux de cuivre hépatique.

- **Interactions médicamenteuses**

- Aucune.

- **Effets indésirables et toxicité**

- Toxicité faible : nausée, vomissements, diarrhée chez l'homme.
- Une étude chez le chien n'a pas montré de toxicité à des posologies de 15 mg/kg BID (Allen 1987).
- Un cas de carence en cuivre a été rapporté suite à un traitement à long-terme avec ce chélateur (Seguin 2001) : un suivi clinique et biologique des animaux traités semblerait donc indiqué lors de traitement de longue durée.

- **Noms déposés**

- Non disponible à l'heure actuelle en France.

- **Efficacité comparée**

- Il semblerait que la trientine possède une plus grande affinité pour le cuivre sérique que la pénicillamine, alors que la pénicillamine aurait plus d'affinité pour le cuivre contenu dans les tissus. La trientine a des effets cupirétiques similaires à ceux de la D-pénicillamine, c'est-à-dire une diminution d'environ 900 µg/g de cuivre hépatique par an (Allen 1987) ;
- Une forme voisine (2,3,2-tetramine) semblerait encore plus efficace et pourrait entraîner une diminution de 3000 µg/g de cuivre hépatique par an (Twedt 1988) : cependant, cette forme n'est pas disponible à l'heure actuelle.

- **Intérêts**

La faible toxicité de la trientine fait de ce médicament le traitement de choix des hépatopathies avec accumulation de cuivre : cependant, sa disponibilité représente un frein à son utilisation.

4.2.3 Zinc

▪ Actions pharmacologiques

- *Action anti-cuprirétique* : Le zinc n'agit pas par un processus de chélation sur le cuivre.
 - Induction de la synthèse dans les entérocytes de métallothionines ayant une forte affinité pour le cuivre, se liant ainsi au cuivre qui pénètre dans la cellule intestinale et empêche leur transfert dans le sang. Le cuivre accumulé est retenu dans la cellule jusqu'à ce que la cellule tombe dans la lumière intestinale lorsqu'elle meurt. Le cuivre est alors éliminé dans les fèces.
 - Blocage, au niveau de la muqueuse intestinale, de l'absorption de cuivre alimentaire, ainsi que la réabsorption du cuivre endogène sécrété. Ainsi, les quantités substantielles de cuivre dans la salive, les sécrétions gastriques et intestinales ne sont pas réabsorbées. Cet effet produit une balance négative significative en cuivre et une diminution progressive des stocks de cuivre.
 - La diminution du taux de cuivre hépatique par le zinc n'est donc pas un processus direct, mais plutôt un processus indirect résultant des équilibres multiples du cuivre. La perte de cuivre endogène sécrété et l'absence d'absorption du cuivre exogène réduit le taux sanguin de cuivre, qui est restauré par les stocks hépatiques. De cette façon, les stocks hépatiques sont progressivement réduits.
- *Action anti-fibrosante* : inhibition *in vitro* de l'activité de l'hydroxylase impliquée dans la synthèse du collagène, par compétition avec son co-facteur Fe^{2+} ; inhibition de l'oxydase impliquée dans cette même synthèse, par chélation du co-facteur Cu (Leveille-Webster 1993).
- *Action anti-oxydante* : inhibition des peroxydations lipidiques et stabilisation des membranes lysosomiales, par protection des groupes sulfhydryl empêchant l'oxydation et par l'inhibition de la production de radicaux oxygénés par les métaux circulants (Twedt 2001-c).
- *Action sur le cycle de l'urée* : une carence en zinc serait associée à des taux sanguins très élevés en NH_3 .
- *Supplémentation* : de nombreuses pathologies hépatiques s'accompagnent d'une diminution des concentrations hépatiques et sériques en zinc ; la supplémentation est donc conseillée par certains auteurs.

▪ Indications

- Hépatopathies avec accumulation modérée ou sévère de cuivre ($> 1000\mu\text{g/g}$), diagnostiquée par biopsie (traitement préventif chez les races prédisposées).
- Hépatites chroniques associées à une fibrose faible à modérée, diagnostiquée par biopsie.
- Encéphalose hépatique.

▪ Posologie et voie d'administration

- 3 mg/kg/j PO sous forme gluconate, lors de carence (Leveille-Webster 1993, Twedt 2001-c).
- 10 mg/kg BID pour les effets cuprirétiques (Rothuizen 2005, Twedt 2001-c).
- 100 mg/j pour des chiens de moyenne et grande race pendant 3-6 mois, puis 50 mg/j (Guilford 1996, Sartor 2003) pour les effets cuprirétiques et anti-fibrosants.

▪ Contre-indications

- Contre-indiquée chez les patients présentant une carence en cuivre.

- **Précautions d'emploi**

- Administration une heure avant les repas, car le zinc est complexé par les phytates, les fibres et d'autres substances alimentaires.
- Administration, en cas de vomissements, dans de la viande qui interfère peu avec sa biodisponibilité.
- Suivi des concentrations en zinc sérique nécessaires à J7, J14, J28 puis tous les 4 à 6 mois pour éviter des intoxications (anémie hémolytique) causées par une supplémentation excessive : la concentration recherchée doit être comprise entre 250 et 600µg/dL. Mais si les doses recommandées sont respectées, les risques de toxicité sont faibles (Flatland 2003, Sartor 2003).

- **Interactions médicamenteuses**

- La pénicillamine et l'acide ursodéoxycholique peuvent théoriquement inhiber l'absorption du zinc ; mais en pratique, ces associations posent rarement problème, à condition d'alterner les traitements. L'association zinc-chélateurs (pénicillamine ou trientine) est notamment indiquée lors d'affection hépatique avec accumulation sévère de cuivre (>3000µg/g).
- Séparer l'administration du zinc et des tétracyclines d'au moins deux heures (chélation de la tétracycline par le zinc et réduction de son absorption).
- Réduction de l'absorption de certaines fluoroquinolones (notamment l'enrofloxacin).

- **Effets indésirables et toxicité**

- Toxicité rare, exceptée lorsque la concentration plasmatique dépasse les 1000µg/dL
- Baisse de l'activité, anorexie, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales
- Anomalies hématologiques à des doses massives, notamment si une carence en cuivre est présente : anémie hémolytique, hypotension, ictère et œdème pulmonaire (Plumb, 1999).

- **Noms déposés**

- *Gluconate de Zn* : Rubozinc®* (gélule de 15 mg, 1 gel/1,5-5kg SID PO), Zymizinc®* (ampoule de 10 mg, 1 amp/1-3,3kg SID PO).
- *Sulfate de Zn* : Actis Zinc® (20 mg, associé à vitamine A et B6) : 1 cp/2-6kg SID PO.
- *Méthionine de Zn* : Zincaderm® (15 mg, associée à la vitamine A) : 1 cp/1,5-5kg SID PO.

- **Efficacité comparée**

- Une étude semble montrer que l'administration de zinc pendant un à deux ans diminue le taux hépatique de cuivre. Cette étude a montré qu'il y avait un délai long (3 à 6 mois) entre le début du traitement au zinc et la mise en évidence des premiers effets bénéfiques du traitement (Brewer 1992).

- **Intérêts**

- Le zinc peut donc représenter une alternative efficace et sûre aux traitements chélateurs classiques (pénicillamine, trientine) dans le cas d'accumulation modérée de cuivre (1000 à 3000 µg/g de cuivre hépatique). Son association avec ces molécules lors d'accumulation plus grave serait également bénéfique (controversé).

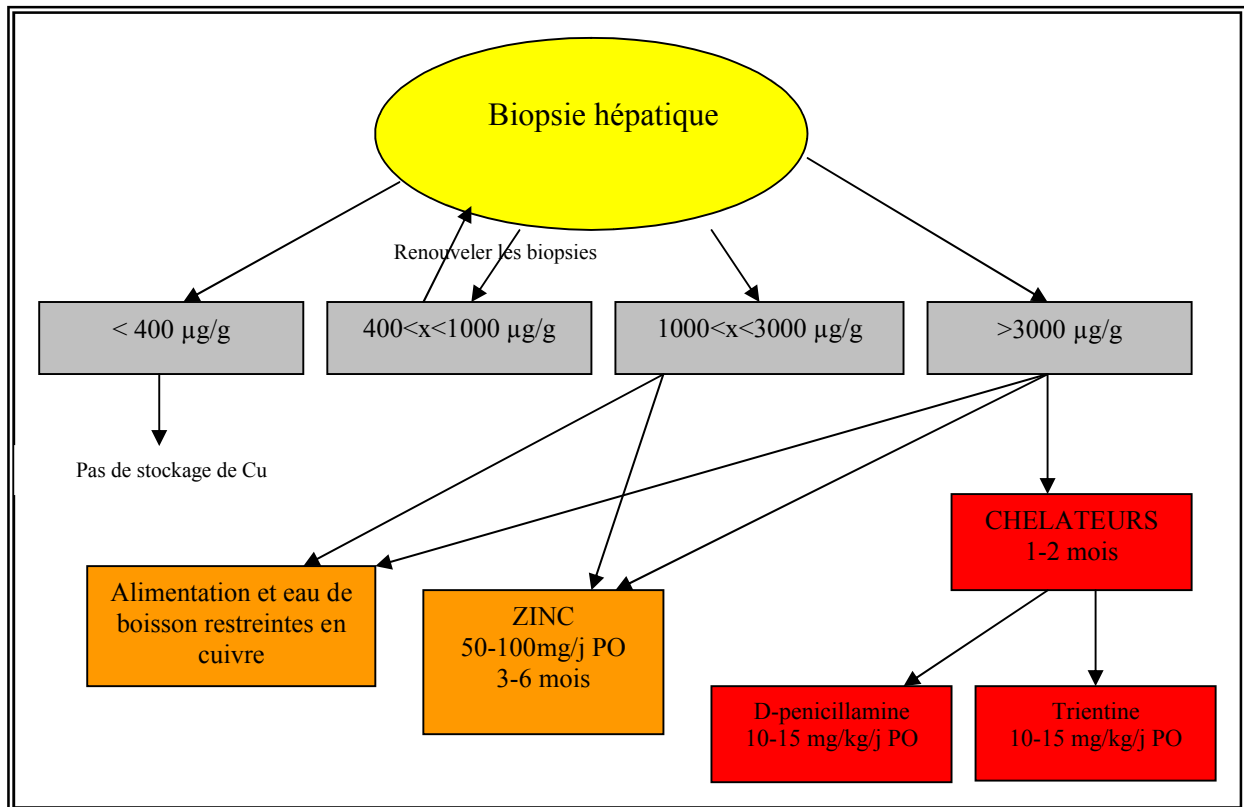


Figure 16 : Algorithme du traitement de l'accumulation de cuivre dans le foie (d'après Guilford 1996, simplifié)

4.2.4 Vitamine C

- **Actions pharmacologiques**
 - Pourrait diminuer l'absorption de cuivre et augmenter son excrétion urinaire (Richter 2002).
 - La vitamine C possède également des propriétés anti-oxydantes (cf partie correspondante).
- **Indications**
 - Hépatotoxiques avec accumulation de cuivre.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 25 mg/kg SID PO (Richter 2002).
- **Contre-indications**
 - Pour certains auteurs, la vitamine C serait contre-indiquée dans le cas d'hépatite chronique associée à une accumulation de cuivre : la vitamine C associée au fer ou d'autres métaux accélère la peroxydation lipidique et induit des dégâts membranaires. (Flatland 2003).
 - D'autre part, la vitamine C induit la synthèse de collagène ; cependant, il n'a pas été encore mis en évidence si la vitamine C pouvait avoir un rôle dans le cas d'inflammation hépatique chronique et de fibrose. Elle pourrait donc aussi être contre-indiquée dans cette indication.
- **Précaution d'emploi**
 - Administrer avec précaution chez les sujets prédisposés aux urolithiases (effet acidifiant urinaire).

- **Effets indésirables et toxicité**
 - Diarrhées, urolithiasis lors de surdosage
- **Noms déposés**
 - Vita-C Vetoquinol® : voie IV, IM, orale 0,2 g/mL soit 0,125 mL/kg SID
 - De nombreuses présentations vétérinaires associant la vitamine C à d'autres vitamines sont disponibles par voie orale (Agilium®, Lyrco B6®, etc.).
 - Arkovital C®* (250 mg/gel), Vitamine C Oberlin 500®* (500 mg/cp), Vitamine C Ursa à croquer®* (500 mg/cp), Vitascorbol®* (500 mg/cp).
- **Efficacité comparée**
 - Aucune étude n'a été réalisée chez le chien dans le traitement des hépatopathies chroniques.
- **Intérêts**
 - L'emploi de la vitamine C est très controversé dans les hépatopathies avec accumulation de cuivre (Center 1998-b, Twedt 2001-a, Flatland 2003). Il semble judicieux de délaisser son emploi au profit de molécules ayant fait preuve de leur efficacité (chélateurs et zinc).

4.2.5 Colchicine

La colchicine pourrait faciliter l'excrétion hépatique de cuivre. Cependant, cette molécule ne peut pas être utilisée dans une thérapie à but cuprurétique, aucune donnée sur son efficacité dans cette indication n'étant disponible.

Se reporter à la partie sur les anti-fibrosants pour les modalités d'utilisation de cette molécule (cf 3.2.1.).

4.3 Tableau récapitulatif

Principe actif	Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
Pénicillamine	10-15 mg/kg BID PO	Trolovol®*	1 cp/20-30kg BID PO
Trientine	10-15 mg/kg BID PO	<i>Non disponible à l'heure actuelle en France</i>	
Zinc	10 mg/kg PO SID	Rubozinc®* Zymizinc®* <i>Actis Zinc®</i> <i>Zincaderm®</i>	1 gel/1,5kg SID 1 amp/1kg SID PO 1 cp/2kg SID PO 1 cp/1,5kg SID PO
<i>Vitamine C (controversé)</i>	25 mg/kg SID PO	Vita-C Vetoquinol® Arkovital C®* Vitascorbiol®* Vitamine C Oberlin®* Vitamine C Ursa 500®*	0,125 mL/kg/j IM/IV SID 1 gel/10kg PO SID 1 cp/20kg PO SID 1 cp/20kg PO SID 1 cp/20kg PO SID
<i>Colchicine</i>	0,025-0,03 mg/kg PO SID	Colchicine Houdé®*	1 cp/33-40kg SID PO

Tableau 8 : Principales molécules cuprurétiques ou limitant l'accumulation hépatique de cuivre (voies d'administration, doses et noms déposés).

Les présentations en italique contiennent d'autres principes actifs.

5 Les antioxydants

5.1 Physiopathogénie des phénomènes oxydatifs dans les maladies hépatiques

5.1.1 La production de radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules qui contiennent un ou plusieurs électrons seuls sur leur orbite la plus externe, résultant soit du gain soit de la perte d'un électron. L'oxygène, ubiquitaire dans tous les systèmes biologiques, acquiert rapidement des électrons additionnels lors de dégâts tissulaires, entraînant la formation d'ions superoxydes, de peroxyde d'hydrogène et de radicaux hydroxylés. Ces radicaux libres ont tendance à soustraire des électrons aux molécules organiques voisines, afin de maintenir leur équilibre électronique. C'est cette réaction moléculaire qui entraîne un « stress oxydatif » endommageant les lipides, les protéines, les acides nucléaires des hépatocytes. Par ailleurs, le cuivre et le fer, qui peuvent s'accumuler lors d'affection hépatique, catalysent la réaction de Fenton ce qui entretient le stress oxydatif (Twedt 2001-a).

Les composés désignés sous le terme d'antioxydants (auxquels il est également parfois fait référence sous le nom de « piègeurs des radicaux libres ») représentent la principale défense à l'encontre du stress oxydatif, et leur fonction est de protéger les composés membranaires et cytosoliques des lésions provoquées par les radicaux libres (Harper 2000).

Il existe dans l'hépatocyte des systèmes de défense enzymatique et non-enzymatique pour éviter la surproduction de radicaux libres. Les antioxydants enzymatiques incluent les superoxydes dismutases (SOD), les catalases et les glutathions peroxydases. Les antioxydants nutritionnels incluent la vitamine E et la vitamine C. En plus de ces défenses naturelles, il existe une grande variété d'antioxydants synthétiques qui empêchent la production de radicaux libres. Il semble que tous les systèmes antioxydants fonctionnent en synergie pour prévenir les dégâts cellulaires. Une perturbation du système de défense naturelle peut entraîner un stress oxydatif (Twedt 2001-a).

Anti-oxydants	Mode d'action
<i>Cuivre</i>	Constituant de la SOD, de la céruloplasmine
<i>Fer</i>	Constituant des catalases
<i>Sélénium</i>	Constituant de la glutathion peroxydase
<i>Zinc</i>	Constituant de la SOD cytosolique
<i>Manganèse</i>	Constituant de la SOD mitochondriale
<i>Vitamine C</i>	Antioxydant cytosolique
<i>Vitamine E</i>	Antioxydant membranaire lipidique (membrane cellulaire)
<i>Vitamine A</i>	Antioxydant membranaire lipidique
<i>Allopurinol</i>	Inhibition de la xanthine oxydase (source majeure de la production cellulaire de radicaux libre)
<i>Prostaglandine E₂</i>	Prévention les dégâts cellulaires induits par les cytokines, préservation de la circulation, maintien de l'ATP cellulaire, stabilisation des lysosomes
<i>Déferroxamine</i>	Chélation du fer libre impliqué dans les dégâts tissulaires
<i>Glucocorticoïdes</i>	Stabilisation des membranes ; réduction du métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines et leucotriènes nocives

Tableau 9 : Substances antioxydantes nutritionnelles et thérapeutiques, produisant une protection cellulaire et membranaire chez les patients avec une affection hépato-biliaire persistante (d'après Guilford 1996).

5.1.2 Dégâts oxydatifs et maladies hépatiques : indications des antioxydants en pathologie hépatique

Il semble désormais évident que des phénomènes oxydatifs sont présents dans la plupart des affections hépatiques.

5.1.2.1 Hépatites chroniques et fibrose

Plusieurs études ont montré que les chiens atteints d'hépatites chroniques avaient des niveaux anormaux de marqueurs hépatiques de dégâts oxydatifs. Des concentrations élevées en malondialdéhyde et des concentrations basses en glutathion réduite (GSH) appuient le concept de production de radicaux oxygénés dans les hépatites chroniques (Center-Karen 2002). La formation de radicaux libres entraîne des dégâts cellulaires par de nombreux mécanismes. Tout d'abord, les radicaux libres pourraient soustraire un atome d'hydrogène aux acides gras polyinsaturés, ce qui initie une chaîne de réaction connue sous le nom de peroxydation lipidique. Il en résulte des changements de la composition membranaire, qui altèrent la structure et le métabolisme de l'hépatocyte. Le glutathion réduit est un antioxydant cellulaire majeur qui fournit des molécules réductrices pour le système de la glutathion peroxydase, qui catalyse les réductions des radicaux libres. De plus, les peroxydes de lipides et les sous-produits de la peroxydation lipidique ont une activité toxique directe sur la cellule et ses organites. Le rôle des radicaux dérivés des neutrophiles dans les hépatopathies inflammatoires et immunes pourrait s'expliquer par la production de radicaux oxygénés en réponse aux médiateurs pro-inflammatoires. La libération massive de radicaux libres peut alors contribuer aux dégâts des hépatocytes. Les cellules de Kupffer activées produisent des radicaux oxygénés et des cytokines qui contribuent aussi aux dégâts tissulaires inflammatoires. La production hépatique de malondialdéhyde peut également causer une

perturbation de l'expression du gène du collagène dans les cellules de Ito, ce qui augmente la synthèse de collagène.

Il est désormais évident que de nombreux antioxydants sont bénéfiques dans le traitement d'un certain nombre d'hépatites chroniques chez l'homme. Même si les études sont peu nombreuses, il semblerait intéressant de proposer lors de certaines hépatites chroniques des antioxydants hépatiques ou des associations d'antioxydants, qui pourraient diminuer les taux des marqueurs hépatiques des dégâts oxydatifs, améliorer les concentrations des enzymes hépatiques et améliorer cliniquement les animaux (Twedt 2001-a).

5.1.2.2 Hépatopathies et métaux lourds

5.1.2.2.1 Cuivre

Le cuivre s'accumule de façon anormale dans le foie soit secondairement à une hépatite chronique, soit lors d'anomalies héréditaires du métabolisme hépatique du cuivre (comme chez le Bedlington Terrier, *cf partie sur les cuprirétiques*). Le cuivre hépatique est lié à une protéine, une métallothionine, qui semble protéger l'hépatocyte de l'accumulation de cuivre. Des dégâts hépatiques ont lieu lorsque la concentration en cuivre est supérieure à celle de la métallothionine. Une étude a montré que les Bedlington Terriers présentant une accumulation hépatique de cuivre avaient une production de radicaux libres associée aux mitochondries. Le mécanisme proposé des dégâts dus au cuivre repose sur les altérations directes de la membrane mitochondriale avec une fuite consécutive d'électrons à partir de la chaîne de transport électronique mitochondriale. Il s'en suit une production de radicaux oxygénés et des peroxydations lipidiques membranaires (Twedt 2001-a).

5.1.2.2.2 Fer

Le fer hépatique s'accumule de façon anormale chez le chien lors d'hépatite chronique et de shunts congénitaux porto-systémiques. La plupart du fer hépatique est inerte et est séquestré sous forme d'hémosidérine ou de ferritine. Le fer libre peut cependant catalyser une réaction de Fenton avec production de radicaux libres oxygénés plus réactifs. *In vitro*, les études de surcharge en fer ont montré les effets pro-oxydants du fer, causant des peroxydations lipidiques. Il a été montré que les produits de ces peroxydations stimulaient la fibrogénèse par les cellules de Ito (Twedt 2001-a).

5.1.2.2.3 Zinc

Des carences en zinc hépatique se produisent chez l'homme lors de maladie hépatique chronique. Des concentrations basses en zinc hépatique ont aussi été identifiées sur un certain nombre de chiens atteints d'hépatite chronique. La carence en zinc induit une résistance moindre à l'oxydation membranaire des lipoprotéines. Le zinc a un rôle antioxydant par deux mécanismes : la protection des groupes sulhydryle et l'inhibition de la production de radicaux oxygénés (Twedt 2001-a).

5.1.2.3 Cholestase hépatique

L'accumulation d'acides biliaires hydrophobes est impliquée dans la pathogenèse des maladies hépatiques cholestatiques. Ils induisent la peroxydation des lipides membranaires mitochondriaux. Il en résulte une augmentation du volume mitochondrial, une inhibition de la respiration cellulaire et un flux d'électrons à travers la chaîne respiratoire ainsi qu'une augmentation de la production mitochondriale de peroxyde d'hydrogène. Il a été montré que

la production de radicaux oxygénés induite par les sels biliaires avait un rôle important dans l'induction de l'apoptose des hépatocytes, une forme de mort cellulaire programmée (Webster 2003). Une autre conséquence prévisible d'une cholestase prolongée est la malabsorption de vitamines liposolubles antioxydantes (A, D, E, K) et d'autres anti-radicaux libres comme le sélénium ou les caroténoïdes (Twedt 2001-a).

5.1.2.4 Lipidose

Lors de lipidose hépatique, des concentrations hépatiques très faibles en GSH ont été mises en évidence et sont compatibles avec des dégâts mitochondriaux oxydatifs (Center-Karen 2002). Il se pourrait que lors de lipidose, une synthèse perturbée en ATP soit exacerbée par l'anorexie et qu'elle soit induite aussi par le développement du phénomène de réalimentation. Même si non prouvé chez le chat, la privation alimentaire pourrait induire un stress oxydatif lorsque les tissus ont subi des altérations suite à une ischémie ou un phénomène de reperfusion. En fait, les dégâts oxydatifs sont augmentés par des privations alimentaires chroniques. De plus, l'anorexie et la stéatose hépatique induisent une altération des systèmes antioxydants de défense. Plusieurs mécanismes en synergie pourraient ainsi réduire les antioxydants essentiels, prédisposant les chats anorexiques à des dégâts systémiques oxydatifs imposés par leur maladie primaire ou sous-jacente. En considérant la maladie primaire associée à la lipidose, une augmentation des dégâts oxydatifs doit être attendue chez de nombreux chats (Center 2005-a).

5.1.2.5 Les hépatotoxicoses

Certains médicaments peuvent se comporter comme des hépatotoxiques et causer des dégâts oxydatifs par trois mécanismes. Le premier se produit lorsque l'hépatocyte métabolise le médicament en un produit toxique qui agit directement sur les structures biologiques par des liaisons covalentes aux protéines. Le deuxième type d'hépatotoxicité a lieu indirectement par la production de radicaux oxygénés. Enfin, le troisième mécanisme fait appel à une réponse immune aberrante, qui peut apparaître lorsque les liaisons covalentes aux protéines créent un haptène ou libèrent un néoantigène capable de provoquer une réponse immune. Les exemples classiques d'hépatotoxicité et de formation de radicaux oxygénés sont les intoxications au paracétamol ou à l'Amanite Phalloïde (Twedt 2001-a, Center 1999-a).

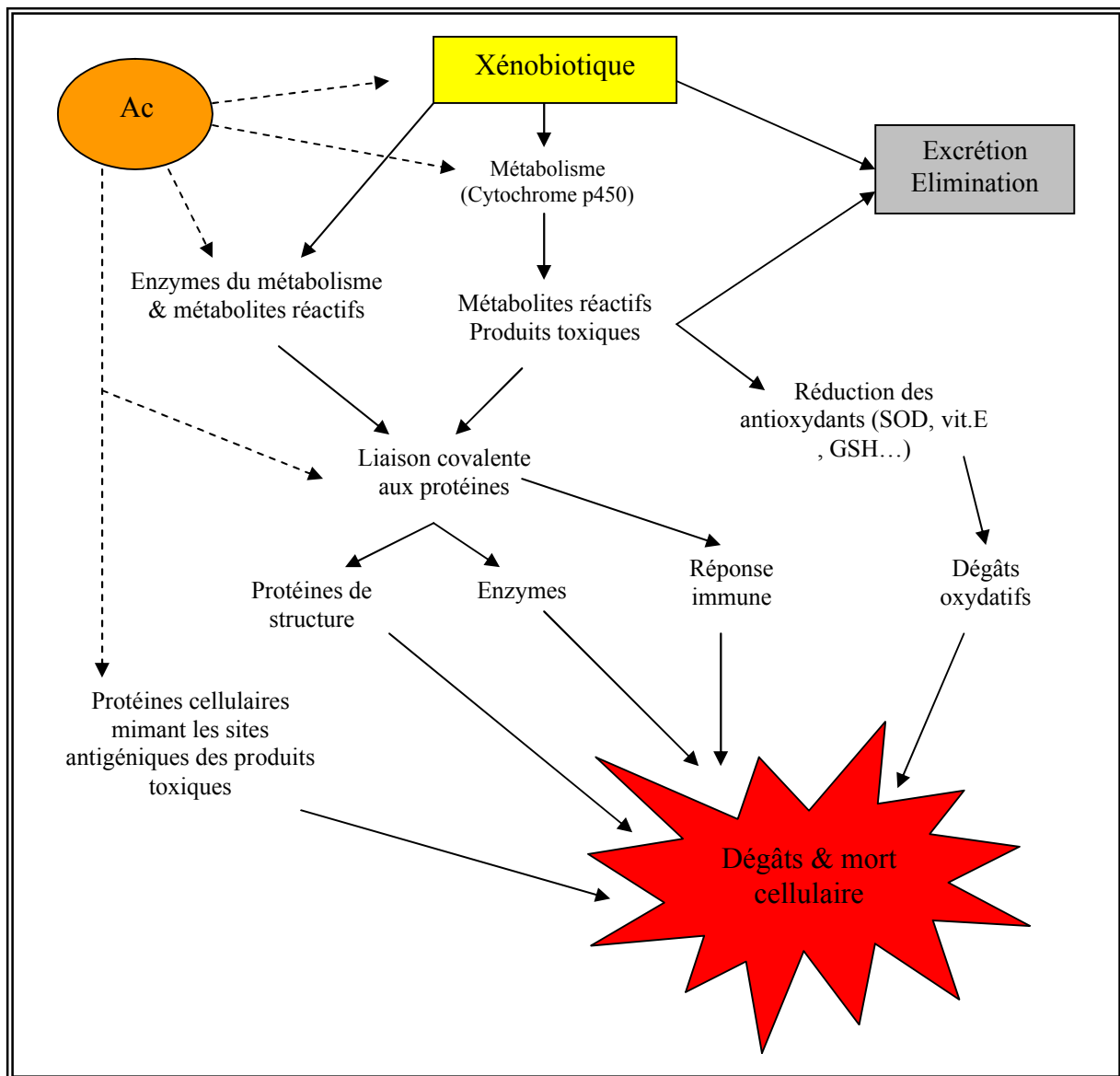


Figure 17 : Mécanismes physiopathologiques à l'origine des dégâts hépatobiliaires, lors de l'exposition chronique ou répétée à des xénobiotiques variés (d'après Center 1999-a).

5.1.3 Modalités d'utilisation des anti-oxydants

Il est logique de séparer les maladies hépatiques dans lesquelles l'oxydation est l'élément majeur entraînant des dégâts et une inflammation (comme les hépatotoxicooses au paracétamol, à l'Amanite Phalloïde ou les maladies de stockage du cuivre) des maladies hépatiques (comme les hépatites virales ou idiopathiques) où le stress oxydatif peut intervenir, mais n'est pas l'élément clé.

Les anti-oxydants ont fait la preuve de leur efficacité lors d'hépatotoxicoose, alors que pour les maladies de stockage du cuivre, l'élément clé de la thérapie reste la chélation du cuivre, les anti-oxydants n'étant indiqués que lors de crises hémolytiques rencontrées principalement chez le Bedlington Terrier. Pour les autres maladies, l'emploi des anti-oxydants est plus spéculatif, car aucune étude scientifique n'existe sur leur efficacité (Rothuizen 2005).

5.2 Les antioxydants hépatiques

5.2.1 Vitamine E (*alpha-tocophérol*)

- **Actions pharmacologiques**
 - Antioxydant nutritionnel lié aux membranes et protégeant de la majorité des étapes de la peroxydation membranaire.
 - Protection possible du foie contre les métaux lourds, les acides biliaires et certains médicaments (Twedt 2001-a, Twedt 1998-b).
- **Indications**
 - Hépatite chronique (avec ou sans accumulation de métaux lourds).
 - Hépatopathie cholestatique.
 - Hépatopathie chimio-induite.
 - Lipidose hépatique.
- **Posologie et voie d'administration**
 - *Chiens* :
 - ✓ 10 UI/kg (soit 9 mg/kg) SID PO ou IM lors d'hépatopathie nécro-inflammatoire ou cholestatique (Center 2004).
 - ✓ 50-100 UI/kg (soit 45-90 mg/kg) SID PO ou IM lors de maladies hépatiques sévères cholestatiques compromettant la circulation entérohépatique des acides biliaires et des substances liposolubles (Center 2004).
 - *Chats* : 10 UI/kg (soit 9 mg/kg) SID PO ou IM lors de lipidose hépatique (Center 2005-a).
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité : faible**
 - Inhibition de l'absorption et de l'utilisation des autres vitamines liposolubles (notamment la vitamine K) à forte dose.
 - Altération de la minéralisation osseuse.
 - Réduction du stockage hépatique de la vitamine A.
 - Coagulopathies par carence en vitamine K (Center 2004).
- **Précautions d'emploi**
 - Utiliser avec précaution les préparations associant la vitamine E au sélénium (toxicité potentielle du sélénium).
 - Suspendre l'administration du traitement si des anticoagulants sont administrés ou si une carence en vitamine K est suspectée (Center 2004).
 - Utiliser préférentiellement des formes hydrosolubles lors de pathologies hépatiques cholestatiques (Twedt 2001-a).
- **Noms déposés**
 - *Injectable* :
 - ✓ Myophos® (associé au sélénium, seul injectable ayant une AMM chez le chien).
 - ✓ De nombreuses spécialités sont disponibles pour d'autres espèces (Bovins, Ovins, Equidés, etc.), toutes étant associées au sélénium ou à d'autres vitamines (Vita-Veto525®, Vitapaulia®, Selenan®, Selepherol®, etc.).
 - ✓ Vitamine E Neapalm®* (100 mg/amp de 2 mL).
 - *Voie orale* :
 - ✓ *Seule sous forme acétate* : Actis Vitamine E® (75 UI/comprimé, forme acétate), Dermorelle®* (200 mg/caps), Ephynal®* (100 mg/cp), Toco®* (500 mg/caps), Tocolion®* (500 mg/caps), Vitamine E 125 Arkovital®* (125 mg/gel),

- ✓ De nombreuses présentations vétérinaires associant la vitamine E à d'autres vitamines sont disponibles (Vit-A-pet®, Vitapilus®, Vivavet®, Vitacharge®, Agilium®, etc.)
- **Efficacité comparée**
 - Il existe de nombreuses études *in vitro* et chez l'homme démontrant que la vitamine E diminue les dégâts oxydatifs dans de nombreuses affections hépatiques (Twedt 1998-b).
 - Aucune étude n'est disponible chez les Carnivores.
- **Intérêts**
 - Le faible coût et l'absence d'effets secondaires font de la vitamine E une alternative intéressante dans le traitement de nombreuses maladies hépatiques. Cependant, des études seraient nécessaires pour permettre une meilleure définition du rôle de cette vitamine dans les maladies hépatobiliaires du chien et du chat (Flatland 2003).

5.2.2 Vitamine C (*acide ascorbique*)

- **Actions pharmacologiques**
 - Antioxydant hydrosoluble intracellulaire important : il diminue le nombre de radicaux oxygénés, il favorise directement la régénération de la vitamine E, et en coopération avec des antioxydant souffrés, il protège indirectement de la diminution en GSH et facilite la régénération de GSH.
 - Pourrait diminuer l'absorption de cuivre et augmenter son excrétion urinaire (Richter 2002).
- **Indications**
 - Hépatite chronique (avec ou sans accumulation de métaux lourds).
 - Hépatopathie cholestatique.
 - Hépatopathie chimio-induite.
 - Lipidose hépatique.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 25mg/kg SID PO (Richter 2002).
- **Contre-indications**
 - Pour certains auteurs, la vitamine C serait contre-indiquée dans le cas d'hépatite chronique associée à une accumulation de cuivre : la vitamine C associée au fer ou d'autres métaux accélère la peroxydation lipidique et induit des dégâts membranaires (Flatland 2003).
 - D'autre part, la vitamine C induit la synthèse de collagène ; cependant, il n'a pas été encore mis en évidence si la vitamine C pouvait avoir un rôle dans le cas d'inflammation hépatique chronique et de fibrose. Elle pourrait donc aussi être contre-indiquée dans cette indication.
- **Précaution d'emploi**
 - Administrer avec précaution chez les sujets prédisposés aux urolithiases (effet acidifiant urinaire).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Diarrhées, urolithiases lors de surdosage.
- **Noms déposés**
 - Vita-C Vetoquinol® : voie IV, IM, orale 0,2 g/mL soit 0,125 mL/kg/j.
 - De nombreuses présentations vétérinaires associant la vitamine C à d'autre vitamines sont disponibles par voie orale (Agilium®, Lyrco B6®, etc.).
 - Arkovital C®* : 250 mg/gel soit 1 gel/10kg SID PO.

- Vitamine C Oberlin 500®*, Vitamine C Upsa à croquer®*, Vitascorbiol®* : 500 mg/cp, soit 1 cp/20kg SID PO.
- **Efficacité comparée**
 - Aucune étude n'a été réalisée chez le chien dans le traitement des hépatopathies.
- **Intérêts**
 - La vitamine C ne représente pas une molécule de choix du fait de ses contre-indications. De plus, elle n'est pas essentielle chez le chien et le chat (contrairement à l'homme) car ils peuvent la synthétiser à partir de glucose par la voie de l'acide glucuronique. Son utilisation est donc moins intéressante que chez l'homme.

5.2.3 *S-Adénosyl-méthionine (SAME)*

- **Actions pharmacologiques**
 - *Action anti-oxydante* : métabolite intermédiaire impliqué naturellement dans le métabolisme de la glutathion, qui participe à de nombreux processus métaboliques et joue un rôle essentiel dans les mécanismes de détoxification cellulaire. La diminution de glutathion hépatique peut indirectement entraîner des effets toxiques dans ces cellules en augmentant le stress oxydatif. Le SAME agit ainsi comme antioxydant en réapprovisionnant les stocks de glutathion.
 - *Action cholérétique* : augmentation du flux biliaire par amélioration du fonctionnement de la pompe membranaire Na⁺, K⁺-ATPase (voie de la méthylation) ; augmentation de la conjugaison des acides biliaires à la taurine.
 - *Action immunomodulatrice* : par la méthylation de l'ADN, mise en jeu dans la régulation des gènes codants pour les lymphocytes activés.
 - *Action anti-inflammatoire, analgésique et anti-fibrosante* : par le biais des polyamines de la voie de l'aminopropylation.
- *Action hépatoprotectrice* : métabolisée en polyamines (comme la spermidine), qui est nécessaire à la croissance et la réparation des hépatocytes (Center 2000-a, Lieber 2002, Sartor 2003).
- **Indications**
 - Hépatotoxicité chimio-induite aiguë et chronique (glucocorticoïdes, anti-convulsivants, paracétamol....).
 - Hépatopathies cholestatiques.
 - Hépatites chroniques (avec ou sans accumulation de cuivre).
 - Lipidose hépatique, en relais oral d'un traitement anti-oxydant intra-veineux à la N-acétylcystéine (Center 2005-a).
- **Posologie et voie d'administration**
 - *Chien* : 20 mg/kg SID PO (Center 2000-a, Twedt 2001-a).
 - *Chat* : 200-400 mg SID PO (Center 2000-a).
 - Une dose d'induction plus élevée peut être recommandée lors d'hépatotoxicose aiguë (Sartor 2003).
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - A administrer en dehors des repas (meilleure absorption). Doubler la dose lors d'administration pendant les repas (comme lors de lipidose hépatique).

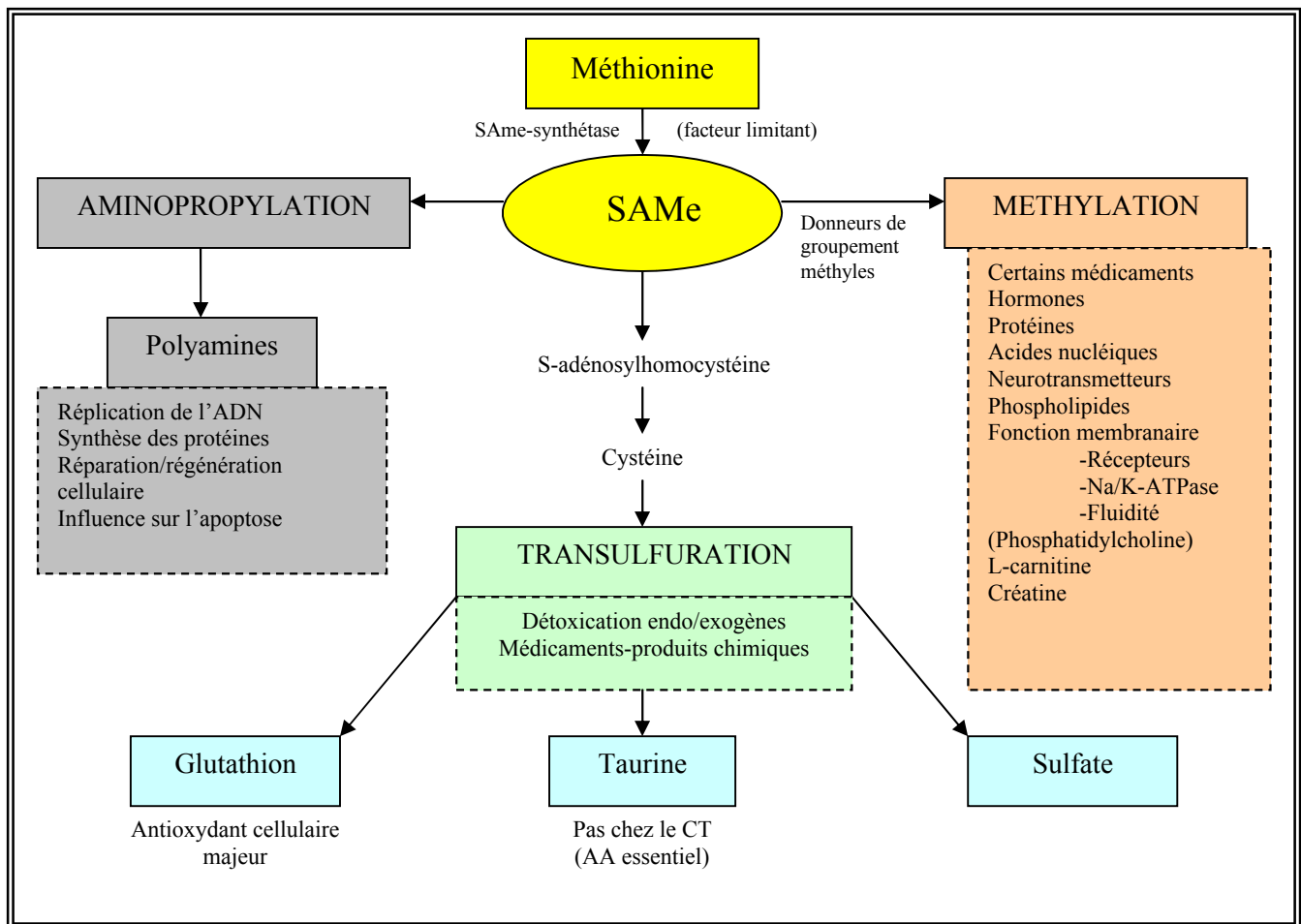


Figure 18 : Schéma simplifié des voies métaboliques et des produits dérivés de la SAMe (d'après Center 1999-b)

- **Interactions médicamenteuses**
 - Antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine) : effets secondaires neurologiques chez l'homme (Sartor 2003).
 - Action synergique probable avec la vitamine E et l'acide ursodéoxycholique.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Toxicité très faible (nausée, vomissements, baisse de l'appétit, anxiété).
 - Plusieurs études sur un nombre limité d'animaux sains n'ont pas montré d'effets secondaires indésirables (Center 2004, Center 2005-b, Center-Randolph 2000).
- **Noms déposés**
 - Chiens :
 - ✓ Zentonil® 100 mg : 1 cp/5kg SID PO
 - ✓ Zentonil® 200 mg : 1 cp/10kg SID PO
 - ✓ Zentonil® 400 mg : 1 cp/20kg SID PO
 - Chats : Zentonil® 200 ou 400 mg : 1 cp/j SID PO
- **Efficacité comparée**
 - Une étude sur des chiens avec des hépatopathies cortico-induites montre une amélioration des stocks de glutathion, une atténuation de l'induction des enzymes hépatiques (PAI) et une amélioration de la clairance des acides biliaires (Center 1999-b).

- Un cas clinique récent et une étude expérimentale laissent suggérer que la SAME serait un traitement intéressant des hépatotoxicoses (intoxications au paracétamol en l'occurrence, Wallace 2002, Webb 2003).
- Une étude sur des chats en bonne santé met en évidence des effets biologiques (notamment sur la GSH) qui pourraient s'avérer intéressant dans le contrôle des dégâts oxydatifs hépatiques ou systémiques (Center 2005-b).
- **Intérêts**
 - Le SAME semble être, par ces différentes propriétés, une molécule intéressante dans le traitement des hépatopathies. Cependant, des études cliniques contrôlées sont encore nécessaires pour démontrer la réelle efficacité clinique du SAME dans les maladies hépatobiliaires. D'autre part, son coût élevé peut parfois être une limite à son utilisation.

5.2.4 Silymarine ou silibinine (extrait du chardon argenté, Silybum marianum)

- **Actions pharmacologiques**
 - *Action anti-oxydante* : élimination des radicaux libres en augmentant la superoxyde dismutase, inhibition de la peroxydation lipidique, influence préservatrice sur la GSH hépatique.
 - *Action anti-inflammatoire* : inhibition de la voie de la lipoxoygénase.
 - *Action antifibrosante* : inhibition de l'activation et de la transformation des cellules de Ito ; effet sur le remodelage de la matrice extracellulaire et sa dissolution.
 - *Effet hépatoprotecteur* : Augmentation des synthèses protéiques et de la régénération hépatique.
 - *Action cholérétique* : synthèse accrue des acides biliaires (Center 2004).
- **Indications**
 - Hépatotoxicoses (notamment intoxications au paracétamol et aux champignons Amanites).
 - Hépatites aiguës nécrosantes.
 - Hépatopathies cholestatiques (Center 2004).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 50-250 mg/kg SID PO (Center 2004, Twedt 2001-a, De Novo 2003-b).
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Suppression de l'activité de certaines oxydases cytochrome P450, la possibilité d'interactions médicamenteuses doit être considérée chez les patients recevant d'autres traitements (Center 2004).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Toxicité faible : nausée, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, douleur articulaire, prurit, maux de têtes, urticaire et faiblesse chez l'homme (Flatland 2003).

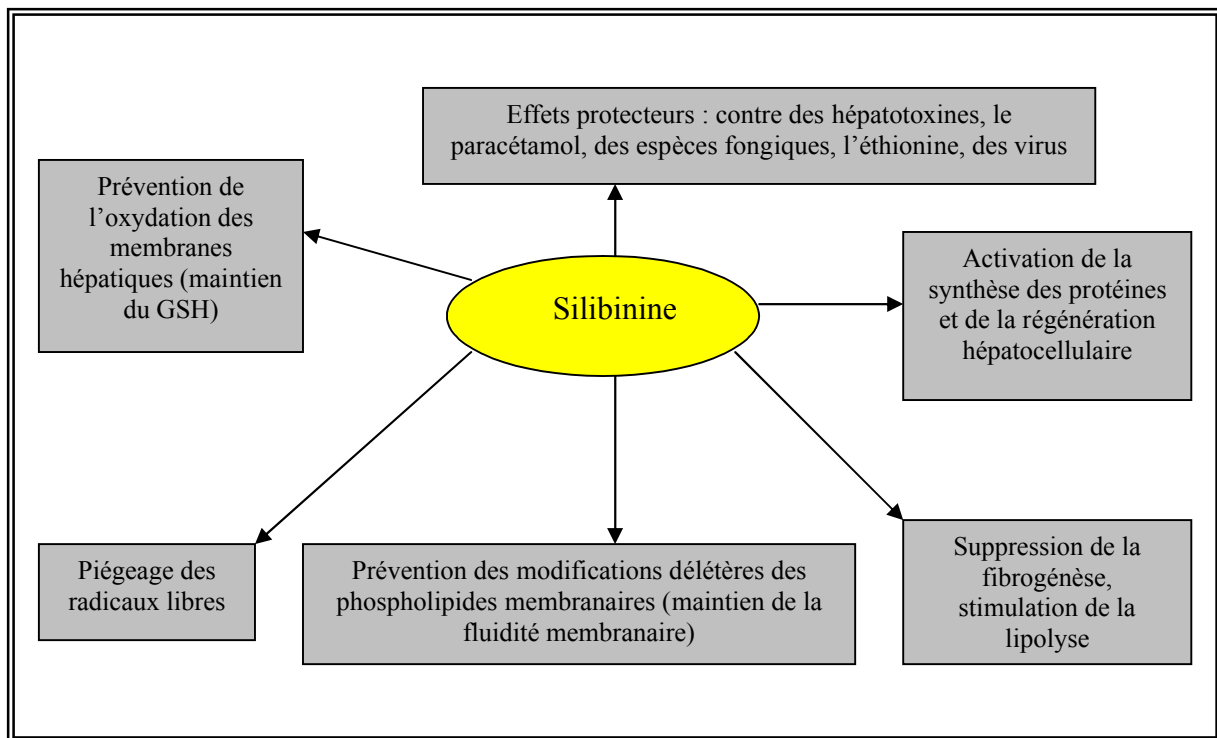


Figure 19 : Diagramme récapitulatif des effets favorables de la silibinine chez les patients qui présentent une affection hépto-biliaire nécrosante et inflammatoire (d'après Center 1999-a).

▪ Noms déposés

- Legaphyton 50 ou 200® (associé à de l'ornithine et des extraits d'*Orthosiphon*), la dose de silymarine n'étant pas définie dans le produit :
 - ✓ 1-2 cp/5kg pour le 50.
 - ✓ 1-2 cp/20kg pour le 200 (DMV 2005).
- Arkogellules Chardon Marin®* (300mg/gel) : 1gel/6kg SID PO.
- Legalon 70 mg®* (70mg/gel) : 1 gel/kg SID PO.

▪ Efficacité comparée

- Plusieurs études ont montré les effets bénéfiques de la silymarine lors de maladie hépatique aigue ou chronique en médecine humaine (hépatotoxicose notamment). Cependant, ces études doivent être interprétées avec précaution du fait du nombre de cas utilisés et de la grande variabilité de concentration de silymarine dans les présentations.
- Quelques études sur des chiens sembleraient montrer un effet bénéfique de la silymarine lors d'hépatotoxicoses (Martin 1984, Vogel 1984).

▪ Intérêts

- L'intérêt de la silymarine lors d'hépatotoxicose dû à des champignons ou au paracétamol est établi. La silymarine pourrait aussi être intéressante dans le traitement de nombreuses affections hépatiques par ses effets antioxydants, antifibrosants et anti-inflammatoire et hépatoprotectrices. Cependant, les présentations disponibles en France semblent peu adaptées, notamment lors de chien de grande race.

5.2.5 *N*-acétylcystéine

- **Actions pharmacologiques**
 - Activité anti-oxydante liée à sa capacité à restaurer les stocks intra-cellulaires de cystéine et de glutathion (BIAM 2001).
- **Indications**
 - Hépatite aiguë (notamment intoxication au paracétamol chez le chat).
 - Lipidose hépatique chez le chat (Center 2005-a).
- **Posologie et voie d'administration**
 - Intoxication au paracétamol : 140 mg/kg PO ou IV, puis 70-140 mg/kg toutes les 6h, 7 à 17 fois (Guilford 1996).
 - Lipidose : 70mg/kg BID ou TID IV, puis relais avec de la SAME lors de reprise de l'alimentation entérale (Center 2005-a).
- **Contre-indications**
 - Hypersensibilité à cette molécule.
 - Ulcères gastro-duodénaux.
- **Précaution d'emploi**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Troubles gastro-intestinaux.
 - Choc anaphylactique (voie IV).
 - Hypotension artérielle (BIAM 2001).
- **Noms déposés**
 - Mucomyst®* : 200 mg/cp ou 200 mg/sac, soit 1 cp ou 1 sac/1,5-3kg PO BID-TID.
 - Nombreux génériques : Acétylcystéine Biogaran®, Acétylcystéine G Gam®, Acétylcystéine GNR®, Acétylcystéine Merck®, Acétylcystéine Téva®, Bronchoclar®, Exomuc®, Fluimucil®, Mucolator®, Mucothiol®, Solmucol®, Thixair®.
 - Spécialités injectables réservées à l'usage hospitalier (Fluimucil®* solution injectable 5 g/25mL).
- **Efficacité comparée**
 - Des études réalisées chez le chat démontrent l'intérêt de cette molécule lors d'hépatotoxicose induite par le paracétamol (Gaunt 1982, St Omer 1980).
- **Intérêts**
 - La *N*-acétylcystéine a fait preuve de son efficacité lors d'intoxications au paracétamol chez le chat. Certains auteurs préconisent également son emploi lors de lipidose hépatique en association avec la SAME (Center 2005-a).

5.2.6 Sélénium

La carence en sélénium augmente le risque de dégâts oxydatifs si les autres anti-oxydants sont simultanément réduits (notamment la vitamine E). Cependant, la carence en sélénium est rare chez les animaux nourris avec des aliments industriels suivant les recommandations nutritionnelles classiques. Utiliser du sélénium comme antioxydant n'a aucun sens chez les chiens présentant une maladie hépatique, à moins qu'ils aient été nourris avec des rations déséquilibrées ou qu'ils aient présentés une très longue période d'anorexie (Center 2004).

5.2.7 Molécules d'autres classes thérapeutiques ayant un effet anti-oxydant

5.2.7.1 Acide ursodéoxycholique

Cet acide biliaire possède des propriétés anti-oxydantes directes par augmentation du glutathion et des métallothionéines dans les hépatocytes. Il possède aussi un effet anti-oxydant indirect par le biais de ces propriétés hépatoprotectrices et cholérétiques (diminution du pool d'acide biliaire hépatotoxique, élimination des composés toxiques, effets anti-apoptotiques).

Se rapporter à la partie sur les cholérétiques pour les modalités d'utilisation (cf 1.2.1.).

5.2.7.2 Zinc

Le zinc est un antioxydant par inhibition des peroxydations lipidiques, stabilisation des membranes lysosomiales, protection des groupes sulfhydryl empêchant l'oxydation et inhibition de la production de radicaux oxygénés par les métaux circulants.

En outre, de nombreux chiens présentant une hépatopathie présente une carence en zinc à l'origine de dégâts oxydatifs (cf paragraphe 5.1.2.2.3.).

Se rapporter aux parties sur les cuprirétiques et les anti-fibrosants pour les modalités d'utilisation (cf 3.2.2. et 4.2.3.).

5.2.7.3 Colchicine, D-pénicillamine, Trithioanéthole

Ces molécules pourraient présenter des propriétés anti-oxydantes modérées.

Se rapporter respectivement aux parties sur les anti-fibrosants (cf 3.2.1), les cuprirétiques (cf 4.2.1.) et les cholérétiques (cf 1.3.4.) pour leurs modalités d'utilisation.

5.2.7.4 Méthionine

La méthionine doit être convertie en SAMe par le biais de la SAMe synthétase, avant de pouvoir agir comme un anti-oxydant au même titre que la SAMe (voir figure 18). En effet, il a été montré expérimentalement qu'une augmentation par un facteur 7 de la méthionine alimentaire n'entraînait pas un changement du taux de SAMe. Cette observation est exacerbée lors de maladies hépatiques, qui sont communément associées avec une altération du fonctionnement de la SAMe synthétase. La supplémentation en méthionine pourrait même être toxique à cause de son accumulation suite à son inutilisation (Lieber 2002). Ainsi, la méthionine ne peut être utilisée comme la SAMe comme anti-oxydant ; la SAMe apparaît comme un « nutriment essentiel ».

Se rapporter sur les médicaments à visée métabolique pour les autres utilisations de la méthionine (cf 7.2.3.3.).

5.2.8 Perspectives thérapeutiques

L'allopurinol a été étudié comme un anti-oxydant qui protège contre les dégâts tissulaires ischémiques. Il a été évalué dans le traitement précoce des dégâts ischémiques hépatiques pour freiner la production de radicaux oxygénés. L'allopurinol est un inhibiteur efficace des radicaux libres par son action compétitive sur la xanthine oxydase et pourrait être intéressant lors d'hépatite aiguë.

La desferroxamine est un chélateur du fer et un inhibiteur des radicaux libres qui pourrait être bénéfique lors de pathologie hépatiques aiguës.

5.3 Tableau récapitulatif

Principe actif	Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
Vitamine E	10 UI/kg SID PO/IM (soit 9mg/kg)	Vitamine E Neapalm®* Actis Vitamine E® Ephynal®* Vitamine E 125 Arkovital®* Dermorelle®* Toco®*, Tocolion®*	1 amp/11kg IM SID 1 cp/7,5kg PO SID 1 cp/11kg PO SID 1 gel/13kg PO SID 1 cap/22kg PO SID 1 cap/55kg PO SID
Vitamine C	25 mg/kg SID PO	Vita-C Vetoquinol® Arkovital C®* Vitascorbiol®* Vitamine C Oberlin®* Vitamine C Upsa 500®*	0,125 mL/kg/j IM/IV SID 1 gel/10kg PO SID 1 cp/20kg PO SID 1 cp/20kg PO SID 1 cp/20kg PO SID
SAMe	CN : 20 mg/kg SID PO CT : 200-400 mg SID PO	Zentonil® 100 mg Zentonil® 200 mg Zentonil® 400 mg Zentonil® 200 ou 400 mg	1 cp/5kg SID PO 1 cp/10kg SID PO 1 cp/20kg SID PO 1 cp SID PO
Silibinine	50-250 mg/kg SID PO	Arkogellules Chardon Marie®* Legalon®* <i>Legaphyton®</i>	1 gel/6kg SID PO 1 gel/kg SID PO Dose non définie
N-acétylcystéine	70-140 mg/kg BID-TID PO	Mucomyst®* 200mg	1 cp/1,5-3kg PO BID-TID 1 sac/1,5-3kg PO BID-TID
Acide ursodéoxycholique	PO : 10-15 mg/kg SID	Ursolvan®* Delursan®*	1 gel/13-20kg 1 cp/16-25kg
Zinc	3-10 mg/kg PO SID	Rubozinc®* Zymizinc®* <i>Actis Zinc®</i> <i>Zincaderm®</i>	1 gel/1,5-5kg SID 1 amp/1-3,3kg SID PO 1 cp/2-6kg SID PO 1 cp/1,5-5kg SID PO
<i>Colchicine</i>	0,025-0,03 mg/kg PO SID	Colchicine Houdé®*	1 cp/33-40kg SID PO
<i>Pénicillamine</i>	10-15 mg/kg BID PO	Trolovol®*	1 cp/20-30kg BID PO
<i>Trithioanéthole</i>	PO : 1 mg/kg SID	Sulfarlem®* 12,5 mg Sulfarlem®* 25 mg <i>Cynépathic chiens®</i> <i>Cynépathic chats®</i>	1 cp/12,5kg SID 1 cp/25mg SID 1 cp/10kg SID 1 cp/2kg SID

Tableau 10 : Principaux antioxydants (voies d'administration, doses et noms déposés).
Les présentations en italique contiennent d'autres principes actifs.

6 Les antibiotiques

6.1 Physiologie de la flore bactérienne du système hépatobiliaire et conséquences thérapeutiques

6.1.1 *Flore physiologique et pathologique du système hépatobiliaire*

Les études sur la flore bactérienne hépatique des Carnivores sont peu nombreuses. L'existence de microorganismes de façon physiologique dans le foie des Carnivores est toujours controversée (Guilford 1996). Une étude récente semble suggérer que la majorité des chiens adultes sains héberge une population de bactéries dans leur parenchyme hépatique, notamment des Clostridies et des Staphylocoques (Niza 2004).

La position centrale du foie entre la circulation entérique et la circulation systémique est un mécanisme important de protection contre les agents pathogènes, notamment en provenance de l'intestin. A l'état normal, la flore intestinale, qui entre dans la circulation veineuse porte par migration à travers la muqueuse intestinale, est extraite par les macrophages hépatiques (cellules de Kupffer), puis est soit détruite, soit éliminée dans la bile. Les immunoglobulines produites localement, des IgA, coopèrent aussi dans ce mécanisme de défense immunitaire. Tout désordre hépatique associé à une ischémie, à une altération de la perfusion artérielle hépatique, à une fonction macrophagique diminuée ou à une cholestase peut se compliquer d'une infection par la flore intestinale normale (Scherk 2005, Center 1998-a).

A l'état pathologique, dans une étude sur 137 chiens, les bactéries principalement isolées sont (Sartor 2003) :

- ✓ Des bactéries Gram- intestinales : *E. coli* (23,4%)
- ✓ Des aérobies Gram+ : *Enterococcus spp.* (13,9%)
- ✓ Des anaérobies : *Clostridium spp.* (5,1%, mais probablement sous-estimé)
- ✓ Des Gram+, *Staphylococcus spp.* (4,4%)

Ces résultats confirment que la majorité des infections sont à point de départ digestif.

6.1.2 *Conditions prédisposant aux infections hépatobiliaires*

Les maladies hépatiques ayant une composante infectieuse primitive sont peu nombreuses et représentées par :

- ✓ Les cholangiohépatites aiguës et chroniques du chat (infections ascendantes),
- ✓ La leptospirose.
- ✓ La toxoplasmose.

De nombreuses conditions peuvent cependant prédisposer aux infections (*tableau 11*) : les maladies hépatiques chroniques sévères peuvent altérer le fonctionnement du système réticulo-endothélial hépatique et compromettre le système immunitaire, ce qui prédispose aux infections et au sepsis. Les animaux insuffisants hépatiques, avec des ulcérations gastro-

intestinales associées, sont prédisposés à la translocation bactérienne. La flore de colonisation joue aussi un rôle important dans l'encéphalose hépatique (Miller 2001).

Obstruction du flux biliaire ✓ Occlusion du canal biliaire extra-hépatique ✓ Maladies de la vésicule biliaire (dysmotilité, cholélithiase, occlusion du canal cystique, néoplasie) ✓ Cholestase parenchymateuse ✓ Destruction des canaux biliaires (certains chats avec cholangite ou cholangiohépatite chronique) ✓ Microcholélithiase ✓ Pancréatite
Altération de la perfusion hépatique +/- stress oxydatif ✓ Maladie hépatique nécro-inflammatoire : hépatite, cholangiohépatite chronique ✓ Cirrhose ✓ Hépatopathie avec accumulation de cuivre ✓ Shunt portosystémique congénital ou acquis ✓ Torsion de lobe hépatique ✓ Néoplasie hépatique (carcinome hépatocellulaire, hépatome, lymphome....) ✓ Thrombose de la veine porte ✓ Pancréatite ✓ Traumatisme (accident de la voie publique, plaies de morsure, plaies pénétrantes)
Immunocompétence compromise ✓ Hypercorticisme, diabète sucré, hypothyroïdisme sévère ✓ FIV/FeLV ✓ Traitement avec des immunosuppresseurs (corticoïdes, azathioprine, methotrexate, chimiothérapie) ✓ Amyloïdose
Augmentation de la translocation de germes intestinaux ✓ Maladie inflammatoire chronique idiopathique intestinale ✓ Néoplasie intestinale : lymphome, adénocarcinome ✓ Maladie hépatique chronique ✓ Occlusion du canal biliaire extra-hépatique ✓ Motilité intestinale réduite ✓ Pancréatite
Néonatale ✓ Omphalite
Larva migrans ascaridienne ✓ Toxocara
Iatrogénique ✓ Extension à partir d'une sonde de nutrition ✓ Infection chirurgicale

Tableau 11 : Conditions prédisposant aux infections hépatobiliaires (d'après Scherk 2005).

6.1.3 Principes généraux de l'antibiothérapie en hépatologie

Un traitement antimicrobien est, dans l'idéal, dicté par les résultats d'une culture de bile ou de foie et d'un antibiogramme, obtenus soit par ponction à l'aiguille, soit par biopsie échoguidée ou chirurgicale.

A défaut, les indications de l'utilisation empirique d'antimicrobiens chez le chien et le chat incluent une inflammation suppurée (présence de neutrophiles) obtenue par biopsie hépatique, une leucocytose avec déviation à gauche de la courbe d'Arnett, et/ou des

changements toxiques s'accompagnant d'une élévation marquée des enzymes hépatiques, et d'une fièvre d'origine indéterminée avec des manifestations biochimiques de maladies hépatique (Sartor 2003).

Les conditions auxquelles doivent répondre les antibiotiques sont :

- ✓ Efficacité sur les Gram- et les anaérobies.
- ✓ Bonne diffusion dans le système biliaire, donc liposolubilité.
- ✓ Privilégier les antibiotiques à élimination rénale.
- ✓ Contre-indication des antibiotiques à élimination biliaire (macrolides, clindamycine) en cas d'obstruction des voies biliaires (ictère) et inefficacité complète par impossibilité de parvenir dans les voies biliaires (Puyt 2001).

La durée optimale de traitement n'est pas établie, mais les recommandations préconisent des traitements en général de 2 à 4 semaines. Des traitements de 3 à 6 mois sont cependant suggérés lors de cholangiohépatites suppurées (Sartor 2003).

Les voies injectables IM, SC sont utilisées pendant au moins 48-72 heures, puis un relais par voie orale peut être mis en place (Puyt 2001).

6.2 Les antibiotiques indiqués

Les molécules de choix sont les pénicillines M en première intention, les céphalosporines et les fluoroquinolones en seconde intention. L'emploi des aminosides est plus controversé du fait de leurs effets secondaires

Enfin en présence d'anaérobies, le métronidazole est recommandé (ainsi que la clindamycine ou les pénicillines M).

6.2.1 β -lactamines

6.2.1.1 Pénicillines A

6.2.1.1.1 Ampicilline

- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse de la paroi, bactéricide.
 - Spectre large : actif sur les Gram+ (*Staphylococcus* sauf producteurs de β -lactamase, *Streptococcus*, *Enterococcus*), les Gram- (*E. coli*, *Salmonella*), les anaérobies (*Clostridium*) et les leptospires.
- **Indications**
 - Hépatite et cholangiohépatite infectieuses avec culture de bile et de foie positive.
 - Leptospirose (André-Fontaine 2002).
 - Encéphalose hépatique (lors d'insuffisance rénale contre-indiquant l'utilisation de néomycine).
- **Posologie et voie d'administration**
 - Toutes voies, 10-20 mg/kg BID.
- **Contre-indications**
 - Allergie aux pénicillines.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.

- **Interactions médicamenteuses**
 - Excellente synergie avec les aminoglycosides et les quinolones.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Excellente tolérance locale et générale.
- **Noms déposés**
 - Comprimés :
 - ✓ Ampicat® : 1 cp/5-10kg BID.
 - ✓ Ampidog® : 1 cp/25-50kg BID.
 - ✓ Ampivet 50® (1 cp/2,5-5kg BID), Ampivet200® (1 cp/10-20kg BID).
 - Injectables :
 - ✓ Ampicoli®, Septicoli® (associés à la colistine).
- **Intérêts**
 - Molécule de choix du fait de sa faible toxicité et de son spectre large touchant les anaérobies et les bactéries intestinales Gram-.

6.2.1.1.2 Amoxicilline (+/- acide clavulanique)

- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse de la paroi, bactéricide.
 - Spectre large : actif sur les Gram+ (*Staphylococcus* sauf producteurs de β -lactamase, *Streptococcus*, *Enterococcus*), les Gram- (*E. coli*, *Salmonella*), les anaérobies (*Clostridium*) et les leptospires
 - Association d'acide clavulanique efficace sur les staphylocoques producteurs de β -lactamases.
- **Indications**
 - Hépatite et cholangiohépatite infectieuses avec culture de bile et de foie positive.
 - Leptospirose (André-Fontaine 2002).
 - Septicémie.
- **Posologie et voie d'administration**
 - *Amoxicilline* : toutes voies, 10 mg/kg BID.
 - *Amoxicilline+acide clavulanique* : toutes voies, 12,5 mg/kg BID.
- **Contre-indications**
 - Allergie aux pénicillines.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Antagonisme possible avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, phénicolés, macrolides).
 - Synergie avec les aminoglycosides et les quinolones.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Excellente tolérance locale et générale.
- **Noms déposés**
 - *Amoxicilline* :
 - ✓ Comprimés :
 - Clamoxyl 40®, Amoxival 40®, Suramox 40® : 1 cp/4kg BID.
 - Amoxival 100® : 1 cp/10kg BID.
 - Vetrimoxin 150® : 1 cp/15kg BID.
 - Clamoxyl 200®, Amoxival 200 Suramox 200® : 1 cp/20kg BID.
 - Clamoxyl 400mg®, Suramox 400® : 1 cp/40kg BID.
 - Vetrimoxin 450mg® : 1 cp/45kg BID.

- ✓ Injectables : Clamoxyl® (1 ml/15kg BID), Clamoxyl L.A.® (2 mL/10kg/48h), Duphamox L.A.® (1 mL/10kg/48h), Suramox 10® (1 mL/10kg BID).
- *Amoxicilline + acide clavulanique* :
 - ✓ Comprimés : Synulox 50® (1 cp/4kg BID), Synulox 250® (1 cp/20kg BID), Synulox 500®, Augmentin 500®* (1 cp/40kg BID).
 - ✓ Synulox gouttes® (5 gtt/kg BID).
- **Intérêts**
 - Molécule de choix du fait de son spectre large touchant les anaérobies et les bactéries intestinales Gram-.

6.2.1.2 Céphalosporines

- **Molécules**
 - Céfalexine.
- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse de la paroi, bactéricide.
 - Spectre large : actif sur les Gram+ (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, sauf *Enterococcus faecalis*), les gram- (*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*).
- **Indications**
 - Hépatite et cholangiohépatite infectieuses avec culture de bile et de foie positive.
 - Septicémie.
- **Posologie et voie d'administration**
 - IV, IM, PO : 15 mg/kg BID.
- **Contre-indications**
 - Allergies aux pénicillines.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Antagonisme avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, phénicolés, macrolides).
 - Synergie excellente avec les aminosides et les quinolones.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Tolérance locale et générale habituellement excellente.
 - Intolérances digestives légères parfois rapportées.
 - Réaction immuno-allergique chez l'homme.
- **Noms déposés**
 - *Comprimés* :
 - ✓ Therios 60® : 1 cp/4kg BID.
 - ✓ Rilexine 75®, Cefaseptin 75® : 1 cp/5kg BID.
 - ✓ Rilexine 300®, Therios 300®, Cefaseptin 300® : 1 cp/20kg BID.
 - ✓ Rilexine 600® : 1 cp/40kg BID.
 - ✓ Therios 750® : 1 cp/50kg BID.
 - *Injectables* :
 - ✓ Rilexine inj.® (1 mL/10kg BID), Rilexine 250mg® (1 fla/16,6kg BID), Rilexine 1g® (1 fla/66,6kg BID).
- **Intérêts**
 - Molécule de choix du fait de son spectre large touchant les anaérobies et les bactéries intestinales Gram-.

6.2.1.3 Pénicilline G (benzylpénicilline)

- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse de la paroi, bactéricide,
 - Spectre étroit : actif sur les Gram+ (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), les bactéries anaérobies (*Clostridium*, *Bacteroides*) et les leptospires.
- **Indications**
 - Leptospirose.
 - Hépatite et cholangiohépatite infectieuses avec culture de bile et de foie positive.
- **Posologie et voie d'administration**
 - IV, IM, 15000-50000 UI/kg/j.
 - BID pour les sels de procaine, 1 inj/72h pour les sels de benzathine.
- **Contre-indications**
 - Allergie aux pénicillines.
- **Précautions d'emploi**
 - Préférer les présentations seules non associée à la dihydrostreptomycine (mauvaise complémentarité pharmacocinétique ; Puyt 2001).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Synergie avec les aminoglycosides ou les quinolones.
 - Antagoniste avec antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, phénicolés, macrolides).
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Excellente tolérance locale et générale.
- **Noms déposés**
 - *Seul* :
 - ✓ Sel de procaine : Depocilline® (1 mL/10kg).
 - ✓ Sel de procaine + sel de benzathine : Duphaphen LA® (2 mL/10kg), Duplocilline® (1 mL/10kg).
 - *Associé à la DHS* :
 - ✓ Bistreptine®, Injectyl®, Intramycine®, Duphaphen Strep®, Shotapen®....
- **Intérêts**
 - Intéressante surtout en association, notamment avec un aminoside ou une quinolone pour élargir le spectre d'activité aux anaérobies (Center 1998-a).

6.2.2 Fuoroquinolones

- **Molécules**
 - Enrofloxacin
 - Marbofloxacin
 - Difloxacin
 - Orbifloxacin
 - Ibafoxacin
 - Flumequine
- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la réplication de l'ADN (par blocage de l'ADN gyrase), bactéricide.
 - Spectre large : actifs sur les Gram+ (sauf Streptocoques) et les Gram- (E.coli, Klebsiella, Enterobacter).
- **Indications**
 - Hépatite et cholangiohépatite infectieuses avec culture de bile et de foie positive (sauf si des anérobies sont mises en évidence).

- Septicémie (en association).
- **Posologie et voie d'administration**
 - Enrofloxacin, difloxacin : 5 mg/kg SID.
 - Marbofloxacin : 2 mg/kg SID.
 - Orbifloxacin : 2,5 mg/kg SID.
 - Ibafloracin : 15 mg/kg SID.
 - Flumequine : 15 mg/kg BID.
- **Contre-indications**
 - Chiens en croissance (moins de 12 mois) notamment de race géante (moins de 18 mois) : altérations des cartilages de croissance.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ne pas associer aux anti-acides, aux sels d'aluminium et de magnésium (diminution de l'absorption).
 - Diminuer la posologie de la théophylline en cas d'administration concomitante.
 - Antagoniste avec les macrolides, les phénicolés et les macrolides.
 - Association synergique avec les β -lactamines.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Intolérance locale au point d'injection des solutions aqueuses de sel de sodium.
 - Symptômes digestifs bénins : ptyalisme, vomissements, diminution de la consistance des selles, inappétence.
 - Modification de la soif.
 - Hyperactivité.
 - Dégénérescences rétinienne chez le chat (enrofloxacin si insuffisance rénale associée).
- **Noms déposés**
 - *Injectable* : Baytril 5%® (1 mL/10kg SID) , Marbocyl F.D.® (2 mL/10kg SID).
 - *Voie orale* :
 - ✓ Baytril® : 15 mg (1 cp/3kg SID), 50 mg (1 cp/10kg SID), 150 mg (1 cp/30kg SID).
 - ✓ Dicural® : 15 mg (1 cp/3kg SID), 50 mg (1 cp/10kg SID), 100 mg (1 cp/20kg SID).
 - ✓ Marbocyl® : 5 mg (1 cp/2,5kg SID), 20 mg (1 cp/10kg SID), 80 mg (1 cp/40kg SID).
 - ✓ Orbax® : 6,25 mg (1 cp/2,5kg SID), 25 mg (1 cp/10kg SID), 75 mg (1 cp/30kg SID).
 - ✓ Ibaflin® : 150 mg (1 cp/10kg SID), 300 mg (1 cp/20kg SID), gel (0,5 mL/kg SID).
 - ✓ Flumiquil® : 1 cp/10kg SID
- **Intérêts**
 - Molécules intéressantes, notamment en association avec un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou pénicillines).

6.2.3 Aminosides

6.2.3.1 Gentamycine

- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse protéique et interférence avec les membranes bactériennes, bactéricide.
 - Spectre large : actifs sur les Gram- (*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*) et les Gram+ (*Staphylococcus*, *Streptococcus*).
- **Indications**
 - Hépatite et cholangiohépatite infectieuses avec culture de bile et de foie positive (sauf si des anaérobies sont mises en évidence).
 - Septicémie.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 2-4 mg/kg BID (IV lente, IM, SC, PO).
- **Contre-indications**
 - Insuffisance rénale.
 - Anesthésie, maladies neuro-musculaires (effets curarisants).
 - Animaux de moins de 1 mois.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter les traitements de plus de 5 jours.
 - Suivi de la fonction rénale.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ne pas associer aux antibiotiques polypeptidiques, aux sulfamides, aux diurétiques (néphrotoxicité cumulative).
 - Potentialisation des effets curarisants avec les anesthésiques et les agents bloquants neuromusculaires.
 - Synergie avec les β -lactamines, les quinolones.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Néphrotoxicité élevée.
 - Ototoxicité.
 - Réaction immuno-allergique chez l'homme.
- **Noms déposés**
 - Injectables :
 - ✓ Pangram1%®, Spetigen10® : 2-4 mL/10kg BID.
 - ✓ G4®, Pangram4%®, Spetigen40® : 0,5-1 mL/10kg BID.
 - Comprimés : Gentadog® (0,5-1 cp/20kg BID), Gentacat® (0,5-1 cp/5kg BID).
- **Intérêts**
 - Molécules intéressantes, notamment en association avec un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou pénicillines).

6.2.3.2 Dihydrostreptomycine (DHS)

- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse protéique et interférence avec les membranes bactériennes, bactéricide.
 - Spectre étroit : actif sur les Gram- (*E.coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*) et les leptospires.
- **Indications**
 - Septicémie.
 - Leptospirose.

- **Posologie et voie d'administration**
 - 10000 UI/kg BID (IM ou SC).
- **Contre-indications**
 - Insuffisance rénale.
 - Anesthésie, maladies neuro-musculaires (effets curarisants).
 - Animaux de moins de 1 mois.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter les traitements de plus de 2 semaines.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Ne pas associer aux antibiotiques polypeptidiques, aux sulfamides, aux diurétiques (néphrotoxicité cumulative).
 - Potentialisation des effets curarisants avec les anesthésiques et les agents bloquants neuromusculaires.
 - Synergie avec les β -lactamines, les quinolones.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Néphrotoxicité élevée.
 - Ototoxicité.
 - Réaction immuno-allergique chez l'homme.
- **Noms déposés**
 - *Toujours associée à la pénicilline G* : Bistreptine®, Injectyl®, Intramycine®, Duphaphen Strep®, Shotapen®....
- **Intérêts**
 - Antibiotique principalement intéressant par son activité sur les leptospires.

6.2.3.3 Néomycine

La néomycine n'est pas absorbée au niveau intestinal. Son action se limite donc au côlon. Cet antibiotique ne présente donc pas d'intérêt lors de pathologie hépatique infectieuse. En revanche, il possède des propriétés bénéfiques lors d'encéphalose hépatique.

Se reporter à la partie sur le métabolisme azoté et l'encéphalose hépatique pour les modalités d'utilisation (7.3.2.3.2).

6.2.4 Métronidazole (famille des nitro-imidazolés)

- **Actions pharmacologiques**
 - *Effet bactéricide* : par production de radicaux libres, spectre étroit limité aux anaérobies Gram + (*Clostridium*, ...) et Gram- (*Bacteroides*, *Fusobacterium*).
 - *Effet inhibiteur* sur les anaérobies du côlon produisant de l'ammoniac.
 - *Effet anti-inflammatoire* : inhibition de la réponse à médiation cellulaire.
 - *Effet anti-parasitaire* (*Giardia*, *Entamoeba*).
 - *Effet anti-oxydant*.
- **Indications**
 - Hépatite avec culture de bile ou de foie positive en anaérobies.
 - Encéphalose hépatique.
 - Hépatites chroniques en association avec les glucocorticoïdes, notamment lors de la présence concomitante d'une MICI.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 20-40 mg/kg BID PO.
 - 7,5 mg/kg BID PO lors d'insuffisance hépatique (Center 2000-c, Sartor 2003).

- 7,5 mg/kg TID PO lors d'encéphalose hépatique (Taboada 1995).
- **Contre-indications**
 - Gestation, lactation.
- **Précautions d'emploi**
 - Chez le chat (effets secondaires plus fréquents).
 - La distinction entre les signes d'une encéphalose hépatique et les signes de neurotoxicité est parfois délicate.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Association synergique avec la néomycine lors d'encéphalose hépatique.
 - Association théoriquement antagoniste avec le lactulose.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Intolérances digestives possibles : nausée, vomissements, anorexie.
 - Neurotoxicité, ptyalisme chez le chat notamment.
 - Troubles neurologiques chez le chien lors de surdosage (>60mg/kg/j) : syndrome vestibulaire ou cérébelleux, perte de vigilance (Dow 1989).
- **Noms déposés**
 - *Seul* :
 - ✓ Flagyl®* 250mg : 1 cp/6-12kg BID PO (1 cp/33kg BID PO si IH).
 - ✓ Flagyl®* 500mg : 1 cp/12-25kg BID PO.
 - *En association avec la spiramycine* : Stomorgyl®, Buccoval®, Rodogyl®*.
- **Efficacité comparée**
 - Le métronidazole est moins efficace que la néomycine dans l'encéphalose hépatique (chez l'homme).
- **Intérêts**
 - Molécules de choix lors de présence d'anaérobies. Son efficacité sur l'encéphalose hépatique lui confère un intérêt supplémentaire.

6.3 Les antibiotiques contre-indiqués

Les antibiotiques à éviter lors d'affections hépatiques sont :

- 1)- ceux qui sont inactivés par le foie,
- 2)- ceux qui requièrent un métabolisme hépatique,
- 3)- ou ceux qui sont capables de causer des dégâts hépatiques qui pourraient compliquer l'interprétation de la réponse clinique au traitement (Guilford 1996).

Les principes actifs à éviter sont donc :

- *Les tétracyclines* qui induisent des dépôts lipidiques hépatiques chez le chien et le chat. L'accumulation de triglycérides chez le chien résulte de l'inhibition par les tétracyclines de la β -oxydation mitochondriale des graisses. Il n'est pas établi si la doxycycline présente les mêmes risques ; il n'existe pas de cas rapporté de stéatose avec cette molécule (Sartor 2003, Kaufman 1993, Papich 1985).
- *Les sulfamides* ont une toxicité idiosyncrasique chez le chien. Ils produisent des métabolites réactifs qui pourraient diminuer les stocks de glutathion chez les chiens avec une maladie hépatique (Sartor 2003).
- *Le chloramphénicol* voit sa clairance diminuée lors d'insuffisance hépatique et requiert des réductions de posologie chez l'homme pour éviter les effets secondaires (Sartor 2003).
- *Les macrolides (spiramycine, érythromycine)* sont déconseillés du fait de leurs biotransformations dans le foie et leur élimination à 80% dans la bile.

- *Les lincosamides (clindamycine, lincomycine)* sont principalement éliminés dans la bile et sont donc déconseillés. Cependant, certains auteurs préconisent l'utilisation de la clindamycine avec une réduction de posologie lors d'infections par des anaérobies (Sartor 2003).

6.4 Tableau récapitulatif

Principe actif		Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
Ampicilline		10-20 mg/kg BID PO	Ampidog® Ampivet 200® Ampicat® Ampivet 50®	1 cp/25-50kg BID PO 1 cp/10-20kg BID PO 1 cp/5-10kg BID PO 1 cp/2,5-5kg BID PO
Amoxicilline		10 mg/kg BID PO/IM	Clamoxyl/Amoxival/Suramox40® Amoxival 100® Vetrimoxin 150® Clamoxyl/Amoxival/Suramox200® Clamoxyl 400mg®/Suramox 400® Vetrimoxin 450mg® Clamoxyl® Clamoxyl L.A.® Duphamox L.A.® Suramox 10®	1 cp/4kg BID PO 1 cp/10kg BID PO 1 cp/15kg BID PO 1 cp/20kg BID PO 1 cp/40kg BID PO 1 cp/45kg BID PO 1 mL/15kg BID IM/SC 2 mL/10kg/48h IM/SC 1 mL/10kg/48h IM 1 mL/10kg BID IM/SC
Amoxicilline + acide clavulanique		12,5 mg/kg BID PO	Synulox 50® Synulox 250® Synulox 500®, Augmentin 500®* Synulox gouttes®	1 cp/4kg BID PO 1 cp/20kg BID PO 1 cp/40kg BID PO 5 gtt/kg BID PO
Céfalexine		15 mg/kg BID PO/IM/IV	Therios 60® Rilexine 75®, Cefaseptin 75® Rilexine/Therios/Cefaseptin300® Rilexine 600® Therios 750® Rilexine inj. ® Rilexine 250mg® Rilexine 1g®	1 cp/4kg BID PO 1 cp/5kg BID PO 1 cp/20kg BID PO 1 cp/40kg BID PO 1 cp/50kg BID PO 1 mL/10kg BID IM 1 fla/16,6kg BID IM/SC/IV 1 fla/66,6kg BIDIM/SC/IV
Pénicilline G		15000-50000 UI/kg IV ou IM	Dépocilline® Duphaphen LA® Duplocilline®	1 mL/10kg SID IM 2 mL/10kg/3j IM 1 mL/10kg/5j IM
Fluoroquinolones	Enrofloxacin	5 mg/kg SID	Baytril® 15-50-150mg Bayril 5%®	1 cp/3-10-30kg SID PO 1 mL/10kg SID SC/IM
	Difloxacin	5 mg/kg SID	Dicural® 15-50-100mg	1 cp/3-10-20kg SID PO
	Marbofloxacin	2 mg/kg SID	Marbocyl® 5-20-80mg Marbocyl F.D. ®	1 cp/2,5-10-40kg SID PO 2 mL/10kg SID SC/IV
	Orbifloxacin	2,5 mg/kg SID	Orbax® 6,25-25-75mg	1 cp/2,5-10-30kg SID PO
	Ibafloxacin	15 mg/kg SID	Ibaflin® 150-300mg Ibaflin Gel®	1 cp/10-20kg SID PO 0,5 mL/kg SID PO
	Flumequine	15 mg/kg SID	Flumiquil®	1 cp/10kg SID PO
Gentamycine		2-4 mg/kg BID IV lente, IM, SC, PO	Gentadog® Gentacat® Pangram1%®, Spetigen10® G4®, Pangram4%®, Spetigen40®	0,5-1 cp/20kg BID PO 0,5-1 cp/5kg BID PO 2-4 mL/10kg BID IM/IV 0,5-1 mL/10kg BID IM/IV
Métronidazole		20-40 mg/kg BID PO 7,5 mg/kg BID si IH	Flagyl 250mg®* Flagyl 250mg®* Flagyl 500mg®*	1 cp/6-12kg BID PO 1 cp/33kg BID PO si IH 1 cp/12-25kg BID PO

Tableau 12 : Principaux antibiotiques à visée hépatique (voies d'administration, doses et noms déposés).

7 Les médicaments à visée métabolique

Cette classe thérapeutique comprend les médicaments « hépatotropes », qui correspondent le plus souvent à des substrats utilisés normalement par l'hépatocyte dans le cadre d'une voie métabolique précise. A ce titre, « l'hépatoprotecteur miracle » qui stimulerait globalement toutes les fonctions de l'hépatocyte n'existe pas.

Leur utilisation est plus proche de la diététique que de la thérapeutique dans la mesure où leur apport n'est réellement justifié qu'en cas de carence alimentaire, circonstance exceptionnelle chez les carnivores domestiques des pays développés, sauf cas particulier (chat anorexique par exemple). En outre, lors d'insuffisance hépatocellulaire (dont les signes cliniques n'apparaissent qu'après destruction de $\frac{3}{4}$ du parenchyme hépatique), la question de l'efficacité de ces produits vis-à-vis de cellules lésées ou souffrantes dont les principaux mécanismes homéostatiques sont perturbés, reste posée. De la même façon, leur apport inconsidéré peut théoriquement aboutir à une surcharge des cellules encore saines et à un surcroît de travail préjudiciable à leur survie (Thiébaud 1998).

7.1 Les médicaments agissant sur le métabolisme glucidique

7.1.1 Métabolisme glucidique hépatique normal

Le foie joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie du glucose sanguin en stockant et libérant du glucose, ainsi qu'en produisant des hexoses et des acides aminés. Des hormones, comme l'insuline, le glucagon, les cathécolamines, les glucocorticoïdes et la GH régulent cette fonction grâce à leur effet sur l'activité des enzymes et les systèmes de transport à travers les membranes cellulaires. En période post-prandiale, le glucose est capté par le foie et stocké sous forme de glycogène, utilisé pour la synthèse d'acides gras libres ou oxydés. Comme les chats ne possèdent pas l'enzyme glucokinase, leur capacité à répondre à des augmentations soudaines de glucose est limitée. D'autre part et contrairement aux autres espèces, le chat est bien équipé pour utiliser les acides aminés en tant que précurseurs du glycogène en période post-prandiale. Ceci est une adaptation essentielle des Carnivores qui consomment des rations riches en protéines et pauvres en glucides. En période de jeûne, le foie maintient le glucose sanguin, en libérant du glucose à partir du glycogène et par la néoglucogénèse à partir de substrats comme les lactates, le glycérol et les acides aminés (Biourge 1997, *figure 20*).

7.1.2 L'impact d'un dysfonctionnement hépatique sur le métabolisme glucidique

Chez le chien, un dysfonctionnement hépatique du métabolisme glucidique n'apparaît que lors d'insuffisance hépatique sévère, lorsque 70% du volume hépatique est touché. Les mécanismes pathogéniques incluent : (1) une activité inadéquate des enzymes dans la conversion des acides aminés en glucose, (2) une masse hépatique trop réduite pour la néoglucogénèse, (3) un stockage insuffisant du glycogène pour maintenir une glycémie normale entre les repas, (4) une réponse anormale au glucagon.

Chez le chat, l'hypoglycémie est plus rare lors d'insuffisance hépatique sévère.

Chez certains animaux, une hyperglycémie peut apparaître lors d'insuffisance hépatique. Le foie normal métabolise environ 50% de l'insuline sécrétée dans la veine porte. Le métabolisme défectueux de l'insuline par le foie cirrhotique entraîne le relargage d'une proportion anormalement élevée d'insuline dans la circulation périphérique. Les concentrations plasmatiques augmentées de catécholamines, glucocorticoïdes et glucagon semblent compenser les concentrations augmentées d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie lors des périodes de jeûne ou entre deux repas (Guilford 1996).

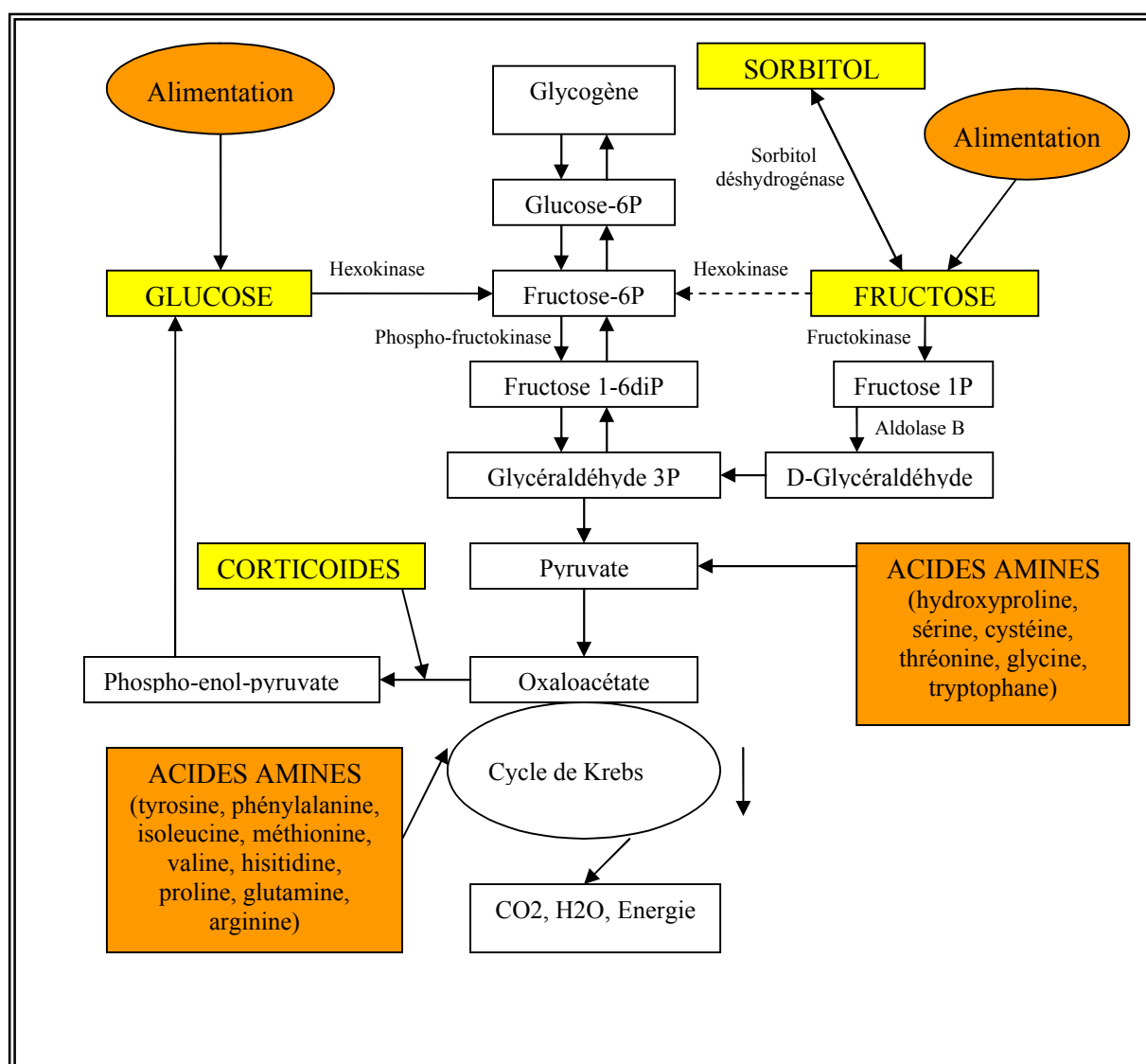


Figure 20 : Métabolisme glucidique et points d'impact des principaux composés utilisables en thérapeutique (d'après Thiébault 1998)

7.1.3 Médicaments utilisables

7.1.3.1 Glucose

- **Actions pharmacologiques**
 - Stimulation de la sécrétion d'insuline, et donc de la lipogénèse hépatique à partir de glucides.
 - Inhibition de la lipolyse et ralentissement de l'apparition des corps cétoniques issus de la dégradation des AG.
- **Indications**
 - Insuffisance hépatique sévère : nécrose hépatique (d'origine toxique et infectieuse notamment), hépatite chronique en fin d'évolution, cirrhose (Bauer 1984).
 - Shunt porto-systémique.
 - Néoplasies hépatiques (syndrome paranéoplasique).
 - Maladie de stockage du glycogène (rare).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 0,5 g/kg IV.
- **Contre-indications**
 - Diabète sucré.
 - Insuffisance cardiaque, oedème cérébral pour le glucose à 5%.
- **Précautions d'emploi**
 - Supplémenter le glucose à 5% avec du potassium à 20-25 mEq/L sauf en cas d'hyperkaliémie ou d'hypokaliémie.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Aucune.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Hyperglycémie.
 - Œdème pulmonaire, œdème cérébral, hypokaliémie (glucose 5%).
- **Noms déposés**
 - Glucose 5% : 40-60 mL/kg/j avec un mélange 2/3 glucose 5% et 1/3 ringer lactate ou NaCl 0,9%.
 - Glucose 30% : 1,6 mL/kg IV lente.
 - Glucose 50% : 1 mL/kg IV lente.
- **Intérêts**
 - Le glucose présente principalement un intérêt dans les hépatopathies aiguës et les shunts.

7.1.3.2 Sorbitol

Le sorbitol est lentement transformé en fructose grâce à une enzyme exclusivement hépatique, la sorbitol déhydrogénase (*figure 20*). La voie IV permettrait un apport continu et régulier. Cependant, les présentations vétérinaires sont peu adaptées, car le sorbitol est souvent associé à d'autres principes actifs. Des présentations associant le sorbitol à d'autres glucides (Biosorbindex®, Energidex®) pourraient cependant être intéressantes.

Se rapporter à la partie sur les cholérétiques pour les modalités d'utilisation (cf 1.3.3.).

7.1.3.3 Glucocorticoïdes

Les corticoïdes stimulent les enzymes de la néoglucogénèse et favorisent l'inhibition de l'utilisation périphérique du glucose par les tissus extra-hépatiques. Leur intérêt lors d'insuffisance hépatique avec hypoglycémie est discutable, du fait de leurs nombreux effets secondaires.

Se rapporter à la partie sur les anti-inflammatoire pour les modalités d'utilisation (cf 2.2.1.).

7.2 Les médicaments agissant sur le métabolisme lipidique

7.2.1 Métabolisme lipidique hépatique normal

Par la synthèse des acides biliaires et la sécrétion de la bile, le foie joue un rôle important dans la digestion et l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles.

Le foie joue également un rôle central dans la synthèse, l'oxydation et le transport des lipides. Il est le site majeur de la synthèse du cholestérol et le seul site de la cétoxydation (Biourge 1997).

Normalement, une partie du glucose capté par le foie est utilisée pour la synthèse des acides gras à longues chaînes. Ceux-ci sont ensuite stockés dans des lipoprotéines (VLDL) et relargués dans la circulation systémique. Le foie capte aussi des acides gras libres absorbés dans le tractus intestinal et relargués par les tissus adipeux lors de jeûne. Ces acides gras sont transportés dans la mitochondrie où ils subissent une oxydation produisant de l'énergie, sont estérifiés en triglycérides et relargués dans la circulation systémique ou métabolisés en corps cétoniques. Les corps cétoniques sont également relargués dans la circulation systémique et peuvent être utilisés dans de nombreux tissus au lieu du glucose comme source d'énergie métabolique (Michel 1995, *figure 21*).

7.2.2 Causes de dysfonctionnement du métabolisme lipidique hépatique

Sur le plan thérapeutique, les différents désordres susceptibles d'affecter le métabolisme hépatique sont plus souvent du ressort de la diététique que de la pharmacologie. Un dysfonctionnement hépatique peut apparaître suite à une accumulation excessive de lipide :

- ✓ Les stéatoses liées à un excès d'apports en acides gras libres (lipolyse intense, repas riche en graisse, diabète sucré) nécessitent la correction du régime alimentaire ou l'équilibration d'éventuelles affections intercurrentes.
- ✓ Dans le cas de stéatose par insuffisance de production de lipoprotéines plasmatiques ou diminution des capacités d'oxydation des acides gras, plusieurs cas sont envisageables. Certaines affections, comme la lipodystrophie hépatique pourrait faire intervenir de façon conjointe les deux mécanismes (Thiébaud 1998).

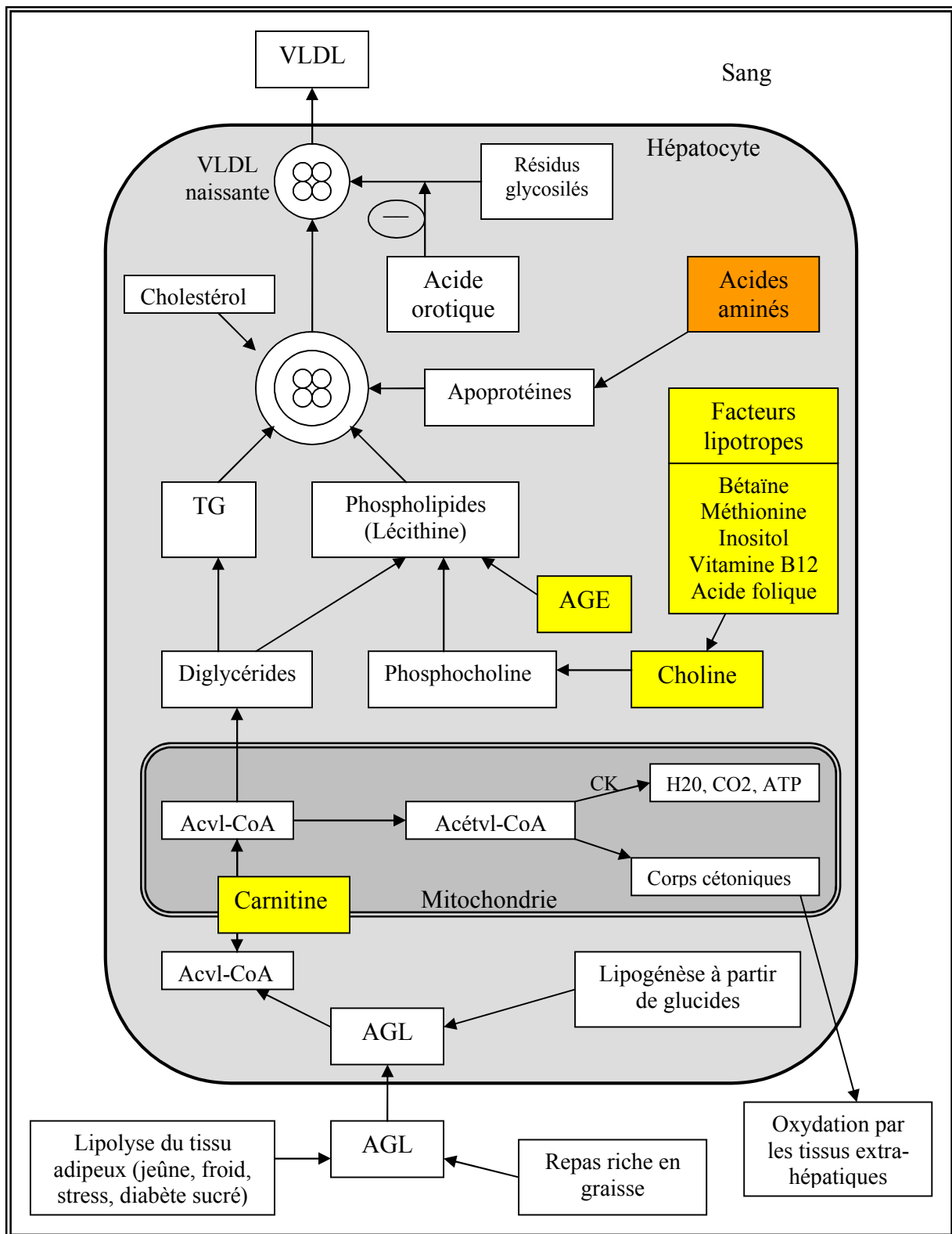


Figure 21 : Synthèse hépatique des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et impact des facteurs lipotropes (d'après Thiebault 1998)

7.2.2.1 Production insuffisante de lipoprotéines plasmatiques

Trois possibilités sont possibles.

7.2.2.1.1 *Déficit de synthèse des apolipoprotéines*

Celui-ci est observé lors de malnutrition protéique (ration inadaptée, jeûne, anorexie) en particulier chez des espèces comme le chat dont les besoins en protéines alimentaires sont élevés et non modulables. En dehors de ces carences, la synthèse protéique peut être aussi inhibée par certains composés (tétrachlorure de carbone, chloroforme, plomb, arsenic, tétracyclines,) dont l'action aboutit à une infiltration graisseuse du foie.

7.2.2.1.2 *Inhibition de la libération des apolipoprotéines*

Certains composés provenant du métabolisme azoté comme l'acide orotique peuvent perturber, lorsqu'ils sont produits en excès, la synthèse et la sécrétion des VLDL et ainsi favoriser la stéatose hépatique (*figure 21*). Le phénomène a été démontré chez le rat et est suspecté chez le chat.

Chez ce dernier, l'accumulation d'acide orotique peut résulter d'un déficit en arginine, essentiel dans cette espèce, dont la supplémentation peut alors être envisagée.

7.2.2.1.3 *Déficit de synthèse des phospholipides*

Les VLDL qui permettent aux lipides et en particulier aux triglycérides de quitter le tissu hépatique sont composées, pour une part importante, de lipides complexes dont le principal, la lécithine, a pour précurseurs la méthionine et la choline. Chez le rat, on provoque très facilement une stéatose hépatique par le biais d'une alimentation déficiente en choline, d'où le nom de « facteur lipotrope » donné à cette substance. Elle peut être synthétisée *in vivo* au cours de réactions de transméthylation à partir de groupements méthyle fournis par la méthionine. Par extension, tous les précurseurs de la choline donneurs de groupements méthyles sont regroupés sous l'appellation de « facteurs lipotropes ».

En outre, un apport insuffisant d'acides gras essentiels (acide linoléique par exemple) conduirait à une diminution de la synthèse des phospholipides et au développement d'une stéatose hépatique (Thiébaud 1998).

7.2.2.2 Diminution des capacités d'oxydation

La diminution de l'oxydation des acides gras peut aboutir à leur accumulation dans le parenchyme hépatique (sous forme de triglycérides), surtout s'il existe conjointement une lipolyse et/ou l'une des carences précédemment envisagées.

Cette diminution de l'oxydation peut faire suite :

- ✓ A une carence en carnitine, acide aminé nécessaire au transport des acides gras dans la mitochondrie, lieu de leur oxydation.
- ✓ A un stress oxydatif : lors de la production accrue de radicaux, les capacités des systèmes anti-oxydants (comme la SOD) sont dépassées ; les peroxyosomes, contenant des oxydases, sont alors détruits par ces radicaux libres, ce qui aboutit à une diminution des capacités d'oxydation des acides gras.
- ✓ A la production de toxines par des bactéries anaérobies du tube digestif (Thiébaud 1998). Des traitements au métronidazole sont alors préconisés (*se rapporter à la partie sur le métabolisme azoté*).

7.2.3 Médicaments utilisables

7.2.3.1 La choline

- **Actions pharmacologiques**
 - Précurseurs de nombreux phospholipides (comme la phosphatidylcholine, la lécithine, les sphingomyélines) entrant dans la composition de VLDL ; elle pourrait ainsi faciliter l'exportation des lipides hépatiques.
 - Essentielle dans la synthèse de phospholipides utilisés dans les membranes intracellulaires.
- **Indications**
 - Prévention de stéatose hépatique (diabète sucré, malnutrition, cirrhose).
 - Insuffisance hépatique avec stéatose hépatique.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Non définie.
- **Contre-indications**
 - Encéphalose hépatique (Griffin 2000).
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documenté.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Toxicité mineure.
- **Noms déposés**
 - *Voie orale* : Normalene® (choline+méthionine+inositol), Ino-véto-choline® (choline+méthionine+ inositol+sorbitol), Sédochol® (choline+méthionine+sorbitol), Hépatobiocanina® (choline+sorbitol).
 - *Injectable* : Flavoxan PA® (choline+méthionine+ inositol).
- **Efficacité comparée**
 - Une carence en choline provoque rapidement une stéatose hépatique chez le rat. De même, l'infiltration graisseuse hépatique lors de traitement au méthotrexate est liée à une perturbation du métabolisme de la choline. Enfin, une carence en choline favorise les processus de nécrose cellulaire et le développement de phénomènes néoplasiques chez le rat (Thiébaud 1998).
 - La choline n'a pas montré de bénéfices dans des modèles d'hépatotoxicité (CCl4) chez le chien (Martin 1984).
- **Intérêts**

L'emploi de la choline est controversé. Pour certains auteurs, la carence en choline n'est pas la seule cause de stéatose hépatique et la supplémentation avec de la choline seule ne pourra jamais restaurer une fonction hépatique normale. Cependant, la choline est intéressante dans l'approche multithérapeutique de la prévention et du traitement de stéatose hépatique (Boothe 2001-b). Certains auteurs déconseillent l'utilisation de cette molécule lors de lipodose hépatique, car elle peut potentialiser une encéphalose hépatique (Hubbard 1992, Griffin 2000).

7.2.3.2 Vitamine B12 (cobalamine)

- **Actions pharmacologiques**
 - *Facteur lipotrope* : impliquée dans la méthylation de certains acides aminés lipotropes et d'autres métabolites intermédiaires, comme la choline et la méthionine.
 - Intervient dans le métabolisme hépatique protéique (incorporation de méthionine et alanine dans les protéines (Boothe 2001-b).
 - Rôle dans l'érythropoïèse.
- **Indications**
 - Prévention de stéatose hépatique (malnutrition, diabète sucré, cirrhose).
 - Lipidose hépatique avec affection intestinale sous-jacente (Center 2005-a).
- **Posologie et voie d'administration**
 - 0,5-1 mg/animal/7j lors de lipidose hépatique (Center 2005-a).
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Lors de lipidose hépatique, l'association à de la vitamine E et un dérivé souffré (SAME) est conseillée (augmentation de la synthèse de cobalamine active) (Center 2005).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documenté.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Aucun.
- **Noms déposés**
 - *Seule* : Vitamine B12 Vetoquinol® (IV, IM, SC, PO, 1mg/mL), Vitamine B12 Aguetant® (IM, IV, SC, 1mg/amp de 2mL).
 - *Associée* : Méthio B12® (+arginine +vitamine B12).
- **Efficacité comparée**
 - Une lipidose associée à une carence sévère en vitamine B12 a été décrite chez 3 chats, sans qu'il ait été possible d'apporter la preuve d'une causalité entre les deux phénomènes (Franck 1991).
- **Intérêts**

L'intérêt de la vitamine B12 en tant qu'agent lipotrope n'est pas établi. Cependant, elle peut être bénéfique lors de carence acquise (malabsorption) ou congénitale.

7.2.3.3 Autres facteurs lipotropes : bétaine, inositol, méthionine

- **Actions pharmacologiques**
 - *Bétaine, méthionine* : facilite la synthèse de choline.
 - *Méthionine* : précurseur de la SAME et donc substrat des réactions de méthylation, de transsulfuration et d'aminopropylation (*cf paragraphe sur la SAME, 5.2.3 et figure 18*). Son rôle anti-oxydant est remis en cause (*cf paragraphe 5.2.7.4.*).
 - *Inositol* : intervient dans la fabrication des phospholipides, donc des lipoprotéines.
- **Indications**
 - Prévention de stéatose hépatique (diabète sucré, malnutrition, cirrhose).
 - Insuffisance hépatique avec stéatose hépatique.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Aucune dose définie.

- **Contre-indications**
 - Encéphalose hépatique pour la méthionine : conversion de la méthionine en mercaptans par la flore intestinale.
 - Lipidose hépatique pour la méthionine.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documentées.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Induction ou aggravation d'une encéphalose hépatique (notamment pour la méthionine).
- **Noms déposés**
 - Orale
 - ✓ *Association de plusieurs lipotropes* : Normalene® (choline+méthionine+inositol).
 - ✓ *Association de lipotropes et de sorbitol* : Ino-véto-choline® (choline+méthionine+ inositol+sorbitol), Sédochol® (choline+méthionine+sorbitol), Hépat Bioanina® (choline+sorbitol), Curepar® (sorbitol+méthionine), Citradog® (sorbitol+bétaïne), Sobargine® (acétylméthionine+sorbitol+arginine).
 - ✓ *Autres associations* : Hecobyl® (acétylméthionine+arginine+vitamine B6).
 - Injectables :
 - ✓ *Lipotrope seul* : Méthionine injectable CEVA® (acétylméthionine), Méthiolyte® (acétylméthionine), Méthion Mg® (acétylméthionine).
 - ✓ *Associations de lipotropes* : Flavoxan PA® (choline+méthionine+ inositol).
 - ✓ *Autres associations* : Méthio B12® (acétylméthionine, arginine, vitamine B12), Sobargine® (acétylméthionine, sorbitol, arginine), Ornipur® (bétaïne+sorbitol+ arginine+citrulline+ornithine).
- **Efficacité comparée**
 - Des carences en facteurs lipotropes favorisent l'apparition de stéatose, nécrose hépatocytaire, cirrhose et carcinome chez le rat.
 - La supplémentation en méthionine chez le rat s'accompagne d'une diminution significative des lipides totaux, du cholestérol et des triglycérides hépatiques par rapport à une population témoin. Cependant, sur des modèles de carcinome hépatocytaire, les facteurs lipotropes n'ont aucun effet préventif vis-à-vis du processus de cancérisation (Thiébaud 1998).
- **Intérêts**
 - L'intérêt des agents lipotropes n'est pas établi. Les patients recevant et consommant un régime nutritionnel avec une quantité adéquate de protéines ne nécessitent pas une supplémentation en facteurs lipotropes. Il semblerait qu'ils soient bénéfiques uniquement lors de carence (Booth 2001-b).
 - Enfin, ces molécules (notamment la méthionine) ne sont pas dénuées de toxicité et peuvent aggraver une encéphalose hépatique.

7.2.3.4 L-Carnitine

- **Actions pharmacologiques**
 - Co-facteur essentiel, impliqué dans le transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane interne mitochondriale, où ils subissent une oxydation pour former de l'acétyl-CoA (*figure 21*) (Grand-Jean 1997 et 2000, Pelletier 1992).

- Peut augmenter l'élimination de l'ammoniaque par stimulation de l'uréogénèse et prévenir expérimentalement des encéphaloses hépatiques (Sartor 2003).
- **Indications**
 - Lipidose hépatique (Center-Crawford 1993, Blanchard 2001, Carroll 2001).
 - Prévention de l'encéphalose hépatique.
- **Posologie et voie d'administration**
 - 250-500 mg/chat/j PO pendant 2-4 semaines.
- **Contre-indications**
 - Aucune.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter la D-carnitine qui peut inhiber de manière compétitive l'absorption de la L-carnitine.
 - Utiliser de préférence des produits médicaux, car la biodisponibilité varie largement selon les produits.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documenté en médecine vétérinaire.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Toxicité mineure : diarrhée, vomissements, nausée (Plumb 1999).
- **Noms déposés**
 - *Orale* :
 - ✓ Levocarnitine turbodiet®* (300 mg/cp), Isulik® (PO, solution buvable, associé au saccharose, 200 ou 400 mg/mL).
 - ✓ Pet-phos chien sportif (250 mg/cp, associé à vitamines C, B12), Rossovet Carnitine® (sirop, 1,23 g/15mL, associé à vitamine B12, arginine, acétylméthionine, acide aspartique).
 - *Injectable* : Vigosine® : 2-4 mL SID IV/IM (hors AMM).
- **Efficacité comparée**
 - Chez l'homme, une carence en carnitine s'accompagne d'une tendance à l'hypoglycémie (néoglucogénèse réduite) et d'une accumulation de lipides dans le foie et d'autres tissus.
 - Paradoxalement, des travaux ont montré que les concentrations tissulaires et plasmatiques en carnitine sont plus élevées chez les chats atteints de lipidose hépatique (Jacobs 1990). Ceci semble suggérer que, soit la carnitine est déficiente dans la mitochondrie (où elle est requise pour la β -oxydation), soit, malgré une augmentation de sa biosynthèse, elle est insuffisante par rapport à la demande accrue en oxydation (Carroll 2001).
 - Plusieurs études semblent indiquer que la supplémentation en carnitine chez le chat facilite l'oxydation des acides gras et la mobilisation des graisses, permet de conserver une masse corporelle maigre chez des chats obèses perdant du poids et peut atténuer la quantité de lipides stockés dans le foie chez des modèles de lipidose hépatique. Plusieurs études cliniques semblent corroborer ces résultats (Blanchard 2002, Ibrahim 2003, Center 2000-b, Lanore 1993, Evans 1990, Jacobs 1989).
- **Intérêts**
 - De nombreuses études semblent indiquer l'intérêt de la carnitine dans la lipidose ; son effet préventif a été prouvé pour cette affection, l'effet curatif n'a cependant pas été montré.
 - Des études supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer son efficacité dans la prévention de l'encéphalose hépatique.
 - Son coût peut représenter une limite à son utilisation.

7.2.3.5 Anti-oxydants

La vitamine E, la vitamine C, la SAME, la N-acétyl-cystéine, etc. peuvent combattre le stress oxydatif à l'origine de la diminution des capacités d'oxydation des AG (voir paragraphe 7.2.2.2).

Se rapporter à la partie sur anti-oxydants pour les modalités d'utilisation de ces molécules (cf 5.1 et 5.2).

7.3 Les médicaments agissant sur le métabolisme azoté

7.3.1 Métabolisme protéique hépatique normal et impact d'un dysfonctionnement hépatique

Les trois fonctions du foie dans le métabolisme azoté sont la synthèse des acides aminés, la synthèse des protéines et la conversion de l'ammoniaque en urée.

7.3.1.1 Synthèse des acides aminés et impact d'un dysfonctionnement hépatique

Le foie maintient un taux presque constant d'acides aminés libres plasmatiques en les extrayant après un repas riche en protéines et en les relarguant en cas de besoins.

Le foie est aussi impliqué dans la synthèse des acides aminés et leur catabolisme. La plupart des acides aminés essentiels sont catabolisés primitivement par le foie. Certains, comme les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) ne sont pas dégradés hors du foie et leurs concentrations plasmatiques augmentent lors d'insuffisance hépatique. Les acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) sont une exception. Ils sont catabolisés primitivement par les muscles squelettiques et leur concentration plasmatique va baisser lors d'insuffisance hépatique.

L'augmentation des concentrations plasmatiques des acides aminés aromatiques (neurotoxiques, voir paragraphe 7.1.3.4) et la diminution des concentrations des acides aminés ramifiés sont un des changements métaboliques le plus important chez les animaux lors d'insuffisance hépatique chronique. Cette altération du profil des acides aminés est à la base des recommandations nutritionnelles et de la formulation des solutions enrichies en acides aminés ramifiés (Biourge 1997).

Les applications thérapeutiques sont très limitées : **les corticoïdes** peuvent aider à la production de glucose par le foie à partir des substrats azotés ; ils augmentent la libération d'acides aminés (substrats glucoformateurs) par les tissus périphériques et stimulent la néoglucogénèse (augmentation de l'activité de plusieurs enzymes clés du processus, voir figure 20). Cependant par ces actions, ils ont l'inconvénient d'accroître le catabolisme protéique et l'ammoniogenèse avec les mêmes conséquences néfastes chez l'insuffisant hépatique (Thiébaud 1998).

7.3.1.2 Synthèse des protéines et impact d'un dysfonctionnement hépatique

Le foie synthétise de nombreuses protéines sériques, incluant les protéines de transport et les facteurs de coagulation (Michel 1995).

Albumine Ferritine Protéine de liaison au rétinol Pré-albumine Céruloplasmine	Fibrinogène et autre β -globulines Apolipoprotéines Prothrombine Facteurs de coagulation (V, VII, VIII, IX, X) Nombreuse enzymes sériques
---	---

Tabelau 13 : Protéines synthétisées par le foie (d'après Michel 1995)

L'incapacité du foie malade à synthétiser des facteurs nécessaires au fonctionnement cérébral normal pourrait être un des facteurs intervenant dans le mécanisme de l'encéphalose hépatique (voir paragraphe 7.1.3.4).

Il n'existe pas de médicaments capables d'agir sur ces synthèses (Thiébaud 1998).

La seule application thérapeutique est représentée par les coagulopathies qui peuvent apparaître lors d'insuffisance hépatique. Plusieurs phénomènes expliquent l'apparition de trouble de la coagulation :

- ✓ L'altération de la synthèse des facteurs de coagulation.
- ✓ L'altération de la synthèse de la pro-thrombine III.
- ✓ La diminution de l'absorption de la vitamine K, secondaire à la cholestase.
- ✓ La diminution de l'apport alimentaire de la vitamine K chez le patient anorexique.

Les solutions thérapeutiques sont représentées par la vitamine K₁ et les transfusions (non abordées).

7.3.1.3 Métabolisme de l'ammoniaque et impact d'un dysfonctionnement hépatique

7.3.1.3.1 Origine de l'ammoniaque

Dans les conditions physiologiques, l'ammoniaque trouve deux origines : tissulaire et intestinale.

L'ammoniaque est produit lors du catabolisme protéique tissulaire (reins et muscles squelettiques). La correction des déséquilibres en acides aminés et l'apport d'acides aminés essentiels peuvent théoriquement améliorer son métabolisme. L'usage des acides aminés doit cependant être prudent, puisque le rapport entre les concentrations plasmatiques des acides aminés aromatiques (neurotoxiques à forte dose) et des acides aminés ramifiés est très fortement diminué lors d'insuffisance hépatique sévère. En outre, un excès d'acides aminés peut accroître le catabolisme azoté, donc l'ammoniogenèse, et ainsi favoriser ou aggraver une encéphalose hépatique.

L'apport de glucides facilement utilisables (en particulier lors d'hypoglycémie qui accompagne fréquemment l'insuffisance hépatique) permet de diminuer la néoglucogenèse à partir des acides aminés glucoformateurs dont la désamination provoque une formation accrue d'ammoniaque (figure 20).

En outre, l'ammoniaque est produit principalement dans le tractus intestinal. L'intestin grêle produit de l'ammoniaque lors du catabolisme de la glutamine, une source d'énergie importante pour sa muqueuse. Le gros intestin produit de l'ammoniaque principalement par la dégradation bactérienne de l'urée, qui diffuse passivement vers la lumière de l'intestin grêle ou est distribuée au côlon. De l'ammoniaque est aussi produit lors de la dégradation bactérienne des protéines entrant dans le côlon.

La production et l'absorption de l'ammoniaque depuis le côlon sont déterminées par le pH du milieu. A un pH bas, les bactéries produisent moins d'ammoniaque et celui-ci est ionisé (NH_4^+), ce qui limite ses capacités de diffusion membranaire et d'absorption. Ces propriétés sont à l'origine de l'utilisation du lactulose (Biourge 1997).

7.3.1.3.2 Cycle de l'urée

Dans les conditions physiologique, l'ammoniaque est très rapidement et très largement capté par le foie où il est transformé en urée (*figure 22*). Ces capacités de détoxification sont beaucoup plus importantes chez le chat que chez le chien. Dans les conditions de base, les réserves fonctionnelles correspondantes sont considérables (le cycle ne fonctionne qu'à 60% de sa capacité maximale), si bien qu'une hyperammoniémie n'apparaît que lors d'insuffisance hépato-cellulaire grave (hépatite fulminante aiguë par exemple), ou encore lorsque le sang de la veine porte chargé en ammoniaque ne parvient pas directement au foie (shunts porto-systémiques, développement de collatérales porto-systémiques lors de cirrhose étendue, Boothe 1996). Des cas rares de déficits congénitaux en enzymes du cycle de l'urée ont été rapportés (Strombeck 1975). Les signes d'intoxication à l'ammoniaque, voire de coma hépatique apparaissent alors et font partie du syndrome de l'encéphalose hépatique (*voir paragraphe 7.3.1.4.*).

La thérapeutique de l'accumulation anormale d'ammoniaque (et donc de l'encéphalose hépatique) peut donc faire appel à :

- ✓ des molécules stimulant l'uréogénèse hépatique (arginine, citrulline, ornithine, zinc, acide aspartique, carnitine, benzoate de sodium....),
- ✓ des molécules diminuant la production ou l'absorption d'ammoniaque (lactulose, antibiotiques à action intestinale, apport de glucides facilement utilisables, fibres alimentaires).

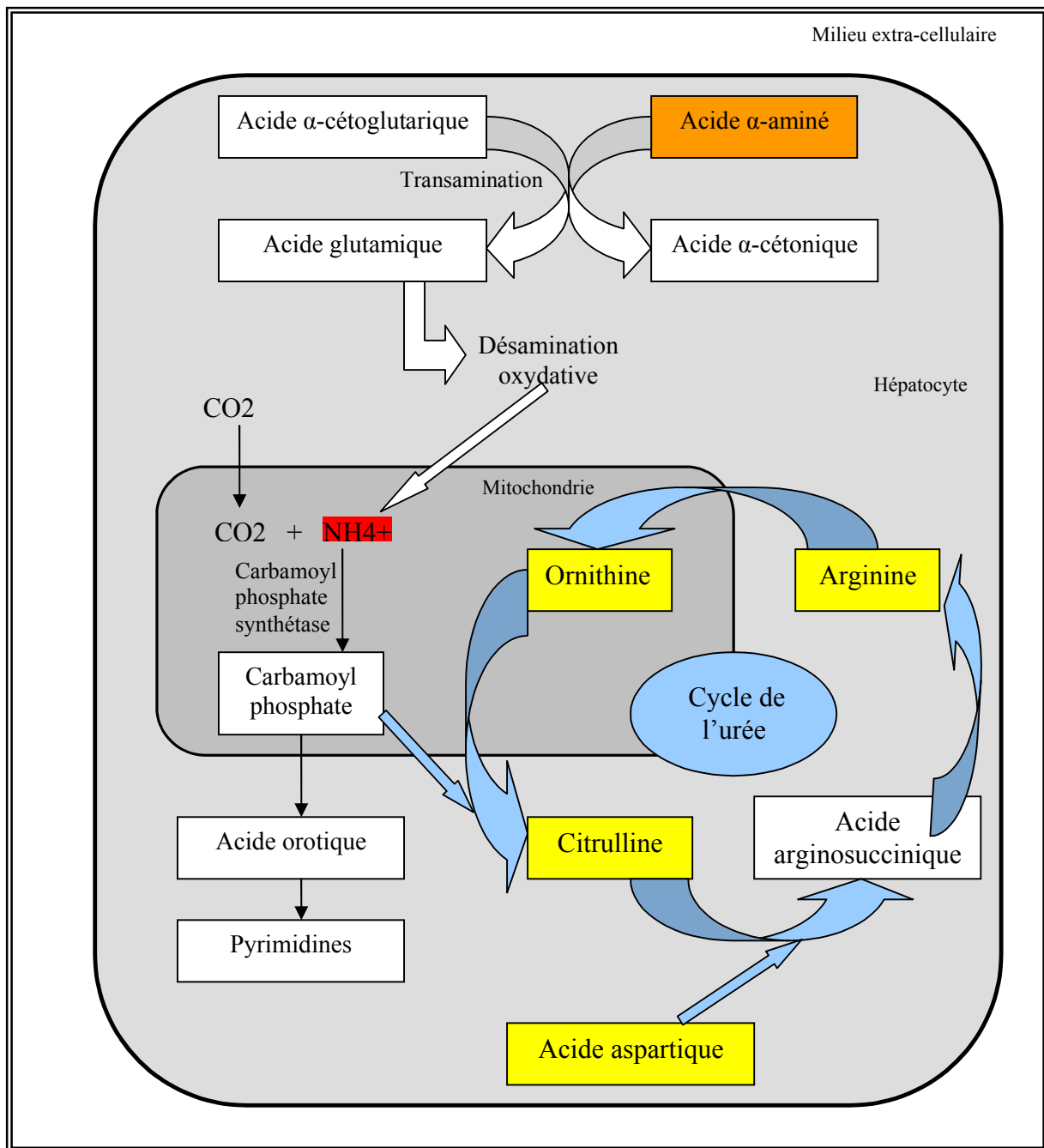


Figure 22 : Cycle de l'urée et points d'entrée possibles de diverses substances hépatotropes (d'après Thiébault 1998).

7.3.1.4 L'encéphalose hépatique

L'encéphalose ne se réduit pas à une hyperammoniémie. En effet, la pathogenèse de l'encéphalose hépatique est multifactorielle, complexe et mal comprise. Les nombreuses théories qui ont été proposées sont toutes basées sur le concept que l'encéphalose résulte :

- des métabolites toxiques produits par les bactéries intestinales et non extraits de la circulation portale par le foie : ammoniacque (voir paragraphe précédent), acides aminés aromatiques (voir paragraphe 7.3.1.1), mercaptans, acides gras à chaînes courtes,

tryptophane, faux neurotransmetteurs, agonistes de l'acide γ -aminobutyrique, ligands benzodiazépine-like, etc.

- de l'incapacité du foie malade à synthétiser des facteurs nécessaires au fonctionnement cérébral normal (*voir paragraphe 7.3.1.2.*)

Quatre grands domaines peuvent être distingués dans la pathogénie de l'encéphalose hépatique :

- L'ammoniaque constitue le neurotoxique primitif, avec souvent d'autres toxiques associés agissant en synergie.
- Le métabolisme perturbé des acides aminés aromatiques entraîne une altération des neurotransmetteurs monoaminés.
- Les acides aminés neurotransmetteurs, les acides γ -aminobutyriques (GABA) et/ou les glutamates sont modifiés.
- L'augmentation des concentrations de ligands aux récepteurs à benzodiazépines endogènes facilite la neurotransmission GABAergique par la stimulation excessive du complexe iodé GABA/Récepteurs aux benzodiazépines/Cl⁻ (Taboada 1995, Tyler 1990).

Cette encéphalose hépatique peut être aggravée par de nombreux facteurs :

- ✓ des repas riches en protéines,
- ✓ des hémorragies gastro-intestinales,
- ✓ la constipation,
- ✓ la déshydratation,
- ✓ l'azotémie (la diffusion d'urée du sang vers l'intestin entraîne secondairement une production d'ammoniaque),
- ✓ l'hypoglycémie, l'alcalose, l'hypokaliémie,
- ✓ les infections bactériennes,
- ✓ les transfusions sanguines (le sang stocké contient des concentrations élevées en ammoniaque),
- ✓ l'utilisation de médicaments : méthionine, diurétique (induisant une hypokaliémie et une azotémie), tranquillisant et anesthésiques (notamment les benzodiazépines utilisés comme anti-convulsivants) (Sartor 2003).

Remarque : le traitement de l'encéphalose hépatique peut aussi faire appel à des anti-convulsivants (brome, propofol) ; cependant, ces molécules ne seront pas abordées, car leur emploi sort du cadre de l'hépatologie.

7.3.2 Médicaments utilisables

7.3.2.1 Vitamine K₁ (phytoménadione)

- **Actions pharmacologiques**
 - Facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de coagulation : prothrombine, proconvertine, facteur anti-hémophilique, facteur de Stuart (Vidal 2005).
- **Indications**
 - Insuffisance hépatique avec augmentation des temps de coagulation (augmentation de 30 % du temps de prothrombine).
 - Cholestase ou ictère.
 - Biopsie hépatique.

- **Posologie et voie d'administration**
 - 1-1,5 mg/kg PO/IM/IV BID pendant 3 jours, puis tous les 3-5 jours (Sartor 2003)
- **Contre-indications**
 - Allergie à la vitamine K₁.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter la voie orale lors d'ictère (diminution de l'absorption des vitamines liposolubles en l'absence d'acides biliaires dans le tractus intestinal) (Center 2005).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Antagonise les effets des anti-coagulants coumariniques.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Chez le chat, lors de doses excessives, lésions oxydatives des érythrocytes et hémolyse, nécrose hépatique (Center 2000-c).
- **Noms déposés**
 - Vitamine K₁ Roche®* : 10 mg/amp de 1 mL, soit 1 amp/6-10kg IV/IM/SC (BID 3j puis tous les 3-5j).
 - Vitamine K₁ comprimés® : 50 mg/cp soit 1 cp/33-50kg BID 3j puis tous les 3-5j.
- **Efficacité comparée**
 - Si une amélioration des fonctions de coagulation n'est pas observée dans les 24 heures, le traitement doit être interrompu et des transfusions doivent être réalisées (Hughes 1995).
 - Ne permet pas de résoudre complètement les coagulopathies sans l'apport de plasma lors de cirrhose.
- **Intérêts**

La vitamine K₁ n'agit que sur une partie des mécanismes à l'origine des coagulopathies lors d'insuffisance hépatique sévère. Le recours à des transfusions s'avère donc fréquemment nécessaire.

7.3.2.2 Les molécules stimulant l'uréogénèse

7.3.2.2.1 Arginine, ornithine, citrulline, acide aspartique

- **Actions pharmacologiques**
 - Entrent dans le cycle de l'urée et stimule l'uréogénèse (*figure 20*)
 - Carence : dysfonctionnement du cycle de l'urée, déviation des déchets vers la voie des pyrimidines (*figure 22*) et production d'acide orotique inhibant la libération des apolipoprotéines (*figure 21*)
- **Indications**
 - Encéphalose hépatique lorsque la composition de la ration n'est pas connue précisément.
 - Lipidose hépatique (carence en arginine fréquemment associée) (Bauer 1989, Haziza 1997).
- **Posologie et voie d'administration**
 - Arginine : 1 g/j.
 - Citrulline : 1 g/j.
 - Ornithine, acide aspartique : non défini.
- **Contre-indications**
 - Aucune.

- **Précautions d'emploi**
 - Les associations fréquentes de ces molécules avec des cholérétiques ou des lipotropes nécessitent de prendre en compte les contre-indications relatives à ces produits (obstruction biliaire, encéphalose hépatique).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Non documenté.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Aucun.
- **Noms déposés**
 - *Arginine seule* : Arginine Veyron ®* (1 g/amp de 5mL).
 - *Associées* : Epuram®* (cp, dosage non défini, arginine+ornithine+citrulline), Sargenor®* (0,5 ou 1 g/amp de 5mL, arginine+ac. aspartique).
 - *Association avec des lipotropes* : Méthio B12® (acétylméthionine, arginine, vitamine B12, IV/IM/SC/PO), Rossovet Carnitine® (arginine, acide aspartique, vitamine B12, acétylméthionine, carnitine, PO).
 - *Association avec des cholérétiques* : Cynépathic® (ornithine, citrulline, arginine, trithioanéthole, PO).
 - *Association avec des lipotropes et des cholérétiques* : Ornipur® (ornithine, citrulline, arginine, bêtaïne, sorbitol, IM/IV/SC), Sobargine® (arginine, sorbitol, acétylméthionine, IV/IM/PO).
 - *Association avec des anti-oxydants* : Legaphyton® (ornithine 10 mg/cp et silibinine, PO).
 - *Autres associations* : Héchobyl® (arginine, acétylméthionine, vitamine B6, PO).
- **Efficacité comparée**
 - Permettent de réduire les hyperammoniémies expérimentales chez le rat et le chat, et semblent améliorer la détoxification hépatique de l'ammoniaque (Biourge 1991, Thiébault 1998).
 - L'arginine améliore de façon significative les fonctions hépatiques et prévient en partie les altérations histologiques lors d'insuffisance hépatique expérimentale aiguë chez le rat (Adawi 1996).
- **Intérêts**
 - ✓ L'efficacité de ces composés semble principalement reposer sur l'existence d'un déficit préalable. En effet, la formation de l'urée est un processus cyclique dans lequel il n'existe ni gain, ni perte d'ornithine, de citrulline ou d'arginine. Seul l'acide aspartique consommé lors du cycle, doit être disponible en quantité suffisante (*figure 22*, Thiébault 1998).
 - ✓ La supplémentation (d'arginine préférentiellement) lors de lipidose hépatique pourrait donc être intéressante pour prévenir une encéphalose hépatique.
 - ✓ L'association systématique de ces molécules à d'autres classes (lipotropes, cholérétiques) limite leur utilisation.

7.3.2.2.2 Zinc

Le zinc est un élément indispensable à l'activité des enzymes du cycle de l'urée. En cas de carence ou de concentrations sanguines insuffisantes, le ralentissement des mécanismes de formation de l'urée favorise l'hyperammoniémie, voire l'apparition d'encéphalose hépatique. *Se rapporter à la partie sur les anti-fibrosants ou les cuprirétiques pour les modalités d'utilisation (cf 3.2.2. ou 4.2.3.).*

7.3.2.2.3 L-Carnitine

La carnitine joue un rôle protecteur vis-à-vis d'hyperammoniémies expérimentales et prévient en partie l'apparition des signes d'encéphalose hépatique. On pense que ces effets sont liés à ses très nombreuses fonctions métaboliques, en particulier sa capacité à stimuler l'uréogénèse (Thiébaud 1998).

Se rapporter à la partie sur le métabolisme lipidique pour les modalités d'utilisation (cf 7.2.3.4.).

7.3.2.3 Les médicaments diminuant la production ou l'absorption d'ammoniaque

7.3.2.3.1 Lactulose

■ Actions pharmacologiques

- Effet « Nitrogen Trap » : disaccharide clivé par les bactéries en acides organiques qui acidifient l'intestin, ce qui ionise l'ammoniaque en NH_4^+ (qui diffuse moins à travers la muqueuse) et rend les bactéries moins actives (uréases moins actives).
- Accroissement du transit digestif par effet osmotique et accélération de l'évacuation de l'ammoniaque.
- Augmentation du contenu azoté des selles par l'incorporation d'ammoniaque dans les protéines bactériennes (Taboada 1995).

■ Indications

- Traitement et prévention de l'encéphalose hépatique (shunts porto-systémiques, insuffisances hépatiques sévères).

■ Posologie et voie d'administration

- 0,5-1 mL/kg TID PO.

■ Contre-indications

- Diabète sucré (Plumb 1999).

■ Précautions d'emploi

- Adapter la posologie pour obtenir 2 à 3 selles ramollies par jour (recherche de la dose minimale efficace).
- En cas de diarrhée, réduire la dose.
- Suivi du pH des selles à J7 et J14 lors d'association avec des antibiotiques, pour évaluer l'efficacité du lactulose (cf interactions) : si $\text{pH} < 6$, l'antibiotique n'interfère pas. Si $\text{pH} > 7$, l'antibiotique interfère ou la dose de lactulose est trop basse (Taboada 1995).

■ Interactions médicamenteuses

- Associer un traitement diététique (restriction protéique limitée, repas fréquents...).
- Associer le lactulose à des antibiotiques (néomycine notamment) lors d'encéphalose hépatique sévère (synergie entre l'activité du lactulose et celle de la néomycine par réduction de la production entérique d'ammoniaque à partir du métabolisme de la glutamine) (Guilford 1996).
- Un effet antagoniste avec la néomycine a cependant été rapporté dans certains cas : certaines *Bacteroides* sont parfois sensibles à la néomycine ce qui empêche la dégradation bactérienne du lactulose et entraîne une réponse inadéquate.
- Le fait que le métronidazole soit plus efficace sur les *Bacteroides* le rend théoriquement moins utile en association (Taboada 1995).
- Les anti-acides oraux peuvent diminuer l'efficacité du lactulose (Plumb 1999).

- **Effets indésirables et toxicité**
 - Toxicité mineure : diarrhée dose-dépendante, vomissements, anorexie, flatulence.
 - Hypokaliémie, hypernatrémie et déshydratation lors d'effets secondaires gastro-intestinaux marqués.
- **Noms déposés**
 - Duphalac® : 0,5-1 mL/kg (solution à 66,5%) ou 1 sac/15-30kg (10 g/sac), TID PO.
 - Nombreux génériques (Lactulose Biogaran®, Lactulose Biphar®, Lactulose G Gam®, Lactulose Ivax®....).
- **Efficacité comparée**
 - Des effets similaires peuvent être obtenus par l'administration PO de mannitol, de sorbitol ou de lactose.
 - Le lactulose serait aussi efficace que la néomycine (les deux sont efficaces dans 80% des cas en médecine humaine).
 - Le lactulose serait mieux toléré que le métronidazole ou la néomycine.
- **Intérêts**

Le lactulose est une molécule de choix lors d'encéphalose hépatique. Chez le chat, son goût désagréable peut limiter son emploi.

7.3.2.3.2 Néomycine

- **Actions pharmacologiques**
 - Blocage de la biosynthèse protéique et interférence avec les membranes bactériennes, bactéricide. Non absorbé, donc action uniquement locale dans le côlon.
 - Spectre étroit : actif sur les Gram- (*E.coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*) et les leptospires.
 - Diminution de la production d'ammoniaque en inhibant le catabolisme de la glutamine dans l'entérocyte.
- **Indications**
 - Traitement et prévention de l'encéphalose hépatique (shunts porto-systémiques, insuffisances hépatiques sévères, lipidose hépatique [Cornelius 2000]).
- **Posologie et voie d'administration**
 - PO (voie rectale possible), 10-20 mg/kg BID-TID.
- **Contre-indications**
 - Insuffisance rénale.
 - Muqueuse intestinale altérée, obstruction intestinale.
 - Anesthésie, maladies neuro-musculaires (effets curarisants).
 - Animaux de moins de 1 mois.
 - Gestation.
- **Précautions d'emploi**
 - Eviter les traitements de plus de 2 semaines.
 - Ne pas employer par voie parentérale (toxicité).
- **Interactions médicamenteuses**
 - Association synergique avec le lactulose ou le métronidazole.
 - Ne pas associer aux antibiotiques polypeptidiques, aux sulfamides, aux diurétiques (néphrotoxicité cumulative).
 - Potentialisation des effets curarisants avec les anesthésiques et les agents bloquants neuromusculaires.
 - Synergie avec les β -lactamines, les quinolones.
 - Diminution de l'absorption de la vitamine K, du méthotrexate, de la digoxine.
- **Effets indésirables et toxicité**
 - Diarrhée, malabsorption intestinale.

- Néphrotoxicité (rare).
 - Ototoxicité (rare).
 - **Noms déposés**
 - Néomydiar® : 4 MUI/100mL, 1 mL/4kg BID.
 - **Efficacité comparée**
 - Des études chez l'homme ont montré une plus grande efficacité de la néomycine par rapport au métronidazole et une efficacité équivalente au lactulose.
 - **Intérêts**
- La néomycine est l'antibiotique de première intention à utiliser lors d'encéphalose hépatique. La néomycine ne présente en revanche pas d'intérêt dans le traitement des hépatopathies infectieuses.

7.3.2.3.3 Ampicilline

L'ampicilline par voie orale peut représenter une alternative à la néomycine lors d'azotémie concomitante (Taboada 1995).

Se rapporter à la partie sur les antibiotiques pour les modalités d'utilisation (cf 6.2.1.1.1.).

7.3.2.3.4 Métronidazole

Le métronidazole est indiqué par voie orale lors d'encéphalose hépatique par son effet inhibiteur sur les bactéries anaérobies du colon. Cependant, le métronidazole serait moins efficace que la néomycine, au moins en médecine humaine. De plus, ce médicament peut être mal toléré chez le chat. Enfin, sa neurotoxicité peut mimer une encéphalose hépatique ce qui peut retarder son diagnostic.

Se rapporter à la partie sur les antibiotiques pour les modalités d'utilisation (cf 6.2.4.).

7.4 Tableau récapitulatif

Principe actif	Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée
1- Métabolisme des glucides			
Glucose	0,5 g/kg IV lente	Glucose 5% Glucose 30% Glucose 50%	40-60 mL/kg/j (mélange 2/3 glucose+1/3RL) 1,6 mg/kg IV 1 mL/kg IV
Sorbitol	Non défini, voie IV	Biosorbidex®	10-50 mL IV
2- Métabolisme des lipides			
Choline (C) Méthionine (M) Inositol (I)	Non défini	Normalène® (C+M+I) Méthionine injectable CEVA® (M) Méthiolyte® (M) Méthion Mg® (M) Flavoxan PA® (C+M+I)	1-4 cp BID PO 0,5 mL/kg/48-72h IV/IM 10-20 mL IV/IM 0,25 mL/kg IV 5-20 mL IV/IM
Vitamine B12	0,5-1 mg tous les 7j	Vitamine B12 Vetoquinol® Vitamine B12 Aguetand®	0,5-1 mL IV/IM/SC/PO 0,5-1 amp IV/IM/SC
Carnitine	CT : 250-500 mg/CT SID	Isulik® Isulik 20® Levocarnitine Turbodiet®* Vigosine®	0,8-1,25 mL SID PO 1,6-2,5 mL SID PO 1 cp SID PO 2-4 mL SID IM/IV
3 – Métabolisme azoté et encéphalose hépatique			
Vitamine K1	1-1,5 mg/kg PO/SC/IM BID 3 jours, puis tous les 3-5 jours	Vitamine K ₁ Roche®* Vitamine K ₁ comprimés®	1 amp/6-10kg IM/SC/PO 1 cp/33-50kg PO
Arginine (A) Ornithine (O) Citrulline (C) Ac. aspartique (Aa)	1 g/j PO	Arginine Veyron®* (A) Epuram®* (A+O+C) Sargenor®* (A+Aa)	1 amp/j PO 4-10 cp/j 1 amp/j
Zinc	3-10 mg/kg PO SID	Rubozinc®* Zymizinc®* Actis Zinc® Zincaderm®	1 gel/1,5-5kg SID 1 amp/1-3,3kg SID PO 1 cp/2-6kg SID PO 1 cp/1,5-5kg SID PO
Carnitine	<i>Voir ci-dessus</i>		
Lactulose	0,5-1 mL/kg TID PO	Duphalac®*	0,5-1 mL/kg TID PO 1 sac/15-30kg TID PO
Néomycine	10-20 mg/kg BID/TID PO	Néomydiar®	1 mL/4kg BID/TID PO
Ampicilline	10-20 mg/kg BID PO	Ampidog® Ampivet 200® Ampicat® Ampivet 50®	1 cp/25-50kg BID PO 1 cp/10-20kg BID PO 1 cp/5-10kg BID PO 1 cp/2,5-5kg BID PO
Métronidazole	7,5 mg/kg TID	Flagyl 250mg®* Flagyl 500mg®*	1 cp/33kg BID PO 1 cp/66kg BID PO

Tableau 14 : Principaux médicaments à visée métabolique (voies d'administration, doses et noms déposés).

Les présentations en italique contiennent d'autres principes actifs.

8 Quelle place pour les médicaments anti-tumoraux ?

Les tumeurs touchant le foie peuvent être divisées en trois groupes : les tumeurs primitives (28%), les métastases (27%) ainsi que les infiltrations par les hépatopathies malignes et les mastocytomes malins (45%) (Magnol 2001).

Les tumeurs métastatiques sont issues principalement de tumeurs primitives de la rate (hémangiosarcome), du pancréas (adénocarcinome) ou du tractus intestinal. Aucun traitement n'est généralement envisageable lors de métastases (Magnol 2001).

Les infiltrations sont représentées principalement par les lymphomes, les mastocytomes malins, les leucémies, les histiocytoses malignes. Le traitement se confond alors avec celui de la tumeur primitive, à quelques nuances près, l'atteinte hépatique contre-indiquant l'emploi de certains agents mitotiques qui doivent être métabolisés par ce viscère pour être efficaces (cyclophosphamide) (Magnol 2001). Ces traitements ne seront pas abordés, car ils sortent du cadre de l'hépatologie.

Parmi les tumeurs primitives, on distingue :

- *Les tumeurs hépatocellulaires* : les carcinomes hépatocellulaires (malins, 50% des tumeurs hépatiques canines), les adénomes hépatocellulaires (bénins, plus fréquents chez le chat) et les hépatoblastomes (exceptionnel)
- *Les tumeurs des voies biliaires* : cholangioadénome (bénins, 50% des tumeurs hépatiques du chat), cholangiocarcinomes
- *Les tumeurs neuroendocrines*
- *Les sarcomes* (léiomyosarcome, fibrosarcome, hémangiosarcome) (Liptak 2004-b, Lecoœur 2003).

Lorsque le bilan d'extension est négatif, la tumeur est unique et le bilan d'hémostase est normal, le traitement des tumeurs hépatiques primitives passe fréquemment par la laparotomie exploratrice et la lobectomie. Une chimiothérapie est envisagée uniquement lorsqu'une tumeur maligne est diagnostiquée :

- *Pour le carcinome hépatocellulaire*, la chimiothérapie n'a été qu'exceptionnellement utilisée, la chirurgie semblant être l'option thérapeutique la meilleure (Liptak 2004-a). Un cas traité au 5-fluorouracil a survécu 6 mois (Harcum 1983). Aucune réponse n'a été observée avec des traitements au cisplatine ou à l'actinomycine-D, et un chien sur quatre a présenté une réponse complète au mitoxantrone. De la même façon, la chimiothérapie manque d'efficacité chez l'homme atteint de carcinome hépatocellulaire, l'efficacité de l'adriablastine étant variable (Hammer 1995).
- *Pour le cholangiocarcinome*, son taux de métastase étant de 67 à 78 % chez le chat et de 88% chez le chien, très peu de protocoles de chimiothérapie ont été mis en œuvre et aucun cas efficace n'est rapporté (Hammer 1995).
- *Pour les hémangiosarcomes* (primitivement hépatiques ou métastatiques), des rémissions et des temps de survie prolongés ont été rapportés avec des protocoles VAC (Vincristine,

Adriblastine, Cyclophosphamide) (Hammer 1991). Une autre étude rapporte un temps de survie faible avec de l'adriblastine et du cyclophosphamide sur un cas (Sorenmo 1993).

Les médicaments anti-tumoraux semblent donc présenter, à l'heure actuelle, peu d'intérêts dans les tumeurs hépatiques primitives, aucun n'ayant montré une véritable amélioration du pronostic.

9 Tableaux récapitulatifs

L'ensemble des molécules abordées dans cet index est récapitulé par ordre alphabétique dans les tableaux qui suivent. Les modes d'action sont rappelés dans une première colonne : « X » correspond à l'effet thérapeutique principal de la molécule, tandis que « x » désigne les modes d'actions secondaires de cette même molécule. Les abréviations utilisées sont :

- « Chol/Anti » : molécule cholérétique, cholagogue ou antispasmodique.
- « AI/Immu » : molécule anti-inflammatoire et/ou immunomodulatrice.
- « Anti-fibro » : molécule anti-fibrosante.
- « Cuprirétiq » : molécule cuprirétique.
- « Antioxy » : molécule anti-oxydante.
- « Antibio » : molécule antibiotique.
- « Glucide » : molécule agissant sur le métabolisme glucidique.
- « Lipide » : molécule agissant sur le métabolisme lipidique.
- « Azoté » : molécule agissant sur le métabolisme azoté.

Les voies d'administration, posologie, spécialités et posologie calculées sont ensuite résumées. Enfin, dans la dernière colonne apparaît une estimation du coût d'un traitement d'une semaine par voie orale pour un chien de 20 kg avec la posologie maximale recommandée :

- « + » correspond à un coût hebdomadaire inférieur à 5 euros.
- « ++ » correspond à un coût hebdomadaire compris entre 5 et 15 euros.
- « +++ » correspond à un coût hebdomadaire compris entre 15 et 30 euros.
- « ++++ » correspond à un coût hebdomadaire supérieur à 30 euros.

Les prix ont été calculés en prenant la posologie maximale recommandée, en s'appuyant sur les tarifs du Vidal 2005 et du catalogue d'Alcyon de Septembre 2005. Lorsque les molécules sont disponibles en présentations vétérinaire et humaine, la pharmacopée vétérinaire a été utilisée pour réaliser les calculs. Le calcul des prix pour les traitements par voie parentérale et les traitements spécifiques du chat n'a pas été réalisé.

Principe actif	Mode d'action								Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/Immu	Anti-fibro	Cuadrétia	Antioxyv	Antibio	Glucide	Lipide				
Acide aspartique								X	1 g/j PO	Sargenor®*	1 amp/j	+
Acide ursodéoxycholique	X	x	x		x				PO : 10-15 mg/kg SID	Ursolvan®* Delursan®*	1 gel/13-20kg 1 cp/16-25kg	+
Alvérine	X								6 mg/kg SID ou BID PO	Gastrodog®, Intestidog® Gastro-intestinal Clément® Intestidog® Chien Nain	1 cp/5kg SID-BID PO 1 cp/5kg SID-BID PO 1 cp/kg SID-BID PO	+++
Amoxicilline									10 mg/kg BID PO/IM	Clamoxyl/Amoxival/Suramox40® Amoxival 100® Vetrimoxin 150®	1 cp/4kg BID PO 1 cp/10kg BID PO 1 cp/15kg BID PO	++
						X				Clamoxyl/Amoxival/Suramox200®	1 cp/20kg BID PO	
										Clamoxyl 400mg®/Suramox 400®	1 cp/40kg BID PO	
										Vetrimoxin 450mg® Clamoxyl®	1 cp/45kg BID PO	
										Clamoxyl L.A.® Duphamox L.A.® Suramox 10®	1 ml/15kg BID IM/SC 2 mL/10kg/48h IM/SC 1 mL/10kg/48h IM 1 mL/10kg BID IM/SC	
Amoxicilline + acide clavulanique						X			12,5 mg/kg BID PO	Synulox 50® Synulox 250®	1 cp/4kg BID PO 1 cp/20kg BID PO	+++
										Synulox 500®, Augmentin 500®* Synulox gouttes®	1 cp/40kg BID PO 5 gtt/kg BID PO	
Ampicilline						X		x	10-20 mg/kg BID PO	Ampidog® Ampivet 200® Ampicat®	1 cp/25-50kg BID PO 1 cp/10-20kg BID PO	+++
										Ampivet 50®	1 cp/5-10kg BID PO	+++
										Arginine Veyron®* Epuram®* Sargenor®*	1 cp/2,5-5kg BID PO	
Arginine								X	1 g/j PO		1 amp/j PO	+
											4 cp/j	+
											1 amp/j	+

Principe actif	Mode d'action								Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/immun	Anti-fibro	Cuadrétia	Antioxv	Antibio	Glucide	Lipide				
Artichaud (extrait)	X				x				PO ou IM, dose non définie, posologie DMV <i>Seul</i> : 1-2mg/kg/24-48h <i>Associé</i> : 1 mg/kg/48h	Chophytol® comprimé Chophytol® injectable Imurel®*	1-8 cp/animal 5-20 mL/animal 1 cp/25-50kg PO 1 cp/50kg/48h PO	+ +
Azathioprine (CN)		X	x									+ +
Butylscopolamine	X								0,2-2 mg/kg/j PO, IM, SC, IV	Scopalpine® <i>Estocelan</i> ® <i>Estocelan</i> ®	1 cp/1-10kg/j 1-2mL QID IV-IM-SC(CN) 0,5 mL QID SC (CT)	++
Carnitine								X	CT : 250-500 mg/CT SID	Isulik® Isulik 20® Levocarnitine Turbodiet®* Vigotine®	0,8-1,25 mL SID PO 1,6-2,5 mL SID PO 1 cp SID PO 2-4 mL SID IM/IV	
Céfalexine						X			15 mg/kg BID PO/IM/IV	Therios 60® Rilexine 75®, Cefaseptin 75® Rilexine/Therios/Cefaseptin 300® Rilexine 600® Therios 750® Rilexine inj. ® Rilexine 250mg® Rilexine 1g®	1 cp/4kg BID PO 1 cp/5kg BID PO 1 cp/20kg BID PO 1 cp/40kg BID PO 1 cp/50kg BID PO 1 mL/10kg BID IM 1 fla/16,6kg BID IM/SC/IV 1 fla/66,6kg BIDIM/SC/IV	++/+++
Chlorambucil (CT)		X	x						0,25-0,5 mg/kg/24-72h PO	Chloraminophène®*	1 gel/4-8kg/24-72h PO	
Choline								X	Non défini	<i>Flavoxan P.A</i> ® <i>Normalène</i> ®	5-20 mL IV/IM 1-4 cp BID PO	++
Ciclosporine		X	X						10-30 mg/kg/j SID PO	Atopica 50mg®/Néoral 50mg®*/ Sandimmun 50mg®* Atopica 100mg®/Néoral 100mg®* / Sandimmun 100mg®*	1 cap/1,6-5kg SID PO 1 cap/3,3-10kg SID PO	++++ ++++

Principe actif	Mode d'action								Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/immun	Anti-fibro	Cuadrétia	Antioxyv	Antibio	Glucide	Lipide	Azoté			
Citrulline									X	<i>Epuram®*</i>	10 cp/j	++
Clanobutine	X									Bykahépar injectable® Bykahépar Comprimé®	0,1-0,2 mL/kg SID ou BID 1 cp/10kg BID	++
Colchicine		x	X	x	x					Colchicine Opocalcium®*	1 cp/33-40kg SID PO	+
Cyclophosphamide		X	x							Endoxan®*	1 cp/20-50kg SID PO 4j/sem	+
Dexaméthasone		X								Dexoral® (PO) Dexadreson®, Dexazone® Cortaméthasone®	1 cp/1,25-2,5kg/48-72h 1-2mL/10kg/48-72h IM 2-4mL/10kg/48-72h IM	+++
Difloxacin						X				Dicural® 15-50-100mg	1 cp/3-10-20kg SID PO	+++
Enrofloxacin						X				Baytril® 15-50-150mg Bayril 5%®	1 cp/3-10-30kg SID PO 1 mL/10kg SID SC/IM	+++
Flumequine						X				Flumiquil®	1 cp/10kg SID PO	++
Gentamycine						X				Gentadog® Gentacat® Pangram1%®, Spetigen10® G4®, Pangram4%®, Spetigen40®	0,5-1 cp/20kg BID PO 0,5-1 cp/5kg BID PO 2-4 mL/10kg BID IM/IV 0,5-1 mL/10kg BID IM/IV	++
Glucose							X			Glucose 5% Glucose 30% Glucose 50%	40-60 mL/kg/j (mélange 2/3 glucose+1/3RL) 1,6 mg/kg IV 1 mL/kg IV	
Hymécromone	X									Cantabiline®*(400mg) Bilicante®*(200mg)		
Ibafloxacin						X				Ibafin® 150-300mg Ibafin Gel®	1 cp/10-20kg SID PO 0,5 mL/kg SID PO	+++
Inositol								X		<i>Flavoxan PA®</i> <i>Normalène®</i>	5-20 mL IV/IM 1-4 cp BID PO	++

Principe actif	Mode d'action									Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/immun	Anti-fibro	Cuadrifétiq	Antioxyv	Antibio	Glucide	Lipide	Azoté				
Lactulose									X	0,5-1 mL/kg TID PO	Duphalac®*	0,5-1 mL/kg TID PO 1 sac/15-30kg TID PO	++
Marbofloxacin						X				2 mg/kg SID	Marbocyl® 5-20-80mg Marbocyl F.D. ®	1 cp/2,5-10-40kg SID PO 2 mL/10kg SID SC/IV	+++
Mébévérine	X									Dose non définie	Colopriv®* 100-200 mg Duspatalin®* 100-200 mg Duspatalin®* 10mg/mL Spasmopriv®* 100-200 mg		
Menbutone	X									Voie IV, IM, orale Dose non définie (5-10 mg/kg dans autres espèces)	Genabilline® Sorbiline® Actiliver®	1 mL/10kg IM, IV 1,5 mL/10kg IM/IV 1 mL/10kg IM.IV	
Méthionine								X		Non défini	Méthionine CEVA® Méthiolyte® Méthion Mg ® Flavoxan PA ® Normalène ®	0,5 mL/kg/48-72h IV/IM 10-20 mL IV/IM 0,25 mL/kg IV 5-20 mL IV/IM 1-4 cp BID PO	++ + ++ +
Métronidazole	x				x	X			x	20-40 mg/kg BID PO 7,5 mg/kg BID-TID si IH ou encéphalose	Flagyl 250mg®* Flagyl 500mg®*	1 cp/6-12kg BID PO 1cp/33kg BID PO si IH 1 cp/12-25kg BID PO 1 cp/66kg BID PO	++ + ++ +
N-acétylcystéine					X					70-140 mg/kg BID-TID PO	Mucomyst®* 200mg	1 cp/1,5-3kg PO BID-TID 1 sac/1,5-3kg PO BID-TID	+++ +++
Néomycine									X	10-20 mg/kg BID/TID PO	Néomydiar®	1 mL/4kg BID/TID PO	++++
Orbifloxacin						X				2,5 mg/kg SID	Orbax® 6,25-25-75mg	1 cp/2,5-10-30kg SID PO	+++
Ornithine									X	1g/j PO	Epuram®*	4-10 cp/j	++

Principe actif	Mode d'action								Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/immuno	Anti-fibro	Cupritétiqun	Antioxyv	Antibio	Glucide	Lipide				
Papavérine	X								Dose non définie	Candilat® 10 mg/cp Papavérine Renaudin®* Papavérine Aguetand®* Acticarbine®* 70 mg		
Pénicillamine		x	x	X	x				10-15 mg/kg BID PO	Trolovol®*	1 cp/20-30kg BID PO	++
Pénicilline G						X			15000-50000 UI/kg IV ou IM	Dépocilline® Duphaphen LA® Duplocilline®	1 mL/10kg SID IM 2 mL/10kg/3j IM 1 mL/10kg/5j IM	
Phloroglucinol	X								1-2mg/kg SID/BID IV/IM/SC/PO	Spasmoglucinol®comprimé Spasmoglucinol®comprimé Spasmoglucinol® solution	1 cp/10kg BID (CN) 1 cp/5kg BID (CT) 4-8mL BID SC-IM-IV	++
Pinavérium	X								Dose non définie	Dicétel®* 50 ou 100 mg		
Prednisolone CN	x	X	x				x		CN : 1-2 mg/kg/j PO Dose degressive	- Megasolone5®/Clemisolone®/ Prednitex5® - Dermipred10®/Prednitex10® - Megasolone20®/Dermipred20®	1 cp/2,5-5kg/j PO 1 cp/5-10kg/j PO 1 cp/10-20kg/j PO	++
Prednisolone CT	x	X	x				x		CT : 2-4 mg/kg/j PO Dose degressive	- Megasolone5®/Clemisolone®/ Prednitex5® - Dermipred10®/Prednitex10® - Megasolone20®/Dermipred20®	1 cp/1,125-2,5kg/j PO 1 cp/2,5-5j PO 1 cp/5-10kg/j PO	
Prednisone CN	x	X	x				x		CN : 1-2 mg/kg/j PO Dose degressive	Cortancyl®* 5mg Cortancyl®* 20mg	1 cp/2,5-5kg/j PO 1 cp/10-20kg/j PO	+
Prednisone CT	x	X	x				x		CT : 2-4 mg/kg/j PO Dose degressive	Cortancyl®* 5mg Cortancyl®* 20mg	1 cp/1,125-2,5kg/j PO 1 cp/5-10kg/j PO	
Prifinium	X								5 mg/kg/j PO	Prifinial® Prifinial® Chien nain	1 cp/15kg SID PO 1 cp/1,5kg SID PO	++

Principe actif	Mode d'action								Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/immuno	Anti-fibro	Cuadrétique	Antioxy	Antibio	Glucide	Lipide				
SAME	x	x			X				CN : 20 mg/kg SID PO	Zentoni® 100 mg Zentoni® 200 mg Zentoni® 400 mg Zentoni® 200 ou 400 mg	1 cp/5kg SID PO 1 cp/10kg SID PO 1 cp/20kg SID PO 1 cp SID PO	+++
									CT : 200-400 mg SID PO			
Silibinine	x	x	x		X				50-250mg/kg SID PO	Arkogellules Chardon Marie®* Legalon®* Legaphyton®	1 gel/6kg SID PO 1 gel/kg SID PO Dose non définie	+++ ++
Sorbitol	X								PO/IM, dose non définie, posologie du DMV	Curepar Canin® Curepar Felin® Hepato-biocanina® Citradog® Ino-veto-choline® Sorbiline® Actiliver® Biosorbix®	1 cp/10kg BID PO 1 cp/4kg BID PO 1 cac à 1cas BID PO 0,5 mL/kg BID PO 5 mL/10kg SID PO 1,5 mL/10kg IM/IV 1 mL/10kg IM.IV 10-50 mL IV	++ ++ ++
Tiémonium	X								1 mg/kg BID-TID, PO- IM-IV	Spasmodol® Viscéralgine®* comprimé	1 cp/20kg BID ou TID 1 cp/50kg BID ou TID	++ +
Trientine				X					10-15 mg/kg BID PO	Non disponible à l'heure actuelle en France		
Trithioanéthole	X				x				PO : 1 mg/kg SID	Sulfarlem®* 12,5mg Sulfarlem®* 25mg Cynépathic chiens® Cynépathic chats®	1 cp/12,5kg SID 1 cp/25mg SID 1 cp/10kg SID 1cp/2kg SID	+ + ++
Vitamine B12								X	0,5-1 mg tous les 7j	Vitamine B12 Vetoquinol® Vitamine B12 Aguetand®	0,5-1 mL IV/IM/SC/PO 0,5-1 amp IV/IM/SC	+

Principe actif	Mode d'action								Voie, posologie	Noms déposés	Posologie calculée	Coût
	Chol/Anti	Al/immuno	Anti-fibro	Cu/rétrépan	Antioxy	Antibio	Glucide	Lipide	Azoté			
Vitamine C				x	X					Vita-C Vetoquinol® Arkovital C®* Vitascorbiol®* Vitamine C Oberlin®* Vitamine C Upsa 500®* Vitamine E Neapalm®* Actis Vitamine E® Ephynal®* Vitamine E 125 Arkovital®* Desmorelle®* Toco®*, Tocolion®*	0,125 mL/kg/j IM/IV SID 1 gel/10kg PO SID 1 cp/20kg PO SID 1 cp/20kg PO SID 1 cp/20kg PO SID	+ + + +
Vitamine E										Vitamine E Neapalm®* Actis Vitamine E® Ephynal®* Vitamine E 125 Arkovital®* Desmorelle®* Toco®*, Tocolion®*	1 amp/11kg IM SID 1 cp/7,5kg PO SID 1 cp/11kg PO SID 1 gel/13kg PO SID 1 cap/22kg PO SID 1 cap/55kg PO SID	++ + + +
Vitamine K1									X	Vitamine K ₁ Roche®* Vitamine K ₁ comprimés®	1 amp/6-10kg IM/SC/PO 1 cp/33-50kg PO	+++ +
Zinc			X	X	x				x	Rubozinc®* Zymizinc®* Actis Zinc® Zincaderm®	1 gel/1,5-5kg SID 1 amp/1-3,3kg SID PO 1 cp/2-6kg SID PO 1 cp/1,5-5kg SID PO	+++ +++ +++ +++

Conclusion

Cette étude a permis de faire le point sur l'ensemble des médicaments disponibles en hépatologie chez les Carnivores domestiques. L'étude par classes thérapeutiques, la présentation systématique des spécialités et des doses calculées, ainsi que les tableaux récapitulatifs devraient aider le praticien dans sa pratique quotidienne et l'encourager à raisonner sa thérapeutique en hépatologie. Les limites à l'utilisation de toutes les molécules répertoriées sont principalement le coût de certaines présentations (comme la SAME par exemple) et l'absence d'efficacité clairement démontrée.

En effet, pour une grande partie de ces molécules, peu d'études contrôlées démontrent leur efficacité chez les Carnivores domestiques et l'utilité d'un grand nombre d'entre-elles, notamment les « hépatotropes », est remise en cause par de nombreux auteurs.

En outre, il ressort de ce travail que la thérapeutique employée est souvent à visée symptomatique (anti-inflammatoires, anti-fibrosants, etc.), l'étiologie des hépatopathies étant fréquemment inconnues chez les Carnivores. Les traitements sont en effet limités par les carences dans la compréhension des causes et des mécanismes des hépatopathies. Par opposition, en médecine humaine, le traitement étiologique est fréquemment possible, l'exemple le plus démonstratif étant le traitement de la fibrose hépatique lors d'hépatite B, par l'interféron α et/ou des analogues de nucléosides.

L'étendue des recherches à réaliser en hépatologie chez les Carnivores semble donc immense, celles-ci devant s'atteler d'une part à l'étude de l'étiopathogénie des hépatites et d'autre part, à l'essai de médicaments au cours d'études cliniques contrôlées multicentriques.

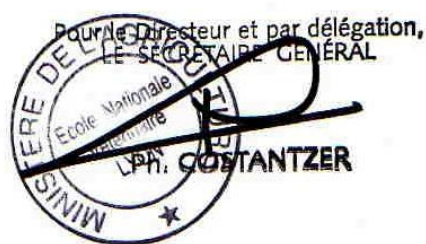
**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

LUC CHABANNE
Docteur Vétérinaire

Le Président de la thèse

JA Chayria

**Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur D. VITAL-DURAND**



Bibliographie

1. ABRAHAM, L. A., J. A. CHARLES, et al. (2004).
Effect of oral ursodeoxycholic acid on bile acids tolerance tests in healthy dogs. Australian Veterinary Journal. **82**(3): 157-160.
2. ADAWI, D., F. B. KASRAVI, et al. (1996).
Oral arginine supplementation in acute liver injury. Nutrition. **12**(7-8): 529-533.
3. ALLEN, G. D., D. C. TWEDT, et al. (1987).
Tetramine cupruric agents: a comparison in dogs. American Journal of Veterinary Research. **48**(1): 28-30.
4. ANDRE-FONTAINE, G. (2002).
Actualités sur la leptospirose canine. Le Point Vétérinaire. **33**(225): 26-31.
5. ANWER, M. S. and D. J. MEYER (1995).
Bile acids in the diagnosis, pathology, and therapy of hepatobiliary diseases. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 503-517.
6. BACH, J. M. (2002).
Principe actif: la ciclosporine. Le Nouveau Praticien Vétérinaire. (154): 59-60.
7. BAUER, J. E. (1986).
Nutrition and liver function: nutrient metabolism in health and disease. Compendium. **8**(12): 923-931.
8. BAUER, J. E. and P. A. SCHENCK (1989).
Nutritional management of hepatic disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **19**(3): 513-526.
9. BEALE, K. M. (1988).
Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. Journal of the American Veterinary Medical Association. **192**(9): 1316-1318.
10. BECHADE, D., J. DESRAME, et al. (2004).
Indications, conditions d'emploi et surveillance de la corticothérapie en hépatogastroentérologie. Hépatogastro. **11**(2): 111-122.
11. BIAM (2001).
Banque de Données Automatisée sur les Médicaments. <http://www.biam2.org/>.
12. BIOURGE, V., M. J. MACDONALD, et al. (1990).
Feline hepatic lipidosis: pathogenesis and nutritional management. Compendium. **12**(9): 1244-1258.
13. BIOURGE, V., P. PION, et al. (1991).
Dietary management of idiopathic feline hepatic lipidosis with a liquid diet supplemented with citrulline and choline. Journal of Nutrition. **121**(11 Suppl.): S155-S156.

14. BIOURGE, V. C. (1997).
*Nutrition and liver disease. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal). **12**(1): 34-44.*
15. BLANCHARD, G. (2001).
*La lipidose hépatique chez le chat. Le Point Vétérinaire. **32**(214): 20-24.*
16. BLANCHARD, G., B. M. PARAGON, et al. (2002).
*Dietetary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis. Journal of Nutrition. **132**: 204-210.*
17. BOER, H. H., R. W. NELSON, et al. (1984).
*Colchicine therapy for hepatic fibrosis in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. **185**(3): 303-305.*
18. BOISCLAIR, J., M. DORE, et al. (2001).
*Characterization of the inflammatory infiltrate in canine chronic hepatitis. Veterinary Pathology. **38**(6): 628-635.*
19. BOOMKENS, S. Y., L. C. PENNING, et al. (2004).
*Hepatitis with special references to dogs. A review on the pathogenesis and infectious etiology, including unpublished results of recent own studies. The Veterinary Quarterly. **26**: 108-115.*
20. BOOTHE, D. M. (2001-a).
Drugs affecting the liver. Small Animal Clinical Pharmacology. W. B. S. Company. Philadelphia: 501-503.
21. BOOTHE, D. M. (2001-b).
*Drugs affecting the liver. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. H. R. ADAMS. Ames, Iowa, Iowa State Press. **8th edition**: 1058-1063.*
22. BOOTHE, D. M. (2001-c).
Liver diseases. Small Animal Clinical Pharmacology. W. B. S. Company. Philadelphia : 509-511.
23. BOOTHE, H. W., L. M. HOWE, et al. (1996).
*Multiple extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 30 cases (1981-1993). Journal of the American Veterinary Medical Association. **208**(11): 1849-1854.*
24. BREWER, G. J. (1998).
*Wilson disease and canine copper toxicosis. American Journal of Clinical Nutrition. **67**(suppl): 1087S-1090S.*
25. BREWER, G. J., R. D. DICK, et al. (1992).
*Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. **201**(4): 564-568.*

26. CAROLL, M. C. and E. COTE (2001).
Carnitine: a review. Compendium. 23(1): 45-52.
27. CAVE, T. A., V. JOHNSON, et al. (2003).
Treatment of unresectable hepatocellular adenoma in dogs with transarterial iodized oil and chemotherapy with and without an embolic agent: a report of two cases. Veterinary and Comparative Oncology. 1(4): 191-199.
28. CENTER, S. A. (1986).
Feline liver disorders and their management. Compendium. 8(12): 889-901.
29. CENTER, S. A. (1993).
Serum bile acids in companion animals. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 23(3): 625.
30. CENTER, S. A. (1996).
Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. Journal of the American Veterinary Medical Association. 209(3): 618-625.
31. CENTER, S. A. (1998-a).
Hepatobiliary infections. Infectious Disease of Dog and Cat. C. E. GREENE. Philadelphia, W.B. Saunders Compagny: 615-625.
32. CENTER, S. A. (1998-b).
Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. Journal of Nutrition. 128(12 Suppl.): 2733S-2746S.
33. CENTER, S. A. (1999-a).
Chronic liver disease: current concepts of disease mechanisms. Journal of Small Animal Practice. 40(3): 106-114.
34. CENTER, S. A. (1999-b).
Influence of S-adenosylmethionine (SAME) on metabolic and morphologic hepatocellular features induced by chronic glucocorticoid administration in dogs. 17th ACVIM forum, Chicago, IL.
35. CENTER, S. A. (2000-a).
S-Adenosyl-methionine (SAME), an antioxidant and anti-inflammatory nutraceutical. 18th ACVIM forum, Seattle, WA.
36. CENTER, S. A. (2000-b).
The clinical and metabolic effects of rapid weight loss in obese pet cats and the influence of supplemental oral L-carnitine. Journal of Veterinary Internal Medicine. 14: 598-608.
37. CENTER, S. A. (2000-c).
Traitement de l'insuffisance hépatique chronique. Waltham Focus. 10(4): 20-31.

38. CENTER, S. A. (2004). *Metabolic, antioxidant, nutraceutical, probiotic, and herbal therapies relating to the management of hepatobiliary disorders*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **34**(1): 67-172.
39. CENTER, S. A. (2005-a). *Feline hepatic lipidosis*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **35**: 225-269.
40. CENTER, S. A. (2005-b). *The effect of S-adenosylmethionine on clinical pathology and redox potential in the red blood cell, liver, and bile of clinically normal cats*. Journal of Veterinary Internal Medicine. **19**(3): 303-314.
41. CENTER, S. A., M. A. CRAWFORD, et al. (1993). *A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis: 1975-1990*. Journal of Veterinary Internal Medicine. **7**(6): 349-359.
42. CENTER, S. A., L. W. KAREN, et al. (2002). *Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease*. American Journal of Veterinary Research. **63**(8): 1187-1197.
43. CENTER, S. A., J. RANDOLPH, et al. (2004). *Influence of oral ursodeoxycholic acid on serum and urine bile acid concentrations in clinically normal dogs*. 22th ACVIM forum, Minneapolis.
44. CENTER, S. A., J. RANDOLPH, et al. (2000). *Influence of SAME on erythrocytes and liver tissue in healthy cats (abstract)*. Journal of Veterinary Internal Medicine. **14**: 357.
45. CENTER, S. A. and K. L. WARNER (2004). *Influence of chronic oral S-Adenosylmethionine (SAME) on biliary glutathione and bile acid concentrations in healthy cats*. 22th ACVIM forum, Minneapolis.
46. COHN, L. A. (1997). *Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents*. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal). **12**(3): 150-156.
47. CORNELIUS, L. M., J. W. BARTGES, et al. (2000). *CVT Update: therapy for hepatic lipidosis*. Kirk's Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice. J. D. BONAGURA and R. W. KIRK. Philadelphia, W.B. Saunders. **XIII**: 686-690.
48. COUTO, C. G. (2002). *Use and misuse of immunosuppressants*. 20th ACVIM Forum, Dallas, TX.
49. DA COSTA, P. D. and J. D. HOSKINS (1990). *The role of taurine in cats: current concepts*. Compendium. **12**(9): 1235-1240.

50. DAY, D. G. (1995).
Feline cholangiohepatitis complex. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(March 1995): 375-385.
51. DAY, D. G., D. J. MEYER, et al. (1994).
Evaluation of total serum bile acids concentration and bile acid profiles in healthy cats after oral administration of ursodeoxycholic acid. American Journal of Veterinary Research. **55**(10): 1474-1478.
52. DE NOVO, R. C. (2003-a).
Maladies hépatiques félines. XIème journées du GEMI, La Grande Motte.
53. DE NOVO, R. C. (2003-b).
Traitement des maladies hépatiques chroniques. XIème journée du GEMI, La Grande Motte.
54. DILL-MACKY, E. (1995).
Chronic hepatitis in dogs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 387-398.
55. DIMSKI, D. S. (1997).
Feline hepatic lipidosis. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal). **12**(1): 28-33.
56. DIMSKI, D. S. and J. TABOADA (1995).
Feline idiopathic hepatic lipidosis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 357.
57. DISOMMA, C. and al. (1986).
Effects of pinaverium bromide on Oddi's sphincter. Clin Ther. **9**(1): 119-122.
58. DMV (2005).
Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires (DMV). Maison-Alfort, Editions du Point Vétérinaire. 1765
59. DOW, S. W., R. A. LECOUTEUR, et al. (1989).
Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). Journal of the American Veterinary Medical Association. **195**(3): 365-368.
60. DURENG, G., C. BOERO, et al. (1981).
Compared efficacies of some antispasmodic drugs on the digestive tract and the bladder of the anesthetized dog. Journal of Pharmacology. **12**(2): 135-145.
61. EVANS, K. L. and L. M. CORNELIUS (1990).
Dietary management of feline idiopathic hepatic lipidosis. Feline Practice. **18**(4): 5-10.
62. FLATLAND, B. (2003).
Botanicals, vitamins, and minerals and the liver: therapeutic applications and potential toxicities. Compendium. **25**(7): 514-524.

63. FRANCK, A. and R. E. FEINSTEIN (1991).
Hepatic lipidosis associated with severe B12 deficiency recognized by liver cobalt status in three cats. Feline Practice. **19**(5): 16-20.
64. GAUNT, S. D., D. C. BAKER, et al. (1982).
Clinicopathologic evaluation of N-Acetylcysteine therapy in acetaminophen toxicosis in the cat. American Journal of Veterinary Research. **42**(11): 1982-1984.
65. GOGNY, M. (2000).
Principe actif: l'acide ursodeoxycholique. Le Nouveau Praticien Vétérinaire. (1): 57-58.
66. GRANDJEAN, D. and al. (1993).
Intérêt d'une supplémentation nutritionnelle en L-carnitine, vitamine C et vitamine B12 chez le chien de sport. Recueil de Médecine Vétérinaire. **169**(7): 543-551.
67. GRANDJEAN, D. and V. FUKS (1997).
Intérêts physiopathologiques de la L-carnitine chez le chien. Recueil de Médecine Vétérinaire. **173**(4/5/6): 95-106.
68. GRIFFIN, B. (2000).
Feline hepatic lipidosis: treatment recommendations. Compendium. **22**(10): 910-921.
69. GUILFORD, W. G., S. A. CENTER, et al. (1996).
Small Animal Gastroenterology - Third edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 978p.
70. HAMMER, A. S. and D. A. SIKKEMA (1995).
Hepatic neoplasia in the dog and cat. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 419.
71. HARCUM, D. B. (1983).
Hepatic carcinoma in a dog. Canine Practice. **10**(2): 21-27.
72. HARDY, R. M. (1986).
Chronic hepatitis in dogs: a syndrome. Compendium. **8**(12): 904-913.
73. HARPER, E. J. (2000).
Utilisation des anti-oxydants en clinique. Waltham Focus. **10**(4): 12-16.
74. HAYWOOD, S., H. C. RUTGERS, et al. (1988).
Hepatitis and copper accumulation in Skye Terriers. Veterinary Pathology. **25**: 408-414.
75. HAZIZA, D. (1997). La lipidose hépatique féline: étude bibliographique.
Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon, Université Claude Bernard: 102p.
76. HITT, M. E. (2001).
Chronic active hepatitis in dogs - experiences with aggressive treatment efforts. 19th ACVIM Forum, Denver, CO.

77. HONECKMAN, A. (2003).
Current concepts in the treatment of canine chronic hepatitis. Clinical Techniques in Small Animal Practice. **18**(4): 239-244.
78. HUBBARD, B. S. and J. C. VULGAMOTT (1992).
Feline hepatic lipidosis. Compendium. **14**(4): 459-464.
79. HUGHES, D. and L. G. KING (1995).
The diagnosis and management of acute liver failure in dogs and cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 437-460.
80. IBRAHIM, W. H. (2003).
Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. American Journal of Veterinary Research. **64**: 1265-1277.
81. IMMELMAN, A., C. BUTTON, et al. (1981).
The choleretic action of clanobutin in dogs. Journal of South African Veterinary Association. **52**(4): 295-298.
82. JACOBS, G., L. CORNELIUS, et al. (1989).
Treatment of idiopathic hepatic lipidosis in cats: 11 cases (1986-1987). Journal of the American Veterinary Medical Association. **195**(5): 635-638.
83. JACOBS, G., L. CORNELIUS, et al. (1990).
Comparison of plasma, liver, and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic hepatic lipidosis and in healthy cats. American Journal of Veterinary Research. **51**(9): 1345-1348.
84. JOHNSON, G. F., D. A. ZAWIE, et al. (1982).
Chronic active hepatitis in Doberman Pinscher. Journal of the American Veterinary Medical Association. **180**(12): 1438-1442.
85. KACZOR, R. and al. (1992).
Manometric evaluation of the effects of intravenous administration of glucagon, buscopan and papaverine on the contractile activity of the sphincter of Oddi. Pol Arch Med Wewn. **87**(2): 96-103.
86. KAUFMAN, A. C. and C. E. GREENE (1993).
Increased alanine transaminase activity associated with tetracycline administration in a cat. Journal of the American Veterinary Medical Association. **202**(4): 628-630.
87. KIRPENSTEIJN, J., R. B. FINGLAND, et al. (1993).
Cholelithiasis in dogs: 29 cases (1980-1990). Journal of the American Veterinary Medical Association. **202**(7): 1137-1142.
88. KOBAYASHI, K. and al. (1985).
Studies on papillary function and effect of prifinium bromide and other antispasmodics on motility of the papillary region (sphincter of Oddi) in humans. Clin Ther. **7**(2): 154-163.

89. LAFLAMME, D. P. (2000).
Nutritional management of liver disease. Kirk's Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice. J. D. BONAGURA and R. W. KIRK. Philadelphia, W.B. Saunders Company. **XIII**: 693-697.
90. LANORE, D. (1993).
Lipoidose hépatique chez un chat. L'Action Vétérinaire. (1254): 12-14.
91. LECOEUR, C. (2003).
Les tumeurs hépatiques du chien et du chat. Le Point Vétérinaire. **34**(240): 48-50.
92. LEVEILLE-WEBSTER, C. R. (1997).
Bile acids - What's new? Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal). **12**(1): 2-9.
93. LEVEILLE-WEBSTER, C. R. (2000).
Ursodeoxycholic acid therapy. Kirk's Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice. J. D. BONAGURA and R. W. KIRK. Philadelphia, W.B. Saunders Company. **XIII**: 691-693.
94. LEVEILLE-WEBSTER, C. R. and I. M. ARIAS (1993).
Pathophysiology and pharmacological modulation of hepatic fibrosis. Journal of Veterinary Internal Medicine. **7**(2): 73-84.
95. LIEBER, C. S. (2002).
S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. American Journal of Clinical Nutrition. **76**(suppl.): 1183S-1187S.
96. LIPTAK, J. M., W. S. DERNELL, et al. (2004-a).
Massive hepatocellular carcinoma in dogs: 48 cases (1992-2002). Journal of the American Veterinary Medical Association. **225**(8): 1225-1230.
97. LIPTAK, J. M., W. S. DERNELL, et al. (2004-b).
Liver tumors in cats and dogs. Compendium. **26**(1): 50-58.
98. LOEVEN, K. O. (1994).
Hepatic amyloidosis in two Chinese Shar Pei dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. **204**(8): 1212-1216.
99. LUCKE, V. M. and J. D. DAVIES (1984).
Progressive lymphocytic cholangitis in the cat. Journal of Small Animal Practice. **25**: 249-260.
100. MACPHAIL, C. M., M. R. LAPPIN, et al. (1998).
Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. **212**(12): 1895-1901.
101. MADDISON, J. E. (2005).
Drugs and the liver: how liver disease influences drug disposition. Irish Veterinary Journal. **58**(4): 217-222.

102. MAGNE, M. L. and A. M. CHIAPELLA (1986).
Medical management of canine chronic hepatitis. Compendium 8(12): 915.
103. MAGNOL, J. P., T. MARCHAL, et al. (2001).
Les tumeurs du foie. Cancérologie clinique du chien. Niort, Imprimerie Pairault-Cassegrain: 163-168.
104. MANDIGERS, P. J. J., T. S. G. A. M. VAN DEN INGH, et al. (2005).
Improvement in liver pathology after 4 months of D-penicillamine in 5 Doberman Pinschers with subclinical hepatitis. Journal of Veterinary Internal Medicine. 19(1): 40-43.
105. MANDIGERS, P. J. J., T. S. G. A. M. VAN DEN INGH, et al. (2004).
Association between liver copper concentrations and subclinical hepatitis in Doberman Pinschers. Journal of Veterinary Internal Medicine. 18(5): 647-650.
106. MARKS, S. L., Q. R. ROGERS, et al. (1994).
Nutritional support in hepatic disease. Part I. Metabolic alterations and nutritional considerations in dogs and cats. Compendium. 16(8): 971-979.
107. MARTIN, R., F. WITTEWER, et al. (1984).
Hepatic regenerative drugs in dogs: effect of choline and silibinin in dogs with liver damage. Veterinary Medicine. (79): 504-510.
108. MCGROTTY, Y. L., I. K. RAMSEY, et al. (2003).
Diagnosis and management of hepatic copper accumulation in a skye terrier. Journal of Small Animal Practice. 44: 85-89.
109. MEERTENS, N. M., C. A. M. BOKHOVE, et al. (2005).
Copper-associated chronic hepatitis and cirrhosis in a european shorthair cat. Veterinary Pathology. 42(1): 97-100.
110. MEYER, D. J., M. B. THOMPSON, et al. (1997).
Use of ursodeoxycholic acids in a dog with chronic hepatitis: effects on serum hepatic tests and endogenous bile acid composition. Journal of Veterinary Internal Medicine. 11(3): 195-197.
111. MICHEL, K. E. (1995).
Nutritional management of liver disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 25(2): 485-501.
112. MILLER, R. M. and J. BARTGES (2001).
Medical and nutritional management of liver disease. 19th ACVIM forum, Denver, CO.
113. MOSER, E. W. and J. E. BRANAM (1990).
Topical issues in feline nutrition. Compendium. 12(9): 1227-1232.
114. NAGANO, T. and M. TAKEYAMA (2001).
Enhancement of salivary secretion and neuropeptide (substance P, alpha-calcitonin gene-related peptide) levels in saliva by chronic anethole trithione treatment. J Pharm Pharmacol. 53(12): 1697-1702.

115. NICHOLSON, B. T., S. A. CENTER, et al. (1996).
Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver. Research in Veterinary Science. (61): 258-262.
116. NIZA, M. M., A. J. A. FERREIRA, et al. (2004).
Bacteriological study of the liver in dogs. Journal of Small Animal Practice. **45**: 401-404.
117. PAPICH, M. G. and L. E. DAVIS (1985).
Drugs and the liver. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **15**(1): 77-95.
118. PELLETIER, B. (1992).
La L-carnitine ou vitamine Bt, intérêts chez le chien. L'Action Vétérinaire. (1210): 19-21.
119. PLUMB, D. C. (1999).
Veterinary Drug Handbook - Third Edition. Ames, Iowa State University Press. 750p.
120. POULIQUEN, H. (2000).
Les affections hépatiques d'origine toxique et médicamenteuse chez les Carnivores domestiques. Le Point Vétérinaire. **31**(211): 563-569.
121. PUYT, J. D. (2001).
Vade-mecum d'antibiothérapie des Carnivores domestiques. Paris, Editions Med'Com. 157p.
122. RALLIS, T. and al. (2005).
Chronic hepatitis associated with canine leishmaniose (Leishmania infantum): a clinicopathological study of 26 cases. Journal of Comparative Pathology. **132**(2-3): 145-152.
123. RICHTER, K. (2002).
Common canine hepatopathies. 20th ACVIM forum, DALLAS, TX.
124. ROBERTSON, H. M., V. P. STUDDERT, et al. (1983).
Inherited copper toxicosis in Bedlington Terriers. Australian Veterinary Journal. **60**(8): 235-238.
125. ROBSON, D. (2003).
Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. Veterinary Record. **152**(24): 739-748.
126. ROGERS, W. A. and B. H. RUEBNER (1977).
A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. **170**(6): 603-606.
127. ROLFE, D. S. and D. C. TWEDT (1995).
Copper-associated hepatopathies in dogs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 399-417.

128. ROTHUIZEN, J. (2005).
General principles in the treatment of liver disease. Textbook of Veterinary Internal Medicine. S. J. ETTINGER and E. C. FELDMAN. St Louis, Missouri, Elsevier Saunders. **2**: 1435-1442.
129. RUAUX, C. G. (2002).
Postprandial changes in serum unconjugated bile acid concentrations in healthy Beagles. American Journal of Veterinary Research. **63**(6): 789-793.
130. RUTGERS, H. C. (2000).
Hepatic fibrosis in the dog. Kirk's Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice. J. D. BONAGURA and R. W. KIRK. Philadelphia, W.B. Saunders. **XIII**: 677-681.
131. RUTGERS, H. C. and J. G. HARTE (1996).
Affections hépatiques. Le livre Waltham de la nutrition clinique du chien et du chat. J. M. WILLS and K. W. SIMPSON. Maison-Alfort, Editions du Point Vétérinaire: 187-211.
132. RUTGERS, H. C., S. HAYWOOD, et al. (1990).
Colchicine treatment in a dog with hepatoportal fibrosis. Journal of Small Animal Practice. (31): 97-101.
133. RUTGERS, H. C., S. HAYWOOD, et al. (1993).
Idiopathic hepatic fibrosis in 15 dogs. The Veterinary Record. **133**(5): 115-118.
134. SAENZ RODRIGUEZ, T., T. GARCIA GIMENEZ, et al. (2002).
Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. Phytomedicine. **9**(8): 687-693.
135. SARTOR, L. L. and L. A. TREPANIER (2003).
Rational pharmacologic therapy of hepatobiliary disease in dogs and cats. Compendium. **25**(6): 432-446.
136. SCHERK, M. A. and S. A. CENTER (2005).
Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic liver diseases. Textbook of Veterinary Internal Medicine. S. J. ETTINGER and E. C. FELDMAN. St Louis, Missouri, Elsevier Saunder. **2**: 1464-1478.
137. SEGUIN, M. A. and S. E. BUNCH (2001).
Iatrogenic copper deficiency associated with long-term copper chelation for treatment of copper storage disease in a Bedlington Terrier. Journal of the American Veterinary Medical Association. **218**(10): 1593-1597.
138. SORENMO, K. U., K. A. JEGLUM, et al. (1993).
Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. Journal of Veterinary Internal Medicine. **7**(6): 370-376.
139. SPERONI, E., R. CERVELLATI, et al. (2003).
Efficacy of different Cynara scolymus preparations on liver complaints. Journal of Ethnopharmacology. **86**(2-3): 203-211.

140. ST OMER, V. V. and E. D. McKNIGHT (1980).
Acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity. Journal of the American Veterinary Medical Association. **176**(9): 911-913.
141. STARITZ, M. (1988).
Pharmacology of the sphincter of Oddi. Endoscopy. **20**(Suppl 1): 171-174.
142. STEPANENKO, V. V. (1985).
Experimental study of the effect of intravenous administration of sorbitol on bile excretion. Farmakol Toksikol. **48**(5): 79-80.
143. STERCZER, A., T. GAAL, et al. (2001).
Chronic hepatitis in the dog - a review. The Veterinary Quarterly. **23**(4): 148-152.
144. STERCZER, A., K. VOROS, et al. (1996).
Effect of cholagogues on the volume of the gallbladder of dogs. Research in Veterinary Science. **60**(1): 44-47.
145. STROMBECK, D. R. (1995).
Diagnosis and treatment of hepatic disease. The Veterinary Quarterly. **17**(Supplement I): S14-S15.
146. STROMBECK, D. R. and D. GRIBBLE (1978).
Chronic active hepatitis in the dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. **173**(4): 380-386.
147. STROMBECK, D. R., D. J. MEYER, et al. (1975).
Hyperammonemia due to a urea cycle enzyme deficiency in two dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. **166**(11): 1109-1111.
148. STROMBECK, D. R., L. M. MILLER, et al. (1988).
Effects of corticosteroid treatment on survival time in dogs with chronic hepatitis: 151 case (1977-1985). Journal of the American Veterinary Medical Association. **192**(9): 1109-1113.
149. SYMONDS, H. W. (1982).
The choleretic effect of menbutone and clanobutin sodium in steers. Veterinary Record. **110**: 423-425.
150. TABOADA, J. and D. S. DIMSKI (1995).
Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **25**(2): 337-355.
151. TAMS, T. R. (1984).
Management of liver disease in dogs and cats. Modern Veterinary Practice. **65**(2): 107-114.
152. THIEBAULT, J. J. and M. GOGNY (1998).
Les médicaments du foie à visée métabolique. Le Point Vétérinaire. **29**(189): 43-51.

153. THORNBURG, L. P. (1998).
Histomorphological and immunohistochemical studies of chronic active hepatitis in Doberman Pinschers. Veterinary Pathology. **35**(5): 380-385.
154. TWEDT, D. C. (1998-a).
Treatment of chronic hepatitis and management of biliary tract disorders. The Veterinary Quarterly. **20**(Supplement I): S47-S48.
155. TWEDT, D. C. (1998-b).
Vitamin E protects against oxidative damage of bile acids in isolated hepatocytes. 16th ACVIM Forum, San Diego, CA.
156. TWEDT, D. C. (2001-a).
Antioxidants and liver disease. 19th ACVIM forum, Denver, CO.
157. TWEDT, D. C. (2001-b).
Chronic hepatitis: recent advances. 19th ACVIM Forum, Denver, CO.
158. TWEDT, D. C. (2001-c).
A review of traditionnal and not so traditionnal therapies for liver disease. 19th ACVIM forum, Denver, CO.
159. TWEDT, D. C., H. A. HUNSAKER, et al. (1988).
Use of 2,3,2-tetramine as a hepatic copper chelating agent for treatment of copper heaptotoxicosis in Bedlington Terriers. Journal of the American Veterinary Medical Association **192**(1): 52-56.
160. TWEDT, D. C., I. STERNLIEB, et al. (1979).
Clinical, morphologic, and chemical studies on copper toxicosis of Bedlington Terriers. Journal of the American Veterinary Medical Association. **175**(3): 269-275.
161. TYLER, J. W. (1990).
Hepatoencephalopathy. Part II. Pathophysiology and treatment. Compendium. **12**(9): 1260-1270.
162. UKAI, Y. and al. (1988).
Pharmacological studies on anethole trithione. Arzneimittelforschung. **38**(10): 1460-1465.
163. VIDAL (2005). Cd-Rom. Softwise. Issy les Moulineaux.
164. VOGEL, G., B. TUCHWEBER, et al. (1984).
Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in beagles. Toxicol Appl Pharmacol. **73**(3): 355-362.
165. WALLACE, K. P., S. A. CENTER, et al. (2002).
S-Adenosyl-L-methionine (S-AMe) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association. **38**: 246-254.

166. WARNET, J. M. and al. (1989).
Protective effect of anethol dithiolthione against acetaminophen hepatotoxicity in mice. Pharmacol Toxicol. **65**(1): 63-64.
167. WATSON, A. D. J., D. J. MIDDLETON, et al. (1983).
Copper storage disease with intrasvascular haemolysis in a Bedlington Terrier. Australian Veterinary Journal. **60**(10): 305-307.
168. WATSON, P. J. (2004).
Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression, and treatment. The Veterinary Journal. **167**(3): 228-241.
169. WEBB, C. B., D. C. TWEDT, et al. (2003).
S-adenosylmethionine (SAME) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. Journal of Feline Medicine and Surgery. **5**(2): 69-75.
170. WEBB, C. B., D. C. TWEDT, et al. (2002).
Copper-associated liver disease in Dalmatians: a review of 10 dogs (1998-2001). Journal of Veterinary Internal Medicine. **16**(6): 665-668.
171. WEBSTER, C. R. (2003).
Apoptosis and liver disease. 21st ACVIM forum, Charlotte, NC.
172. WEISS, D. J., P. J. ARMSTRONG, et al. (1997).
Inflammatory liver disease. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal). **12**(1): 22-27.
173. WEISS, D. J., P. J. ARMSTRONG, et al. (2000).
Feline cholangiohepatitis. Kirk's Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice. J. D. BONAGURA and R. W. KIRK. Philadelphia, W.B. Saunders. **XIII**: 672-674.
174. ZAWIE, D. A. and M. S. GARVEY (1984).
Feline hepatic disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **14**(6): 1201-1230.

DREVON-GAILLOT Antoine

**INDEX THERAPEUTIQUE EN HEPATOLOGIE DES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

Thèse Vétérinaire : Lyon , 28 octobre 2005.

RESUME :

Cet index thérapeutique regroupe l'essentiel des principes actifs utilisés à ce jour en hépatologie des carnivores domestiques. Les molécules à disposition du praticien sont regroupées par classe : cholérétiques, cholagogues, antispasmodiques des voies biliaires ; anti-inflammatoires, immunomodulateurs ; anti-fibrosants ; cuprirétiques ; antioxydants ; antibiotiques ; molécules à visée métabolique.

Après des rappels physiologiques communs à chaque famille thérapeutique, les principes actifs sont étudiés selon le même plan : actions pharmacologiques, indications, posologie et voie d'administration, contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables, noms déposés, efficacité comparée et intérêts.

Enfin, des tableaux récapitulent les informations essentielles et notamment les doses calculées pour chaque formulation ce qui permet un emploi rapide au quotidien de cet index thérapeutique.

MOTS CLES : - Hépatologie
- Thérapeutique
- Carnivores domestiques
- Pharmacologie

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur CHAYVIALLE
1er Assesseur :	Monsieur le Docteur CHABANNE
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur CADORE
Membre invité :	Monsieur le Docteur GUILBAUD

DATE DE SOUTENANCE : 28 octobre 2005

ADRESSE DE L'AUTEUR : Chitry 74150 VALLIERES