

Année 2009



Vade-mecum thérapeutique des diarrhées du chien

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le 14 Mai 2009

par

Claire, Emilie, Emmanuelle CHABADEL

Née le 19 Mars 1983 à Nîmes (Gard)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Dr TISSIER Renaud

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Pr. POUCHELON Jean-Louis

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Année 2009



Vade-mecum thérapeutique des diarrhées du chien

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le 14 Mai 2009

par

Claire, Emilie, Emmanuelle CHABADEL

Née le 19 Mars 1983 à Nîmes (Gard)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Dr TISSIER Renaud

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Pr. POUCHELON Jean-Louis

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques,

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences*</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
---	---

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Maître de conférences

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme Françoise ROUX, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérandère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. JARDEL Nicolas, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences Mme HALOS Lénaïg, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur M. GRANDJEAN Dominique, Professeur</p>
--	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences

<p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIostatISTIQUES M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	--

* Responsable de l'Unité

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur

De la Faculté de Médecine de Créteil

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur TISSIER

De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Pour sa disponibilité, ses précieux conseils, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur POUCHELON

De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Qui a aimablement accepté d'étudier ce travail.

Sincères remerciements.

Remerciements personnels

A mes parents,

Pour leur amour et leur présence dans les bons moments comme dans les moments difficiles de la vie. J'espère jamais vous décevoir. Merci pour tout. Je vous aime.

A Olivier,

Pour ton soutien dans ce long parcours. Lycée Masséna, Résidence Ségurane, Lycée du Parc, Résidence Hermès.... La liste est longue et pas terminée !!! Reste à mes côtés le plus longtemps possible.

A Nico,

Pour être toujours là à mes côtés et m'aimer aussi fort. J'espère changer un peu mon caractère pour te rendre la vie plus facile !!! Je t'aime.

A Anne,

Sans qui je n'aurai jamais aussi bien réussi. Pour ton aide depuis que je suis née !!!Merci.

A Henri,

Pour tes longues explications et ton sens de l'humour.

A Pépé,

Pour ces bons moments passés ensemble et pour m'avoir donné la passion d'aimer les animaux et la campagne. Je pense souvent à toi.

A Mamie,

Qui m'a fait apprécier les choses simples de la vie et apprendre la valeur des choses. Je sais que tu serais fière de moi. Merci.

A Tonton et Tata,

Pour ces bons moments passés ensemble et pour m'avoir toujours ouvert votre porte.

A la famille Rajaut,

Qui m'a appris très vite à me passionner pour ce métier, pour leur gentillesse, leur disponibilité. Merci.

A Jean-Marie,

Pour m'avoir très vite fait confiance pour m'occuper de Dryou et de ton soutien continuel depuis que je te connais et merci les gris-gris !!!

A Sarah,

Mon amie. Merci d'être là. J'espère garder contact avec toi toute ma vie et passer encore de bons moments.

A Arnaud,

Mon professeur particulier en informatique. Merci de ton aide et de ton soutien tout au long de ce travail.

A Camille,

Pour tous ces moments passés ensemble, presque trois ans en collocations !!! Pour toutes ces nuits blanches à réviser, les promenades ensemble avec le Papayou, Saba et Violette. C'était vraiment bien.

A Loïc (ou plutôt tonton !)

Merci d'avoir toujours été là. Je garde en mémoire tous ces souvenirs inoubliables passés avec toi. Et n'oublie pas : Fait tout et pas à peu près tout !!!

A Nono (ou ma gourdasse),

Pour me donner toujours les bonnes combines !!!

Table des matières

LISTE DES SIGNES ET ABREVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION.....	9
1. PHYSIOPATHOLOGIE DES DIARRHEES DU CHIEN.....	11
1.1. ANATOMIE DE L' APPAREIL DIGESTIF CHEZ LE CHIEN	11
1.1.1. <i>L'intestin grêle</i>	11
1.1.2. <i>Le gros intestin</i>	12
1.1.3. <i>Le pancréas</i>	17
1.1.4. <i>Le foie</i>	18
1.1.5. <i>La vascularisation du tube digestif</i>	18
1.1.6. <i>Le système lymphatique du tube digestif</i>	18
1.2. HISTOLOGIE DE L'INTESTIN.....	24
1.2.1. <i>La muqueuse</i>	24
1.2.2. <i>La sous muqueuse</i>	24
1.2.3. <i>La musculature</i>	24
1.2.4. <i>La séreuse</i>	25
1.3. PHYSIOLOGIE DIGESTIVE.....	28
1.3.1. <i>Digestion mécanique</i>	28
1.3.2. <i>Digestion chimique dans l'intestin grêle</i>	30
1.4. PRINCIPAUX MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES DIARRHEES CHEZ LE CHIEN	33
1.4.1. <i>Accroissement de la sécrétion</i>	33
1.4.2. <i>Diminution de l'absorption</i>	36
1.4.3. <i>Accroissement de l'exsudation passive</i>	41
1.5. PRINCIPES THERAPEUTIQUES DES DIARRHEES	45
1.5.1. <i>Localisation anatomique de la diarrhée</i>	45
1.5.2. <i>Diarrhée aiguë</i>	45
1.5.3. <i>Diarrhée chronique</i>	51
1.6. PRINCIPES GENERAUX DE PRESCRIPTION IMPOSES PAR LA LEGISLATION SUR LA PHARMACIE VETERINAIRE.....	58
2. PHARMACOLOGIE DES MODIFICATEURS DE LA MOTILITE INTESTINALE.....	61
2.1. SPASMOLYTIQUES	61
2.1.1. <i>Neurotropes : Anti-cholinergiques anti-muscariniques.</i>	61
2.1.2. <i>Musculotropes</i>	63
2.2. RENFORÇATEURS DE LA MOTRICITE INTESTINALE.	67
2.2.1. <i>Spasmogènes</i>	67
3. PHARMACOLOGIE DES AGENTS TOPIQUES ET PANSEMENTS INTESTINAUX.....	75
3.1. PANSEMENTS INTESTINAUX	75
3.1.1. <i>Kaolin, Pectine, Smectite</i>	75
3.1.2. <i>Charbon activé</i>	76
4. PHARMACOLOGIE DES ENZYMES ET FLORE DIGESTIVE.....	79
4.1. PROBIOTIQUES	79
4.1.1. <i>Les ferments lactiques</i>	80
4.1.2. <i>Les levures</i>	80
4.2. COMPLEMENTATION EN ENZYMES PANCREATIQUES	81
5. PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES	85
5.1. FLORE BACTERIENNE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DANS LE TUBE DIGESTIF	85
5.1.1. <i>Rappels sur la flore bactérienne intestinale : « Notions d'écosystème digestif »</i>	85
5.1.2. <i>Quand mettre en place une antibiothérapie ?</i>	86

5.2.	CHOIX D'UNE ANTIBIOTHERAPIE.....	87
5.2.1.	<i>Spectre d'activité.....</i>	87
5.2.2.	<i>Critères pharmacocinétiques</i>	88
5.2.3.	<i>Critères toxicologiques</i>	88
5.3.	ETUDE PAR FAMILLE	89
5.3.1.	<i>La pénicilline G.....</i>	89
5.3.2.	<i>Pénicillines du groupe A</i>	90
5.3.3.	<i>Céphalosporines.....</i>	92
5.3.4.	<i>Les aminosides</i>	94
5.3.5.	<i>Tétracyclines</i>	96
5.3.6.	<i>Sulfamides</i>	98
5.3.7.	<i>Les quinolones.....</i>	100
5.3.8.	<i>Les macrolides</i>	103
5.3.9.	<i>Les lincosamides</i>	106
5.3.10.	<i>Les nitro-imidazolés</i>	108
5.4.	EXEMPLES DE CHOIX D'ANTIBIOTIQUE DANS LE TRAITEMENT DES DIARRHEES DU CHIEN	110
5.4.1.	<i>Traitement général des gastro-entérites.....</i>	110
5.4.2.	<i>Entérites spécifiques.....</i>	110
6.	PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOMODULATEURS	123
6.1.	PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES	123
6.1.1.	<i>Définition et classification</i>	123
6.1.2.	<i>Etiologie</i>	123
6.2.	PRINCIPES DU TRAITEMENT.....	125
6.2.1.	<i>Le traitement diététique.....</i>	125
6.2.2.	<i>La vermifugation</i>	126
6.2.3.	<i>Thérapeutique antimicrobienne</i>	126
6.2.4.	<i>Anti-inflammatoires et immunomodulateurs</i>	126
7.	SYNTHESE DE LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE A ADOPTER FACE A UNE DIARRHEE CHEZ UN CHIEN.....	143
7.1.	DIARRHEE AIGUË	143
7.2.	DIARRHEE CHRONIQUE	143
	CONCLUSION.....	147
	BIBLIOGRAPHIE.....	149

Liste des signes et abréviations

- *** = Spécialités humaines
- AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMM = autorisation de mise sur le marché
- C à c = cuillère à café
- C. jejuni = Campylobacter jejuni
- C. perfringens = Clostridium perfringens
- C. difficile = Clostridium difficile
- Cn = chien
- Cp = comprimé
- E. coli = Escherichia coli
- E. coli ETEC = Escherichia coli entérotoxinogènes
- E. coli EIEC = Escherichia coli entéroinvasifs
- E. coli EPEC = Escherichia coli entéropathogènes
- E. coli EHEC = Escherichia coli entérohémorragique
- g = gramme
- Gel. = gélule
- h = heure
- Ig = immunoglobuline
- IM = intra-musculaire
- IP = intra-péritonéal
- IPE = insuffisance pancréatique exocrine
- IV = intra-veineux

- j = jour
- LA = longue action
- mg = milligramme
- MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- ml = millilitre
- NFS = numération formule sanguine
- PBCG = prolifération bactérienne chronique dans l'intestin grêle
- PQ = prise quotidienne
- Sac. = sachet
- SC = sous-cutané
- CSP = Code de la Santé Publique
- sp ou spp = species
- UI = unité internationale
- Vit = vitamine

Liste des figures

Figure 1 : Cavité abdominale du chien (Barone, 1997)	13
Figure 2 : Intestins étalés du chien (Barone, 1997)	14
Figure 3 : Viscères thoraciques et abdominaux du chien, vue latérale droite après ablation du poumon droit, du grand omentum et d'une partie du duodénum, du pancréas et du jéjunum (Barone, 1997).	15
Figure 4 : Duodénum et gros intestin du chien, vue ventrale, en place, après ablation de l'épiploon et du jéjunum (Barone, 1997).....	16
Figure 5 : Le pancréas du chien (Barone, 1997).	17
Figure 6 : Le foie du chien (Barone, 1997).....	20
Figure 7 : Voies biliaires du chien (Barone, 1997).	21
Figure 8 : Artères de l'intestin du chien (intestin isolé, vue dorso-caudale) (Barone, 1997).....	22
Figure 9 : Nœuds Lymphatiques de la Rate, de l'Estomac et de l'Intestin du chien (Barone, 1997).	23
Figure 10 : Structure histologique générale de l'intestin grêle (Barone, 1997).	26
Figure 11 : Eléments morphologiques de la sécrétion intestinale (Brugere, 2006).....	27
Figure 12 : Cycle des entérocytes (Brugere, 2006).	27
Figure 13 : Plexus nerveux de l'intestin (Tiret et Brugere, 2004).	29
Figure 14 : Péristaltisme et brassage dans l'intestin (Tiret et Brugere, 2004).	30
Figure 15 : Les trois mécanismes fondamentaux de la perte d'eau par la muqueuse intestinale (Brugere, 2006).	33
Figure 16 : Etiologie de la diarrhée sécrétoire chez les carnivores domestiques (Freiche, 2000).	34
Figure 17 : Mécanisme de l'attachement bactérien (Brugere, 2006).	35
Figure 18 : Stimulation de la sécrétion intestinale par la toxine thermolabile des ETEC (Brugere, 2006).	35
Figure 19 : Mécanisme de l'absorption intestinale des ions et de l'eau (Brugere, 2006).	36
Figure 20 : Principales causes de diarrhée par altération de la perméabilité chez les carnivores domestiques (Freiche, 2000).....	38
Figure 21 : Exemple de perturbation des jonctions intercellulaires par <i>Salmonella</i> spp (stades précoces de l'infection) (Brugere, 2006).	38
Figure 22 : Modalités de l'abrasion des villosités par les parvovirus (Brugere, 2006).	39

Figure 23: Phénomène d'attachement et d'effacement dû aux bactéries (Brugere, 2006).	39
Figure 24: Fixation des cryptosporidies à la membrane apicale des entérocytes (Brugere, 2006).	40
Figure 25: Atrophie et fusion des villosités de l'intestin grêle consécutives à la maldigestion et à la prolifération bactérienne (Brugere, 2006).	43
Figure 26: Entéropathie chronique produite par l'hypersensibilité au gluten (Batt, 1992, d'après Brugere, 2006).	43
Figure 27: Etiologie de la diarrhée osmotique chez les carnivores domestiques (Freiche, 2000).	44
Figure 28: Conséquences du couple maldigestion-malabsorption dans la pathogénie des diarrhées (Brugere, 2006).	44
Figure 29: Mécanisme d'apparition de la diarrhée lors d'insuffisance pancréatique exocrine (Brugere, 2006)...	55
Figure 30: Mécanisme d'apparition de la diarrhée lors d'insuffisance hépatobiliaire (Brugere, 2006).....	55
Figure 31: Démarche diagnostique et thérapeutique face à une diarrhée aiguë	144
Figure 32 : Démarche diagnostique et thérapeutique face à une diarrhée chronique	145

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des diarrhées de l'intestin grêle ou du gros intestin (Pouchelon, 2005).....	47
Tableau 2: Etiologie infectieuse de la diarrhée aiguë chez le chien (Freiche, 2000).	48
Tableau 3: Etiologie parasitaire de la diarrhée aiguë chez le chien (Freiche, 2000).	49
Tableau 4: Principales causes extrasystémiques responsables de diarrhée chronique chez le chien	52
Tableau 5: Principales causes systémiques responsables de diarrhée chronique chez le chien.....	53
Tableau 6: Spasmolytiques neurotropes.....	71
Tableau 7: Spasmolytiques musculotropes de synthèse	72
Tableau 8: Spasmolytiques musculotropes inhibiteurs calciques	73
Tableau 9: Les Spasmogènes	74
Tableau 10: Agents topiques et pansements intestinaux: Kaolin, Pectine, Smectite.....	77
Tableau 11: Topiques et Pansements intestinaux Charbon activé.....	78
Tableau 12: Enzymes et Flore digestive	83
Tableau 13: Pénicilline G.....	112
Tableau 14: Pénicilline A.....	113
Tableau 15: Céphalosporines.....	114
Tableau 16: Aminosides	115
Tableau 17: Tétracyclines	116
Tableau 18: Sulfamides.....	117
Tableau 19: Quinolones	118
Tableau 20: Macrolides	119

Tableau 21: Lincosamides.....	120
Tableau 22: Nitro-Imidazolés.....	121
Tableau 23: Corto-Stéroïdes	140
Tableau 24: Immuno-Suppresseurs.....	141
Tableau 25: Mixtes	142
Tableau 26: Principes thérapeutiques des principales causes de diarrhée chronique chez le chien	146

Introduction

Les diarrhées aiguës et chroniques du chien sont un motif de consultation très fréquent en médecine vétérinaire, ce qui implique la parfaite connaissance par le praticien de leur physiopathologie et de leur traitement. Il nous a donc semblé pertinent de réaliser un vademecum thérapeutique des diarrhées chroniques du chien en recensant pour les différentes classes pharmacologiques les principes actifs à disposition du praticien, en présentant leurs indications et schémas posologiques en nous appuyant le plus possible sur des études cliniques.

Dans ce manuscrit, nous réaliserons dans un premier temps de brefs rappels sur la physiopathologie des diarrhées du chien. Dans un second temps, chaque principe actif sera étudié au sein d'une classe selon un même plan : mécanisme d'action, indications, posologie et voies d'administration, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions médicamenteuses. Pour chaque principe actif, l'intérêt de son emploi et son efficacité expérimentale et clinique (lorsque les études comparatives ont été publiées) seront mentionnés. Des tableaux montreront ces principes actifs, les spécialités humaines et vétérinaires, les laboratoires exploitants, la présentation, la posologie recommandée et la posologie en fonction de la forme pharmaceutique, pour une utilisation pratique et rapide par le clinicien. Les spécialités humaines sont indiquées à titre indicatif lorsque la spécialité vétérinaire existe mais ne doit pas faire oublier le respect de la directive de la « cascade » par le praticien.

1. Physiopathologie des diarrhées du chien

1.1. Anatomie de l'appareil digestif chez le chien

Cette partie a pour objectif de rappeler les principaux éléments de l'anatomie digestive du chien. On s'intéressera principalement à l'intestin, au pancréas et au foie qui sont les principaux acteurs entrants dans le mécanisme des diarrhées du chien.

1.1.1. L'intestin grêle

L'intestin grêle est situé entre l'estomac et le gros intestin. Il est formé de trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon (on parle en fait de jéjuno-iléon car ils sont peu différenciables en clinique) (Figures 1, 2, 3,4).

1.1.1.1. Le duodénum

Seul le duodénum, illustré dans la figure 4, sur le flanc droit de l'animal, n'est pas compris dans le grand omentum : il est situé entre le grand omentum et la paroi abdominale droite, suspendu à son mésoduodénum. Le duodénum est, dans sa portion la plus longue, contre la paroi abdominale droite, placé assez dorsalement. Il revient ensuite au centre de la région caudale de l'abdomen, puis remonte jusqu'entre les reins.

On peut distinguer quatre parties :

- La partie crâniale part du pylore. Elle est courte et rectiligne et est dirigée dorso-caudalement vers le côté droit jusqu'au foie.
- La partie descendante lui fait suite. Elle est placée entre la paroi abdominale droite et le grand omentum qui entoure tout le reste de l'intestin.
- La courbure caudale se trouve au niveau de la 5^{ème} vertèbre lombaire.
- La partie transverse est courte et devient très vite la partie ascendante.
- La partie ascendante qui contourne par la gauche la racine du mésentère et les gros troncs artériels destinés à l'intestin, médialement au côlon ascendant. Elle est soutenue par un méso court qui s'attache à la racine du mésentère ou au mésocôlon descendant.

Le duodénum se termine par la courbure duodéno-jéjunale, entre les deux reins.

1.1.1.2. Le jéjuno-iléon

Le jéjuno-iléon, illustré dans la figure 2, fait suite au duodénum. Il est suspendu au mésentère et se place librement dans la cavité abdominale. Il se termine dans le flanc droit.

1.1.2. Le gros intestin

Le gros intestin est représenté dans la figure 4.

1.1.2.1. Le caecum

Le caecum est dans le flanc droit, en général en arrière de l'arc costal.

1.1.2.2. Le côlon ascendant

Le côlon ascendant va du flanc droit à la région du foie en longeant la paroi abdominale droite. Il est très court et se projette au niveau des deux premières vertèbres lombaires. Il est médial à la partie descendante du duodénum et se trouve très près de la voûte lombaire du fait de la brièveté du mésocôlon ascendant, plus ou moins fusionné au mésoduodénum descendant. Il est en rapport latéralement avec le mésoduodénum et le lobe droit du pancréas, dorsalement avec le rein droit et médialement avec la racine du mésentère.

1.1.2.3. Le côlon transverse

Le côlon transverse passe du côté droit de l'animal au côté gauche en contournant crânialement la racine du mésentère. Il continue le côlon ascendant après la courbure droite. Il se projette au niveau de la dernière vertèbre thoracique.

1.1.2.4. Le côlon descendant

Le côlon descendant est la partie la plus longue du côlon chez le chien. Il descend dans le flanc gauche en région dorsale, à peu près rectiligne jusqu'au rectum qui est sa continuation dans le bassin.

1.1.2.5. Le rectum

Le rectum est médian dans le bassin jusqu'à l'anus.

Figure 1 : Cavité abdominale du chien (Barone, 1997)

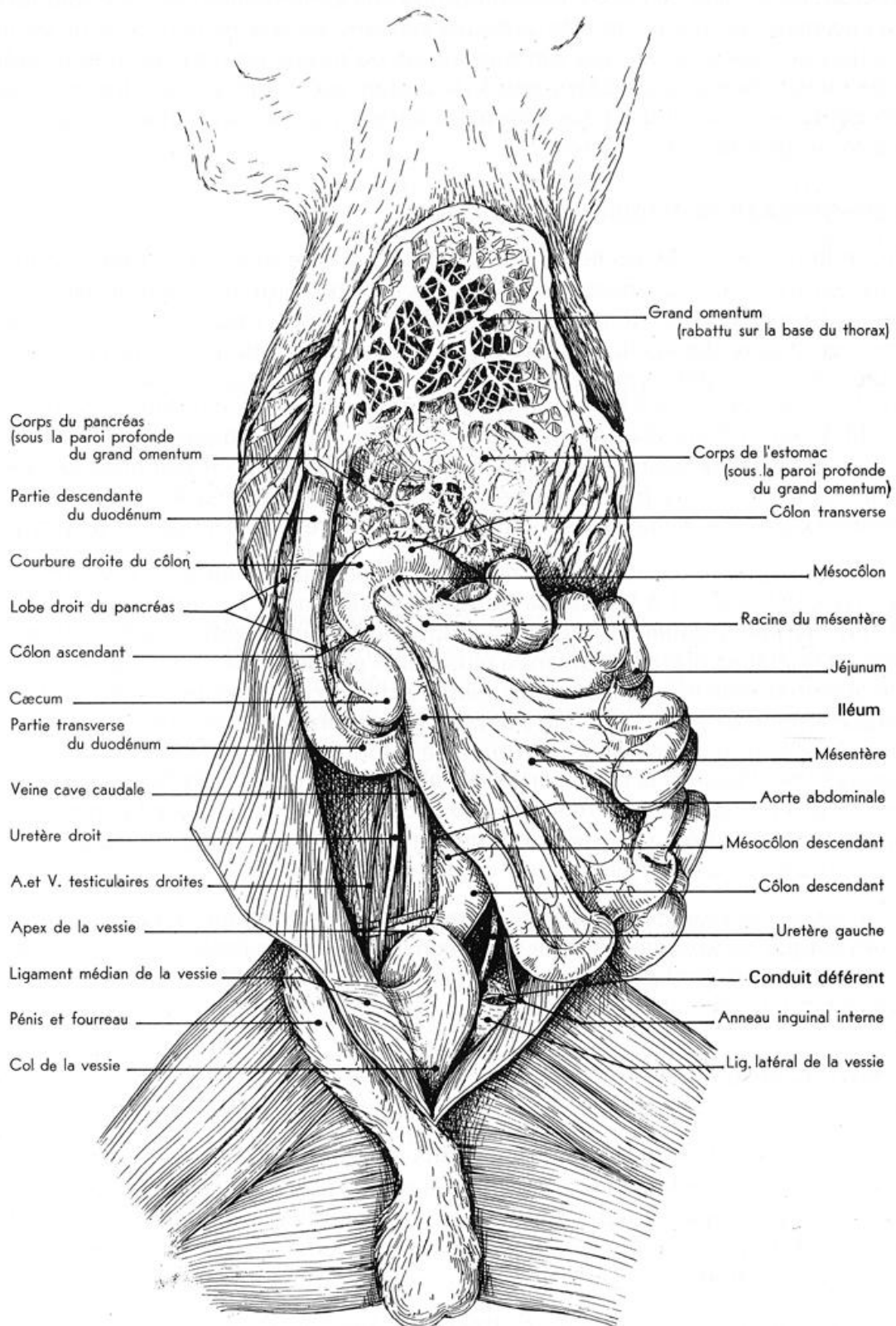


Figure 2 : Intestins étalés du chien (Barone, 1997)

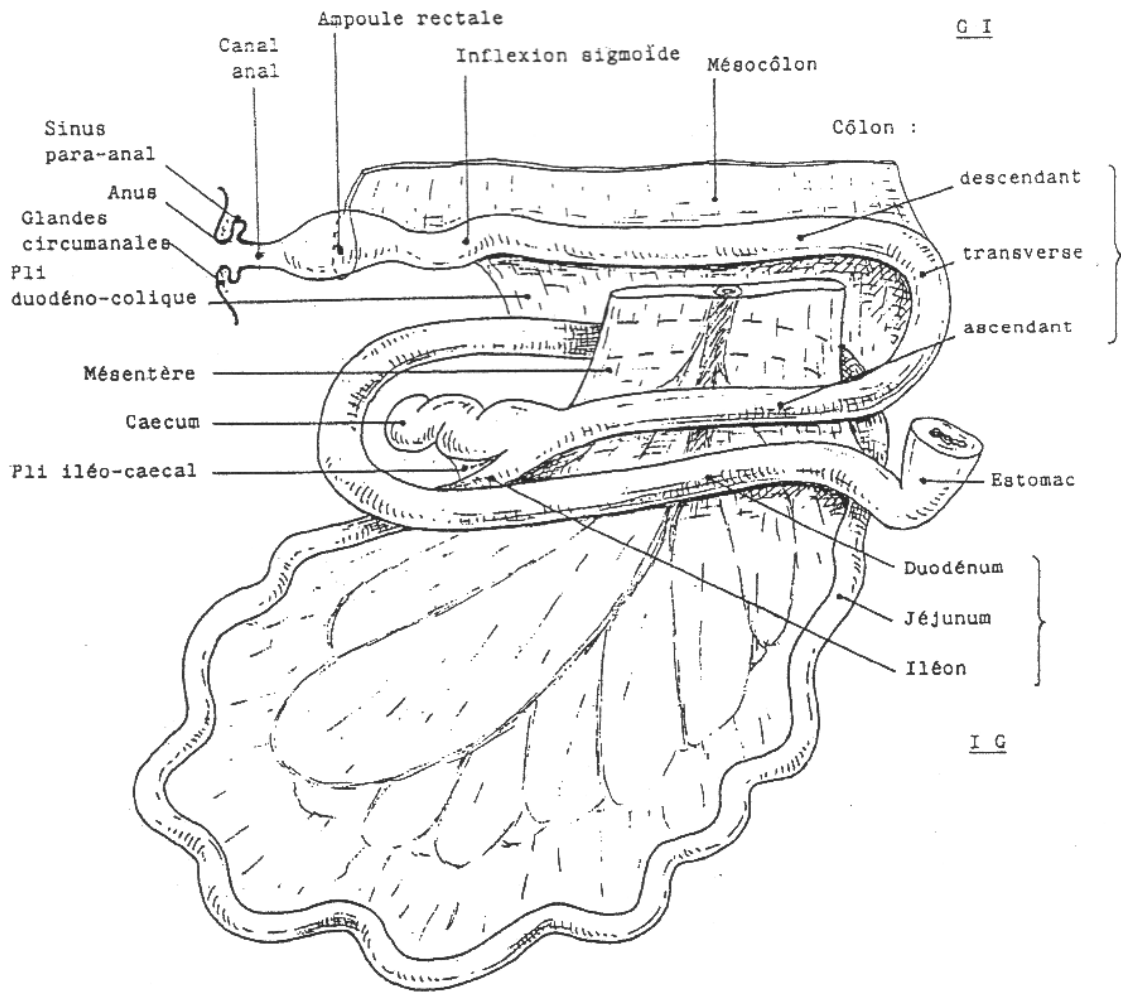


Figure 3 : Viscères thoraciques et abdominaux du chien, vue latérale droite après ablation du poumon droit, du grand omentum et d'une partie du duodénum, du pancréas et du jéjunum (Barone, 1997).

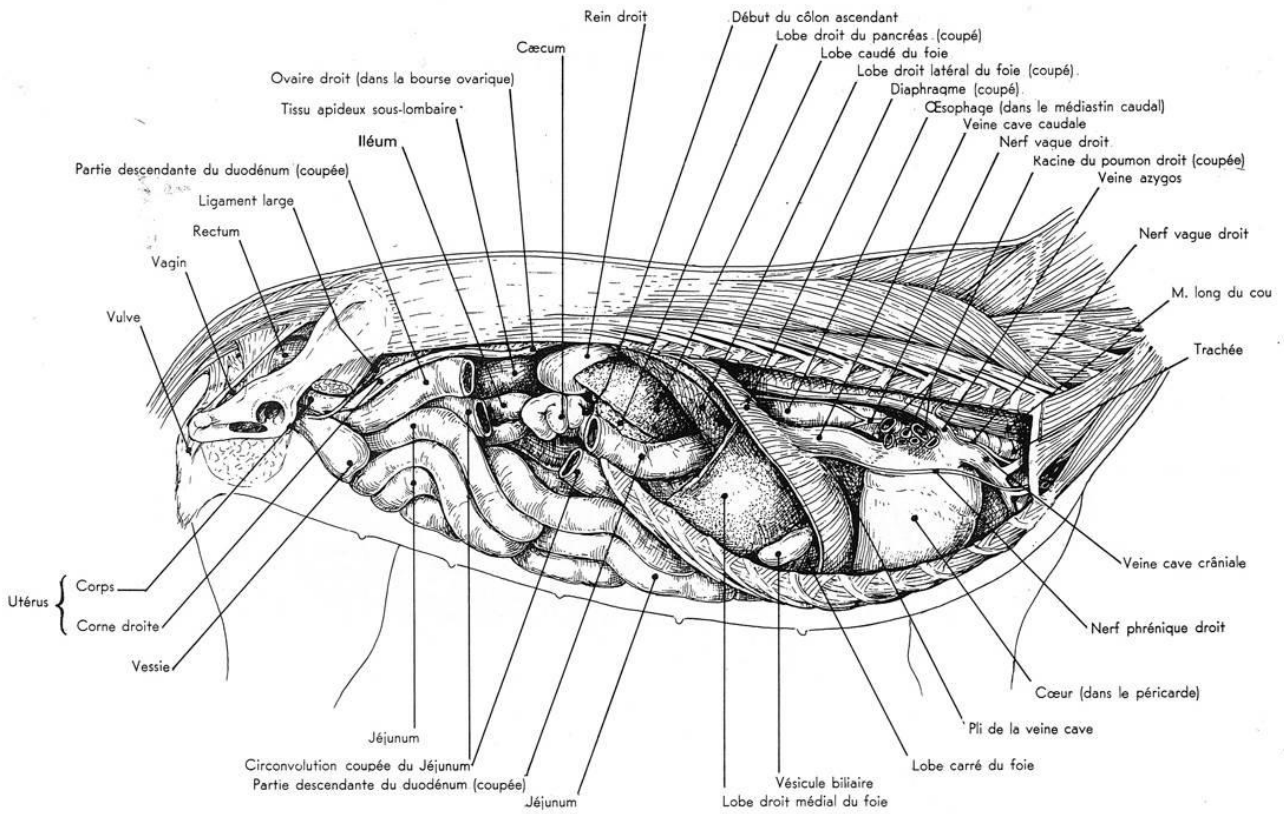
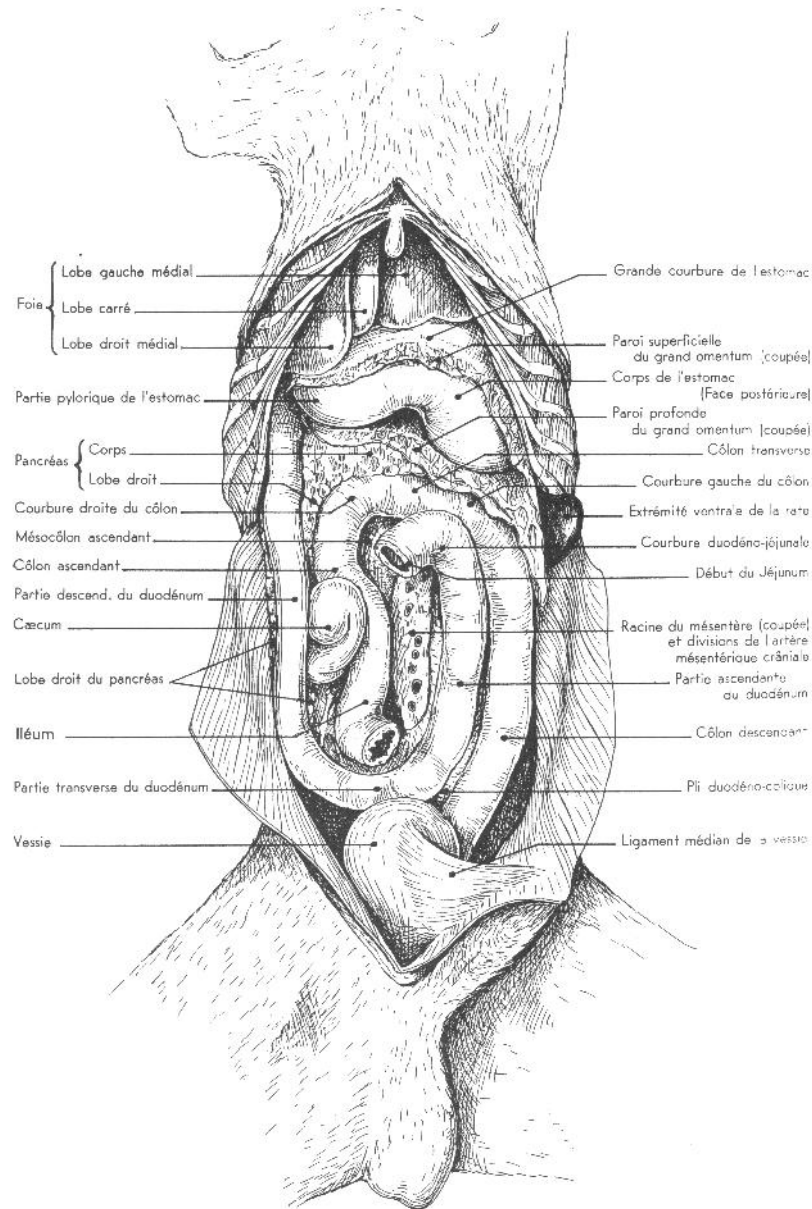


Figure 4 : Duodénum et gros intestin du chien, vu ventrale, en place, après ablation de l'épiploon et du jéjunum (Barone, 1997).

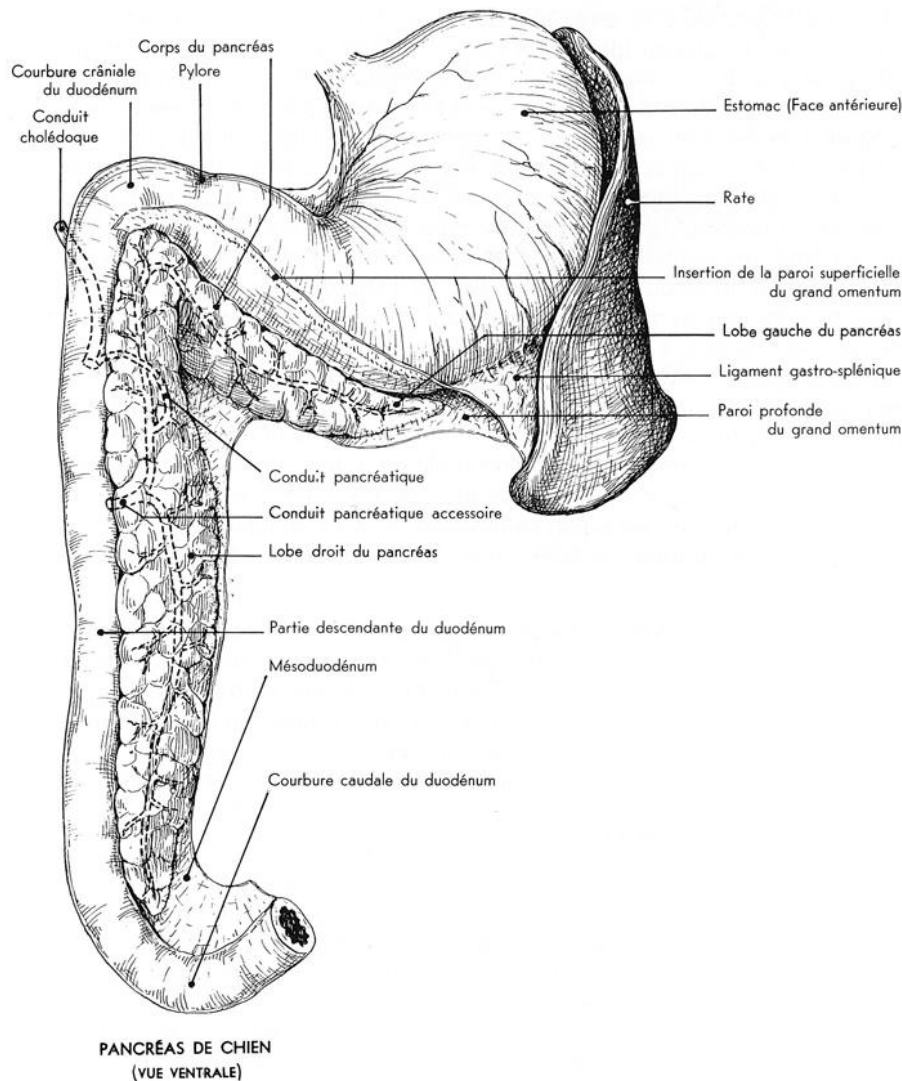


1.1.3. Le pancréas

Le pancréas, illustré dans la figure 5, est accolé au bord caudal de l'estomac transversalement à l'axe longitudinal du corps, puis il s'incurve à 90° pour suivre le duodénum. Il est donc à droite de la cavité abdominale.

Le pancréas est très allongé, en forme de « V » ; la pointe du « V » est au contact de la courbure crâniale du duodénum, les deux branches suivent, pour l'une la partie crâniale du duodénum, le pylore et la face viscérale de l'estomac, pour l'autre le duodénum descendant jusqu'à sa courbure caudale. Cette dernière branche qui forme le lobe droit, est incluse dans le mésoduodénum. Elle est donc superficielle, contre la paroi abdominale droite. L'autre branche, qui forme le corps et le lobe gauche du pancréas, est presque entièrement logée dans la paroi profonde du grand omentum. Après être passé entre l'estomac et le côlon transverse et entre le côlon descendant et le rein gauche, le lobe gauche se termine ventralement au 2^{ème} processus transverse lombaire.

Figure 5: Le pancréas du chien (Barone, 1997).



1.1.4. Le foie

Le foie constitue la plus volumineuse glande de l'organisme. Le foie est appliqué contre le diaphragme et est très étendu : il recouvre pratiquement tout le diaphragme et s'étend dorsalement jusqu'à la 12^{ème} côte à droite et à la 10^{ème} côte à gauche : il est donc caché sous l'hypochondre, sauf en région ventrale où il dépasse de 1 à 2 cm de l'arc costal de chaque côté du processus xiphoïde. Seule cette partie est palpable à l'état normal. Il présente deux faces : une face diaphragmatique convexe et une face viscérale concave. Il y a six lobes hépatiques. Entre ces lobes, on trouve la vésicule biliaire qui donne le conduit cholédoque qui s'abouche au duodénum par la papille duodénale. Le foie est maintenu en place contre le diaphragme par la veine cave caudale et par le péritoine qui forme un certain nombre de ligaments qui s'insèrent sur le diaphragme (figures 6 et 7).

1.1.5. La vascularisation du tube digestif

Toutes les artères des organes de la région post-diaphragmatiques (estomac, foie, rate) proviennent de l'artère coeliaque.

Toutes les artères destinées à l'intestin proviennent des artères mésentériques : l'artère mésentérique crâniale et l'artère mésentérique caudale. Cette dernière est toujours de petit calibre et irrigue la fin du côlon descendant et le début du rectum. L'artère mésentérique crâniale toujours plus volumineuse donne des rameaux pancréatiques et une artère pancréatico-duodénale caudale avant de se terminer en quatre groupes : les artères jéjunales, l'artère iléo-colique, l'artère colique droite et l'artère colique moyenne. Les veines sont satellites des artères en périphérie et portent le même nom qu'elles. Elles forment donc une veine mésentérique crâniale et une veine mésentérique caudale qui, au lieu de rejoindre la veine cave caudale, fusionnent pour former la veine porte. Celle-ci ramène le sang de l'ensemble de la masse gastro-intestinale au foie où elle se capillarise (figure 8).

1.1.6. Le système lymphatique du tube digestif

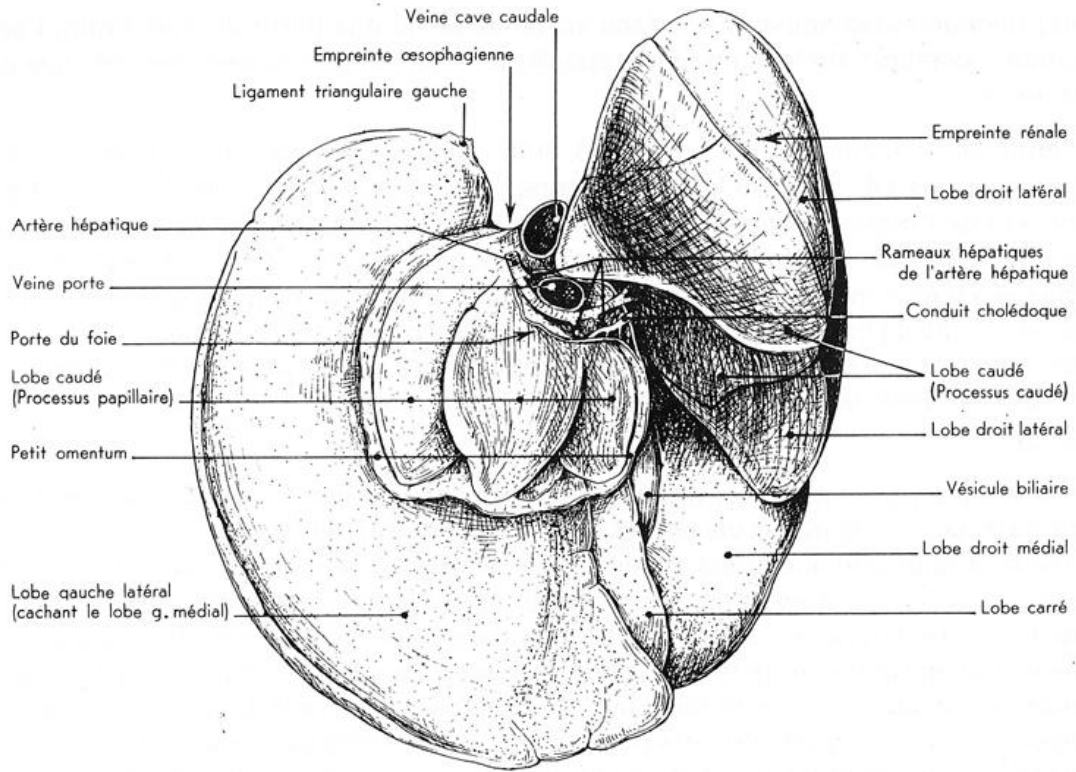
Le système lymphatique est illustré dans la figure 9.

Il existe deux lymphocentres pour l'intestin :

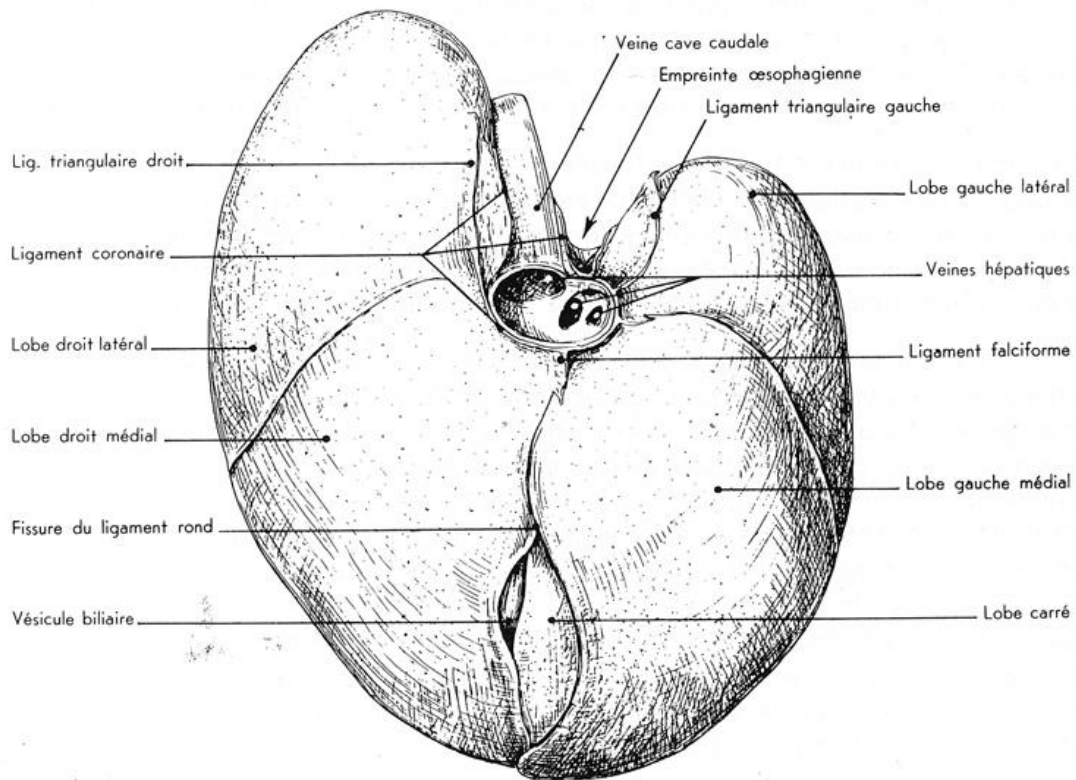
- Le lymphocentre mésentérique crânial : c'est le plus important en taille. Il comprend des nœuds lymphatiques logés dans le mésentère, les nœuds lymphatiques mésentériques crâniens et les nœuds lymphatiques jéjunaux, et d'autres annexés au gros intestin, les nœuds lymphatiques caecaux et coliques. Les vaisseaux lymphatiques qui arrivent aux nœuds lymphatiques, proviennent de tout l'intestin à l'exception des extrémités. Les efférents constituent un tronc jéjunal et un tronc colique qui fusionnent pour former un tronc intestinal. Celui-ci se jette dans la citerne du chyle.
- Le lymphocentre mésentérique caudal est toujours plus réduit que le précédent. Situé près de l'artère du même nom, ses afférents drainent le côlon descendant et la partie crâniale du rectum alors que les efférents rejoignent les nœuds lymphatiques iliaques médiaux ou les troncs lombaires.

Il existe un seul lymphocentre pour la région diaphragmatique : le lymphocentre coeliaque. Il comprend des nœuds lymphatiques coeliaques, hépatiques, gastriques, spléniques et pancréatico-duodénaux. Les afférents proviennent de la paroi des viscères de la région. Les efférents rejoignent plus ou moins directement la citerne du chyle.

Figure 6 : Le foie du chien (Barone, 1997).



FACE VISCÉRALE



FACE DIAPHRAGMATIQUE

Figure 7: Voies biliaires du chien (Barone, 1997).

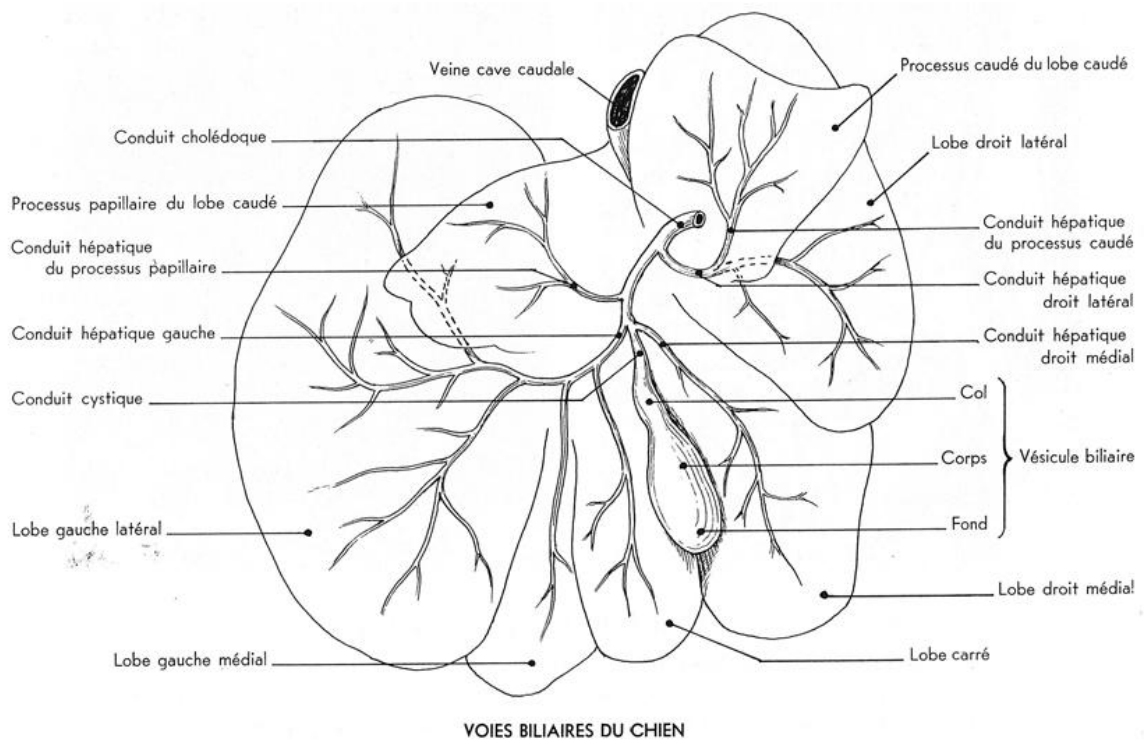


Figure 8: Artères de l'intestin du chien (intestin isolé, vue dorso-caudale) (Barone, 1997).

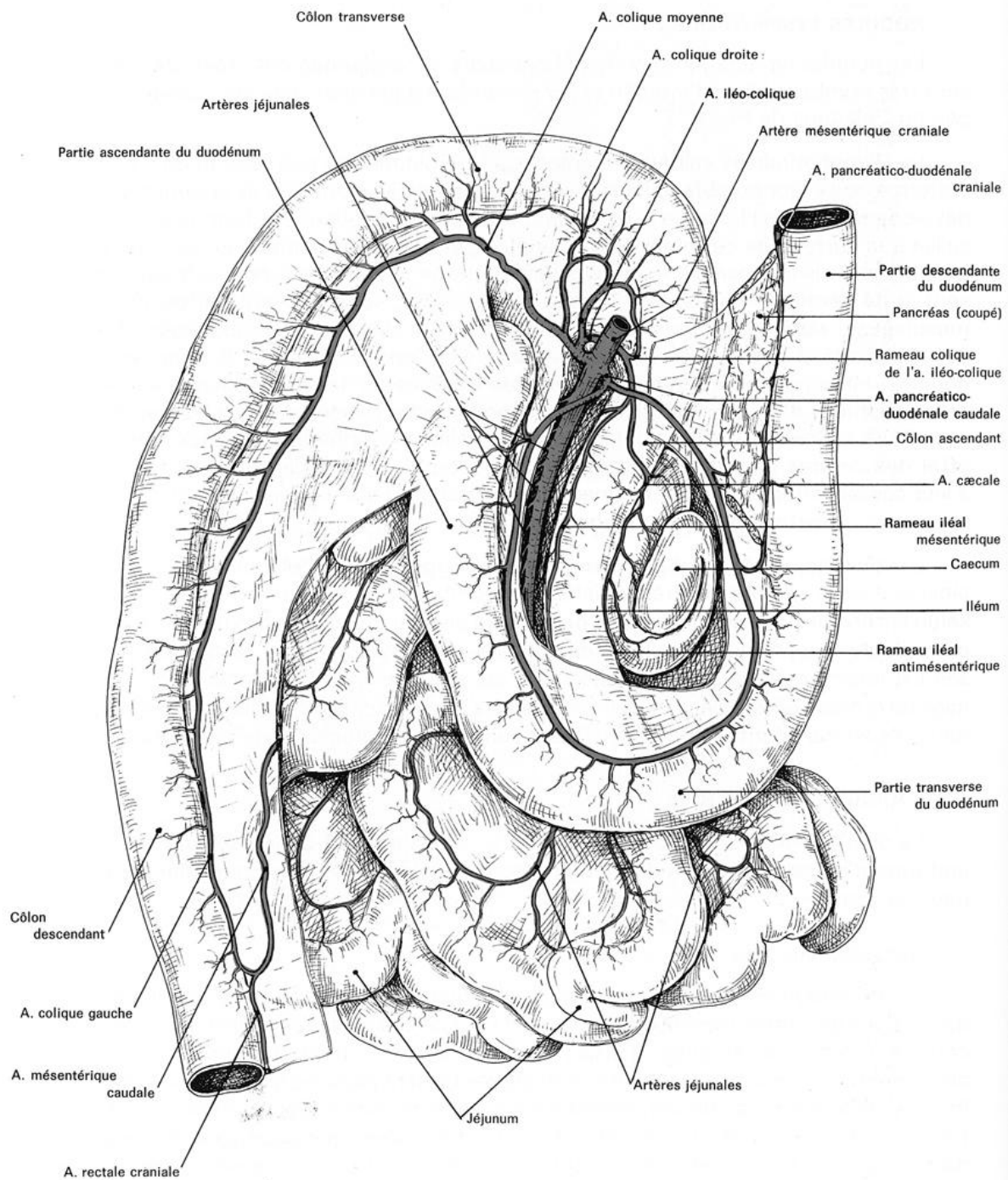
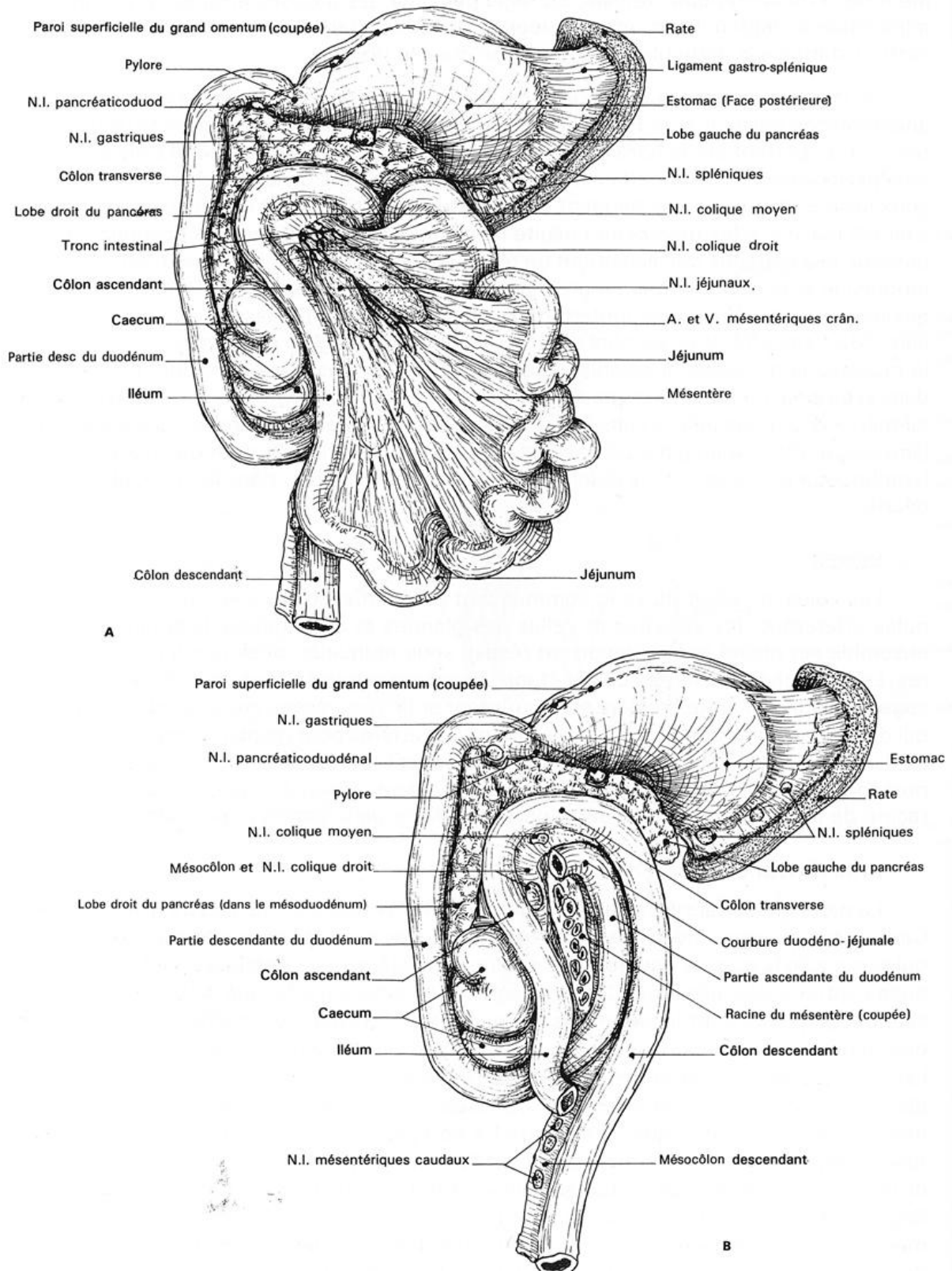


Figure 9: Nœuds Lymphatiques de la Rate, de l'Estomac et de l'Intestin du chien (Barone, 1997).



1.2. Histologie de l'intestin

L'intestin est constitué de quatre couches cellulaires : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (figure 10).

1.2.1. La muqueuse

La muqueuse est la couche cellulaire au contact de la lumière intestinale. Elle est donc contaminée par les germes intestinaux.

L'étude morphologique de la muqueuse intestinale montre une organisation en villosités à la base desquelles sont délimités des espaces inter-villeux. La muqueuse est formée d'un épithélium simple constitué d'une couche de cellule : les entérocytes. A leur pôle apical, les entérocytes présentent un renforcement de leur cytoplasme qui dessine une bordure en brosse et dont les nombreuses microvillosités concourent à l'accroissement de la surface d'absorption. Entre les entérocytes, les cellules caliciformes synthétisent la mucine qui lubrifie le contenu intestinal et protège l'épithélium.

C'est la lamina propria qui forme les villosités. Au centre de chaque villosité, on trouve un vaisseau chylifère central, et de part et d'autre de celui-ci il existe des cellules musculaires lisses.

Entre les villosités, on trouve la zone des cryptes responsables de la prolifération des entérocytes. Ces cryptes contiennent les cellules souches des entérocytes dont la division permet le renouvellement rapide des cellules fonctionnelles intestinales. En effet, la durée de vie des entérocytes est très courte, de l'ordre de 3 à 5 jours. Les cellules jeunes naissent dans les cryptes, progressent vers le sommet de la villosité où elles sont éliminées à l'état sénescence. Cette migration s'accompagne de la maturation des cellules (figure 12).

La sécrétion du suc intestinal est assurée par les glandes de Lieberkühn et les cellules de Paneth (figure 11).

Il n'y a plus de villosités dans le gros intestin.

La muqueuse règle le transit des matériaux et des liquides dans les deux sens : absorption et sécrétion.

1.2.2. La sous muqueuse

La sous muqueuse est constituée d'un tissu conjonctif dense riche en fibres de collagène et d'élastine et possède de nombreux vaisseaux sanguins. C'est la partie la plus solide de la paroi. Elle contient aussi des follicules lymphoïdes (les plaques de Peyer) et un important plexus nerveux (figure 13).

1.2.3. La musculuse

La musculuse assure la motricité du tractus digestif. Cette motricité est assurée par deux couches de fibres musculaires lisses :

- Les fibres musculaires lisses circulaires dont la contraction induit une réduction de la lumière du segment intestinal correspondant.

- Les fibres musculaires lisses longitudinales : la contraction induit un raccourcissement longitudinal du segment correspondant.

1.2.4. La séreuse

C'est le feuillet viscéral du péritoine, translucide et fragile mais richement vascularisé. Cette séreuse est dans la continuité des mésentères, extensions du péritoine pariétal.

Figure 10: Structure histologique générale de l'intestin grêle (Barone, 1997).

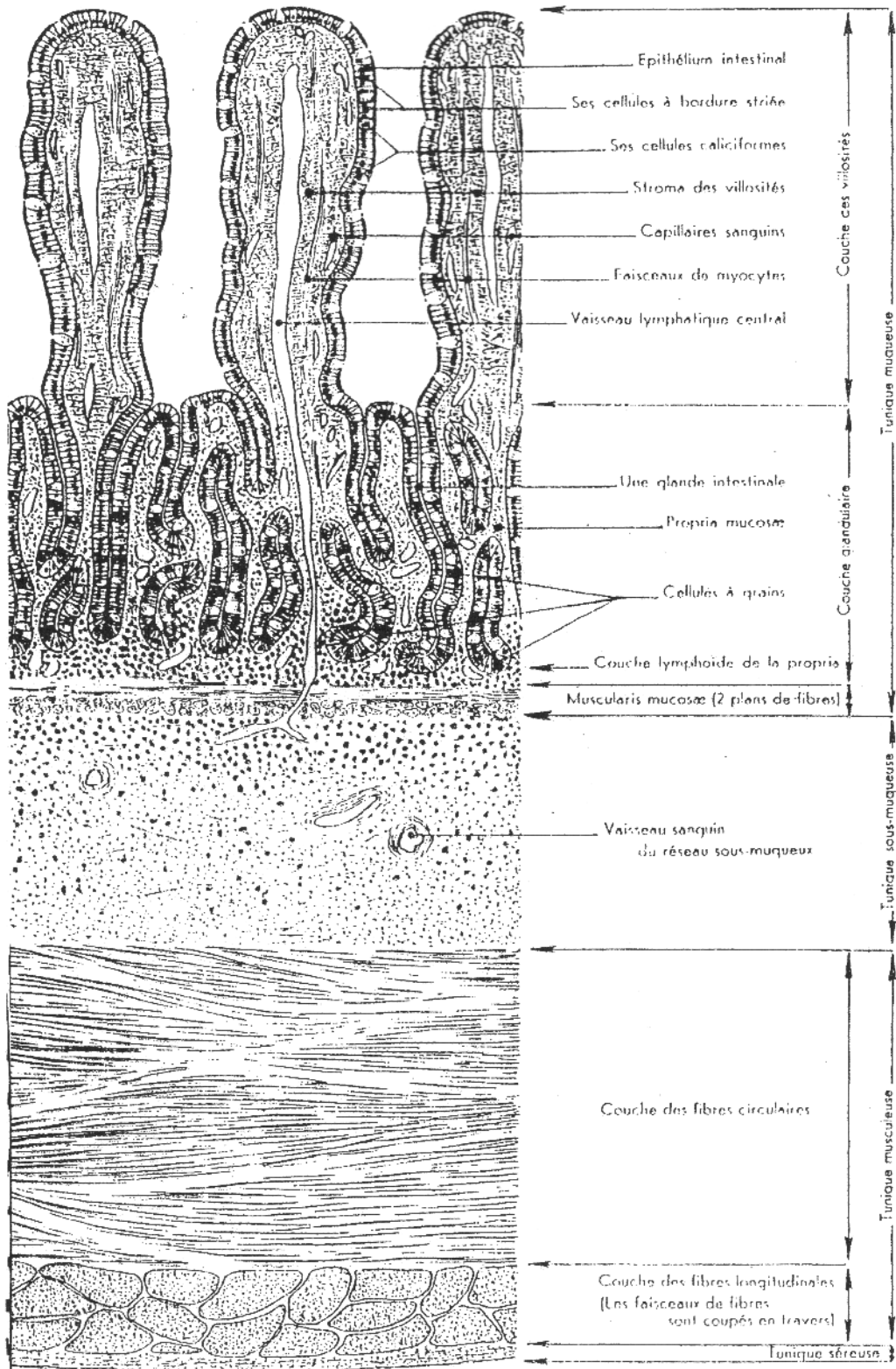


Figure 11: Eléments morphologiques de la sécrétion intestinale (Brugère, 2006).

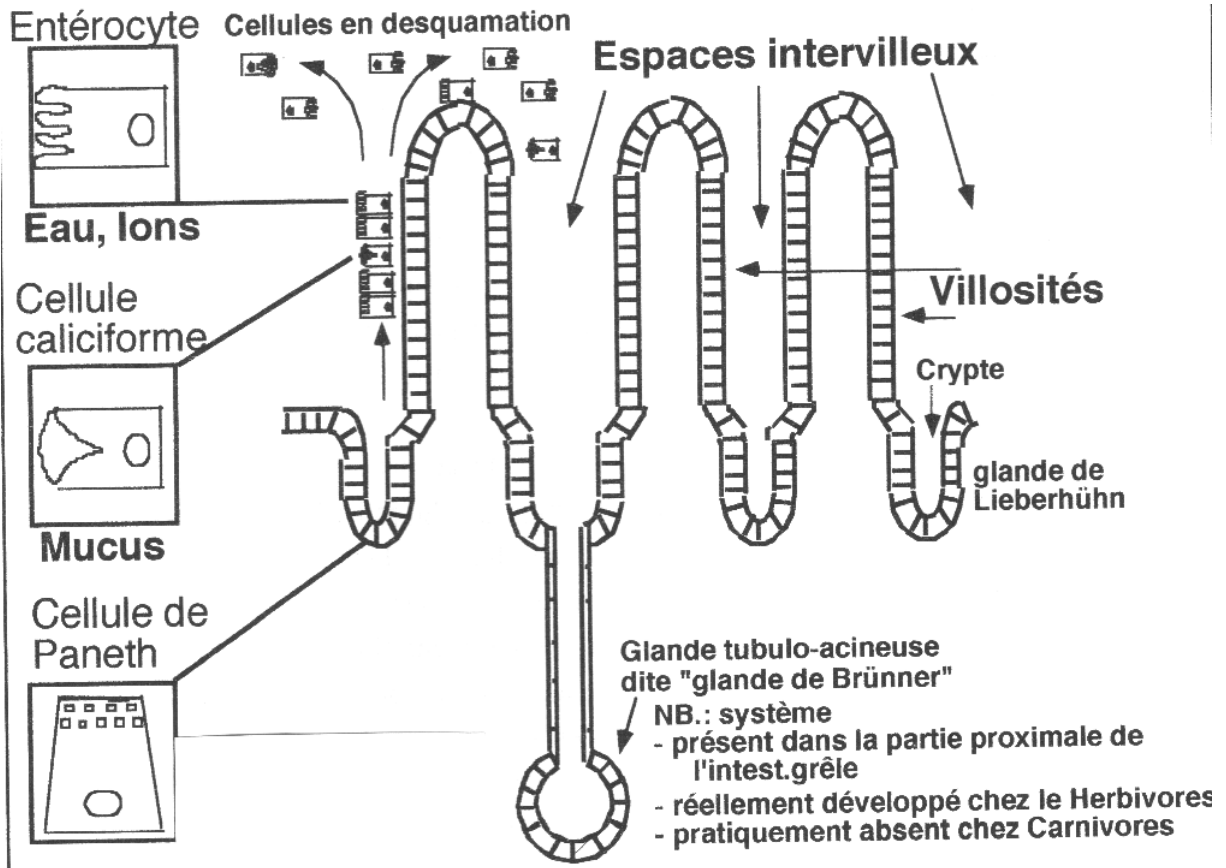
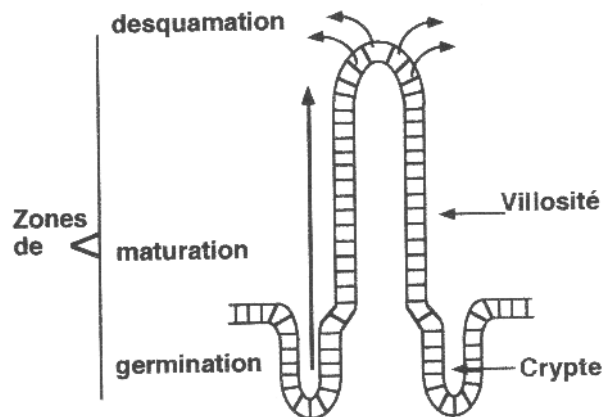


Figure 12: Cycle des entérocytes (Brugère, 2006).



1.3. Physiologie digestive

La durée du transit chez le chien est relativement courte, de l'ordre de 18 à 24 heures.

1.3.1. Digestion mécanique

1.3.1.1. L'innervation nerveuse

Le tractus intestinal est en partie régulé par le système neurovégétatif qui regroupe une composante extrinsèque (système para et orthosympathique) et intrinsèque (plexus myentérique et sous-muqueux) (figure 13).

L'innervation parasympathique est apportée par le nerf vague (qui innerve l'intestin grêle et le côlon ascendant) et le nerf pelvien (qui innerve le reste du côlon et l'anus). Les synapses sont situées dans la paroi du tractus digestif au sein des plexus : l'information est ainsi relayée et coordonnée par les plexus, puis transmise au muscle lisse et aux cellules sécrétoires. Le neuromédiateur impliqué est l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs muscariniques. Elle a globalement une action stimulante sur la motricité et les sécrétions digestives.

L'innervation orthosympathique innerve soit directement le muscle lisse ou les cellules sécrétrices, soit les plexus. Elle a une action inhibitrice qui est relativement peu importante sur la motricité (sauf au niveau du pylore).

Le système nerveux intrinsèque peut à lui seul réguler les fonctions motrices et sécrétoires du tractus digestif, et son activité est modulée par l'innervation extrinsèque.

1.3.1.2. Motricité de l'intestin grêle

La fonction de l'intestin grêle étant la digestion et l'absorption, la motricité sert à mélanger le chyme avec les enzymes digestives et les sécrétions pancréatiques et biliaires, à exposer les nutriments à la muqueuse intestinale, et enfin à propulser le chyme non absorbé vers le gros intestin (figure 14).

Outre les mouvements propres des microvillosités et des villosités permettant un contact étroit entre la muqueuse et les éléments du bol alimentaire, on peut distinguer trois types de mouvements :

- Les mouvements pendulaires mettant en jeu la musculature longitudinale.
- Les contractions segmentaires rythmiques sont assurées par les fibres musculaires lisses circulaires et assurent le brassage du chyme, et le contact avec les sécrétions. Ces contractions surviennent au milieu d'un bolus, repoussant une partie oralement et l'autre caudalement. Cette même portion se relâche ensuite permettant le retour du chyme. Ces contractions n'ont aucune action de propulsion mais facilitent l'absorption des nutriments en ralentissant le transit et en augmentant le temps de contact du chyme avec la muqueuse intestinale.

- Les contractions péristaltiques sont assurées par les fibres musculaires lisses longitudinales et circulaires et propulsent le chyme vers le gros intestin. La contraction apparaît du côté oral d'un bolus, alors que le côté caudal se relâche, permettant le déplacement caudal.

Les mouvements de brassage priment largement au cours de l'alimentation et pendant la digestion. Le péristaltisme se marque essentiellement entre les périodes de prise d'aliments.

1.3.1.3. Motricité du gros intestin

Le chyme non absorbé dans l'intestin grêle passe dans le gros intestin.

On distingue les contractions segmentaires et les contractions de masse :

- Les contractions segmentaires assurent le brassage et l'absorption.
- Les mouvements de masse dans le côlon apparaissent quelques fois par jour et permettent le déplacement sur de longues distances des fécès.

L'absorption d'eau dans le côlon rend le contenu fécal solide et donc plus difficile à déplacer. Les derniers mouvements de masse propulsent les fécès dans le rectum.

Figure 13: Plexus nerveux de l'intestin (Tiret et Brugère, 2004).

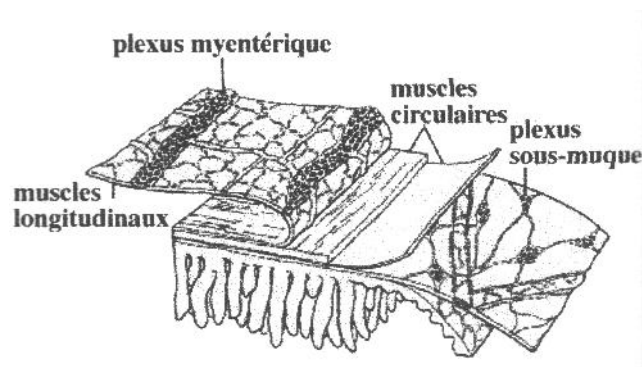
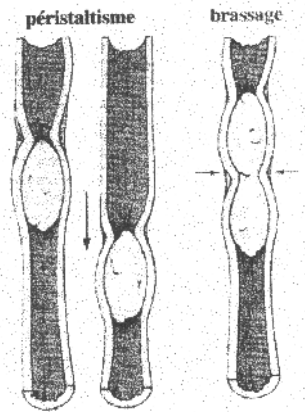


Figure 14: Péristaltisme et brassage dans l'intestin (Tiret et Brugère, 2004).



1.3.2. Digestion chimique dans l'intestin grêle

Il existe une prédigestion chimique des aliments dans la cavité buccale et l'estomac. Dans l'intestin grêle une digestion chimique est nécessaire à l'absorption des nutriments. Cela fait intervenir le suc pancréatique, la bile et le suc intestinal.

1.3.2.1. Action du suc pancréatique

1.3.2.1.1. Elaboration du suc pancréatique

Le pancréas exocrine sécrète une quantité variable de suc pancréatique en fonction du moment de la journée. En phase inter prandiale, la sécrétion est quasi-nulle, pour atteindre au moment des repas un débit de 10 ml/h chez le chien.

Le suc pancréatique est déversé dans le duodénum par le canal pancréatique.

1.3.2.1.2. Composition

Selon Tiret et Brugère (2004), Claude Bernard décrit le suc pancréatique comme « un liquide incolore, sans odeur particulière, avec une saveur légèrement salée, analogue à celle du sérum de sang et offrant à la langue la sensation tactile d'un liquide gommeux ».

Il est plus ou moins visqueux en fonction de sa concentration en protéines, variant entre 1 et 10 g/l. Environ 90% des protéines sont constitués des enzymes sécrétées. Le suc est composé de 98% d'eau, le reste correspond aux électrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) et aux protéines.

Le suc pancréatique est alcalin ce qui lui permet d'assurer le rôle de liquide neutralisant de l'acidité du chyme gastrique lorsque celui-ci parvient dans la lumière duodénale. La neutralisation est essentielle à l'activité des enzymes qui ne fonctionnent qu'à des valeurs de pH proches de 6.8.

Il existe au moins une quinzaine d'enzymes pancréatiques regroupées en 4 catégories correspondant à la famille chimique des substrats : protéases, alpha amylase, lipases et nucléases.

1.3.2.1.2.1. L'amylase pancréatique

Elle dégrade l'amidon en dextrose puis en polymères de taille décroissante jusqu'à former du maltose.

1.3.2.1.2.2. Les lipases

➤ La lipase pancréatique dont le pH optimal de fonctionnement est de 8,5 à 9 (ce qui est supérieur au pH régnant dans l'intestin grêle, et qui explique son action incomplète). Elle permet la dégradation des triglycérides en glycérol, acides gras, et mono- ou diglycérides. Pour fonctionner, cette enzyme nécessite l'action des sels biliaires qui mettent les lipides en émulsion dans la phase aqueuse. De plus le fonctionnement de cette lipase est renforcé par l'existence d'une co-lipase qui est un facteur de fixation de l'enzyme à l'interphase lipides-eau.

- Des phospholipases qui hydrolysent les phospholipides.
- Des cholestérol estérases qui hydrolysent les esters du cholestérol.

1.3.2.1.2.3. Les protéases

Ce sont des enzymes attaquant les protéines pour former des oligo-peptides (formés de deux, trois ou quatre acides aminés) et des acides aminés. Elles sont sécrétées sous forme de précurseurs inactifs appelés proenzyme ou zymogènes pour éviter l'auto digestion du pancréas. Le trypsinogène est hydrolysé en trypsine sous l'action de l'entérokinase, libérée par les cellules intestinales sous l'action de l'acide chlorhydrique contenu dans le chyme gastrique. La trypsine active l'hydrolyse des autres précurseurs en enzymes actives y compris le trypsinogène (il y a donc auto entretien de la synthèse de trypsine).

1.3.2.1.2.4. Les nucléases

Elles dégradent les acides nucléiques.

1.3.2.2. Action de la bile

1.3.2.2.1. Rôle et formation de la bile

La bile est nécessaire pour la digestion des lipides. La bile est produite et sécrétée par le foie dans les canalicules puis les conduits biliaires, stockée dans la vésicule biliaire et éjectée dans la lumière de l'intestin grêle sous stimulation et contraction de la vésicule.

Les lipides de l'intestin insolubles dans l'eau sont émulsionnés dans la bile.

La bile facilite l'action des lipases pancréatiques, participe à la neutralisation du chyme et a une action bactériostatique.

La bile est un mélange d'acides biliaires (50%), de pigments biliaires (2%), de cholestérol (4%), de phospholipides (40%), d'ions (en particulier les bicarbonates) et d'eau.

Les hépatocytes synthétisent en continu les constituants de la bile et en particulier les sels biliaires.

1.3.2.2.2. Sécrétion biliaire

Les acides biliaires sont réabsorbés à 95% dans l'iléon et subissent un cycle entérohépatique. La réabsorption est réalisée au niveau de l'iléon donc à la fin de l'intestin grêle, puis ils passent dans la circulation porte et retournent au foie. Le foie les extrait et les ajoute au pool existant. Seulement 5% des acides biliaires sont excrétés par jour dans les fécès et nécessitent une néo synthèse.

1.3.2.2.3. Régulation de la sécrétion biliaire

L'éjection de la bile a lieu après le repas. Le stimulus majeur est la CCK qui provoque la contraction de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi. Elle est déversée dans le duodénum par le canal cholédoque. La bile est éjectée de façon pulsatile en raison des contractions rythmiques du duodénum.

1.3.2.3. Action du suc intestinal

La figure 11, rappelle les éléments morphologiques de la sécrétion intestinale.

1.3.2.3.1. Les glandes sécrétoires de Brünner

Ces glandes sont situées dans la sous-muqueuse. On ne les retrouve que dans la portion supérieure du duodénum, jusqu'à la zone d'abouchement du canal pancréatique. Elles ne contribuent que pour une faible part à la production totale des sécrétions intestinales. Pourtant, elles jouent un rôle primordial par la synthèse de mucus dans la protection de la muqueuse duodénale qui doit supporter dans cette portion l'acidité du chyme non encore tamponné par les sécrétions pancréatiques.

1.3.2.3.2. Les sécrétions des cryptes de Lieberkhün

A la base des cryptes, on trouve en plus des cellules souches des cellules exocrines (les cellules de Paneth) qui leur confèrent une morphologie de glande de Lieberkühn.

Les cellules de Paneth sont de plusieurs types et sécrètent les peptides intestinaux dont l'entérokinase, enzyme d'activation de la trypsine. Les autres cellules des cryptes produisent un liquide alcalin fluide qui se mélange au reste du chyme. Le mécanisme de sécrétion provient de l'activation d'une pompe ATP-dépendante permettant la sécrétion de chlore et de bicarbonates. Il s'ensuit un flux de sodium et un passage d'eau.

Il n'y a pas d'enzymes sécrétées par les glandes intestinales mais on retrouve des enzymes dans la lumière : il s'agit en fait d'histo-enzymes contenues dans les entérocytes et libérées lors de la desquamation de l'épithélium intestinal.

On note ainsi l'existence d'une maltase intestinale qui dégrade le maltose en glucose, une saccharase qui clive le saccharose en glucose et fructose et une lactase qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.

Des aminopeptidases dégradent les peptides en acides aminés ou en di-, tri- ou tétrapeptides.

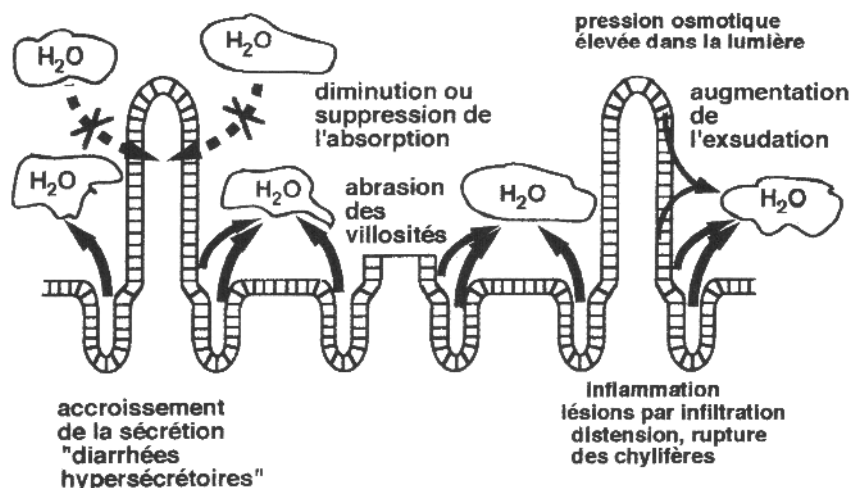
1.3.2.3.3. Sécrétions du gros intestin

Le gros intestin ne sécrète pas d'enzymes. Il peut cependant produire un liquide fluide alcalin contenant des bicarbonates et du potassium, additionné de mucus. Cette sécrétion résulte de l'activité de cellules de cryptes (il n'y a plus de villosités dans cette partie du tube digestif). La présence du mucus permet la compaction des fécès tout en protégeant la muqueuse. Il limite également l'activité bactérienne dans les fécès. Les ions HCO_3^- limitent l'acidité produite par les fécès.

1.4. Principaux mécanismes physiopathologiques des diarrhées chez le chien

Ces mécanismes sont illustrés dans la figure 15.

Figure 15: Les trois mécanismes fondamentaux de la perte d'eau par la muqueuse intestinale (Brugère, 2006).



1.4.1. Accroissement de la sécrétion

Dans les conditions physiologiques, les entérocytes situés au niveau des cryptes intestinales sécrètent des fluides et des électrolytes qui sont réabsorbés par les cellules matures du sommet des villosités. Une diarrhée sécrétoire peut donc être la conséquence d'une augmentation de la

sécrétion basale à laquelle peut s'ajouter un déficit de l'absorption apicale. La sécrétion intestinale peu intense à l'état normal, peut s'accroître dans plusieurs processus physiopathologiques. Du fait de la grande surface intestinale, le débit atteint par la perte d'eau peut être considérable (par exemple pour un homme de 70kg : 24 litres/j). Cette perte d'eau entraîne une hypovolémie, qui constitue la conséquence la plus grave et qui peut conduire à un état de choc. Cette perte hydro-ionique, se produit sans atteinte anatomique des entérocytes. La muqueuse reste intacte et ces diarrhées sont dites hypersécrétoires. La lumière intestinale est alors l'objet d'une saturation hydrique et ionique dépassant les capacités d'absorption du côlon. Les étiologies de la diarrhée sécrétoire sont rassemblées dans la Figure 16.

Parmi les différences étiologies, les diarrhées hypersécrétoires résultent le plus souvent de l'action de bactéries. La manifestation du pouvoir pathogène des bactéries nécessite leur attachement à la surface des entérocytes (Figure 17) L'attachement permet de délimiter un espace confiné dans lequel la toxine est libérée de sorte qu'elle peut, sans dilution du milieu intestinal, se lier à des récepteurs membranaires. Outre l'intense production d'eau, le bilan de la stimulation de la sécrétion se solde aussi par la sortie d'ions (Na^+ surtout mais aussi K^+ , Cl^- et HCO_3^-). Cela explique qu'à l'hypovolémie s'ajoutent très fréquemment des troubles ioniques et acido-basiques.

A titre d'exemple, certaines souches d'E. coli, les E. coli entérotoxigènes (ETEC), produisent des entérotoxines qui stimulent la sécrétion intestinale. Ces toxines sont diverses et on distingue classiquement les toxines thermolabiles ou thermostables :

- Exemple de l'action de l'entérotoxine thermolabile des ETEC (Figure 18)
La toxine se fixe à des récepteurs membranaires, active une adényl-cyclase, d'où élévation de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) et mobilisation du calcium depuis les stocks intracellulaires. Le calcium produit l'activation de protéines kinases qui stimulent la sortie d'ions et d'eau.

On peut aussi citer d'autres bactéries (Campylobacter, Staphylococcus...) produisant des toxines dont le mécanisme d'action est identique.

Figure 16: Etiologie de la diarrhée sécrétoire chez les carnivores domestiques (Freiche, 2000).

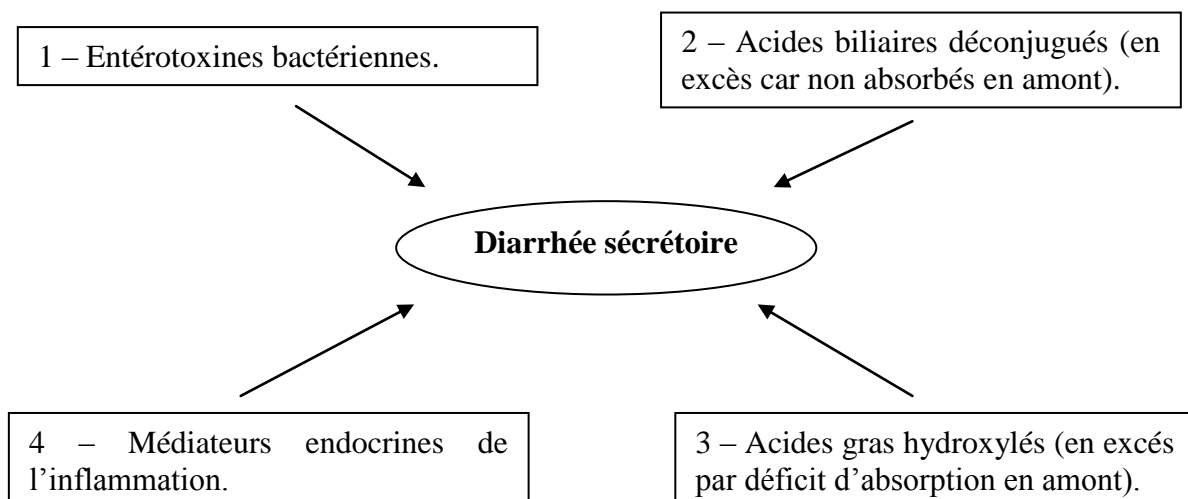


Figure 17: Mécanisme de l'attachement bactérien (Brugère, 2006).

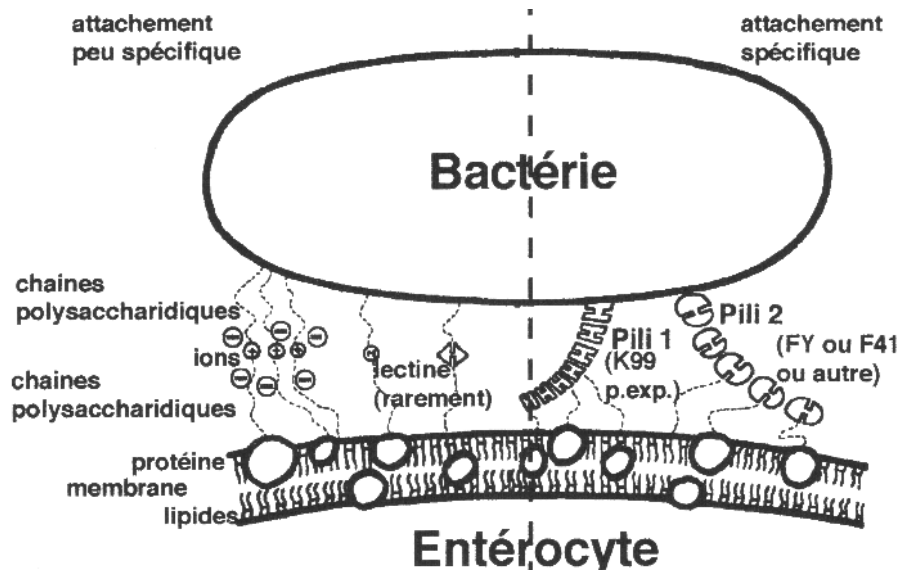
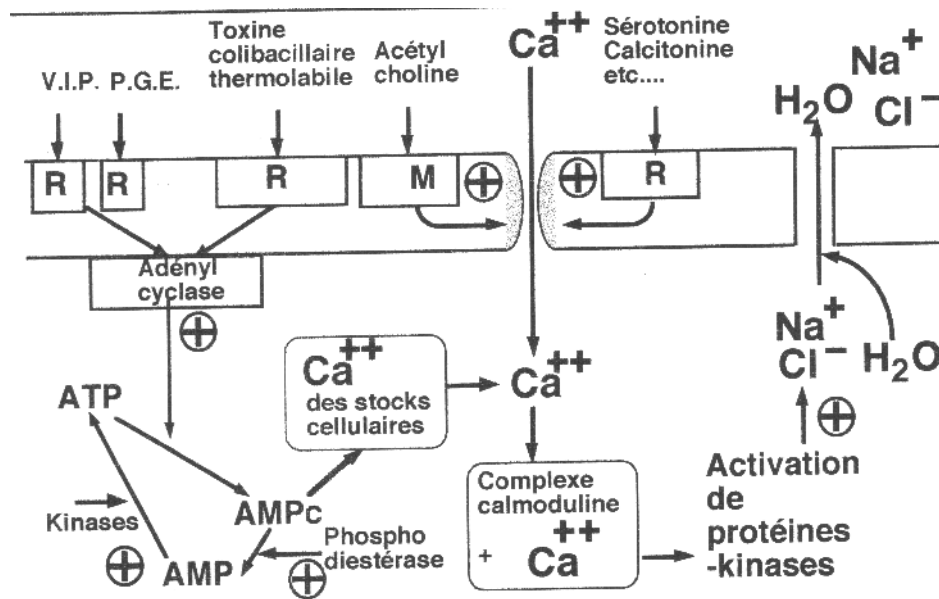


Figure 18: Stimulation de la sécrétion intestinale par la toxine thermolabile des ETEC (Brugère, 2006).



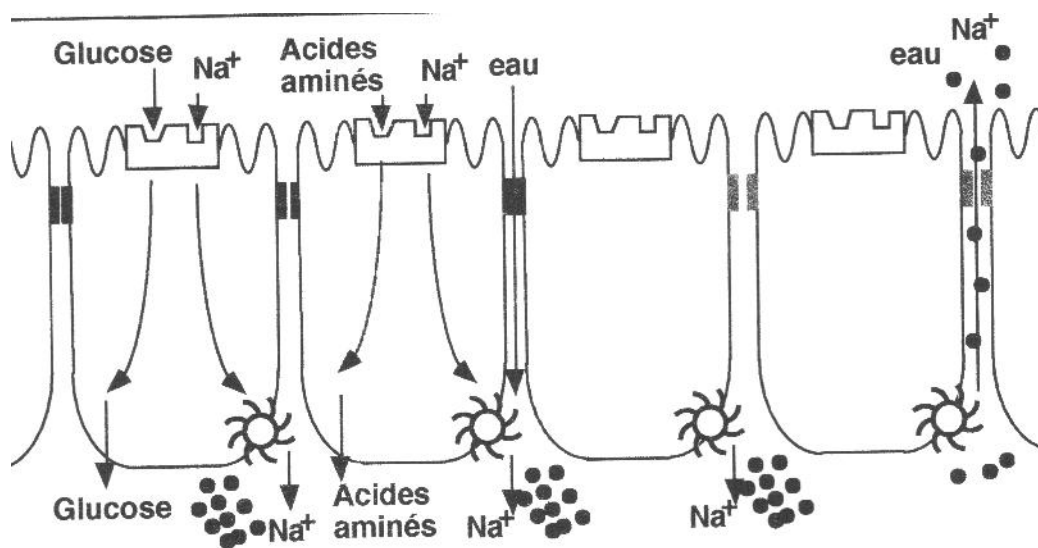
1.4.2. Diminution de l'absorption

1.4.2.1. Rappels sur les mécanismes de l'absorption

Physiologiquement, les villosités de la muqueuse intestinale absorbent le sodium ainsi que d'autres ions et l'eau. L'absorption de Na^+ est couplée avec celle du glucose ou d'autres substrats organiques (comme les acides aminés). Le Na^+ intracellulaire est évacué dans les espaces baso-latéraux par la pompe à sodium. Le gradient de sodium attire l'eau dans les espaces intercellulaires.

Pour que l'absorption ait lieu, il faut donc que les villosités soient intègres et que les jonctions cellulaires soient serrées, mais perméables à l'eau (figure 19).

Figure 19: Mécanisme de l'absorption intestinale des ions et de l'eau (Brugère, 2006).



1.4.2.2. Perturbation des mécanismes de transport

Elle peut résulter :

- Soit d'une perturbation du transport apical.
- Soit d'une perturbation du transport baso-latéral.

Ces perturbations peuvent résulter de l'action de toxines bactériennes.

1.4.2.3. Perturbation des jonctions intercellulaires

Physiologiquement, la muqueuse du grêle et la muqueuse du côlon forment une barrière semi-perméable qui contrôle les échanges liquidiens dans l'organisme et limite aussi l'absorption ou la perte de molécules d'un trop haut poids moléculaire. Dans les conditions pathologiques,

cet effet de barrière est rompu. La fuite massive d'eau et d'électrolytes, secondairement compliquée par l'augmentation de la pression hydrostatique interstitielle, a pour conséquence le passage de protéines et parfois de globules rouges dans la lumière intestinale. Ces modifications peuvent être secondaires à deux grands types d'affections (Freiche, 2000) (figures 20 et 21):

- Des lésions digestives pariétales graves, d'origine inflammatoire ou néoplasique.
- Des modifications de la pression hydrostatique dont l'origine est parfois extradigestive (lymphome, insuffisance cardiaque droite).

1.4.2.4. Abrasions des villosités

Les villosités absorbent l'eau grâce aux boucles vasculaires qu'elles contiennent, créatrices d'un gradient osmotique. Leur abrasion est essentiellement la conséquence de l'atteinte par des agents infectieux :

- Les virus : Ce sont des virus épithéliotropes qui détruisent l'épithélium à des niveaux variables :
 - rotavirus : perte de la partie supérieure des villosités.
 - parvovirus : l'atteinte primitive concerne les cryptes, d'où une suppression de la prolifération des entérocytes (Figure 22).
- Les bactéries : C'est le cas par exemple de certaines souches d'E.coli, les E.coli entéropathogènes (EPEC). Ces bactéries lèsent les microvillosités par un mécanisme d'attachement-effacement conduisant à terme à une perte des villosités (on parle de microvillosités « effacées ») (Figure 23).
- Les parasites : On peut citer l'exemple des cryptosporidies qui se fixent à la membrane apicale des entérocytes (Figure 24).

Figure 20: Principales causes de diarrhée par altération de la perméabilité chez les carnivores domestiques (Freiche, 2000).

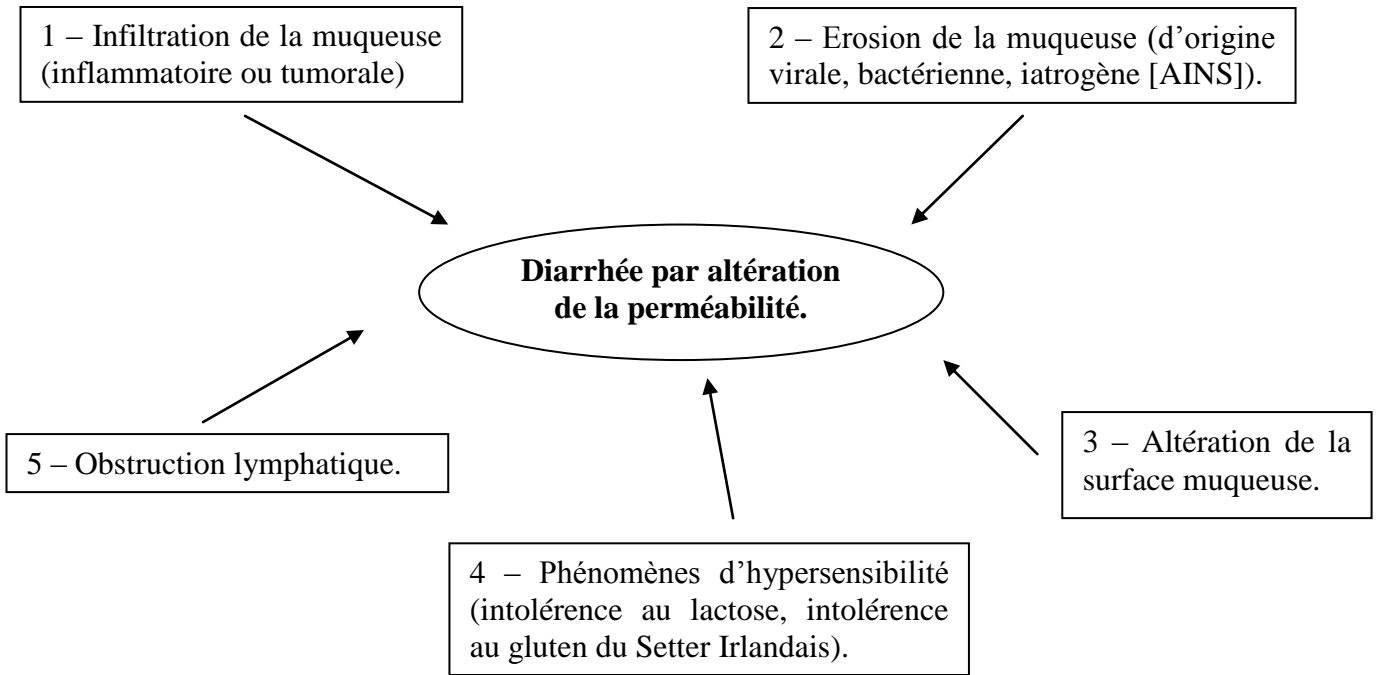


Figure 21: Exemple de perturbation des jonctions intercellulaires par *Salmonella* spp (stades précoces de l'infection) (Brugère, 2006).

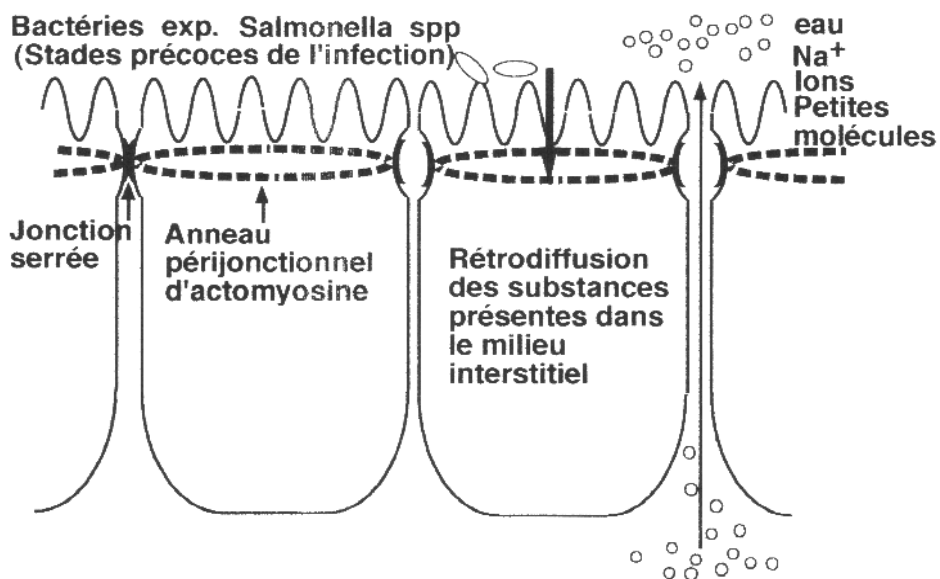


Figure 22: Modalités de l'abrasion des villosités par les parvovirus (Brugère, 2006).

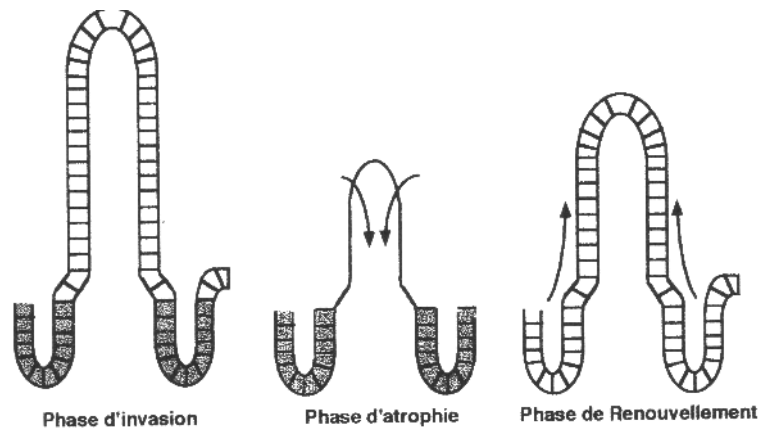
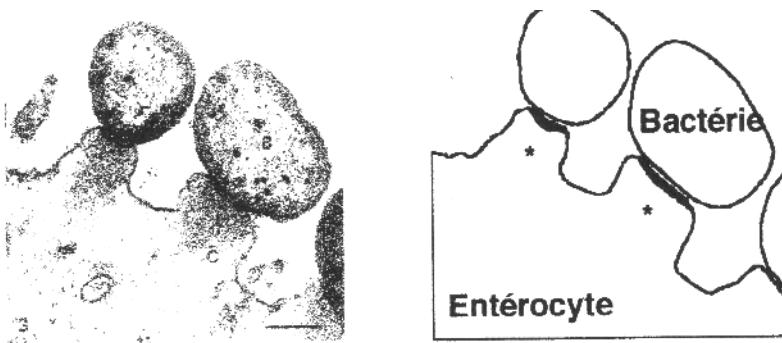


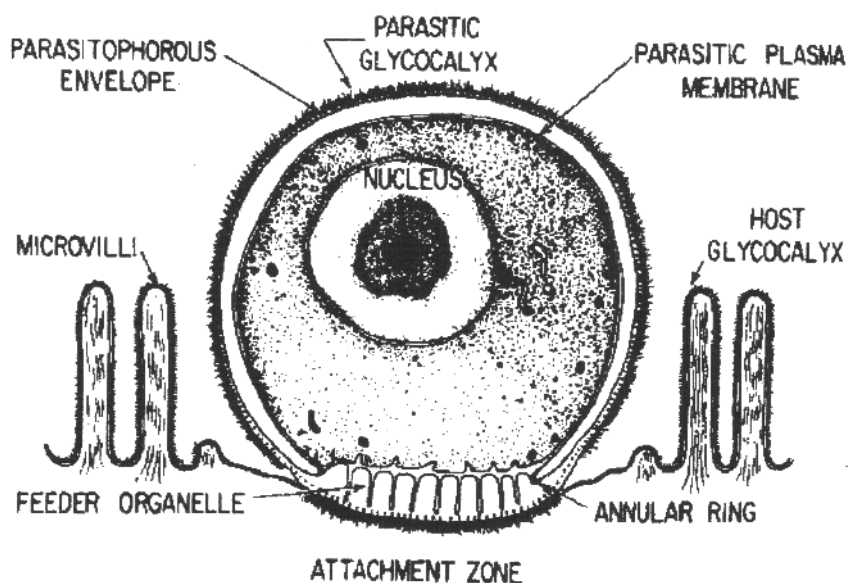
Figure 23: Phénomène d'attachement et d'effacement dû aux bactéries (Brugère, 2006).



Bactérie : E.coli entéropathogène producteur de toxine "Shiga-like"

*** Microvillosités effacées en forme de cupules avec zone de densification**

Figure 24: Fixation des cryptosporidies à la membrane apicale des entérocytes (Brugère, 2006).



1.4.2.5. Atrophie des villosités

On rappellera que les villosités sont d'autant plus efficaces qu'elles sont hautes, non seulement car ceci est un facteur d'agrandissement de la surface, mais surtout parce que la pression osmotique contre laquelle elles peuvent absorber l'eau est plus élevée.

Les processus atrophiques, très communs, sont la conséquence de mécanismes nombreux :

1.4.2.5.1. L'apport d'aliments inadaptés

Ils sont responsables localement de processus irritatifs et de lésions de la muqueuse intestinale.

1.4.2.5.2. Le microbiome excessif chronique

C'est le cas lors du syndrome de prolifération chronique de l'intestin grêle qui en plus de léser les villosités, entretient un véritable cercle vicieux par la maldigestion et la malabsorption des nutriments qu'il entraîne (figures 25 et 28).

Les proliférations bactériennes chroniques de l'intestin grêle chez les chiens sont beaucoup plus fréquentes que beaucoup de cliniciens ne le pensent (Rutgers *et al.* 1995, Willard 1994). Surtout décrite chez le berger allemand (Batt et Whitbread selon Lecoindre *et al.* 1998, Willard 1994), la prolifération bactérienne chronique de l'intestin grêle a été reconnue comme une affection grave frappant de nombreuses races de chien. Rutgers *et al.* en 1995, ont mis en évidence une prolifération bactérienne chez 41 chiens sur 80 souffrant de troubles digestifs chroniques. Ces chiens appartenaient à 23 races différentes. Caractérisés par une

augmentation du nombre de bactéries dans la lumière de l'intestin grêle proximal, ces affections peuvent être responsables de l'apparition de diarrhée sévère, d'une stéatorrhée et d'une perte de poids (Batt selon Lecoindre *et al.* 1998, Rutgers *et al.* 1995 et Willard 1994). Les troubles favorisant l'apparition d'une prolifération bactérienne incluent (Summers, Kent Whitbread selon Lecoindre *et al.* 1998, Willard 1994) :

- Les anomalies de motilité intestinale.
- Les lésions obstructives du tractus digestif.
- Une immunodéficiences locale en IgA.
- Une réduction des sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques.
- Une maladie inflammatoire chronique intestinale.

Le diagnostic définitif de ce type d'affection repose sur une analyse bactérienne quantitative aérobie et anaérobie après mise en culture d'un prélèvement de chyme duodéal réalisé au cours d'une endoscopie ($N=10^5$ bact/ml). La détermination de la concentration sérique en folates et vitamine B12 est un test d'une bonne spécificité mais d'une sensibilité médiocre (Rutgers *et al.* 1995, Willard 1994). Le diagnostic est donc difficile et c'est généralement l'amélioration clinique par un traitement antibiotique qui confirme l'hypothèse de prolifération bactérienne chronique du grêle (Rutgers *et al.* 1995, Willard 1994). Dans le traitement de cette affection, de nombreux auteurs préconisent l'utilisation de substances antibactériennes pendant des durées variables (Sherding et Simpson selon Lecoindre *et al.* 1998, Willard 1994). Dans l'étude de Rutgers *et al.* en 1995, un traitement antibactérien (métronidazole à la dose de 10 à 20 mg/kg per os deux à trois fois par jour pendant 4 semaines ou oxytétracycline à la dose de 10 à 20mg/kg per os trois fois par jour pendant 4 semaines poursuivi par de la tylosine à la dose de 10 à 210 mg/kg per os 2 à 3 fois par jour pendant 4 semaines si le traitement initial n'a pas apporté d'améliorations significatives) s'est révélé efficace chez 77% des chiens mais un traitement prolongé supérieur à 4 semaines étant nécessaire pour obtenir une rémission des symptômes et prévenir une éventuelle récurrence.

1.4.2.5.3. Les réactions d'hypersensibilité

Elles sont induites par des constituants de l'aliment, tels que certaines protéines animales (bœuf par exemple, mais aussi le poulet, l'œuf...) mais aussi végétales : l'entéropathie au gluten en est l'illustration : cette réaction d'hypersensibilité, décrite initialement chez l'Homme, a été également identifiée chez le chien (d'après Brugère, 2006) (Figure 26).

1.4.3. Accroissement de l'exsudation passive

Elle résulte d'un gradient de pression osmotique qui va attirer l'eau vers la lumière. Elle est aussi favorisée par toutes les causes qui accroissent la perméabilité des membranes.

1.4.3.1. Accroissement de la pression osmotique

Le contenu des nutriments circulant dans la lumière du grêle peut devenir hyperosmotique ; Ce mécanisme peut être la conséquence d'une diminution de la capacité d'assimilation. La capacité de réabsorption du côlon est alors saturée. De plus, l'activité des bactéries intestinales aboutit à une hydrolyse des hydrates de carbone en acides organiques volatils qui créent un effet osmotique intraluminal (figure 27).

La pression osmotique peut être augmentée par exemple, par :

- L'apport de « matériaux » inalibiles : certains aliments normalement digestibles, comme les oses, peuvent devenir inalibiles, par défaut d'activité enzymatique. Par exemple, chez certains sujets intolérants au lactose par défaut de lactase.
- Une maldigestion : c'est une digestion incomplète ou incorrecte des polymères qui entraîne l'apparition de petites molécules qui peuvent s'accumuler dans la lumière intestinale si l'absorption ne se produit pas. Il en résulte une augmentation de la pression osmotique. La maldigestion se trouve considérablement renforcée lors de lésions supplémentaires de la bordure en brosse des entérocytes.

D'une façon générale tous les produits incomplets de la digestion des substrats organiques. A cette maldigestion créatrice d'hyperosmolarité des digesta, s'ajoute le transfert dans le gros intestin de matériaux capables d'alimenter des fermentations créatrices de produits renforçant à ce niveau la sévérité de la diarrhée.

Le couple maldigestion-malabsorption est fréquemment en cause, de manière primitive ou secondaire (Figure 28).

Figure 25: Atrophie et fusion des villosités de l'intestin grêle consécutives à la maldigestion et à la prolifération bactérienne (Brugère, 2006).

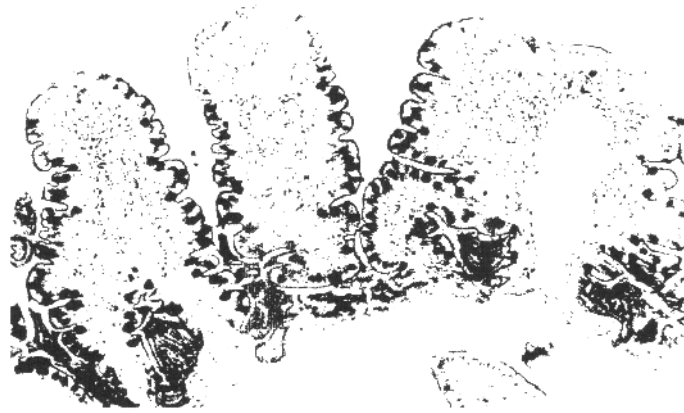


Figure 26: Entéropathie chronique produite par l'hypersensibilité au gluten (Batt, 1992, d'après Brugère, 2006).

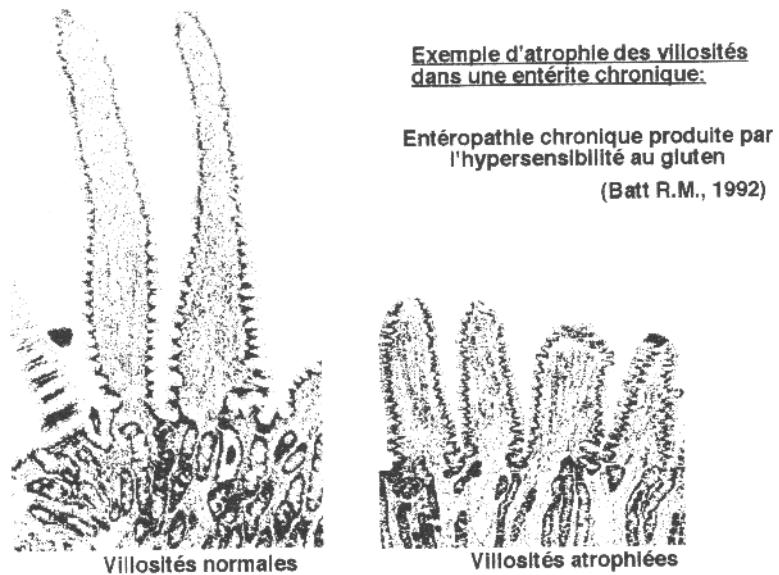


Figure 27: Etiologie de la diarrhée osmotique chez les carnivores domestiques (Freiche, 2000).

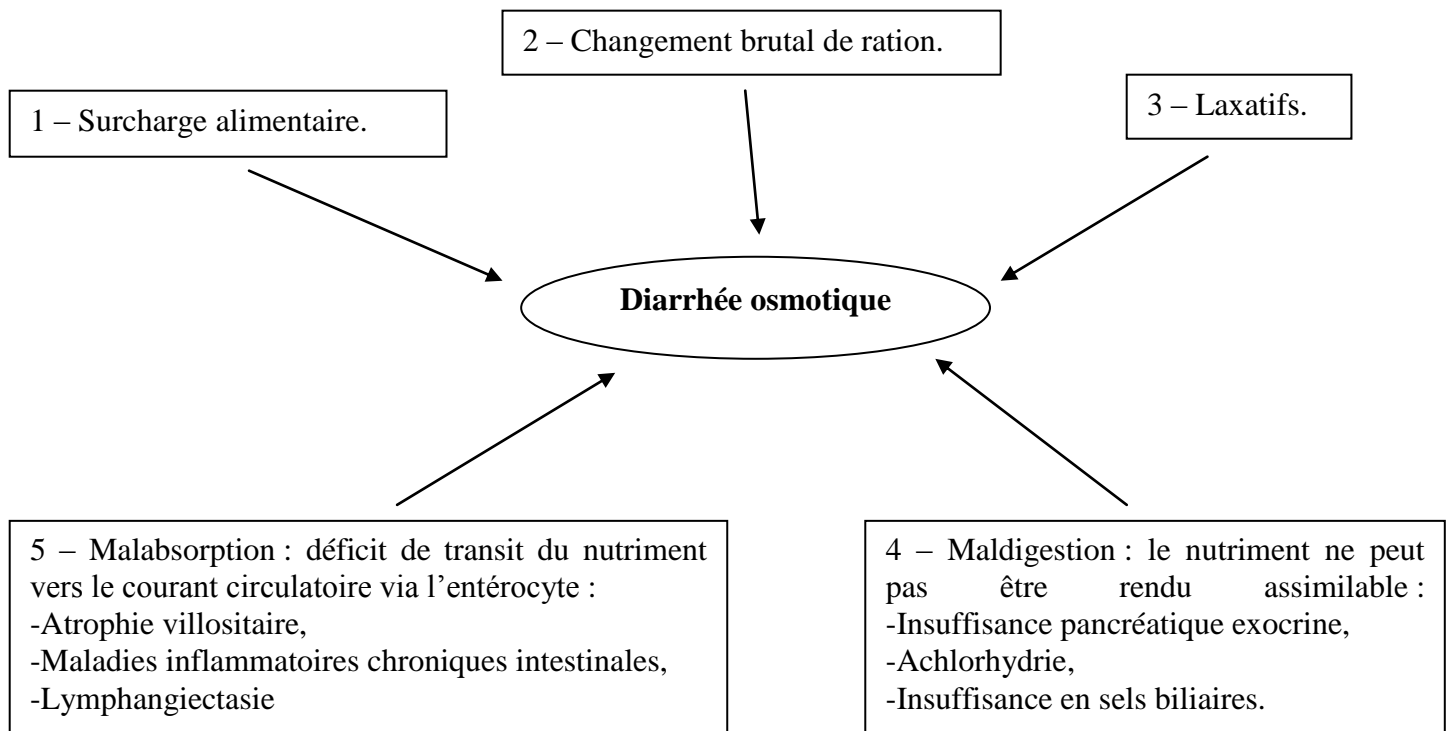
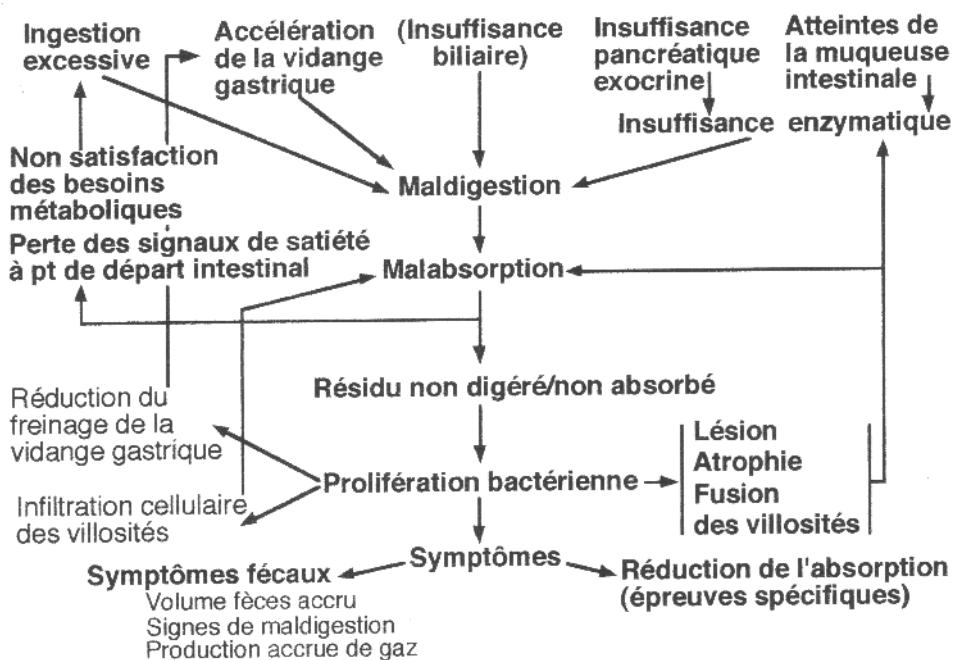


Figure 28: Conséquences du couple maldigestion-malabsorption dans la pathogénie des diarrhées (Brugère, 2006).



1.4.3.2. Accroissement de la perméabilité de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal peut devenir plus perméable si les vaisseaux sanguins sont dilatés (congestion). On observe alors un accroissement du passage d'ions, d'eau, de protéines voire même d'hématies.

Ceci peut être dû à la présence de facteurs vasodilatateurs locaux, par exemple l'histamine qui dilate les artères, freine la circulation veineuse et produit les symptômes d'une inflammation intestinale. De tels que les prostaglandines.

1.5. Principes thérapeutiques des diarrhées

La prise en charge d'un animal présentant une diarrhée dépend en premier lieu du caractère aigu ou chronique de la diarrhée. Nous présenterons ici les principes du traitement des diarrhées aiguës et chroniques puis nous détaillerons les familles pharmacologiques utilisées pour ces dernières dans les chapitres suivants.

1.5.1. Localisation anatomique de la diarrhée

La symptomatologie des affections du grêle et des affections coliques étant distincte, il est usuel de proposer une classification anatomique aux syndromes diarrhéiques (tableau 1). Elle est d'autant plus importante que l'étiologie est souvent différente, de même que le déroulement des examens complémentaires (Strombeck et Guilford 1996, Tams 1996).

1.5.2. Diarrhée aiguë

1.5.2.1. Rappels des principales étiologies des diarrhées aiguës

La diarrhée aiguë est un motif de consultation très fréquent, impliquant un large éventail de causes qu'il est parfois difficile de préciser. Les symptômes disparaissent souvent d'eux-mêmes avant qu'un diagnostic étiologique ait été admis. Cependant, il est indispensable de connaître l'ensemble de ces causes.

1.5.2.1.1. Diarrhée d'origine infectieuse

Les différentes étiologies sont rappelées dans le tableau 2.

Le tableau clinique observé peut être très variable. Il est influencé par de multiples facteurs :

- Conditions d'élevage des animaux.
- Etat général au moment de l'infection.
- Immunité locale du tractus digestif.
- Pression d'infection et virulence de l'agent pathogène.

Les germes incriminés peuvent présenter un pouvoir pathogène primitif. Cependant, il est fréquent que les perturbations de l'écosystème intestinal soient secondaires à une affection digestive préexistante. Certains virus sont à l'origine d'une diarrhée aiguë qui n'est qu'une des manifestations d'une maladie générale (par exemple, le parvovirus).

1.5.2.1.2. Diarrhée d'origine parasitaire

Les différentes étiologies sont rappelées dans le tableau 3.

Chez les jeunes animaux, dont l'immunité est encore fragile, la présence de coccidies peut être à l'origine de diarrhée avec ballonnement abdominal et diminution du tonus intestinal.

Les champignons (*Candida*, *Geotrichum*) sont présents à l'état saprophyte dans la flore digestive. Leur prolifération est rarement primitive mais surtout associée à une autre affection digestive. D'une façon isolée, ils n'entraînent qu'exceptionnellement l'apparition d'une diarrhée aiguë.

1.5.2.1.3. Diarrhée d'origine toxique

Les principaux toxiques à l'origine de diarrhée sont les organochlorés, les anticoagulants et le plomb (Freiche, 2000).

1.5.2.1.4. Occlusion ou subocclusion

Tout phénomène occlusif ou subocclusif peut entraîner l'apparition d'une diarrhée. Les principaux facteurs mis en cause sont :

- Corps étranger.
- Tumeur.
- Intussusception.
- Volvulus.

La perméabilité membranaire est modifiée et favorise la fuite de protéines plasmatiques et le passage des toxines bactériennes dans la circulation. A ces modifications délétères se greffent de graves complications métaboliques entraînant un état de choc hypovolémique.

1.5.2.1.5. Diarrhée d'origine alimentaire

Les perturbations digestives d'origine alimentaire peuvent résulter de plusieurs origines:

- Intoxication alimentaire : secondaire à une action toxique directe de l'aliment, contaminé par des agents bactériens, sur le tractus digestif (cf. supra).

- Alimentation inadaptée ou modification brutale de la ration : elle entraîne rapidement l'apparition d'une diarrhée osmotique (cf. supra).
- Allergie ou intolérance alimentaires (cf. supra).

Tableau 1: Caractéristiques des diarrhées de l'intestin grêle ou du gros intestin (Pouchelon, 2005).

Caractéristiques	Intestin grêle	Côlon
<i>Aspect des selles</i>		
Volume	Volume toujours augmenté	Volume normal à augmenté
Mucus	Rare	Fréquent
Méléna (<i>sang digéré</i>)	Possible	Absent
Sang (<i>en nature</i>)	Absent	Fréquent
Aliments non digérés	Possible	Absents
Couleur	Variable	Constante
Stéatorrhée	Possible (IPE, Malabsorption, PBCG, Lymphangiectasie)	Absente
<i>Défécation</i>		
Urgence	Non	Oui
Ténesme	Non	Oui
Fréquence	2-3 x/j	>3 x/j
Dyschésie	Non	Oui
<i>Divers</i>		
Perte de poids	Oui	Non
Vomissements	Possible	Inhabituel
Borborygmes	Oui	Non
Halitose	Oui	Non

Tableau 2: Etiologie infectieuse de la diarrhée aigue chez le chien (Freiche, 2000).

	Etiologie	Remarques	Particularités Cliniques
Virale	Parvovirus		Anorexie Abattement Sang dans les selles Fièvre
	Coronavirus		Gastroentérite d'évolution favorable
	Rotavirus		Rare
	Adénovirus de type 1 <i>Hépatite de Rubarth</i>		Troubles digestifs associés à des signes oculaires, nerveux et/ou respiratoires
	Paramyxovirus <i>Maladie de Carré</i>		
Bactérienne	Salmonella	Par absorption d'aliments contaminés (œufs, viande, produits laitiers) ou par voie orofécale	Effet pathogène primitif Risque de septicémie
	Shigella	Atteinte colique marquée	Tableau clinique proche du précédent
	Campylobacter	Selles souvent hémorragiques	
	Clostridium perfringens	Production de toxines	Vomissements
	Escherichia coli	Si souche pathogène entérotoxigène	Diarrhée aqueuse

Tableau 3: Etiologie parasitaire de la diarrhée aigue chez le chien (Freiche, 2000).

Etiologie	Remarques	Particularités cliniques ou diagnostiques
Ascaris	Pathogène chez le jeune surtout Provoque rarement une diarrhée chez l'adulte	Ballonnement Mauvais état général
Ankylostomes	Surtout dans les collectivités	Anémie possible
Strongyloïdes		
Taenias	Diarrhée aiguë peu probable	Souvent visualisé par le propriétaire
Trichures	Surtout dans les collectivités	Colite parfois hémorragique
Protozoaires	Pathogène chez le chiot et dans les collectivités	
Coccidiose		
Giardiose	Surtout dans les collectivités	Diagnostic difficile en raison de l'excrétion périodique des ookystes

1.5.2.2. Traitement symptomatique

La plupart du temps, ce sont des affections qui guérissent toutes seules, mais leur traitement reste important chez les jeunes, qui sont fréquemment atteints.

Le traitement symptomatique comporte plusieurs volets incluant la mise à la diète de l'animal, la restauration de la volémie (réhydratation orale ou parentérale) et l'administration de divers principes actifs. Le traitement symptomatique permet une restauration des structures entérocytaires et le renouvellement des villosités nécessitant 3 jours en moyenne. L'absence d'aliments évite une éventuelle contamination bactérienne secondaire ainsi qu'un phénomène d'irritation mécanique susceptible d'aggraver les pertes liquidiennes. Une diète hydrique de 24 à 72 heures est donc souhaitable. Elle doit être totale pendant plus de 24 heures si des vomissements sont associés à la diarrhée. Il faut être attentif aux risques d'hypoglycémie chez les jeunes animaux ou dans les petites races.

1.5.2.2.1. Réhydratation

Les solutés de réhydratation orale contiennent des minéraux et des acides aminés. Ils constituent une alternative à la réhydratation par voie parentérale. La correction de la déshydratation devra s'accompagner de la correction des déséquilibres acido-basique et électrolytique.

1.5.2.2.2. Médicaments antidiarrhéiques

Plusieurs classes de molécules sont préconisées. Les plus utilisées sont les modificateurs de la motricité qui permettent généralement une amélioration rapide des symptômes. Les anti-infectieux et les antibiotiques sont aussi prescrits (parfois à tort car les diarrhées bactériennes primitives sont rares). Enfin, les topiques constituent un traitement adjuvant intéressant.

1.5.2.2.2.1. Modificateurs de la motricité

- Les spasmolytiques :

- Les spasmolytiques neurotropes dont le chef de file est l'atropine inhibent la motricité longitudinale. Ils présentent des effets secondaires fréquents. Leur utilisation doit être de courte durée.
- Les spasmolytiques musculotropes sont intéressants lors du syndrome abdominal douloureux.

Cependant, l'utilisation non raisonnée des spasmolytiques peut avoir des conséquences graves : une inhibition de la motricité longitudinale favorise la prolifération bactérienne locale, ce qui est souvent à l'origine de nouvelles perturbations diarrhéiques.

○ Les spasmogènes :

- Les spasmogènes renforcent la motricité circulaire. Ce sont des dérivés morphiniques.

1.5.2.2.2. Anti-infectieux et antibiotiques

Leur usage doit être réservé au traitement du risque septicémique ou lorsqu'une contagion est possible dans une collectivité. Les critères cliniques et hématologiques imposent le choix d'une molécule à large spectre (entérobactéries et clostridies) et à faible toxicité.

1.5.2.2.3. Topiques et protecteurs de la muqueuse

Leur effet de soulagement est certain dans les affections douloureuses.

1.5.2.3. Traitement spécifique

Ils sont administrés lorsque l'étiologie de la diarrhée aiguë a été identifiée (ce qui est la plupart du temps rare). Ils appartiennent aux catégories thérapeutiques suivantes :

- Anthelmintiques.
- Anti-infectieux (coccidiose, giardiose).
- Antibiotiques : ils sont préconisés lorsque la culture bactériologique des selles a isolé l'agent pathogène.

1.5.3. Diarrhée chronique

On parle de diarrhée chronique lors de persistance d'une diarrhée depuis plus de trois semaines (Hebert, 2006).

1.5.3.1. Rappel des principales étiologies des diarrhées chroniques

Les principales causes extrasystémiques sont regroupées dans le tableau 4.

Les principales causes métaboliques sont regroupées dans le tableau 5.

Dans cette partie, nous développerons les affections les plus couramment observées.

Tableau 4: Principales causes extrasystémiques responsables de diarrhée chronique chez le chien

Etiologie	Remarques	Particularités Cliniques ou Diagnostiques
Alimentaire	Intolérance-Hypersensibilité	Diagnostic de certitude complexe
Bactérienne	Campylobacter Clostridium (perfringens, difficile)	Cf. tableau 2
Parasitaire	Trichures Giardia	Cf. tableau 3
Inflammatoire	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Cause majeure de diarrhée chronique
	Syndrome de prolifération bactérienne	
	Lymphangiectasie	Panhypoprotéïnémie Souvent secondaire à une grave MICI ou à une atteinte néoplasique
	Colite hystiocytaire	Apparition précoce (souvent avant 2 ans) Mauvais pronostic
Néoplasique	Tumeur maligne localisée ou diffuse	Diagnostic parfois tardif Amaigrissement marqué
Idiopathique	Syndrome du côlon irritable Douleurs abdominales fréquentes	Pas de lésions organiques Diagnostic d'exclusion

Tableau 5: Principales causes systémiques responsables de diarrhée chronique chez le chien

Affection systémique	Particularités Cliniques et Diagnostiques
Insuffisance rénale chronique	Vomissements souvent associés Insuffisance en sels biliaires
Insuffisance hépatique	Autres symptômes souvent associés (ascite, ictère, mauvais état général) Pronostic mauvais
Insuffisance cardiaque	Les troubles digestifs s'expriment généralement en phase terminale
Maladie d'Addison	Vomissements associés
Insuffisance pancréatique exocrine	Races prédisposées si forme juvénile (berger allemand, setter, colley...) Toutes races si secondaire à un épisode inflammatoire

1.5.3.1.1. *L'insuffisance pancréatique exocrine*

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est généralement consécutive à une atrophie progressive idiopathique du pancréas exocrine. La raison de l'atrophie est inconnue. Plusieurs hypothèses sont avancées : déficit nutritionnel, conséquence d'une anomalie de la muqueuse intestinale sous jacente, phénomène toxique ou ischémique, infection virale, maladie immune, absence de stimulation trophique et/ou sécrétoire (Williams, 1996). L'IPE est une cause reconnue de diarrhée chronique chez le chien. Elle atteint les jeunes adultes (moins de 5 ans), particulièrement les bergers allemands (38 à 67% des cas) (Williams et Minnich 1990). Son incidence reste faible. Elle est notamment moins fréquente que les maladies inflammatoires chroniques intestinales, y compris chez le berger allemand. Les enzymes pancréatiques sont indispensables à la digestion et à l'absorption des protéines, des glucides et des lipides. Faute d'être correctement et complètement digérés, les facteurs nutritifs présents dans les aliments ne peuvent être absorbés. La conséquence première de l'IPE est donc un défaut d'assimilation à l'origine d'un amaigrissement. L'appétit est augmenté de manière compensatoire. La persistance de particules alimentaires non digérées et non absorbées est à l'origine d'une diarrhée osmotique (figure 29). Les sécrétions pancréatiques jouant également un rôle important dans le contrôle de la flore intestinale, l'IPE aboutit également à une déficience de synthèse et de sécrétion de nombreux facteurs qui jouent un rôle majeur dans le contrôle de la flore bactérienne intestinale (Williams, 1987 et Gamet, 2000). Leurs absences s'accompagnent d'une prolifération bactérienne dans 70 à 100% des cas (Batt 1993, Westermarck et Myllys 1993). Les bactéries en excès déconjuguent les acides biliaires, ce qui réduit encore davantage la capacité d'absorption des graisses. Les graisses non absorbées sont métabolisées par les bactéries et produisent des acides gras hydroxylés. Ceux-ci stimulent les sécrétions intestinales au niveau de la portion terminale de l'intestin grêle et du côlon, aggravant la diarrhée. La mise en place du traitement (apport enzymatique, aliment hautement digestible à faible à faible teneur lipidique, antibiothérapie) nécessite un diagnostic de certitude car son coût est élevé et il doit être poursuivi toute la vie de l'animal.

1.5.3.1.2. *L'insuffisance hépatobiliaire*

Les acides biliaires contribuent à l'émulsion des graisses. L'insuffisance hépatobiliaire est le plus souvent secondaire à un syndrome obstructif des voies biliaires d'origine hépatique (cholécystite, cholangiohépatite) ou extra hépatique (tumeur pancréatique, tumeur digestive ou lymphome). Cliniquement, il en résulte une décoloration des selles avec l'apparition d'autres symptômes (ascite, ictère, vomissements...) (figure 30).

Figure 29: Mécanisme d'apparition de la diarrhée lors d'insuffisance pancréatique exocrine (Brugère, 2006).

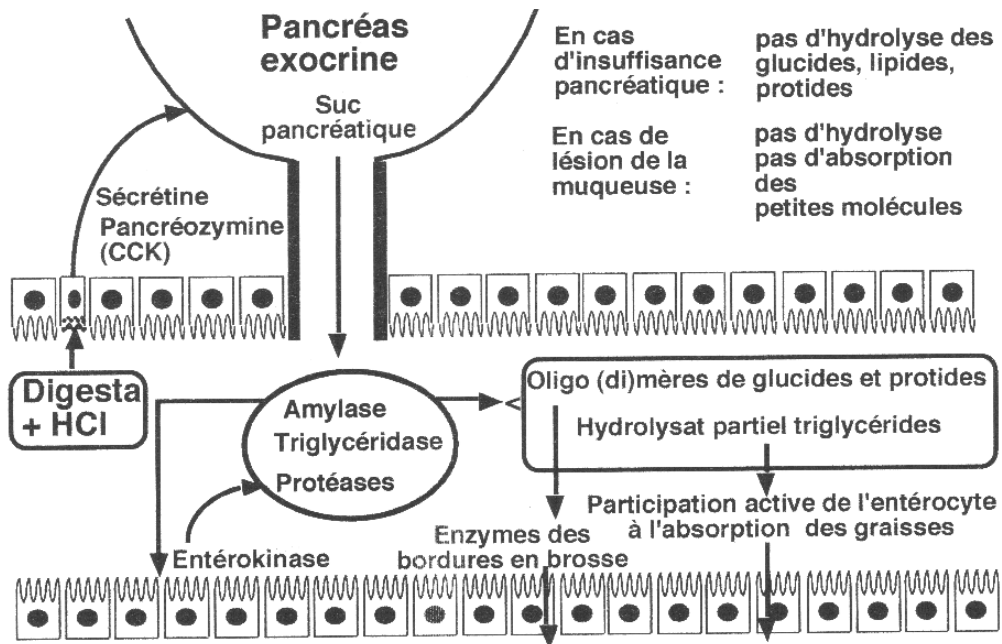
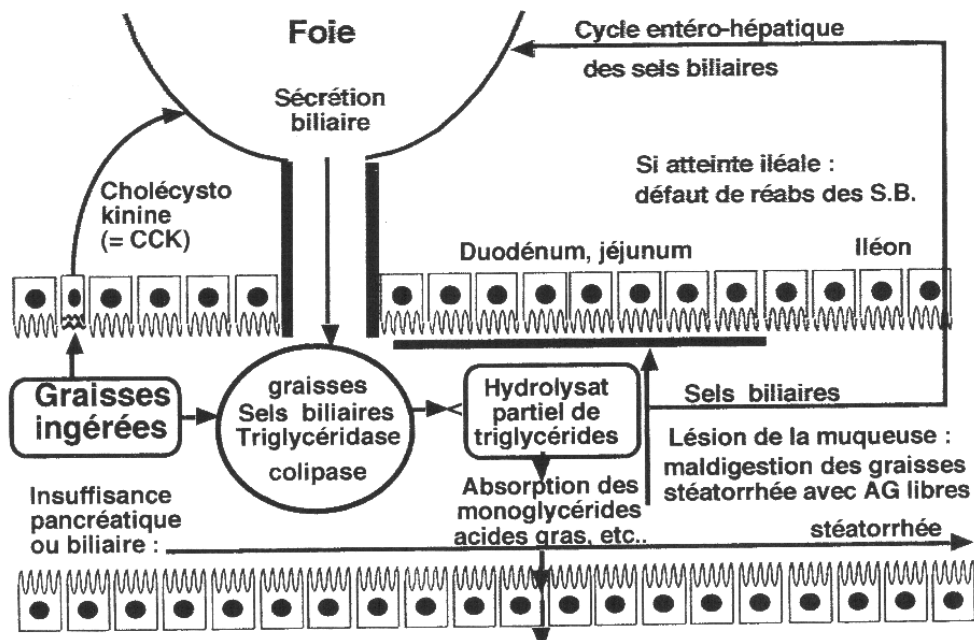


Figure 30: Mécanisme d'apparition de la diarrhée lors d'insuffisance hépatobiliaire (Brugère, 2006).



1.5.3.1.3. *Le syndrome de prolifération bactérienne*

Ce syndrome a été présenté plus haut dans le paragraphe 14252 dans le cadre de la physiopathologie des diarrhées.

1.5.3.1.4. *Les Maladies inflammatoires chroniques intestinales*

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), désignent un groupe d'affections intestinales caractérisées par une infiltration diffuse de la lamina propria par des cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles, neutrophiles) associée à une lésion de la muqueuse (fusion ou atrophie des villosités, œdème, fibrose, dilatation des lymphatiques) (Hall, Tams selon Lecoindre 1998). Elles sont la première cause chez le chien de l'apparition de diarrhée chronique ou de syndrome de malassimilation (Strombeck et Guilford, 1996). Parmi les causes connues des réactions inflammatoires localisées à l'intestin figurent certains agents pathogènes (campylobacter, toxoplasmes, giardia), des réactions d'allergie ou plus fréquemment d'intolérance vis-à-vis de constituants alimentaires, des proliférations bactériennes, des anomalies de perméabilité intestinale favorisant une diffusion anormale d'antigènes à travers la muqueuse intestinale. Très souvent, ces causes ne sont pas identifiées et le terme de « Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales » désigne un groupe d'affections idiopathiques. Les MICI seront reprises dans le chapitre consacré aux anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (chapitre 6).

1.5.3.1.5. *Cas particulier de la colite histiocytaire ulcéralive*

La colite histiocytaire ulcéralive, est une maladie inflammatoire chronique du côlon qui entraîne diarrhée chronique du côlon, ténesme, hématochésie, et perte de poids importante. Cette affection touche fréquemment les jeunes Boxer (Strombeck et Guilford 1996 ; Sherding d'après Hostutler *et al.* 2004) mais elle a été aussi décrite dans d'autres races (Mastiff, Doberman, Pinscher, Bull dogue français) (Stokes, Van der Gaag et Tanaka selon Hostutler *et al.* 2004). La colite histiocytaire ulcéralive est caractérisée, comme son nom l'indique, par des ulcérations de la muqueuse colique. Son origine précise est inconnue. Les réponses aux thérapies conventionnelles (antibiotiques (chloramphénicol, métronidazole, tylosine), régime alimentaire, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (sulfasalazine, prednisone, azathioprine)) (Strombeck et Guilford 1996, Sherding d'après Hostutler *et al.* 2004) sont souvent faibles et le pronostic à long terme est assez sombre (Sherding d'après Hostutler *et al.* 2004).

1.5.3.1.6. *Tumeurs digestives*

L'incidence des tumeurs digestives est relativement faible chez les carnivores domestiques. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment rencontré. L'expression clinique des tumeurs digestives peut être peu spécifique. Des lésions très invasives restent parfois asymptomatiques jusqu'à un stade irréversible. La présence de selles moulées comportant des traces de sang en nature est un signe fréquent qui doit faire suspecter la présence d'une tumeur rectocolique.

1.5.3.1.7. *Les entéropathies exsudatives*

Ce type d'entéropathies se caractérise par une fuite de protéines non sélective par la paroi intestinale, en raison d'une augmentation de la perméabilité de la barrière digestive. Cette perméabilité est la conséquence de lésions intestinales ou d'un défaut de drainage des voies lymphatiques.

- Lymphangiectasie intestinale (cause la plus courante).
- Ulcérations intestinales.
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).
- Lésions tumorales (lymphome, adénocarcinome).
- Infection parasitaire.
- Corps étranger.
- Entérite bactérienne.
- Lupus érythémateux systémique.
- Insuffisance cardiaque droite.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin représentent la cause majeure de lymphangiectasie acquise.

Les signes cliniques les plus fréquents sont une diarrhée plutôt liquide avec stéatorrhée, qui peut être intermittente, associée à une perte de poids et plus rarement à des vomissements. La panhypoprotéïnémie inclut une hypoalbuminémie qui est à l'origine d'épanchements passifs (thoracique ou abdominal) qui peuvent être à l'origine de troubles respiratoires. L'apparition d'oedèmes est fréquente en région déclive.

1.5.3.2. **Traitement des diarrhées chroniques**

Le traitement doit être étiologique. Cependant, il ne faut pas oublier l'impact des mesures diététiques dans le traitement des affections digestives chroniques. Une inflammation intestinale, quelle qu'en soit la cause, peut avoir pour conséquence une augmentation de la perméabilité intestinale et donc de l'absorption des antigènes ingérés, notamment des protéines alimentaires. Il est possible qu'une hypersensibilité de type 2 se manifeste. A tout traitement médical, il faut ajouter une alimentation adaptée, comportant des protéines très digestibles de haute valeur biologique.

1.6. Principes généraux de prescription imposés par la législation sur la pharmacie vétérinaire

La prescription des médicaments vétérinaires est encadrée par divers textes législatifs et réglementaires. Le Code de la Santé Publique (CSP) regroupe en partie les différentes dispositions qu'un praticien doit connaître sur la prescription et l'exécution des ordonnances. La liberté de prescription est étroitement encadrée par les dispositions mentionnées à l'article **L.5143-4** du CSP, transposant en droit national la « cascade » d'AMM de la directive N° 2001/82/CE du 6 Novembre 2001. Cette possibilité de recours à la « cascade » doit être considérée comme une aide à la décision du vétérinaire lorsque les indications thérapeutiques telles que définies par l'AMM ne sont pas disponibles.

Art.L.5143-4 : *« Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions. Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :*

- 1. un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;*
- 2. si les médicaments mentionnés au 1° n'existent pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;*
- 3. si les médicaments mentionnés aux 1° et au 2° n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain ;*
- 4. à défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire.*

Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° sont administrés soit par le vétérinaire, soit sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription vétérinaire. »

La cascade ne s'applique que dans la mesure où aucun médicament vétérinaire « approprié » n'est « disponible ». La notion de disponibilité ne doit pas être interprétée comme un simple problème d'approvisionnement temporaire. Ainsi, une rupture de stock chez le vétérinaire ou chez le distributeur ne saurait être recevable pour rendre éligible l'application de la cascade : tous les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires ont l'obligation de fournir leurs clients en médicaments vétérinaires (autorisés sur le marché) dans un délai de 24 heures. Seule l'hypothèse d'un arrêt de commercialisation par l'exploitant de l'AMM peut entraîner des problèmes de disponibilité. Quant au caractère « approprié » du médicament, il doit être établi par le vétérinaire prescripteur sur la base de son jugement professionnel, sur des critères scientifiques ou sanitaires et sous sa propre responsabilité, mais en aucun cas sur des critères économiques. Dans l'hypothèse où il existe un médicament autorisé pour l'espèce cible, dans la pathologie concernée, et que le praticien souhaite utiliser un autre médicament, la notion d'absence de médicaments « approprié » doit être établie sur la base d'échecs thérapeutiques

préalables. Dans ce cas, ces échecs doivent pouvoir être documentés par le vétérinaire prescripteur, et avoir impérativement fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance pour insuffisance d'efficacité du médicament autorisé.

Dans la suite, les spécialités humaines sont mentionnées à titre d'exemples lorsque la ou les spécialités vétérinaires existent pour le principe actif étudié.

2. Pharmacologie des modificateurs de la motilité intestinale

Leur utilisation systématique lors de diarrhée banale (bactérienne ou virale) n'est pas toujours judicieuse. Certains auteurs limitent leur utilisation lors de diarrhée aiguës idiopathiques non bactériennes, en particulier les entérites d'origine alimentaire (Freiche, 2000). Il convient lors de leur administration, surtout prolongée, de tenir compte des risques suivants (Dargent, 1998) :

- Prolifération bactérienne par arrêt trop prolongé du transit.
- Nouvelle diarrhée, paradoxalement due à la disparition du frein segmentaire qui libère l'action du péristaltisme, même si celui-ci est également diminué.
- Invagination, plus particulièrement chez les chiots, lorsque ce péristaltisme résiduel, non freiné par l'activité segmentaire, vient buter contre un obstacle anatomique.

2.1. Spasmolytiques

Ce sont des inhibiteurs du péristaltisme.

2.1.1. Neurotropes : Anti-cholinergiques anti-muscariniques.

Ils diminuent globalement toutes les activités digestives, tant les sécrétions que la motricité des fibres musculaires (longitudinales et circulaires) par blocage des effets de l'acétylcholine dans les synapses parasympathiques (tableau 6).

▪ Mécanisme d'action de la classe pharmacologique

Antagonisme sélectif des récepteurs cholinergiques muscariniques du tube digestif (ce sont des parasympatholytiques):

- Réduction des contractions segmentaires et des mouvements péristaltiques.
- Diminution des sécrétions digestives.

Cependant, l'hypomotilité créée peut aggraver la diarrhée par l'iléus secondaire : l'effet le plus bénéfique réside donc dans l'action anti-sécrétoire (Boothe, 2001).

▪ Indications de la classe pharmacologique

- Traitement symptomatique des diarrhées notamment avec spasmes, douleurs abdominales, borborygmes.

Ils sont particulièrement indiqués lors de diarrhées sévères menaçant la vie de l'animal en raison de la déshydratation provoquée par les pertes liquidiennes massives. En revanche, leurs effets secondaires doivent inciter à ne pas les utiliser lors de diarrhée bénigne. Dans tous les cas, leur administration sera limitée dans le temps (Dargent, 1998).

2.1.1.1. Atropine

L'atropine est le chef de file des substances parasympholytiques mais elle est rarement utilisée seule dans le traitement de la diarrhée du chien. Les alcaloïdes naturels sont généralement abandonnés au profit des dérivés de synthèse.

▪ Posologie et voie d'administrations

- Administration Per os, posologie non définie en gastroentérologie.

Les paragraphes suivants décrits par Plumb en 2002, concernent les caractéristiques de l'atropine dans l'ensemble de ses indications, notamment en anesthésie, et ne sont pas spécifiques de l'utilisation de l'atropine en gastroentérologie.

▪ Contre-indications (Plumb, 2002)

- Glaucome.
- Hypersensibilité à l'atropine.
- Insuffisance cardiaque.
- Obstructions gastro-intestinales.
- Colite ulcérate.
- Obstruction urinaire.

▪ Précautions d'emploi (Plumb, 2002)

- Infections gastro-intestinales.
- Insuffisance rénale et hépatique.
- Hypertension.
- Hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire).
- Tachyarythmies.

▪ Effets indésirables (Plumb, 2002)

- Sècheresse lacrymale et buccale.
- Epaissement des sécrétions bronchiques.
- Constipation, dysphagie, vomissements, iléus.
- Tachycardie.
- Mydriase, photophobie.

▪ Interactions médicamenteuses (Plumb, 2002)

- Autres substances à effet atropiniques : antidépresseurs, antihistaminiques H1, sédatifs, phénothiazines, benzodiazépines (addition des effets indésirables).
- Pro-kinétiques : cisapride, métoclopramides (antagonisme).

2.1.1.2. Bromure de prifinium

▪ Particularités par rapport à l'atropine

Ammonium quaternaire à action anticholinergique spécifique des récepteurs muscariniques du tube digestif. Très bien toléré par l'organisme, il se distribue préférentiellement au niveau du tractus digestif et est éliminé essentiellement par la voie biliaire et dans les sécrétions digestives.

▪ Indications

- Traitement symptomatique des diarrhées notamment avec spasmes, douleurs abdominales, borborygmes.

▪ Posologie et voie d'administration

- IV, IM, SC : 1mg/kg/j (Dargent,1998).
- Per os : 5mg/kg/j à administrer avant le repas (Résumé des Caractéristiques du PRIFINAL ND, DMV 2007).

▪ Contre-indications (Résumé des Caractéristiques du PRIFINAL ND, DMV 2007)

- Glaucome.
- Hypertrophie de la prostate : risque de rétention urinaire.

▪ Intérêts (Dargent, 1998)

- L'intérêt de la fonction ammonium quaternaire est de limiter le passage membranaire de cette substance et donc les effets neurologiques centraux.

2.1.1.3. Bromure de butylscopolamine (hyoscine)

▪ Particularités par rapport à l'atropine

Antispasmodique atropinique ganglioplégique exerçant une action puissante sur les fibres musculaires lisses digestives. Elle agit spécifiquement sur les organes possédant un plexus nerveux intra-mural indépendant, d'où l'absence des effets secondaires de l'atropine sur les glandes salivaires et sur la fonction cardio-vasculaire.

▪ Indications

- Traitement symptomatique des diarrhées notamment avec spasmes, douleurs abdominales, borborygmes.

▪ Posologie et voie d'administration (Freiche, 2000)

- Per os: 0.5-1mg/kg/j.

▪ Interactions médicamenteuses

- Administration concomitante d'autres substances atropiniques (addition des effets anticholinergiques).

2.1.2. Musculotropes

Ces molécules agissent directement sur les fibres musculaires lisses en induisant un effet de relâchement très marqué. Ces substances possèdent beaucoup moins d'effets secondaires que les dérivés atropinés et sont couramment utilisés, par voie injectable en particulier, au moment

de la consultation. Ils sont également indiqués lors de phénomènes douloureux accompagnant certaines colites (Dargent, 1998).

2.1.2.1. Naturels

2.1.2.1.1. Papavérine

C'est le chef de file mais elle n'est pas utilisée en pratique. Les substances de synthèse qui lui ont succédés sont les plus utilisés.

▪ Mécanisme d'action

La papavérine est un alcaloïde de l'opium (1% de l'extrait brut). Elle a une action directe sur les fibres musculaires lisses. La papavérine relâche toutes les fibres musculaires lisses, quel que soit l'organe et le type d'innervation.

C'est un antispasmodique sensu-stricto sans effet anti-sécrétoire.

La papavérine est un inhibiteur des phosphodiesterases augmentant les concentrations cellulaires en AMPc qui inhibe l'interaction entre actine et myosine dans les cellules musculaires lisses (via la protéine kinase A).

▪ Indications

- Spasmes digestifs.

▪ Posologie et voie d'administration

- Non décrite en médecine vétérinaire.

▪ Contre-indications

- Troubles de la conduction cardiaque : la papavérine diminue la conduction atrio-ventriculaire.

▪ Précautions d'emploi

- Aucune.

▪ Effets indésirables

- Tachycardie modérée.

2.1.2.2. Synthétiques

Ces substances sont présentées dans le tableau 7.

2.1.2.2.1. Phloroglucinol

▪ Mécanisme d'action

Le phloroglucinol lève le spasme des fibres musculaires lisses et calme la douleur (Résumé des caractéristiques du SPASFON ND, VIDAL 2007).

L'action inhibitrice du muscle lisse par le phloroglucinol a été étudiée par Cahen et Boucherle en 1963, in vitro et in vivo. Dans cette étude, l'antispasmodique de référence était la

papavérine et les auteurs ont montré que l'action dépressive musculaire du phloroglucinol s'effectuait essentiellement sur le muscle lisse spasmodique et peu, ou pas, sur le muscle lisse à l'état normal. Cette action était d'une relative fugacité (1 heure environ).

▪ **Indications**

- Douleurs et spasmes d'origine digestive, biliaire (mais aussi génitale et urinaire).

▪ **Posologie et voie d'administration** (Dargent, 1998)

- IV, IM, SC : 2mg/kg.
- Per Os : 2mg/kg.

▪ **Contre-indications**

- Aucune.

▪ **Précaution d'emploi**

- Eviter l'association avec les morphiniques.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Morphinique du fait de l'existence d'antagonisme.

2.1.2.2.2. *Dipropyline (Alvérine)*

▪ **Mécanisme d'action**

La dipropyline est un antispasmodique musculotrope de type papavérinique, non atropinique.

▪ **Indications**

- Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales.

▪ **Posologie et voie d'administration** (Freiche, 2000)

- Per Os : 2mg/kg.

▪ **Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'alvérine.

▪ **Précautions d'emploi**

- Aucune.

2.1.2.2.3. *Tiémonium*

▪ **Mécanisme d'action**

Le Tiémonium possède deux propriétés pharmacologiques :

- Une action anticholinergique dénuée des inconvénients de l'atropine (1/50 des effets secondaires de l'atropine à concentration moléculaire identique) (Résumé des caractéristiques de la VISCERALGINE ND, VIDAL 2007).
- Une action papavérinique contrôlant directement le spasme (digestif, respiratoire, gynécologique).

▪ **Indications**

- Spasmes d'origine digestive, biliaire (et aussi urinaire et génitale).

▪ **Posologie et voie d'administration** (Freiche, 2000)

- IV(lente), IM, PO : 1mg/kg, 2 à 3x/j.

▪ **Contre-indications**

- Glaucome.
- Rétention urinaire.

▪ **Précautions d'emploi**

- Injection en IV lente.

▪ **Effets indésirables**

- Risque d'hypotension et tachycardie pour les injections réalisées en IV.

2.1.2.2.4. *Molécules non utilisées en médecine vétérinaire*

○ *Mébévérine*

▪ **Indications chez l'homme**

- Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. (Résumé des caractéristiques du DUSPATALIN ND, VIDAL 2007).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Non définie en médecine vétérinaire.

▪ **Contre-indications chez l'homme**

- Hypersensibilité à la mébévérine.

▪ **Effets indésirables**

- Nausées, vomissements, réactions allergiques (décrites uniquement chez l'homme).

○ *Camylofine*

Elle ne possède pas d'AMM chez le chien mais uniquement chez le cheval.

▪ **Mécanisme d'action**

La camylofine est un antispasmodique musculotrope de type papavérinique. Elle a une action puissante et élective sur les fibres musculaires lisses notamment digestives, biliaires, urinaires et génitales. Elle lève immédiatement le spasme des fibres musculaires lisses et calme la douleur.

Elle est utilisée souvent en association avec la Noramidopyrine qui est un dérivé pyrazolé qui possède des propriétés analgésiques fortes, supérieures aux salicylés. Elle possède également des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires. (Résumé des caractéristiques du SPASFORTAN ND, DMV 2007).

- **Indications**

- Antispasmodique.

- **Posologie et voie d'administration**

- Non définie chez le chien.

2.1.2.3. Inhibiteurs calciques

2.1.2.3.1. Bromure de Pinavérium

Il n'est pas utilisé en pratique courante vétérinaire. Une spécialité humaine est illustrée dans le tableau 8.

- **Mécanisme d'action**

Le bromure de Pinavérium est un spasmolytique, dont les effets s'exercent sélectivement au niveau du tube digestif. C'est un antagoniste calcique qui inhibe l'entrée de calcium dans la cellule musculaire lisse intestinale. Il est dénué d'effet anticholinergique et cardio-vasculaire. (Résumé des Caractéristiques du DICETEL ND, VIDAL 2007).

- **Indications chez l'homme**

- Traitement symptomatique des douleurs, de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux et des voies biliaires.

- **Posologie et voie d'administration**

- Non décrite en médecine vétérinaire.

- **Contre-indications**

- Aucune.

- **Précautions d'emploi**

- Aucune.

2.2. Renforceurs de la motricité intestinale.

2.2.1. Spasmogènes

Les spécialités sont résumées dans le tableau 9.

- **Propriétés :**

L'opium est reconnu pour ses propriétés colifuges et anti-diarrhéiques. Tous les alcaloïdes morphiniques ont cette propriété. La morphine abolit la motricité de la couche longitudinale et accroît la motricité de la couche circulaire. Globalement, l'activité segmentaire est renforcée, alors que le péristaltisme est aboli. Cependant, les morphiniques vrais sont inutilisables du fait de leur caractère stupéfiant.

Des anti-diarrhéiques de synthèse ont été recherchés par un travail de sélection visant à accroître l'efficacité comme anti-diarrhéique et à réduire l'activité stupéfiante. Ces anti-diarrhéiques de synthèse ont été obtenus par modification chimique à partir de la structure de la mépéridine (péthédine). La recherche de l'inhibition du transit n'est ni le seul ni le principal

objectif. Les mécanismes interférant avec les mouvements d'eau à travers la muqueuse dans les deux sens : sécrétion et absorption se révèlent être les cibles prioritaires. Les modifications de l'absorption et des sécrétions sont d'ailleurs responsables des principales propriétés anti-diarrhéiques des opiacés (Boothe, 2001).

- **Indications de la classe pharmacologique** (Plumb, 2002)
 - Traitement non spécifique des diarrhées aiguës et chroniques.
- **Contre-indications de la classe pharmacologique**
 - Diarrhée primitivement ou secondairement bactérienne (le ralentissement du transit facilitant la prolifération puis la diminution des bactéries) (Jersens, 1995).
- **Interactions médicamenteuses de la classe pharmacologique**
 - Atropiniques du fait de l'antagonisme avec les morphiniques.
- **Effets indésirables de la classe pharmacologique**
 - Dépression du système nerveux central.

2.2.1.1. Diphénoxylate

- **Mécanisme d'action**

Il conserve des propriétés stupéfiantes mais est associé systématiquement à l'atropine (association d'un ralentisseur du transit et d'un antispasmodique anticholinergique).

- **Indications**
 - Traitement symptomatique des diarrhées aiguës.
- **Posologie et voie d'administration**
 - Colite aiguë et syndrome du côlon irritable : Per os 0.1mg/kg trois fois par jour (De Novo selon Plumb 2002).
 - Antidiarrhéique : Per os 0.05mg/kg trois fois par jour ; ne pas donner plus de 5 jours et ne pas utiliser chez les chiens dont la diarrhée est susceptible d'être causée par une entérite infectieuse (Hall et Simpson, 2000).
 - Antidiarrhéique : Per os 0.1-0.2mg/kg toutes les 8 heures (Jersens, 1995).
- **Contre-indications** (Plumb, 2002)
 - Ne pas utiliser chez le colley et races apparentées (risque d'effets centraux aux doses thérapeutiques).
 - Chiens pesant moins de 10 kg.
 - Hypersensibilité connue au diphénoxylate.
- **Précautions d'emploi** (Plumb, 2002)
 - Hypothyroïdie.
 - Insuffisance rénale.
 - Hypoadrénocorticisme.
 - Hypertension intracrânienne.
 - Maladies respiratoires.
 - Surveillance particulière chez l'insuffisant hépatique.

- **Effets indésirables :** (Plumb, 2002)
 - Constipation, distension abdominale.
 - Sédation.
 - Iléus paralytique.
 - Mégacôlon.
 - Pancréatite.

- **Interactions médicamenteuses :** (Plumb, 2002)
 - Dépresseurs du système nerveux central : phénothiazines, barbituriques, antihistaminiques, agents anesthésiques : risque de dépression respiratoire et de stimulation du système nerveux central.
 - Inhibiteurs des MonoAmineOxydases.

- **Efficacité comparée**
 - Le loperamide a une durée d'action plus longue et des effets antisécrétoires plus marqués que le diphénoxylate (Boothe, 2001).

2.2.1.2. Loperamide

- **Mécanisme d'action :**
 - Activité anti-sécrétoire par augmentation du flux hydro électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.
 - Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.

- **Indications**
 - Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.

- **Posologie et voie d'administration**
 - Colite aiguë et syndrome du côlon irritable : Per os 0.08mg/kg trois fois par jour (De Novo selon Plumb, 2002).
 - Syndrome de maldigestion/malabsorption : Per Os 0.08mg/kg quatre fois par jour (Chiapella selon Plumb, 2002).
 - Antidiarrhéique : Per os 0.1mg/kg trois fois par jour ; ne pas donner plus de 5 jours et ne pas utiliser chez les chiens dont la diarrhée est susceptible d'être causée par une entérite infectieuse (Hall et Simpson 2000).
 - Antidiarrhéique : Per os, 0.1-0.2mg/kg toutes les 8 heures (Jersens, 1995).
 - Antidiarrhéique : Per os, 0.08mg/kg trois à quatre fois par jour (Cote 2000).

- **Contre-indications**
 - Ne pas utiliser chez le colley et apparentés (risque d'effets centraux aux doses thérapeutiques) (Résumé des Caractéristiques du Loperal, DMV 2007).
 - Chiens âgés de moins de 3 mois (Résumé des Caractéristiques du LOPERAL ND, DMV 2007).
 - Chiens pesant moins de 2 kg (Résumé des Caractéristiques du LOPERAL ND, DMV 2007).

- Hypersensibilité connue au lopéramide (Plumb, 2002).
 - Entérite hémorragique (Résumé des Caractéristiques du LOPERAL ND, DMV 2007).
- **Précautions d'emploi** (Plumb, 2002)
- Hypothyroïdie.
 - Insuffisance rénale.
 - Hypoadrénocorticisme.
 - Hypertension intracrânienne.
 - Maladies respiratoires.
 - Surveillance particulière chez l'insuffisant hépatique.
- **Effets indésirables** (Plumb, 2002)
- Constipation, distension abdominale.
 - Sédation.
 - Iléus paralytique.
 - Mégacôlon.
 - Pancréatite.
- **Interactions médicamenteuses** (Plumb, 2002)
- Dépresseurs du système nerveux central : phénothiazines, barbituriques, antihistaminiques, agents anesthésiques : risque de dépression respiratoire et de stimulation du système nerveux central.
 - Inhibiteurs des MonoAmineOxydases.
- **Surdosage** (Résumé des Caractéristiques du LOPERAL ND, DMV 2007)
- Signes nerveux : prostration, ataxie, mydriase....
 - Signes digestifs : vomissements, constipation, diarrhée...
- **Intérêts** (Schiller et al. 1984)
- Contrairement au diphénoxylate, le lopéramide ne franchit pas la barrière hémato-méningée (donc a des effets centraux moindres) ce qui tend à favoriser l'utilisation de cette molécule.
- **Efficacité comparée**
- Le lopéramide a une durée d'action plus longue et des effets antisécrétoires plus marqués que le diphénoxylate (Boothe, 2001).

Tableau 6: Spasmodytiques neurotropes

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la Classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De la Classe	En association					
Atropine	sulfaguanidine, framycétine	CANIDIARIX	TVM	Cp.à 0,01mg		1cp/10kg, 2x/j, pendant 5 jours
	sulfaguanidine, néomycine	ENTEROTAB	VIRBAC	Cp.à 0,04mg		1 cp/5kg, 2x/j, pendant 3 à 5 jours
	diphénoxylate	DIARSED ***	SANOFLI-AVENTIS	Cp.à 0,025mg		
Bromure de prifinium	seul	PRIFINAL chien nain	VETOQUINOL	Cp.à 7mg	5mg/kg/j	1 cp/1,5kg/j avant le repas
		PRIFINAL chien		Cp.à 70mg		1 cp/15kg/j avant le repas
		PRIFINIAL Solution		Solution injectable (IV, IM, SC) 0,750g /100ml	1mg/kg/j	1ml/8-10kg ; 2eme inj 6-12h après si nécessaire
Bromure de scopalamine	seul	ESTOCELAN	BOEHRINGER INGELHEIM	Solution injectable (IM lente, IV lente, SC) 0,4g/100ml		1 à 2,5 ml
		SCOPALGINE	TVM	Cp.à 2mg	0,5-1mg/kg/j	<10kg: 1cp/j 11-20kg: 2cp/j 21-30kg: 3cp/j >30kg: 4cp/j pendant 4 à 8 jours

*** : spécialités humaines

Tableau 7: Spasmodytiques musculotroques de synthèse

De la Classe	Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
	En association						
Phloroglucinol			SPASMOGLUCINOL	VETOQUINOL	Cp.à 31mg Solution injectable (IV, IM, SC) à 0,7775g/100ml	2mg/kg	1 cp/10kg,2x/j
			SPASFON***	CEPHALON France	Solution injectable (IV, IM) à 31, 12mg/4ml		3ml/10kg
			SPASFON-LYOC*** SPASS/REX***	WINTHROP	Cp.à 62,25mg Gélules à 62,25mg		1ml/15kg
			GASTRODOG		Cp.à 30mg		1cp/30kg 1gélule/30kg
Alvérine	seul		INTESTIDOG Chiens	VETOQUINOL	Cp.à 30mg	2mg/kg	1 cp/5kg/j, pendant 6 à 8 jours
		sulfaguainidine, hydroxyde d'aluminium	INTESTIDOG chiens nains		Cp.à 6mg		1Cp/5kg
		hydroxyde d'aluminium	GASTRO-INTESTINAL	CLEMENT THEKAN	Cp.à 30mg		1Cp/kg
		siméticone	METEOSPASMYL ***	MAYOLY SPINDLER	Capsules à 60mg		1 cp/5kg/j en 2 PQ, pendant 3 jours 1cp/10kg
Tiémonium		SPASMODOL	NOVARTIS	Cp.à 20mg	1mg/kg, 2à3x/j	petit chien: 1cp, 2à3x/j chien moyen: 2cp, 2à3x/j grand chien : 4cp, 2à3x/j	
		VISCERALGINE 50mg***	ORGANON SA	Cp.à 50mg			1cp/20kg, 2à3x/j
Camyllofiline		SPASFORTAN	TVM	Sol. injectable	non définie	pas d'Amm chez le chien, seulement chez le cheval	
Mebeverine		DUSPATALIN***	SOLVAY PHARMA	Gélule à 100mg Gélule à 200mg	non définie		

*** : spécialités humaines

Tableau 8: Spasmolytiques musculotropes inhibiteurs calciques

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Bromure de pinavérium	DICETEL 100mg***	SOLVAY PHARMA	Cp.à 100mg	non définie	

*** : spécialités humaines

Tableau 9: Les Spasmogènes

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De La Classe	En association					
Lopéramide	seul	LOPERAL	TVM	Cp. à 0,93mg	0,08-0,2mg/kg/2à3x/j	1 cp/10kg, 2x/j, pendant 3 jours
		ARESTAL 1mg***	JANSSEN-CILAG	Cp. à 1mg		1cp/5-10kg, 2à3x/j pendant 3 jours
		IMIDIUM 2mg***		PIERRE FABRE	Gélule à 2mg	1gél./10-20kg, 2à3x/j pendant 3 jours
		DYSPAGON 2mg***	SANOFI-AVENTIS OTC			
		ERCESTOP 2mg***	UPSA CONSEIL			
		NABUTIL 2mg***	CEPHALON France	Lyophilisat à 2mg	1cp/10-20kg, 2à3x/j pendant 3 jours	
Diphénoxylate	atropine	DIARSED***	SANOFI AVENTIS France	Cp. à 2,5mg	0,05-0,2mg/kg, 3x/j	1cp/12kg, 3x/j

*** : spécialités humaines

3. Pharmacologie des agents topiques et pansements intestinaux

3.1. Pansements intestinaux

3.1.1. Kaolin, Pectine, Smectite

Les spécialités sont illustrées dans le tableau 10.

▪ **Mécanisme d'action** (Résumé des caractéristiques du KAOPECTATE ND et du SECTIVET ND, DMV 2007)

- Le Kaolin adsorbe les toxines bactériennes et les acides organiques résultant d'une maldigestion. Il prévient ainsi le flux d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale.
- La Pectine protège la muqueuse intestinale et ralentit le transit digestif.
- La Smectite possède une structure lamellaire en trois couches (une couche d'aluminium entourant deux couches de silicium) qui lui confère les propriétés suivantes :
 - Un important pouvoir couvrant par glissement des lamelles à la surface de la muqueuse où elles forment une protection homogène et continue du fait d'un étalement régulier.
 - Un pouvoir d'inclusion dans le mucus par liaison avec les glycoprotéines du mucus, renforçant ainsi la résistance du mucus ce qui permet d'isoler la muqueuse intestinale de l'agression des germes, de leurs toxines et de substances irritantes.
 - Un pouvoir d'adsorption élevée des bactéries, de leurs toxines et des virus qui en fait un complément de choix dans le traitement des gastro-entérites infectieuses.
 - Un pouvoir d'absorption des liquides contribuant à la normalisation de la consistance des fèces. Elle renforce donc les défenses de la muqueuse intestinale en renforçant les défenses de celle-ci et en la protégeant des phénomènes de nécrose et d'ulcération.

▪ **Indications**

- Diarrhées aiguës et chroniques d'origine virale, bactérienne, parasitaire, alimentaire ; médicaments utilisables en première intention.

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Kaolin et pectine : Per os, 1-2ml/kg, 4x/j (Johnson selon Plumb, 2002).
- Smectite : 500mg/kg/j, per os (Résumé des Caractéristiques du SMECTIVET ND, DMV 2007).

▪ **Contre-indications**

- Aucune.

▪ **Précautions d'emploi**

- Séparer de 2 heures au moins l'administration d'autres médicaments.

▪ **Effets indésirables**

- Constipation.

▪ **Efficacité comparée**

L'intérêt de l'association kaolin-smectite n'a jamais été montrée expérimentalement : le volume des selles, les pertes en électrolytes et liquidiennes, la durée des symptômes restent inchangées (Wilke, 1987).

Il en est de même de l'association kaolin-pectine (Boothe, 1999).

3.1.2. Charbon activé

Les spécialités sont illustrées dans le tableau 11.

▪ **Propriétés**

Propriétés captatrices et adsorbantes du charbon activé sur les bactéries, leurs toxines, les gaz produits dans les états diarrhéiques ainsi que sur certains médicaments.

▪ **Indications**

- Régularisation du transit intestinal.
- Absorption de substances indésirables (traitement des intoxications dans l'heure suivant l'ingestion).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- 1-4 mg/kg, per os (Résumé des Caractéristiques du CARBOVITAL ND, DMV 2007).

▪ **Précautions d'emploi**

- La présence d'aliments dans l'estomac diminue l'efficacité du charbon activé (Boothe, 2001).
- Séparer de 2 heures au moins l'administration d'autres médicaments (diminution potentielle de l'absorption de ces médicaments).

▪ **Effets indésirables**

- Coloration noire des selles.
- Constipation.

Tableau 10: Agents topiques et pansements intestinaux: Kaolin, Pectine, Smectite

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De la Classe	En association					
Pectine, Kaolin	seuls	KAOPECTATE	PFIZER	Suspension orale	1-2ml/kg, 4x/j	5-30ml, 2x/j, pendant 3 à 5 jours
	hydroxyde d'aluminium, phthalylsulfathiazole	OPODIARRHEE	CLEMENT-THEKAN	Cp.		1cp/3kg/j, pendant 5 jours
Smectite	seule	SMECTIVET	BOEHRINGER INGELHEIM	poudre orale	500mg/kg/j	1 càc rase/10kg, 2x/j, pendant 4 jours 1sachet/12kg, 2x/j, pendant 4 jours
		SMECTA***	BEAUFLOUR IPSEN PHARMA			

*** : spécialités humaines

Tableau 11: Topiques et Pansements intestinaux Charbon activé

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De la Classe	En association					
Charbon activé	seul	CARBOVITAL CHARBON BELLOC***	MOUREAU OMEGA PHARMA	solution orale capsule à 125mg	1-4mg/kg	5ml/10kg, 2x/j 1 capsule/30kg
	argile verte, nutrilités	LEVACARB	FED	poudre orale seringue orale		chiots: 5g/j chiens adultes: 5 à 15g/j chiens adultes: 1/3 à 1/2 seringue par jour

*** : spécialités humaines

4. Pharmacologie des enzymes et flore digestive

Les spécialités sont rassemblées dans le tableau 12.

4.1. Probiotiques

Les "probiotiques" sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte en améliorant l'équilibre de la flore microbienne digestive (Fuller selon Sauter *et al.* 2006). Les probiotiques sont des bactéries ou levures ajoutées comme compléments qui aident à la digestion des fibres, stimulent le système immunitaire et préviennent ou traitent la diarrhée. Parmi les microorganismes utilisés, on retrouve souvent des bactéries lactiques, hôtes naturels du tube digestif. Les probiotiques les plus étudiés appartiennent à deux familles qui appartiennent à la flore bactérienne normale digestive :

- "Bifidobacterium spp." plus particulièrement les espèces "Bifidobacterium bifidum" (bifidus), "Bifidobacterium lactis", "Bifidobacterium longum", "Bifidobacterium breve", ...
- "Lactobacillus spp." plus particulièrement "Lactobacillus acidophilus", "Lactobacillus casei",...

La levure "Saccharomyces boulardii" a également été largement étudiée en tant que probiotique.

▪ Intérêts

L'expansion des résistances aux antibiotiques, amène à réduire l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. Certains probiotiques, comme les bactéries productrices d'acide lactique, ont montré une réelle efficacité dans la prévention et le traitement des diarrhées chez des hommes et sur des modèles expérimentaux de souris. Des études menées *in vitro*, confirment la capacité des probiotiques à moduler la production de cytokines dans l'intestin (Fujiwara, Hart selon Sauter *et al.* 2006). D'autres études menées *in vivo* démontrent l'activité immuno-modulatrice des probiotiques (Sauter et Blum selon Sauter *et al.* 2006).

En 2006, Sauter *et al.* se sont intéressés à l'effet des probiotiques sur la production de cytokines par la muqueuse intestinale après biopsie sous endoscopie. Pour cela, ils ont mené une étude sur deux lots de chiens présentant une diarrhée d'origine alimentaire. Ces deux lots ont reçu une alimentation spéciale. Un premier lot de 10 chiens a reçu un placebo, tandis que le deuxième lot (11 chiens) a reçu un complément en probiotiques. Tous les chiens présentaient une amélioration clinique comparable et les chiens recevant des probiotiques ne présentent pas de baisse significative du nombre de cytokines. Les chercheurs ont souligné alors la difficulté d'interprétation de ces résultats en mettant en avant la faible sensibilité de l'examen endoscopique lors des biopsies et les conséquences importantes du changement d'alimentation sur l'amélioration des signes cliniques qui pourrait alors masquer le rôle bénéfique des probiotiques.

Westermarck et Skrzypczak en 2005, ont également évalué si un probiotique (*Lactobacillus rhamnosus* GG) pouvait être utilisé à la place de la tylosine dans le traitement ou la prévention de diarrhée chez des chiens atteints de diarrhée chronique répondant à la tylosine seule. Ils ont utilisé le probiotique à la dose d'une gélule deux fois par jour per os (sans précision sur la durée de traitement), chaque gélule contenant 5.10^9 colonies, lorsqu'un chien présentait une récurrence clinique. Cette étude a montré l'inefficacité de l'utilisation de ce probiotique qui n'a pas permis une rémission de la diarrhée.

4.1.1. Les ferments lactiques

- **Propriétés** (Résumé des caractéristiques de l'INTESYL ND, DMV 2007)
 - Activité bactériostatique directe.
 - Stimulation de la croissance de la flore de défense naturelle de l'intestin grêle.
 - Stimulation des défenses immunitaires locales non spécifiques.
 - Inhibition l'adhésion et l'invasion des entérocytes par certaines bactéries pathogènes.

- **Indications** (Résumé des caractéristiques du BACTEOL GEL ND, DMV 2007)
 - Soutien de la fonction digestive lors de diarrhée aiguë.
 - Restauration du milieu intestinal en complément d'une antibiothérapie.

- **Contre-indications**
 - Aucune.

4.1.2. Les levures

- **Propriétés** (Résumé des caractéristiques de l'ULTRA LEVURE ND, VIDAL 2007).
 - Après administration orale, les levures transitent dans le tube digestif sans le coloniser et posséderait des propriétés anti-diarrhéiques.

- **Indications** (Résumé des caractéristiques de l'ULTRA LEVURE ND, VIDAL 2007).
 - Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée.

- **Contre- indications** (Résumé des caractéristiques de l'ULTRA LEVURE ND, VIDAL 2007).
 - Patients porteurs de cathéter veineux central.

- **Précaution d'emploi** (Résumé des caractéristiques de l'ULTRA LEVURE ND, VIDAL 2007).
 - Ne pas mélanger avec un aliment chaud ou glacé.

- **Interactions médicamenteuses** (Résumé des caractéristiques de l'ULTRA LEVURE ND, VIDAL 2007).
 - Ne pas associer à un antifongique oral ou systémique.

4.2. Complémentation en enzymes pancréatiques

▪ Propriétés

Lors d'accélération du transit intestinal, les nutriments sont parfois éliminés avant d'avoir été attaqués par les sucs digestifs. L'apport d'enzymes supplémentaires améliore l'assimilation. En plus, en facilitant la digestibilité des nutriments, elles évitent l'accumulation de molécules dont l'effet osmotique aggrave le syndrome diarrhéique.

Cependant il faut souligner que l'indication principale de la complémentation en enzymes est l'insuffisance pancréatique exocrine qui est à l'origine de diarrhée sévère (figure 27).

▪ Classification

On distingue trois types d'enzymes (Boillin, 1999) :

- Les enzymes de « première génération » sont des extraits pancréatiques de porc ou de bœuf contenant essentiellement de l'amylase, de la lipase et de la trypsine. Préparées en gélule, elles n'apportent aucune protection contre l'acidité gastrique, ce qui peut entraîner leur dénaturation dans l'estomac.
- Les enzymes de « seconde génération », qui sont des extraits enzymatiques protégés dont l'efficacité n'est pas systématique du fait du défaut de sécrétion de bicarbonates nécessaire à l'élimination de la couche protectrice lors d'insuffisance pancréatique exocrine. Elles ne sont pas disponibles sous forme de spécialités vétérinaires.
- Les enzymes de « troisième génération », obtenues par fermentation de micro-organismes fongiques sont stables et actives dans les plages de pH très larges. Elles résistent à la digestion gastrique et sont actives dès l'ingestion et tout au long du tractus digestif. Leur activité sur les lipides, glucides, protides, permet d'aboutir au stade nutriment (acides gras, oses simples, acides aminés), soutenant ainsi l'activité des enzymes pancréatiques et des enzymes des bordures en brosse des entérocytes.

▪ Indications

- Améliore la digestibilité de la ration lors de diarrhée.
- Insuffisance pancréatique exocrine.

▪ Posologie et voie d'administration

Pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine, la posologie recommandée est donnée par rapport à une spécialité américaine (VIOKASE ND) dont la composition comprend pour chaque mg : 100USP de protéase, 100USP d'amylase et 24 USP de lipase.

- 1 à 1.5 cuillère à café à mélanger avec le repas. Après avoir bien mélangé, attendre 15-20minutes avant de donner à manger. Cette posologie peut être ajustée si nécessaire. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque de petits repas fréquents sont distribués dans la journée (en moyenne trois repas par jour) (d'après Plumb, 2002).
- 0.5 à 2 cuillères à café dans chaque repas (Williams, 2000).

Lorsqu'une réponse clinique satisfaisante est obtenue, la dose minimale efficace est déterminée par essais successifs. Une diminution de l'ordre de 50% est envisageable dans la majorité des cas, bien qu'il existe une forte variabilité interindividuelle (Westermarck selon Gamet 2000).

En cas d'échec avec les produits réservés à l'usage vétérinaire, ou lors de contraintes financières, l'utilisation d'une spécialité humaine est recommandée : l'EUROBIOL 25000 U

ND (Prix =36.91€ par flacon de 90gélules) s'utilise à la posologie initiale d'une gélule, ouverte, à chaque repas pour un chien de 30 kg (d'après Gamet, 2000).

▪ **Contre-indication**

- Aucune.

▪ **Effets indésirables** (Plumb, 2002)

- Des doses élevées peuvent entraîner des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, nausées).

▪ **Intéactions médicamenteuses** (Plumb, 2002)

- Anti-acides (hydroxyde de magnésium, carbonate de calcium).
- Cimétidine et autres antihistaminiques H2.

Tableau 12: Enzymes et Flore digestive

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Classe	En association					
Flore digestive	seule	BACTEOL GEL (ferments lactiques)	VIRBAC	Gel oral	non définie	1ml/10kg/j, pendant 5 à 10 jours
		INTESYL (ferments lactiques)	SOGIVAL	Cp.		0,5 cp/10kg, 2x/j, pendant 4 à 5 jours
		ULTRA LEVURE 50mg*** (<i>Saccharomyces boulardii</i>)	BIOCODEX	Gélule		
Enzymes de 3eme génération	ferments lactiques	CANIZYME (amylase, lipase, protéases)	JANSSEN	Poudre orale		<5kg: 0,5 cuil. à café 5-10kg: 1 cuil. à café 10-15kg: 1,5 cuil. à café 15-20kg: 2 cuil. à café >20kg: 2,5 cuil. à café en divisant la dose quotidienne par le nombre de repas
		ENTEROCYL Chien (amylase)	ORSCO			<10kg: 1 dosette, 2x/j 10-25kg: 2 dosettes, 2x/j >25kg: 3 dosettes, 2x/j
Enzymes de 1ere génération	seules	PANCREATINE (amylase, lipase, protéase)	MP LABO	Gélule		petit: 1-2 gélules/j moyen: 2 gélules/j grand: 3- 4 gélules/j
		TRYPLASE (amylase, lipase, trypsine, protéase)	INTERVET			3-5 gélules/j, pendant 7 jours

*** : spécialités humaines

5. Pharmacologie des antibiotiques

5.1. Flore bactérienne normale et pathologique dans le tube digestif

5.1.1. Rappels sur la flore bactérienne intestinale : « Notions d'écosystème digestif »

Dans le tube digestif, il existe une flore normale ou autochtone, saprophyte et résidante, qui est présente de façon constante dans le tube digestif et est capable de s'y multiplier. Par opposition, on appelle flore de passage ou flore allochtone, les espèces microbiennes traversant le tractus digestif sans pouvoir le coloniser en dehors de certaines circonstances pathologiques (Lecoindre, 2000).

5.1.1.1. Importance

La répartition des bactéries varie selon les segments du tractus digestif. Schématiquement, la population bactérienne, peu abondante dans l'estomac (10^1 à 10^2 germes) et dans l'intestin grêle proximal (10^2 à 10^3 germes), croît le long du tube digestif. La flore gastrique présente des fluctuations en fonction de l'alimentation et de la sécrétion gastrique. La flore iléale représente une sorte de flore de transition avec la flore colique. La population bactérienne iléale (10^3 à 10^7 ufc/ml de chyme intestinal) est composée pour l'essentiel d'entérobactéries mais également d'anaérobies. Enfin, le côlon est le segment le plus riche en bactéries. On admet qu'il contient 10^7 à 10^{11} bactéries par gramme de contenu intraluminal, dont 90% sont des germes anaérobies (*Bactéroides*, *Clostridia*, *Lactobacillus*) (Lecoindre, 2000).

5.1.1.2. Les espèces bactériennes

On observe préférentiellement des Gram+ dans la partie proximale de l'intestin grêle (*Streptococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*), et des Gram- plutôt dans la partie distale de l'intestin grêle (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Bacteroides*...). Dans le côlon, la flore est constituée pour 90% de bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus* principalement) (Strombeck et Guilford, 1996).

5.1.1.3. L'écosystème digestif

La flore intestinale présente une relative stabilité quantitative et qualitative, ce qui suggère l'existence d'une régulation et la notion d'écosystème intestinal. La flore intestinale fait ainsi partie intégrante de l'hôte et il existe d'étroites et multiples interactions entre les bactéries elles-mêmes et les bactéries et les autres éléments de cet écosystème (Lecoindre, 2000).

Différents facteurs permettent cet équilibre :

- Les sécrétions acides gastriques, qui régule la population de bactéries ingérées.

- La motricité intestinale, qui assure un véritable « nettoyage » de la lumière intestinale.
- La barrière muqueuse, essentiellement constituée par le mucus qui représente une sorte de piège, les empêchant d'accéder à la surface de l'épithélium et d'y adhérer.
- Les bactéries de la flore normale, qui sont capables de s'opposer à l'implantation et à la multiplication de bactéries pathogènes. Cette capacité essentielle de protéger le tube digestif et l'organisme correspond à un « effet barrière ». Cet effet de barrière désigne également les interactions entre les bactéries de la flore normale, visant à limiter la croissance anormale de certaines d'entre elles.
- Les sels biliaires ou les enzymes pancréatiques qui ont un pouvoir antibactérien.
- Le système immunitaire associé à la muqueuse digestive, qui joue un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre de l'écosystème bactérien.

5.1.2. Quand mettre en place une antibiothérapie ?

Les maladies infectieuses au sens propre du terme ne sont pas une dominante en pathologie digestive vétérinaire. L'antibiothérapie systématique constitue un facteur d'agression pour la flore digestive normale, risquant de perturber l'écosystème digestif et de favoriser la prolifération de bactéries pathogènes. D'autre part, son emploi systématique dans la thérapeutique des gastroentérites non spécifiques risque de favoriser le développement de certaines souches bactériennes résistantes. Une antibiothérapie en gastro-entérologie doit s'envisager dans des contextes cliniques et étiopathogéniques précis (Boothe 1999, Lecoindre 2000, Strombeck et Guilford 1996) :

- Affections entraînant des lésions sévères de la muqueuse intestinale (ces lésions entraînent non seulement une malabsorption, mais également une prédisposition à l'apparition d'une bactériémie et d'un syndrome septique) :
 - Entérite à parvovirus.
 - Gastroentérite hémorragique idiopathique.
- Infections intestinales à germes pathogènes (associent souvent une diarrhée profuse fréquemment hémorragique à des signes d'infections systémiques) :
 - Salmonella sp (Gram-).
 - Campylobacter jejuni (Gram-).
 - Clostridia sp (Gram+).
 - Yersinia sp (Gram-).
 - E. colis pathogènes (EPEC, ETEC, EIEC, EHEC) (Gram-).
- Colonisation bactérienne chronique du grêle.
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).
 Les antibiotiques sont fréquemment utilisés lors du traitement des MICI pour contrôler les proliférations bactériennes anormales dans le grêle proximal consécutives à la maldigestion et aux anomalies de motricité intestinale (Jergens, 1994), mais aussi pour leur activité immunorégulatrice (Lecoindre *et al.* 1998) :
 - Entérocolite lymphoplasmocytaire.
 - Entérite granulomateuse.

- Colite histiocytaire.
- Colite suppurée chronique.
- Hépatites infectieuses.
- Autres situations associées à des diarrhées :
 - Cholangites infectieuses.
 - Encéphalose hépatique.
 - Sepsis.
 - Neutropénie (<1000/uL).

5.2. Choix d'une antibiothérapie

5.2.1. Spectre d'activité

5.2.1.1. Spectre large (Pénicillines du groupe A, Céphalosporines, Tétracyclines, Sulfamides)

➤ Avantages

En raison des délais de coproculture, de la difficulté de réaliser les cultures en anaérobiose et du coût des examens, le praticien est souvent conduit à utiliser des antibiotiques à large spectre (Gram+, Gram-, aérobies et anaérobies). Les associations sont indiqués afin d'élargir le spectre et de limiter l'émergence d'antibiorésistances (Lecoindre, 2000). Les antibiotiques possédant un large spectre, réduisent la prolifération bactérienne pour rétablir l'écosystème microbien naturel du tube digestif. Ils sont souvent préconisés (Burrows *et al.* 1994, German *et al.* 2003).

➤ Inconvénients

Lors d'un traitement prolongé, le risque principal est de sélectionner des souches résistantes et de perturber fortement la microflore intestinale. Le rétablissement d'une flore normale est souvent difficile. Par exemple, *E. coli*, appartient à la flore commensale du tube digestif mais peut devenir nocive pour le tube digestif. Certaines souches d'*E. coli*, les *E. coli* entérotoxigènes (ETEC), produisent des entérotoxines qui stimulent la sécrétion intestinale et provoquent des diarrhées dites hypersécrétoires. Le risque de développer une résistance est d'autant plus marqué que l'antibiotique est à spectre large, car il touche une population beaucoup plus nombreuse et diverse.

5.2.1.2. Spectre étroit (Pénicilline G, Lincosamides, Nitro-Imidazolés, Aminosides, Quinolones)

➤ Avantages

L'antibiotique peut alors exercer un effet thérapeutique sur le germe responsable et sensible, sans affecter les autres germes.

➤ **Inconvénients**

Cependant, comme on l'a vu précédemment, il sera souvent proposé comme antibiotique de première intention, des principes actifs à spectre large du fait de la difficulté et du coût des cultures bactériennes.

5.2.2. Critères pharmacocinétiques

5.2.2.1. Les antibiotiques à formes non ionisées hydrosolubles (*Aminosides, Sulfaguanidine*)

Ils sont incapables de franchir les membranes biologiques et se concentrent dans le tube digestif après administration par voie orale. Les effets secondaires généraux sont donc limités.

5.2.2.2. Les antibiotiques liposolubles (*Pénicilline A et G, Céphalosporines, Tétracyclines, Macrolides, Nitro-imidazolés, Quinolones*)

Certaines molécules, telles que l'ampicilline ou les macrolides ne sont que partiellement résorbées par la muqueuse digestive et peuvent atteindre des concentrations actives élevées dans la lumière intestinale. D'autre part, d'autres molécules sont complètement résorbées par voie orale et sont ensuite éliminées par la bile, sous forme active ou conjuguée, pour exercer leur effet thérapeutique dans la lumière digestive. L'existence de ce cycle entérohépatique augmente la concentration du principe actif dans l'intestin. De plus, comme on la vu précédemment, ces antibiotiques possèdent pour la majorité d'entre eux un large spectre qui est particulièrement adapté lors de la mise en place d'une antibiothérapie de première intention. (Puyt, 2002).

5.2.3. Critères toxicologiques

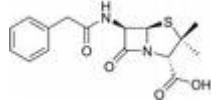
Les antibiotiques exercent des effets toxiques qui constituent une limite à leur utilisation. Ces effets toxiques peuvent se classer :

- Effets directs : ils sont produits par le principe actif agissant sur des cibles spécifiques (des récepteurs, par exemple) de l'hôte. En principe, ces effets sont dépendants de la dose.
- Effets indirects : ils sont dus à des réactions complexes, par exemple réactions d'hypersensibilité ou à des effets relayés par des microorganismes. L'effet n'est pas dépendant de la dose. Quelquefois de très petites doses sont suffisantes.

5.3. Etude par famille

5.3.1. La pénicilline G

▪ Molécules



- Pénicillines G.

▪ Mécanisme d'action

Bactéricides temps-dépendants par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (bactéries en phase de multiplication).

▪ Spectre

- Gram+, bacilles et coques.

Ces pénicillines sont très sensibles aux pénicillases notamment produites par des staphylocoques.

▪ Résorption, diffusion et distribution tissulaire

- Après administration par voie orale, la résorption digestive est pratiquement nulle, car elle est complètement détruite dans l'estomac en raison de l'acidité gastrique.
- Après administration par voie parentérale, la résorption par voie SC ou IM est :
 - en solution aqueuse (sel de sodium), rapide et complète, pics de concentrations plasmatiques atteints en 0,5 heure.
 - en suspension aqueuse (sel de procaïne ou de benzathine), plus lente et prolongée (effet semi retard ou retard), pics de concentrations plasmatiques plus faibles, atteints après plusieurs heures.

Leur distribution est limitée aux secteurs extracellulaires et particulièrement dans les tissus richement vascularisés.

▪ Biotransformation

- Les pénicillines subissent peu de biotransformations et sont éliminées en très grande partie sous forme non dégradée.

▪ Elimination

- Rénale : élimination sous forme active jusqu'à 80% de la dose administrée.
- Biliaire : élimination suivie d'un cycle entéro-hépatique.

▪ Indications

- Infections intestinales à germes pathogènes sensibles à la Pénicilline G.
- Gastro-entérite hémorragique idiopathique (Lecoindre, 2000).

▪ Posologie et voie d'administration

- Pénicilline G (potassium): IV, IM, SC: 20 000 UI/kg toutes les 4 h ou Per os : 40 000 UI/kg toutes les 6 heures à jeun (Plumb, 2002).

- Pénicilline G (sodium) : IV, IM, SC :20 000UI/kg toutes les 4h (Plumb, 2002).
- Pénicilline G (procaïne): IM, SC: 20 000 UI/kg toutes les 12-24h (Plumb, 2002).
- Septicémie : Pénicilline G (sodium ou potassium) : IV : 25 000 UI/kg toutes les 6h (Goodwin et Schaer selon Plumb, 2002).

▪ **Contre-indications**

- Allergie connue aux pénicillines.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, macrolides) : antagonisme.
- Aminosides (dihydrostreptomycine) et quinolones: synergie.

▪ **Effets indésirables**

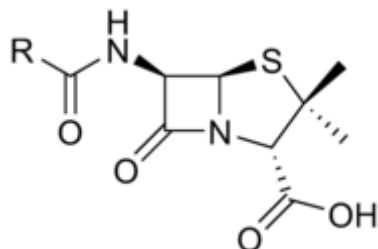
- Intolérances locales au point d'injection par voie SC ou IM.
- Allergie.

▪ **Spécialités**

Elles sont regroupées dans le tableau 13.

5.3.2. Pénicillines du groupe A

▪ **Molécules**



- Ampicilline
- Amoxicilline

▪ **Mécanisme d'action**

Bactéricides temps dépendants par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (bactéries en phase de multiplication).

▪ **Spectre**

- Gram+ sauf staphylocoques pénicillase + (staphylocoques non producteurs de pénicillase +, streptocoques, Enterococcus faecalis).
- Gram-(Escherichia coli, Salmonella) notamment sécrétrices de pénicillases.
- Bactéries à Gram+ anaérobies (Clostridium).
- Non active contre les Klebsiella, Pseudomonas et Proteus.

L'association avec l'acide clavulanique (inhibiteur des pénicillases) est efficace contre les Gram + pénicillase +.

▪ Résorption, diffusion et distribution tissulaire

- Après administration par voie orale, la résorption est modérée pour l'ampicilline (20 à 50%) et très bonne pour l'amoxicilline.
- Leur distribution est limitée aux secteurs extracellulaires et particulièrement dans les tissus richement vascularisés.

▪ Biotransformation

- Les pénicillines subissent peu de biotransformation et sont éliminées en très grande partie sous forme non dégradée.

▪ Elimination

- Rénale.
- Biliaire : particulièrement importante pour l'ampicilline ; élimination suivie d'un cycle entérohépatique.

▪ Indications

Le large spectre des pénicillines de classe A, associé à une bonne résorption orale (non indispensable comme on l'a vu précédemment dans le traitement des diarrhées) permettant une prise de relais par voie orale après injection parentérale par le praticien, en font le meilleur choix d'antibactérien de première intention.

La sensibilité des pénicillines aux bêta-lactamases produites entre autres par les Staphylocoques, Pseudomonas, Bactéroïdes et possiblement induites par les Proteus, E. Coli, Enterobacter, Klebsiella, Pasteurella et Salmonella nécessite pour certaines infections d'utiliser des bêta-lactamines non sensibles aux bêta-lactamases (Whittem et Gaon, 1998). C'est le cas de l'amoxicilline lorsqu'elle est associée à l'acide clavulanique. Les principales utilisations des Pénicillines A se trouvent dans le traitement des :

- Septicémie.
- Infections intestinales à germes pathogènes sensibles aux pénicillines A (anaérobies notamment) : E. Coli, Clostridium perfringens (Boothe, 2001).

▪ Posologie et voie d'administration

- Ampicilline :
 - Infections à Gram+ (Aucoin selon Plumb, 2002)
 - Per os : 10-20mg/kg, 2x/j
 - IM, SC : 5mg/kg, 2x/j
 - IV : 5mg/kg, 3x/j
 - Infections à Gram- (Aucoin selon Plumb, 2002)
 - Per os: 20-30mg/kg, 3x/j
 - IM, SC: 10mg/kg, 3x/j
 - IV: 10mg/kg, 4x/j
 - Septicémie, bactériémie
 - IV, IM, SC: 20-40mg/kg toutes les 6-8h (Plumb, 2002). Selon Plumb 2002, Greene et Watson, recommandent de continuer le traitement pendant 2 semaines après la disparition des signes cliniques.
- Amoxicilline :
 - Infections à Gram+ (Aucoin selon Plumb 2002)
 - Per os: 10mg/kg, 2x/j

- IM, SC : 10mg/kg, 2x/j
- Infections à Gram- (Aucoin selon Plumb 2002)
 - Per os: 20mg/kg, 3x/j
 - IM, SC: 20mg/kg, 2x/j
 - IV: 10mg/kg, 4x/j
- Septicémie
 - IV, IM, SC, PO: 22-30mg/kg, toutes les 6-8h pendant 7-10 jours. Selon Plumb 2002, Greene et Watson, recommandent de continuer le traitement pendant 2 semaines après la disparition des signes cliniques.
- Amoxicilline/ ac.clavulanique (Aucoin selon Plumb 2002) :
 - Infections à Gram+ : Per os : 10mg/kg, 2x/j
 - Infections à Gram-: Per os: 20mg/kg, 3x/j
 - Septicémie (Plumb, 2002) : Per Os : 22mg/kg toutes les 8-12h pendant 7 jours. Selon Plumb 2002, Greene et Watson, recommandent de continuer le traitement pendant 2 semaines après la disparition des signes cliniques.

▪ **Contre-indications**

- Allergie connue aux pénicillines.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, macrolides) : antagonisme.
- Aminosides (dihydrostreptomycine) et quinolones: synergie.

▪ **Effets indésirables**

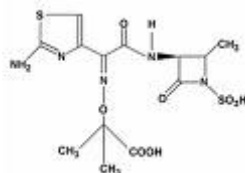
- Intolérances locales au point d'injection par voie SC ou IM.
- Allergie.

▪ **Spécialités**

Les spécialités contenant des Pénicillines A, sont présentées dans le tableau 14.

5.3.3. Céphalosporines

▪ **Molécules**



- Céfalexine (1eme génération)
- Céfalonium (2eme génération)
- Ceftiofur, Céfopérazone (3eme génération)
- Cefquinome (4eme génération)

▪ Mécanisme d'action

Bactéricides temps-dépendants par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne.

▪ Spectre

- Céphalosporines de 1eme génération :
 - Gram+ et Gram- sécréteurs de bêtalactamases, Staphylocoques, Streptocoques, E.coli, Salmonella, Proteus mirabilis.
 - Activité sur les Klebsiella.
 - Inefficace sur Pseudomonas aeruginosa, certains Proteus, Enterococcus et certains Bacteroides.
- L'activité antibactérienne des céphalosporines s'accroît de la première à la quatrième génération sur les bactéries Gram- (Proteus, Pseudomonas) au détriment de leur activité sur les Gram+.

▪ Résorption, diffusion et distribution tissulaire

- Après administration par voie orale, l'absorption digestive de la plupart des céphalosporines est très faible sauf pour la céfalexine et les céphalosporines de 3eme génération qui présentent une absorption digestive rapide et pratiquement complète, non diminué par la présence d'aliments.
- La résorption parentérale par voie SC ou IM en solution aqueuse (sel de sodium) est rapide et complète.
- La distribution des céphalosporines est très large et reste surtout extracellulaire.

▪ Biotransformation

- Les céphalosporines subissent peu de biotransformation et sont éliminées essentiellement sous forme active.

▪ Elimination

- Rénale : essentiellement et élimination rapide.
- Billaire : faible (1-2%).

▪ Indications

- Septicémie.
- Entérites bactériennes à germes sensibles aux céphalosporines (du fait de leur large spectre, les céphalosporines sont souvent des antibiotiques donnés en première intention).

▪ Posologie et voie d'administration (Aucoin selon Plumb 2002)

- Infections à Gram+:
 - Per os, 22mg/kg, 2x/j
- Infections à Gram-:
 - Per os, 30mg/kg, 3x/j
- Septicémie:
 - Per os, 25-60mg/kg, toutes les 8h (Plumb, 2002).
Selon Plumb 2002, Greene et Watson, recommandent de continuer le traitement 5 à 7 jours après la disparition des signes cliniques ou mieux après obtention d'une culture bactériologique négative.

- IV, IM, SC : 15-20mg/kg, 2x/j (Résumé des caractéristiques de la RILEXINE ND, DMV 2007).

▪ **Contre-indications**

- Allergie connue aux céphalosporines.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Antibiotiques bactériostatiques : antagonisme.
- Aminosides (dihydrostreptomycine) et quinolones : synergie.

▪ **Effets indésirables**

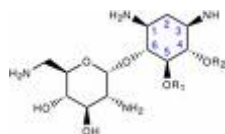
- Allergie.
- Hématotoxicité réversible décrite chez l'homme.
- Néphrotoxicité pour la céfaloridine.

▪ **Spécialités**

Les spécialités contenant des Céphalosporines, sont présentées dans le tableau 15.

5.3.4. *Les aminosides*

▪ **Molécules**



- Streptomycine
- Kanamycine
- Apramycine
- Néomycine
- Framycétine
- Gentamicine

▪ **Mécanisme d'action**

Bactéricides concentration dépendants par inhibition des synthèses protéiniques bactériennes et altération membranaire.

Activité perturbée en présence de calcium et en anaérobiose.

▪ **Spectre**

- Gentamicine :
 - Gram+ et Gram- : Stapylocoques, Pasteurella, E.coli, Salmonella, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.
 - Bactéries anaérobies résistantes.
 - Streptocoques classiquement résistants.
- Autres :
 - Gram- surtout : Pasteurella multocida, E.coli, Salmonella, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.
 - Gram+ : Staphylococcus aureus.
 - Bactéries anaérobies résistantes.

- Streptocoques classiquement résistants.

▪ **Résorption, diffusion et distribution tissulaire**

- Après administration orale, la résorption par les muqueuses gastro-intestinales est quasi-nulle (2-3%).
- Après administration par voie parentérale, leur répartition est limitée aux territoires extracellulaires.

▪ **Biotransformations**

- Elles sont peu importantes du fait de la stabilité et de l'hydrosolubilité de la molécule.

▪ **Elimination**

- Rénale à 90% : les concentrations dans le rein restent élevées pendant plusieurs jours.

▪ **Indications**

Les aminosides les plus récents, telle la gentamicine, ne devraient pratiquement jamais être utilisés en première intention. Pour éviter le développement de résistances, ils seront réservés à une prescription de seconde intention lors d'échec thérapeutique ou suite à la réalisation d'un antibiogramme. Leur spectre plus large que celui des aminosides anciens et leur résorption parentérale rapide et complète en font une arme de choix en particulier lors de septicémie.

- Gentamicine : septicémie d'origine intestinale lors de lésions sévères de la muqueuse.
- Autres aminosides : entérites et proliférations bactériennes : *Campylobacter* notamment (Boothe, 2001).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Gentamicine :
 - IV : 6mg/kg/j (Hardie selon Plumb 2002).
 - Per os: 4mg/kg, 2à3x/j (Résumé des caractéristiques du GENTADOG ND, DMV, 2007).
- Dihydrostreptomycine : IM, SC : 10 000 ui/kg, 2x/j.
- Néomycine:
 - Pour le traitement d'une prolifération bactérienne dans le tractus gastro-intestinal, Morgan selon Plumb 2002, recommande l'administration per os, de 20 mg/kg de néomycine, deux à quatre fois par jour.
 - IV, IM, SC : 3.5mg/kg toutes les 8h (Kirk selon Plumb 2002). Selon Plumb (2002), Kirk souligne l'importante néphrotoxicité dans ce protocole.

▪ **Contre-indications**

- Insuffisance rénale.

▪ **Précautions d'emploi**

- Abreuvement suffisant.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Antibiotiques polypeptidiques et sulfamides : néphrotoxicité cumulative.
- Associations possibles avec la Pénicilline G (synergie).

▪ **Effets indésirables**

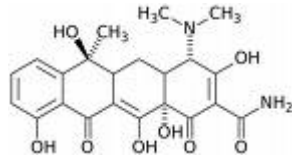
- Néphrotoxicité élevée.
- Ototoxicité.

▪ **Spécialités**

Les spécialités contenant des Aminosides, sont présentées dans le tableau 16.

5.3.5. Tétracyclines

▪ **Molécules**



- Oxytétracycline
- Doxycycline

▪ **Mécanisme d'action**

Bactériostatiques temps-dépendants par inhibition de la biosynthèse des protéines bactériennes.

▪ **Spectre d'activité**

- Gram+ (streptocoques ; peu actif sur staphylocoques et Enterococcus faecalis), Gram-(Pasteurella multocida, E.coli, Salmonella), anaérobies (Clostridium, Fusobacterium, Actinomyces), rickettsies, Listeria, certains protozoaires tels les amibes, les coccidies, les leptospires.
- Inefficace sur Proteus, Klebsiella, Pseudomonas et Enterobacter.

La résistance aux tétracyclines s'est progressivement étendue ces dernières années, notamment chez les entérobactéries, les staphylocoques et les pasteurelles.

▪ **Résorption, diffusion et distribution tissulaire**

- Après administration par voie orale, les tétracyclines sont rapidement absorbées dans l'estomac, le duodénum, l'iléon. Cependant, la quantité absorbée varie en fonction de la présence ou l'absence de substances complexantes dans le tube digestif. Les produits laitiers riches en calcium, les gels d'hydroxyde d'aluminium, les sels de calcium, ferreux donnent des sels avec les tétracyclines et diminuent l'absorption.
- La distribution est large dans tous les tissus, dans les milieux intra et extracellulaire. Les tétracyclines se fixent fortement sur les tissus en cours d'ossification et sur les dents.

▪ **Biotransformation**

- Les tétracyclines sont partiellement métabolisées par le foie.

▪ **Elimination**

- Biliaire : (40 à 60%).
L'élimination biliaire est importante et la concentration en tétracyclines actives atteint 5 à 30 fois la concentration sanguine. Elle est d'autant plus importante que les tétracyclines sont liposolubles (Doxycycline). Une grande partie de ces tétracyclines sont réabsorbées : il y a mise en place d'un véritable cycle entéro-hépatique.
- Rénale (40 à 60%).

▪ **Indications**

- Les tétracyclines sont fréquemment utilisées dans le traitement de maladies infectieuses atypiques faisant intervenir des bactéries intracellulaires : entérite à rickettsies (*Yersinia*).
- Campylobactériose (Boothe, 2001).
- Colonisation chronique du grêle (Strombeck et Guilford 1996 ; Ludlow et Davenport 2000).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Oxytétracycline :
 - Per os: 20mg/kg, 3x/j (Morgan selon Plumb,2002).
- Doxycycline :
 - Per os, IV: 5mg/kg, 2x/j (Vaden et Papich, 1995).

▪ **Contre-indications**

- Insuffisance rénale du fait de la néphrotoxicité.
- Hypersensibilité aux tétracyclines.

▪ **Précautions d'emploi**

- Eviter ou réduire la dose en cas de pathologie hépatique sévère (Vaden et Papich, 1995).
- Doxycycline : prendre au cours d'un repas pour éviter les vomissements.
- Gravidité : risque de coloration des dents des fœtus.
- La doxycycline présente l'avantage d'avoir une affinité bien moindre pour le calcium, ce qui la rend utilisable chez les animaux jeunes.
- Lactation : une faible partie est éliminée par le lait : la prescription doit faire l'objet d'une évaluation bénéfice-risque.

▪ **Intéactions médicamenteuses**

- Antibiotiques bactéricides en phase de croissance : bêta-lactamines (antagonisme).
- Association possible avec les antibiotiques bactéricides en phase de repos : aminosides et polypeptides, et bactériostatiques : chloramphénicol, macrolides, sulfamides.

▪ **Effets indésirables**

- Doxycycline : troubles digestifs possibles au cours du traitement.

- Les réactions d'intolérance locale au point d'injection pouvant aller jusqu'à la nécrose musculaire ou la phlébite font que ces molécules ne sont administrées que par voie orale.
- Allergies.

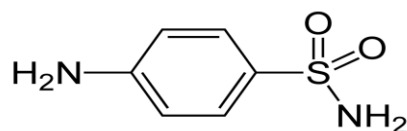
▪ **Spécialités**

Les spécialités contenant des Tétracyclines, sont présentées dans le tableau 17.

5.3.6. Sulfamides

▪ **Molécules**

Les sulfamides antibactériens dérivent du sulfanilamide :



Les sulfamides sont donc caractérisés par deux fonctions azotées : une fonction sulfonamide et une fonction amine. Ces deux positions sont diversement substituées. On distingue trois types de dérivés :

- Aminosubstitués (qui sont totalement abandonnés actuellement).
- Sulfamidosubstitués (R4=H).
Le groupement substituant peut être :
 - Aliphatique.
 - Hétérocyclique : les sulfamides les plus importants font partie de ce dernier groupe. On retiendra la sulfaguanidine, la sulfadimidine, la sulfadiméthoxine, la sulfaméthoxy pyridazine, la sulfaquinoxaline, la sulfadoxine, le sulfaméthoxazole.
- Dérivés amino et sulfamidosubstitués =sulfamides disubstitués.

▪ **Mécanisme d'action**

Bactériostatiques temps-dépendants par inhibition de la synthèse des acides foliques.

▪ **Spectre**

- Gram+ (staphylocoques, streptocoques, Corynebacterium), et Gram – (Pasteurella multocida, E.coli, Salmonella, Proteus mirabilis), coccidies.
- Inefficace sur Pseudomonas aeruginosa.

Ils sont utilisés seuls ou en association avec le triméthoprime, la synergie des deux molécules conduisant à un effet bactéricide intéressant.

Les germes résistants sont par exemple : les entérocoques et les leptospires.

▪ **Résorption, diffusion et distribution tissulaire**

- Les sulfamides résorbables per os sont absorbés rapidement et dans une forte proportion (70 à 90%) dans l'intestin grêle, et dans une moindre mesure dans l'estomac.
- Les sulfamides irrésorbables ont une absorption digestive réduite, en raison de leur fort degré d'ionisation dans le tube digestif. Il s'agit de :
 - La sulfaguanidine (% absorption est de 10 à 30%).
 - Des dérivés disubstitués.

Ces sulfamides ne sont que très lentement et très faiblement absorbés, si bien que leur concentration est élevée dans l'intestin. Ils sont utilisés pour exercer une action locale dans le tube digestif après administration et qualifiés de « sulfamides intestinaux ». Ils ont une distribution de type extracellulaire.

▪ **Biotransformation**

- Variable en fonction du dérivé.

▪ **Élimination**

- Rénale : c'est la voie majeure d'élimination des sulfamides, conditionnant la toxicité de certains composés. Cette toxicité reste limitée pour les sulfamides ayant une absorption digestive réduite.

▪ **Indications**

La sulfaguanidine possède des propriétés particulières, qui du fait d'une résorption orale quasi-nulle, s'avère très intéressante dans le traitement des entérites bactériennes.

- Gastro-entérite hémorragique.
- Infections intestinales à germes pathogènes (Gram- notamment Salmonella, Yersinia, Protéus), en association avec le triméthoprime dans la pratique courante (Boothe, 2001).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Per os ou IV: 15-30mg/kg, 2x/j (Plumb, 2002).
- Néosporose: Per os 15mg/kg, 2x/j pendant 4 semaines. Utiliser en association avec la Clindamycine (10mg/kg, 2x/j pendant 4 semaines) (Plumb, 2002).
- Coccidiose : Per os 30mg/kg pendant 10 jours (Matz selon Plumb 2002).

▪ **Contre-indications**

- En cas d'administration par voie parentérale, les sulfamides sont néphrotoxiques, ce qui les contre-indique chez les insuffisants rénaux.
- Leucopénie.

▪ **Précautions d'emploi**

- Ne pas dépasser 10 ml au même site d'injection (SC, IM).
- Éviter l'administration chez la chienne gestante ou allaitante (Vaden et Papich, 1995).

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Triméthoprime : effet synergique bactéricide.

▪ Effets indésirables

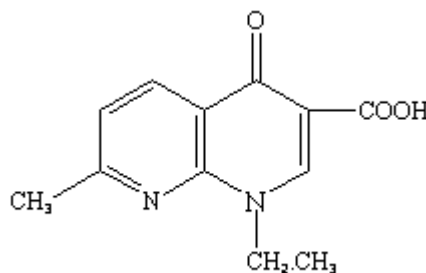
- Des réactions d'intolérance au point d'injection dues à l'alcalinité des solutions aqueuses de sulfamides les font utiliser plutôt par voie intraveineuse.
- Des réactions d'hypersensibilité ont été relevées chez le chien.
- Possibilité de développement de kérato-conjonctivite sèche lors d'emploi prolongé (Puyt, 2002).
- Troubles sanguins : les sulfamides peuvent être à l'origine de modifications de la formule sanguine, d'origine médullaire (insuffisance médullaire réversible) avec anémie, leucopénie, thrombocytopenie. Ces troubles sont rares et favorisés par l'association avec d'autres toxiques médullaires ou le triméthoprime (Trimborn et Mc Ewan 1992, d'après le service de pharmacologie de l'ENVA).

Cependant, les sulfamides doivent être considérés comme des substances relativement peu toxiques, dont la marge de sécurité est satisfaisante (surtout pour les sulfamides intestinaux).

▪ Spécialités

De nombreuses spécialités à base de sulfaguandine sont ainsi disponibles pour le traitement per os des infections digestives banales. Dans cette indication, elle est parfois associée à des aminosides anciens (**néomycine, framycétine**) qui bien que de spectre plus étroit que les sulfamides (restreint au Gram – et streptocoques), ont des propriétés assez proches de celles de la sulfaguandine, à savoir une résorption orale nulle et une distribution extracellulaire. Les spécialités contenant des Sulfamides sont présentées dans le tableau 18.

5.3.7. Les quinolones



▪ Molécules

- 1ère génération : acide oxolinique.
- 2ème génération : Fluméquine, Acide pipémidique.
- 3ème génération (= les fluoroquinolones) : enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, difloxacin.

▪ Mécanisme d'action

Bactéricides concentration-dépendants, par inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN bactérien.

▪ Spectre

- Quinolones de 2eme génération :
 - Certains cocci Gram+ : Staphylocoques (fluméquine et acide pipémidique) et entérocoques (acide pipémidique).
 - Pseudomonas.
- Quinolones de 3eme génération :
 - Entérobactéries.
 - Staphylocoques.
 - Germes intracellulaires.
 - Absence d'activité sur les anaérobies et activité médiocre sur les streptocoques.

▪ Résorption, diffusion et distribution tissulaire

- Après administration par voie orale, les quinolones sont rapidement absorbées. Cependant, l'administration de médicaments antiacides renfermant du magnésium ou de l'aluminium, ou la présence de calcium peut diminuer cette réabsorption : il est donc conseillé d'administrer les quinolones en dehors des repas.
- La distribution des quinolones est large, surtout dans les tissus richement vascularisés et est de type extracellulaire.

▪ Biotransformation

- Les biotransformation sont élevées pour les quinolones de 2eme génération, d'intensité variable pour les autres.

▪ Elimination

- Rénale : la voie d'élimination majeure des quinolones est rénale, par filtration glomérulaire et surtout sécrétion tubulaire active d'où des concentrations urinaires élevées et la nécessité de précaution d'emploi chez les insuffisants rénaux.

▪ Indications

Les quinolones utilisées en médecine vétérinaire sont essentiellement des molécules de 3ème génération. Afin d'éviter le développement trop rapide de résistances envers ces antibiotiques particulièrement efficaces, il conviendra de les réserver exclusivement à une prescription de seconde intention (ou basée sur des analyses de prélèvements en laboratoire).

Ces molécules bactéricides présentent de nombreux avantages : leur résorption orale et parentérale est complète, tandis que leur caractère amphotère leur permet une répartition tissulaire large et homogène.

- Entérites infectieuses car elles sont actives sur la plupart des bactéries entéropathogènes gram- notamment (Salmonella, Campylobacter jejuni, E. coli...) et peu pathogènes pour la flore commensale (Lecoindre, 2000).
- Septicémie en association avec un antibiotique actif sur les Gram+.

▪ Posologie et voie d'administration (Plumb, 2002)

- Marbofloxacin :
 - Per os : 2.75-5.5mg/kg/j. Le traitement peut être prolonger deux à trois jours après l'arrêt des signes cliniques. La durée maximale du traitement est de 30 jours.

- SC, IV : 2-4mg/kg/j (Résumé des caractéristiques du MARBOCYL ND, DMV 2007).
- Enrofloxacin :
 - Per os : 5-20 mg/kg/j ou 2.5-10mg/kg, 2x/j. Le traitement peut être prolongé deux à trois jours après l'arrêt des signes cliniques. La durée maximale du traitement est de 30 jours.
 - SC : 5mg/kg/j (Résumé des caractéristiques du BAYTRIL ND, DMV, 2007).
- **Contre-indications**
 - Ne pas administrer chez les jeunes chiens âgés de moins de 12 mois pour les petites races ou de moins de 18 mois pour les grandes races (altération possible des cartilages de conjugaison).
 - Insuffisance rénale.
- **Précautions d'emploi**
 - Aucune.
- **Interactions médicamenteuses**
 - Enrofloxacin :
 - Antagonisme possible avec les antibiotiques bactériostatiques ; ne pas associer aux phénicolés, macrolides, tétracyclines.
 - Interaction avec les protecteurs de muqueuses digestives à base de magnésium, d'aluminium, de calcium ou de fer.
 - Marbofloxacin :
 - Administration concomitante d'aluminium, calcium, fer, magnésium (diminution de la biodisponibilité de la marbofloxacin).
 - Diminuer la posologie de la théophylline en cas d'administration concomitante (la clairance hépatique de médicaments métabolisés par le foie comme la théophylline, peut être réduite par l'administration de quinolones).
 - Antagonisme possible avec les antibiotiques bactériostatiques ; ne pas associer aux phénicolés, macrolides, tétracyclines.
- **Effets indésirables**
 - Marbofloxacin : effets secondaires bénins (vomissements, ramollissement des selles, modification de la soif, hyperactivité) qui ne nécessitent pas l'interruption du traitement.
- **Spécialité**

Les spécialités contenant des Quinolones, sont présentées dans le tableau 22.
- **Intérêts dans la colite histiocytaire ulcérate**

Hostuler *et al* en 2004, ont étudié la réponse à une antibiothérapie (enrofloxacin seule ou utilisée conjointement avec le métronidazole et/ou l'amoxicilline) de 9 chiens (8 Boxer et 1 Bulldog Anglais) atteints de colite histiocytaire ulcérate. Antérieurement à cette étude, un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur (métronidazole, sulfasalazine, cortocoides, azathioprine) mis en place pendant 1 à 20 semaines, associé à un régime alimentaire avait été tentées chez 4 de ces chiens ; 1 seul chien avait alors

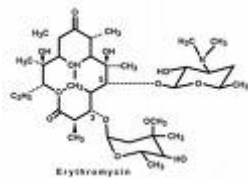
montré une légère amélioration des signes cliniques tandis que pour les 3 autres chiens, aucune amélioration n'avait été notée. Dans l'étude, les auteurs ont montré qu'au bout de 12 jours d'antibiothérapie, les 9 chiens (même les chiens réfractaires à la thérapie anti-inflammatoire et immunosuppressive) ont présenté une nette amélioration des signes cliniques avec notamment disparition de la diarrhée. Trois de ces chiens (33%) traités avec de l'enrofloxacin, du métronidazole et de l'amoxicilline pendant 4 semaine (1 chien) ou 6 semaines (2 chiens) sont restés asymptomatique pendant 7-14 mois. Les 6 autres chiens ont continué de recevoir de l'enrofloxacin tous les jours ou un jour sur deux ou un jour sur trois pendant 2-21 mois. Chez un de ces chiens, l'enrofloxacin a été arrêtée au bout de 4 mois mais les symptômes sont réapparues au bout de 12 jours. Cependant, ce chien a répondu en 5 jours à l'enrofloxacin.

Cette étude suggère que la colite histiocytaire ulcérate soit causée par des agents infectieux sensibles à l'enrofloxacin. Des agents infectieux comme Mycobacterium, Mycoplasma, Chlamydia et des Rickettsies ont été suggérés comme étant responsables de cette pathologie (Van Kruiningen, Gomez selon *Hostutler et al.* 2004).

Les auteurs recommandent l'utilisation d'enrofloxacin à la dose de 5mg/kg per os et par jour. La durée optimale de traitement est difficile à déterminer et dépend de chaque animal.

5.3.8. Les macrolides

▪ Molécules



- Erythromycine
- Spiramycine
- Tylosine
- Tilmicosine

La Spiramycine reste la molécule la plus largement utilisée de cette famille.

▪ Mécanisme d'action

Bactériostatiques temps-dépendants par inhibition des biosynthèses des protéines bactériennes.

▪ Spectre

Le spectre des macrolides est étroit voisin de celui de la pénicilline G :

- L'activité est dirigée essentiellement vers les germes Gram+ :
 - Coccies Gram+ : staphylococcus et Streptococcus.
 - Bacilles Gram+ : Bacillus, Clostridium, Corynebacterium.
- Il existe cependant une activité pour Campylobacter et Haemophilus.
- Ils sont actifs aussi contre des bactéries atypiques telles que Rickettsies, Spirochètes, les mycoplasmes et certains protozoaires (amibes).
- Inefficace sur les entérobactéries.

▪ **Résorption, diffusion et distribution tissulaire**

La plupart des macrolides présente une bonne stabilité en milieu stomacal ; à l'exception de l'érythromycine dont on utilisera per os des dérivés peu hydrosolubles ou bien des formes de revêtement gastro-résistant.

- Grâce à leurs propriétés lipophiles marquées, les macrolides sont assez bien résorbés par la muqueuse digestive dans l'intestin en raison de leur caractère de base faible.
- La distribution dans l'organisme des macrolides est excellente. Le pH intracellulaire étant légèrement plus acide (7.2) que le pH sanguin (7.4), les macrolides qui sont des bases faibles, se concentrent à l'intérieur des cellules.

▪ **Biotransformation**

- Dans le foie, les biotransformations sont peu importantes.

▪ **Élimination**

- Biliaire : La captation hépatique est à l'origine d'une élimination biliaire importante (80%). Cette élimination biliaire est suivie d'une réabsorption intestinale et le cycle entéro-hépatique est particulièrement marqué pour la spiramycine.
- Rénale : Les macrolides sont excrétés secondairement par l'urine (moins de 20%).
- Mammaire : Le lait est aussi une voie d'élimination (moins de 10%).
- Salivaire : Les macrolides sont aussi éliminés par la salive de façon notable lorsqu'elle est légèrement acide ou neutre d'où leur intérêt pour le traitement des infections bucco-dentaires.

▪ **Indications**

- Infections intestinales spécifiques (Boothe, 2001) :
 - érythromycine: campylobactériose.
- Colonisation bactérienne chronique du grêle (Strombeck et Guilford 1996, Ludlow et Davenport 2000).
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : association spiramycine/métronidazole ou tylosine dans les colites histiocytaires (Dargent, 1998).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Spiramycine : Per os, 75 000 ui/kg (=75mg/kg), 2x/j (Lecoindre, 2000).
- Tylosine : pour le traitement du syndrome de prolifération bactérienne dans l'intestin, Ludlow et Davenport en 2000 recommandent l'administration, per os, de 10-20 mg/kg toutes les 12h. Ils ajoutent que pour les évolutions chroniques, un traitement de 6 semaines peut-être nécessaire.
- Erythromycine:
 - Per os : 10-20mg/kg, 3x/j (Aucoin selon Plumb 2002).
 - Septicémie : Per os ou IV 22 mg/kg toutes les 8h, jusqu'à la persistance des signes cliniques (Greene et Watson selon Plumb, 2002).

▪ **Contre-indications**

- Allergie.

▪ Interactions médicamenteuses

- Antibiotiques bactéricides sur les bactéries en phase de croissance : bêtalactamines et bactériostatiques phénicolés (antagonisme).
- En revanche, association possible avec les antibiotiques bactéricides en phase de repos : polypeptides, aminosides, les tétracyclines, la rifampicine.

▪ Effets indésirables

- Intolérances locales possibles au point d'injection : proscrire l'emploi de solutés injectables.
- Diarrhée.
- Nausées, vomissements.

▪ Spécialités

Les spécialités contenant des Macrolides, sont présentées dans le tableau 20.

▪ Intérêts

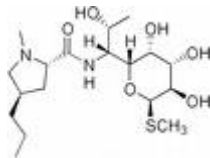
- Traitement des diarrhées chroniques :
Westermarck et Frias en 2005, ont étudié l'effet de la tylosine et de l'alimentation sur une colonie de Beagle qui présentait une diarrhée chronique depuis au moins un mois. Les chiens ont d'abord été traités pendant 10 jours avec de la tylosine à la dose de 20mg/kg/j en 2 prises quotidiennes. Pendant cette période, les selles devenaient plus fermes mais n'étaient pas moulées. La diarrhée réapparaissait dans les 3 semaines après l'arrêt du traitement. Ils ont alors traité ces chiens dans un deuxième temps soit avec du métronidazole, soit avec de la doxycycline, soit avec de la sulfadiazine-triméthoprim. Ils n'ont noté aucune amélioration de la consistance des selles. Ils ont fait la même constatation avec de la prednisone. Ils ont alors changé l'alimentation des chiens pendant 3 mois et remarqué la même amélioration (incomplète) qu'avec la tylosine. Ils ont décidé d'associer la tylosine donnée pendant 10 jours à un régime alimentaire pendant 3 mois : la diarrhée a totalement disparu et les selles étaient moulées pendant toute la durée de l'essai. Ils ont conclu que l'association tylosine et régime alimentaire (sans avoir montré quel facteur du changement alimentaire (teneur en fibre, humidité...) était la plus efficace de tous les autres traitements (anti-inflammatoire, autres antibiotiques) dans le contrôle de cette diarrhée chronique. Ce type de diarrhée répondant spécifiquement à la tylosine est nommé par les anglosaxons « les TRD, pour tylosin-responsive diarrhea ». Les chercheurs ont voulu comprendre la pathogénie de ce type de diarrhée chronique. Ils ont montré qu'elle atteint préférentiellement des chiens de grande race et d'âge moyen. L'étiologie de ce type de diarrhée est peu claire. Etant donnée la faible réponse à la prednisone dans l'étude, une maladie inflammatoire de l'intestin est peu probable. Après avoir réalisé plusieurs examens complémentaires (Dosage des TLI, vit B12, ELISA, PCR...), une origine parasitaire, une insuffisance pancréatique exocrine, une prolifération bactérienne intestinale, des bactéries entéropathogènes (*Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, *Yersinia* spp, *Lawsonia intracellularis*), et la présence de l'entérotoxine de *C. perfringens* et de *C. difficile* semblaient aussi peu probables. Cependant, ils ne peuvent exclure le rôle d'une bactérie entéropathogène spécifique du tractus gastro-intestinal des chiens qui serait

sensible à la tylosine mais difficile à éliminer. Le rôle d'un agent infectieux transmissible a été conforté par le fait que quand les chercheurs mettent en contact un chien atteint de ce type de diarrhée avec des chiens sains, les chiens qui étaient asymptomatiques présentent la même diarrhée au bout de quelques semaines.

- Traitement des proliférations bactériennes chroniques de l'intestin grêle : Lecoindre *et al.* ont montré en 1998 l'efficacité de l'association de 150 mg de spiramycine et de 25 mg de métronidazole par kg de poids vif per os pendant 3 semaines dans le traitement des proliférations bactériennes de l'intestin grêle (PBCG). Sur 7 chiens présentant une PBCG, 5 chiens soit 72% ont montré une nette amélioration de leurs signes cliniques. D'autre part, l'association spiramycine-métronidazole permettait une action synergique élective sur les germes anaérobies pathogènes (Loret selon Lecoindre *et al.* 1998). Cette action synergique est apportée par la spiramycine, permettant d'utiliser le métronidazole à des doses relativement faibles par rapport à celles décrites dans la littérature et d'éviter d'éventuels effets secondaires à l'utilisation prolongée de métronidazole (Dow *et al.* 1989).
- Traitement des MICI : Dans la même étude que précédemment, Lecoindre *et al.* ont montré aussi l'efficacité de ce protocole dans le traitement de 9 chiens atteints de MICI à différents stades évolutifs. Dans cette étude, 8 soit 89% des chiens ont présenté une amélioration clinique significative.

5.3.9. Les lincosamides

▪ Molécules



- Lincomycine
- Clindamycine

▪ Mécanisme d'action

Bactériostatiques temps dépendants par inhibition des biosynthèses des protéines bactériennes.

▪ Spectre

- Cocci Gram+ : Streptococcus et Staphylococcus.
- Anaérobies Gram+ (Clostridium perfringens).
- Anaérobies Gram- (Mycoplasma, Campylobacter, Fusobacterium).

▪ **Résorption, diffusion et distribution tissulaire**

- Bien résorbés par les muqueuses digestives, pratiquement en totalité au bout de 4 heures.
- Modérément liés aux protéines plasmatiques (<40%), ils se distribuent plutôt dans le territoire cellulaire. Ils atteignent dans les tissus notamment pulmonaire, des concentrations supérieures à celle du sang.

▪ **Biotransformation**

- Elle est faible, le principal métabolite, isolé de l'urine, est le dérivé N-déméthylé.

▪ **Elimination**

- Faiblement urinaire (15%).
- Surtout biliaire avec un cycle entérohépatique ; on retrouve la majeure partie sous forme active dans les fécès.

▪ **Indications**

- Infections à protozoaires (comme la néosporose).
- Infections à germes sensibles aux Lincosamides (notamment Clostridiose, Campylobactériose).

▪ **Posologie et voies d'administration**

- Clindamycine
 - IM, SC, Per os : 5-11mg/kg, toutes les 12h ; éviter ou réduire la dose en cas d'atteinte hépatique sévère (Vaden et Papich, 1995).
 - Septicémie : IV 11 mg/kg toutes les 12h (Hardie selon Plumb 2002).
 - Néosporose : 10 mg/kg, toutes les 12h pendant 4 semaines. Utiliser conjointement, l'association sulfamide-triméthoprimine à la dose de 15 mg/kg toutes les 12h pendant 4 semaines. (Lappin selon Plumb 2002).
- Lincomycine
 - Infection à Staphylocoques : Per os : 10-15mg/kg, 3x/j (Morgan selon Plumb 2002).
 - Per os : 22-33 mg/kg, toutes les 12h (Aronson et Aucoin selon Plumb 2002).

▪ **Contre-indications** (Plumb, 2002)

- Hypersensibilité aux lincosamides.

▪ **Précautions d'emploi** (Plumb, 2002)

- Atopie.
- Maladies hépatique ou rénale (réduire la dose thérapeutique).
- Gestation (effets tératogènes).
- Lactation (risque de diarrhée chez les chiots).

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Erythromycine : antagonisme.

- Kaolin, seulement pour la lincomycine : séparer d'au moins 2 heures l'administration des 2 molécules (le Kaolin peut diminuer de 90% l'absorption de la lincomycine).

▪ **Effets indésirables**

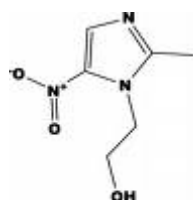
- Désordres digestifs : vomissement, selles molles, diarrhée avec sang.
- Douleur si l'administration est faite en IM.

▪ **Spécialités**

Les spécialités contenant des Lincosamides, sont présentées dans le tableau 21.

5.3.10. *Les nitro-imidazolés*

▪ **Molécules**



Metronidazole

- Métronidazole

▪ **Mécanisme d'action**

Bactéricide par altération de l'ADN bactérien.

▪ **Spectre** (Dargent, 1998)

- Cocci, bacilles anaérobies exclusivement (dont bactéroïdes spp, clostridium spp).
- Helicobacter.
- Anti-parasitaire (giardia).
- Anti-inflammatoire par inhibition des réponses à médiation cellulaire.
- Favorise l'activité des enzymes de la bordure en brosse et l'absorption de certains nutriments par l'intestin (acides aminés et glucose) (Eddlestone, 2002).

▪ **Résorption, diffusion et distribution tissulaire**

- Après administration par voie orale, la résorption des nitro-imidazolés est très bonne: la biodisponibilité du métronidazole est de 80% environ.
- La diffusion dans l'organisme est large et rapide.

▪ **Biotransformation**

- La métabolisation hépatique est importante, donnant plusieurs métabolites qui sont ensuite en grande partie glucuroconjugués et éliminés.

▪ **Elimination**

- Ces métabolites sont éliminés ensuite dans la bile avec un cycle entéro-hépatique et par le rein. Par conséquent, il faudra veiller à diminuer la dose chez les insuffisants hépatiques.

▪ **Indications**

- Infections intestinales à germes pathogènes notamment anaérobies (*Clostridium perfringens* et *Clostridium difficile*) (Gamet, 2002).
- Prolifération bactérienne chronique du grêle car les anaérobies sont responsables des lésions les plus importantes de la bordure en brosse, à l'origine d'un syndrome de malabsorption d'origine intestinale. (Lecoindre, 2000).
- Maladies inflammatoires chroniques intestinales : le métronidazole est efficace en monothérapie dans les formes modérées de MICI. Il peut être associé à la prednisone dans les formes sévères de MICI ou n'ayant pas répondu au métronidazole seul ou à la prednisolone seuls (Boothe 2001, Eddlestone 2002).
- Coccidioses (giardiose) (Gamet, 2002).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- MICI et giardiose : Per os, 10-30mg/kg, 1à2x/j (Boothe, 2001).
- Colite ulcéraire réfractaire aux autres thérapies : Per os : 10-20mg/kg, 2à3x/j. Un traitement pendant 2 à 4 semaines peut-être nécessaire. (Leib, 2000).
- Septicémie à germes anaérobies : IV : 15 mg/kg, toutes les 12h (Hardie selon Plumb 2002).
- Prolifération bactérienne: Per os, 10-15 mg/kg, 1à 2x/j (Boothe, 2001).
- Cholangite : Per os, 25-30mg/kg, 2x/j. Un traitement de 6 semaines peut-être nécessaire (Cornelius et Bjorling selon Plumb 2002).

▪ **Contre-indications**

- Hypersensibilité aux imidazolés.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Non connues.

▪ **Effets indésirables**

- Troubles digestifs mineurs (anorexie, vomissement).
- Troubles neurologiques (syndrome vestibulaire, perte de vigilance) si surdosage >60mg/kg/j.

La toxicité aiguë des nitro-imidazolés est faible.

▪ **Spécialités**

Les spécialités contenant des Nitro-imidazolés, sont présentées dans le tableau 22.

▪ **Intérêts**

- Traitement des proliférations bactériennes chroniques de l'intestin grêle : Cf. étude de Lecoindre *et al.* en 1998 (paragraphe 5.3.8).

- Traitement des MICI : Cf. étude de Lecoindre *et al.* en 1998 (paragraphe 5.3.8).

5.4. Exemples de choix d'antibiotique dans le traitement des diarrhées du chien

5.4.1. Traitement général des gastro-entérites

5.4.1.1. En l'absence de fièvre et de septicémie

Une antibiothérapie sera mise en place en l'absence d'amélioration au bout de 24 heures. Les antibiotiques non résorbables et à large spectre seront donnés par voie orale. Le clinicien peut prescrire en première intention (Puyt, 2001) :

- Les aminosides (néomycine, streptomycine).
- Les sulfamides (sulfaguanidine).

5.4.1.2. En présence de fièvre et de septicémie

Des antibiotiques à large spectre et résorbables seront prescrits pour combattre à la fois l'infection digestive et la composante septicémique tels que :

- Les pénicillines A (ampicilline, amoxicilline).
- L'association sulfamide-thriméthoprim.
- Les tétracyclines.
- Les céphalosporines.
- Les quinolones.

5.4.2. Entérites spécifiques

Le diagnostic de certitude sera établi par la réalisation d'examen bactériologiques.

5.4.2.1. Salmonellose

S'il y a une septicémie associée, prescrire par voie orale des antibiotiques résorbables pour combattre à la fois l'infection digestive et la composante septicémique. En l'absence de signes généraux, l'intérêt d'une antibiothérapie orale reste discutable car celle-ci peut prolonger la phase d'excrétion pendant la convalescence (Puyt, 2001).

5.4.2.1.1. Antibiotiques de première intention

- Sulfamides + triméthoprim.

5.4.2.1.2. Antibiotiques de deuxième intention

- Quinolones.

5.4.2.2. Giardiose

- Nitro-imidazolés.

5.4.2.3. Campylobactériose

5.4.2.3.1. Antibiotiques de première intention

- Macrolides (érythromycine, spiramycine).

5.4.2.3.2. Antibiotiques de seconde intention

- Tétracyclines.
- Céphalosporines (après antibiogramme).
- Quinolones (après antibiogramme).

5.4.2.4. Parvovirose

L'antibiothérapie est facultative : il faut instaurer un traitement antibiotique seulement chez les animaux sévèrement atteints (diarrhée profuse, septicémie). Il faut retarder le traitement antibiotique le plus possible. En cas de besoin, prescrire par voie orale un antibiotique actif en priorité sur les bactéries à Gram-, résorbable (car actif par voie générale pour combattre la phase septicémique), plutôt bactéricide (Puyt, 2001) :

- Pénicilline A.
- Tétracycline (doxycycline).
- Sulfamide-Triméthoprim.
- Céphalosporines (en fonction de l'antibiogramme).
- Quinolones (en fonction de l'antibiogramme).

En fonction de la gravité, commencer le traitement par voie injectable (IV). La durée de traitement est de 5 à 10 jours.

Tableau 13: Pénicilline G

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De la Classe	En association					
benzylpenicilline procaïne	seule	DEPOCILLINE	INTERVET	Suspension injectable (IM)	20000ui/kg, 1à2x/j	1ml/10kg/j, pendant 3 à 5 jours
	benzathine pénicilline G	DUPHAPEN LA	FORT DODGE			2ml/10kg
	benzylpenicilline sodique, dihydrostreptomycine	DUPLOCILLINE	INTERVET	Solution injectable (IM, SC)		1ml/10kg
		BISTREPTINE	VIRBAC	Suspension injectable (IM)		2ml/10kg/j, pendant 3 à 5 jours
		DUPHAPEN STREP	FORT DODGE			1-2ml/10kg/j, pendant 3 jours

Tableau 14: Pénicilline A

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De la Classe	En association					
Ampicilline	seule	AMPIDOG	VIRBAC	Cp.à 500 mg	10-30mg/kg, 2à3x/j	1 cp/12,5kg, 2x/j, pendant 5 jours
		AMPIVET	MOUREAU	Cp.à 50mg		1 cp/2,5kg/j, pendant 3 à 5 jours
				Cp.à 200mg		1 cp/10kg/j, pendant 3 à 5 jours
Amoxicilline	seule	CLAMOXYL	PFIZER	Cp.à 40mg	10-20mg/kg, 2à3x/j	1 cp/4kg, 2x/j, pendant 5 jours minimum
				Cp.à 200mg		1cp/20 kg, 2x/j, pendant 5 jours minimum
				Cp.à 400mg		1cp/40kg, 2x/j, pendant 5 jours minimum
		Cp.à 40mg		1 cp/4kg, 2x/j, pendant 5 jours		
		Cp.à 200mg		1cp/20 kg, 2x/j, pendant 5 jours		
		Cp.à 400mg		1cp/40kg, 2x/j, pendant 5 jours		
		Cp.à 150mg		1 cp/15kg, 2x/j, pendant 5 jours		
		Cp.à 450mg		1 cp/45kg, 2x/j, pendant 5 jours		
		Suspension injectable (IM, SC) 150mg/1ml		2ml/10kg, 2x à 48h d'intervalle		
		Suspension injectable (IM, SC) 15g/100ml		10-20mg/kg,2x/j		
Suspension injectable (IM, SC, IP) 10g/100ml						
Acide Clavulanique		SYNULOX 50mg	VIRBAC	Cp.à 40mg d'Amoxicilline et 10mg d'Ac.clavulanique	10-22mg/kg, 2à3x/j	1cp/4kg, 2x/j, pendant 5 j à 4 semaines
		SYNULOX 250mg	PFIZER	Cp.à 200mg d'Amoxicilline et 50mg d'Ac.clavulanique		1 cp/20kg, 2x/j, pendant 5j à 4 semaines
		SYNULOX 500mg		1 cp/40kg, 2x/j, pendant 5 j à 4 semaines		
		SYNULOX		5 gouttes/kg, 2x/j, pendant 5j à 4 semaines		

Tableau 15: Céphalosporines

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique	
Céfalaxine	RILEXINE Injectable	VIRBAC	Suspension injectable (IM) 15g/100ml	15mg/kg, 2x/j	1 ml/10kg, 2x/j, pendant 3 jours	
	RILEXINE Poudre injectable 250mg		Poudre pour solution injectable (SC, IM, IV) 250mg/6,5ml	20mg/kg, 2x/j	0,5ml/kg, 2x/j, pendant 3 jours	
	RILEXINE Poudre injectable 1g		Poudre pour solution injectable (SC, IM, IV) 1g/6,5ml			
	RILEXINE		Cp.à 75mg		22-30mg/kg, 2à3x/j	1 cp/5kg, 2x/j, pendant 3 jours
			Cp.à 300mg			1 cp/20kg, 2x/j, pendant 3jours
			Cp.à 600mg			1 cp/40kg, 2x/j, pendant 3 jours
	CEFASEPTIN	VETOQUINOL	Cp.à 75mg		22-30mg/kg, 2à3x/j	1cp/5kg, 2x/j, pendant 10 à 14 jours minimum
			Cp.à 300mg			1 cp/20kg, 2x/j, pendant 10 à 14 jours minimum
	THERIOS QUADRI	SOGIVAL	Cp.à 300mg		22-30mg/kg, 2à3x/j	1 cp/20kg, 2x/j, pendant 3 semaines
			Cp.à 750mg			1cp/44-56kg, 2x/j, pendant 3 semaines

Tableau 16: Aminosides

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la Classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
De la Classe	En association					
Néomycine	seule	NEOMYDIAR	NOVARTIS	Suspension orale à 4 millions ui/100ml	20mg/kg, 2à4x/j	1ml/4kg, 2x/j, pendant 3 à 5 j
		DIARCAP	MOUREAU	Gélules à 100mg		<5kg: 1 -2 gélules/j 5 à 20 kg: 1-2 gélules, 2x/j >20kg: 2-3 gélules, 2x/j, pendant 3-7 jours
	TREFURCAN	SEPVAL	Cp.à 50mg	<5kg: 1 cp, 2x/j 5 à 10 kg: 2 cp, 2x/j >10kg: 1 cp/5kg, 2x/j pendant 4 -5 jours		
Gentamicine	atropine, sulfaguandine	ENTEROTAB	VIRBAC	Cp.à 50mg de néomycine et 500mg de sulfaguandine	6mg/kg/j	1Cp./5kg, 2x/j, pendant 3 à 5 jours
		G4		Solution injectable (IM, IV) 4g/100ml		2ml/10kg, 3x/j, pendant 3 jours
	PANGRAM 1%	VIRBAC	Solution injectable (IM,IV) 1g/100ml	8ml/10kg, 3x/j, pendant 3 j		
	PANGRAM 4%		Solution injectable (IM, IV) 4g/100ml	0,75ml/10kg, 3x/j, pendant 3 jours		
	seule	SEPTIGEN 10	SCHERING-PLOUGH	Solution injectable (IM,SC,IV lente) 1g/100ml		4ml/10kg/j, pendant 5 jours minimum
		SEPTIGEN 40		Solution injectable (IM,SC,IV lente) 4g/100ml		1ml/10kg/j, pendant 5 jours minimum
		GENTADOG		VIRBAC		Cp.à 80mg
Framycétine	sulfaguandine	BIESKADOG	CEVA	suspension buvable à 640mgde framycétine et 20g de sulfaguandine/100ml		1 cuil. à soupe/10kg, 2x/j, pendant 3 jours
		CANDIARIX	TVM	Cp.à 33,5mg de framycétine et 200mg de sulfaguandine		1cp/10kg, 2x/j, pendant 5 jours
	benzylpenicilline procaine et sodique	BISTREPTINE	VIRBAC	Solution injectable (IM, SC)		2ml/10kg/j, pendant 3 à 5 jours
Dihydro-streptomycine	benzylpenicilline	DUPHAPEN STREP	FORT DODGE	Suspension injectable (IM)	10mg/kg, 2x/j	1-2ml/10kg/j, pendant 3 jours

Tableau 17: Tétracyclines

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Oxytétracycline	Oxytétracycline 5%	VETOQUINIOL	solution injectable (IM,IV,IP,SC) 5g/100ml	20mg/kg, 3x/j	1ml/5-10kg/j, pendant 3 à 5 jours
	Oxytétracycline		Cp.à 0,116g		1 cp/4 à 5 kg, 2x/j
Doxycycline	RONAXAN	MERIAL	Cp.à 20mg	5mg/kg, 2x/j	1 cp/2kg/j
			Cp.à 100mg		1 cp/10kg/j
	DOXYVAL	SEPVAL	Cp.à 250mg		1 cp/25kg/j
			Cp.à 100mg		1 cp/10kg/j
		Cp.à 250mg	1 cp/25kg/j		

Tableau 18: Sulfamides

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée de la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique	
De la Classe	En association						
Sulfaguanidine	alvérine, hydroxyde d'aluminium	INTESTIDOG Chiens INTESTIDOG chiens nains	VETOQUINOL	Cp.à 500mg	15-30mg/kg, 2x/j	1Cp/5kg	
	benzonnaphthol	DIARKAN	CLEMENT-THEKAN	Cp.à 100mg		1Cp/kg	jeune: 0,5sucr, 2x/j adulte:1-2sucres, 2-3x/j, pendant 3à5jours
	framycétine	BIESKADOG	CEVA	suspension buvable à 640mg de framycétine et 20g de sulfaguanidine/100 ml		1 cuil. à soupe/10kg, 2x/j, pendant 3 jours	
Sulfaméthoxazole	framycétine, atropine	CANIDIARIX	TVM	Cp.à 33,5mg de framycétine et 200mg de sulfaguanidine	15-30mg/kg, 2x/j	1cp/10kg, 2x/j, pendant 5 jours	
	atropine, néomycine	ENTEROTAB	VIRBAC	Cp.à 50mg de néomycine et 500mg de sulfaguanidine		1Cp./5kg, 2x/j, pendant 3 à 5 jours	
		BACTRIM***	ROCHE	solution injectable			
Sulfadoxine	Triméthoprime	BORGAL 7.5%	INTERVET	solution injectable (IM, IV lente, SC) à 6,25g/100ml	15-30mg/kg, 2x/j	1 à 2 ml par 5kg toutes les 24 à 48h	
		SEPTOTRYL Chiens	VETOQUINOL	Cp.à 250mg		1Cp./10kg/j, pendant 3 à 5 jours	
Phthalylsulfathiazol	kaolin, pectine, hydroxyde d'aluminium	OPODIARRHEE	CLEMENT-THEKAN	Cp.à 150mg de phthalylsulfathiazol		1 cp/3kg/j, pendant 5 jours	

*** : spécialités humaines

Tableau 19: Quinolones

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Marbofloxacin	MARBOCYL	VETOQUINOL	Cp. à 5mg	2,75-5,5mg/kg/j	1 cp/2,5kg/j
	MARBOCYL FD		Cp. à 20mg		1 cp/10kg/j
			Cp. à 80mg		1 cp/40kg/j
Enrofloxacin	BAYTRIL 5%	BAYER FARMA	Solution injectable 10mg/1ml	2-4mg/kg/j	0,2ml/kg/j
			Solution injectable (sc) 5g/100ml		1ml/10kg/j, pendant 15 jours
	BAYTRIL S	Cp. à 50mg	5mg/kg/j	5-20mg/kg/j	1 cp/10kg/j
		Cp. à 150mg			1 cp/30kg/j

Tableau 20: Macrolides

Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée pour la classe	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique	
Classe	En association						
Spiramycine	métronidazole	STOMORGYL	MERIAL	Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine	75mg/kg, 2x/j	1cp/10kg/j, pendant 6 à 10 j	
		STOMORGYL PA		Cp.à 16,67mg de métronidazole et 100mg de spiramycine		1 cp /kg/j, pendant 6 à 10 jours	
		BUCCOVAL chien nain	SEPVAL	Cp.à 12,5mg de métronidazole et 75 mg de spiramycine		1 cp/kg/j pendant 8 à 10j	
		BUCCOVAL petit chien		Cp.à 62,5 mg de métronidazole et 375 mg de spiramycine		1cp/5kg/j pendant 10j	
		BUCCOVAL grand chien		Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine		1cp/10kg/j pendant 8 à 10j	
	RODOGYL***	SANOFI AVENTIS	Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine				
	Dimétridazole	SPIRAPHAR petit chien	VIRBAC	Cp.à 20mg de dimétridazole, 150mg de spiramycine		<5kg: 2cp, 2x/j, pendant 4à5j	
				SPIRAPHAR chien		Cp.à 125mg de dimétridazole et 900 mg de spiramycine	1cp/10kg/j, pendant 3 à 5j
		HISTACETYL G.M.		TVM		Cp.à 70mg de dimétridazole et 507mg de spiramycine	1 cp./5 à 7 kg, pendant 6 à 10 jours

Tableau 21: Lincosamides

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Clindamycine	ANTIROBE	PFIZER	Gélule 25mg	5-11mg/kg, 2x/j	1 gélule /2,5kg/j
			Gélule 75mg		1gélule /7,5kg/j
			Gélule 150mg		1gélule /15kg/j
			Gélule 300mg		1 gélule /30kg/j
			Sol.buvable à 25mg/1ml		1ml/2,5kg/j

Tableau 22: Nitro-Imidazolés

Indication	Principe(s) actif (s)		Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme			
	De la Classe	En association								
Prolifération bactérienne	Métronidazole	seul	FLAGYL ***	SANOFI AVENTIS	Cp.à 250mg	10-15mg/kg 1à2x/j	0,5cp/10kg, 1à2x/j			
			FLAGYL 4%***		Suspension buvable 125mg/5ml		0,5cp/20kg, 1à2x/j			
			STOMORGYL	MERIAL	Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine		5ml/10kg, 1à2x/j			
			STOMORGYL PA		Cp.à 16,67mg de métronidazole et 100mg de spiramycine		1cp/10kg, 1à2x/j			
			BUCCOVAL chien nain		Cp.à 12,5mg de métronidazole et 75 mg de spiramycine		1 cp /kg, 1à2x/j			
			BUCCOVAL petit chien		Cp.à 62,5 mg de métronidazole et 375 mg de spiramycine		1cp/5kg, 1à2x/j			
		BUCCOVAL grand chien	SEPVAL	Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine	1cp/10kg, 1à2x/j					
		RODOGYL ***		SANOFI AVENTIS	1cp/10kg, 1à2x/j					
		MIC, giardiose	Métronidazole	seul	FLAGYL ***		SANOFI AVENTIS	Cp.à 250mg	10-30mg/kg 1à2x/j	1cp/10kg, 1à2x/j
					FLAGYL 4%***			Suspension buvable 125mg/5ml		1cp/20kg, 1à2x/j
STOMORGYL	MERIAL			Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine	10ml/10kg, 1à2x/j					
STOMORGYL PA				Cp.à 16,67mg de métronidazole et 100mg de spiramycine	2cp/10kg, 1à2x/j					
BUCCOVAL chien nain				Cp.à 12,5mg de métronidazole et 75 mg de spiramycine	2 cp /kg, 1à2x/j					
BUCCOVAL petit chien				Cp.à 62,5 mg de métronidazole et 375 mg de spiramycine	2cp/5kg, 1à2x/j					
BUCCOVAL grand chien	SEPVAL			Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine	2cp/10kg, 1à2x/j					
RODOGYL ***				SANOFI AVENTIS	2cp/10kg, 1à2x/j					
CHOLANGITE	Métronidazole			seul	FLAGYL ***	SANOFI AVENTIS	Cp.à 250mg	25-30mg/kg 2x/j		1cp/10kg, 2x/j
					FLAGYL 4%***		Suspension buvable 125mg/5ml			1cp/20kg, 2x/j
		STOMORGYL	MERIAL	Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine	10ml/10kg, 2x/j					
		STOMORGYL PA		Cp.à 16,67mg de métronidazole et 100mg de spiramycine	2cp/10kg, 2x/j					
		BUCCOVAL chien nain		Cp.à 12,5mg de métronidazole et 75 mg de spiramycine	2 cp /kg, 2x/j					
		BUCCOVAL petit chien		Cp.à 62,5 mg de métronidazole et 375 mg de spiramycine	2cp/5kg, 2x/j					
		BUCCOVAL grand chien	SEPVAL	Cp.à 125mg de métronidazole et 750mg de spiramycine	2cp/10kg, 2x/j					
		RODOGYL ***		SANOFI AVENTIS	2cp/10kg, 2x/j					

*** : spécialités humaines

6. Pharmacologie des anti-inflammatoires et immunomodulateurs

6.1. *Physiopathologie des maladies inflammatoires intestinales*

6.1.1. *Définition et classification*

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont un ensemble de troubles caractérisés par la persistance de symptômes gastro-intestinaux associés à une infiltration diffuse de la lamina propria de l'intestin grêle ou du côlon par les cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages). Elles sont la première cause chez le chien de l'apparition de diarrhées chroniques ou de syndrome de malabsorption. Leur diagnostic est exclusivement histologique et leur nature idiopathique est démontrée par exclusion des maladies pouvant être responsables de la réponse inflammatoire de la muqueuse intestinale (Lecoindre, 2000). Selon la nature de cet infiltrat et la localisation anatomique de l'atteinte (entérite, colite, entérocolites), on peut classer les entérites chroniques du chien en plusieurs entités pathologiques (Strombeck et Guilford, 1996) :

- Infiltrat cellulaire de type éosinophilique. Généralement, plus d'une région est atteinte dans ce type d'infiltration (Johnson, 1992).
- Infiltrat cellulaire de nature lymphoplasmocytaire : cette affection est reconnue comme la plus fréquente, que ce soit au niveau du côlon ou au niveau de l'intestin grêle (Richter, 1992). On peut citer le cas particulier de l'entéropathie immunoproliférative du Basenji qui est une forme très sévère d'entérite lymphoplasmocytaire.
- Infiltrat granulomateux : ce type d'entérite est rarement rencontré. Elle se caractérise par la présence d'agrégats de macrophages et de neutrophiles dans la lamina propria (Strombeck et Guilford, 1996).
- La colite histiocytaire : cette entérite chronique se présente de façon pathognomonique par l'infiltration de la muqueuse colique par des macrophages activés (Churcher et Watson, 1997).

Les anglo-saxons les désignent sous le terme d'Inflammatory Bowel Disease (IBD). En pratique, on parle plutôt de Maladie Inflammatoire Intestinale Chronique (MICI).

6.1.2. *Etiologie*

6.1.2.1. **Les hypothèses**

Deux hypothèses ont été avancées :

- Les antigènes de la lumière intestinale seraient impliqués dans le déclenchement d'une réaction d'hypersensibilité qui pourrait résulter d'un défaut primaire de l'immunorégulation (Magne 1992, Strombeck et Guilford, 1996).
- Une augmentation de la perméabilité intestinale secondaire à une lésion entraînerait une stimulation antigénique chronique à l'origine d'un état d'hypersensibilité. (Stonehewer *et al.* 1998).

Il y a mise en place d'un véritable cercle vicieux: l'afflux de cellules inflammatoires augmente la perméabilité intestinale et donc la stimulation du système immunitaire et d'une réaction inflammatoire exacerbée.

6.1.2.2. Les facteurs génétiques

Une influence génétique est reconnue chez le chien mais à l'heure actuelle aucun marqueur de la maladie n'a pu être identifié. Le boxer et le bouledogue français sont les deux seules races où la colite histiocytaire a pu être identifiée (Strombeck et Guilford, 1996). Le nombre élevé de bergers allemands atteints d'entérite chronique suggère aussi une prédisposition génétique. Des travaux ont permis de prouver l'existence d'une concentration élevée en IgA sérique chez des bergers allemands atteints de prolifération bactérienne de l'intestin grêle, cela pouvant suggérer un problème de régulation du système primaire à l'origine d'une plus grande incidence de la maladie dans cette race. (German *et al.* 2002).

6.1.2.3. L'influence du régime alimentaire

Il est bien établi que les signes cliniques de certains chiens avec une colite chronique, ou une gastroentérite éosinophilique s'améliorent chez des patients placés sous alimentation spécifique. Ceci suggère que les facteurs alimentaires influencent la pathophysiologie des MICI sans qu'on puisse établir un rôle direct de l'alimentation dans l'étiologie de la pathologie. Les antigènes alimentaires semblent être des éléments importants dans la genèse de la maladie, cependant ces éléments semblent participer à l'aggravation de la maladie plutôt qu'être la cause de son apparition. L'alimentation influence directement la morphologie et les physiologies digestives telles que la rapidité de renouvellement des entérocytes, la sécrétion de mucus, l'absorption d'eau et d'électrolytes et le péristaltisme. A titre d'exemple :

- Le type et la quantité de fibres a une influence sur la synthèse et la sécrétion de mucus, la morphologie des entérocytes au niveau du côlon, et l'absorption d'eau et d'électrolytes.
- Expérimentalement, une carence en vitamine A, en acide folique peut être à l'origine de colite.
- Une carence en acides gras, peut retarder la cicatrisation des intestins.

Par ailleurs, le type d'alimentation a une action directe sur la composition de la flore intestinale qui influence elle-même la morphologie de la muqueuse intestinale, sa physiologie et son système immunitaire. A l'heure actuelle, il est difficile de savoir avec précision quels sont les types d'aliments qui ont un rôle principal dans la physiopathologie des MICI. On pense, que ce sont surtout les additifs et les antigènes des protéines qui auraient un rôle majoritaire (le blé, le bœuf, le lait, les œufs, le poisson, le cheval, le porc...) (Strombeck et Guilford 1996, Dimski 1995).

6.1.2.4. Le rôle de la flore microbienne

On peut supposer, bien que ceci ne soit pas prouvé, qu'une régulation de la flore microbienne par l'utilisation d'antibiotiques lors de MICI évite la migration excessive d'antigènes d'origine bactérienne et la stimulation du système immunitaire, dont la régulation chez le chien est certainement déficitaire. Toutefois, si une antibiothérapie permet d'obtenir de bons résultats dans les cas de MICI de grade faible à modéré, elle se révèle insuffisante dans la

gestion des cas graves, où une thérapeutique immunosuppressive est nécessaire (Lecoindre, 2000).

Aucun microorganisme pathogène n'a été clairement identifié comme une cause d'apparition d'entérites chroniques (Strombeck et Guilford, 1996). Par contre, la flore commensale du tube digestif est largement incriminée (Jersens, 1994). En effet, une prolifération bactérienne du grêle peut induire une inflammation (German *et al.* 2003) voire une infiltration lymphoplasmocytaire chez le chien (Leib selon Lecoindre *et al.* 1998). Une prolifération des bactéries aérobies entraîne une nette diminution de l'activité de la phosphatase alcaline de la bordure en brosse ainsi qu'une diminution de la protection de la muqueuse envers les radicaux libres contenus dans la lumière digestive en inhibant la sécrétion de la catalase intra cellulaire (Batt *et al.* 1998).

Dans le cas d'une pullulation des bactéries anaérobies, c'est l'activité mitochondriale des cellules qui semble être atteinte. Néanmoins, ces mécanismes pathologiques sont réversibles après traitement (Batt *et al.* 1998).

6.1.2.5. Le rôle des parasites

Le parasitisme cause souvent une inflammation locale et peut entraîner une inflammation digestive importante (Magne, 1992). Les giardias peuvent créer des infiltrations lymphoplasmocytaire (Strombeck et Guilford, 1996).

Le parasitisme doit être considéré comme un facteur aggravant de la maladie et il faudra en prendre en compte lors du traitement des MICI.

6.2. Principes du traitement

6.2.1. Le traitement diététique

Il constitue dans tous les cas la base du traitement des entérites chroniques (Strombeck et Guilford, 1996). Le but du traitement diététique est de réduire la stimulation du système immunitaire digestif. Pour cela, il faut favoriser une alimentation sans conservateur, sans colorant et avec des protéines de bonnes qualités. Les protéines devront être hautement digestibles et être apportées en quantité satisfaisante. En effet, l'augmentation de la digestibilité de l'aliment diminue les résidus dans la lumière digestive pouvant être à l'origine de la diarrhée, de la prolifération bactérienne et de la stimulation du système immunitaire de la muqueuse. Un excès de protéines peut augmenter la formation d'immuns complexes dans la paroi intestinale. Pour stimuler au minimum le système immunitaire, les protéines seront apportées sous forme de petits polypeptides ou d'acides aminés. Il est important de bien recueillir les commémoratifs sur les habitudes alimentaires de l'animal, notamment sur la nature des aliments distribués. En effet, la base du traitement diététique est d'apporter une source de protéines nouvelle (Dimski, 1995).

L'utilisation de régimes enrichis en acides gras insaturés de la série Oméga-3 avec un rapport w3/w6 variant de 1/5 à 1/10 a été recommandée (Willard, 1992). En effet, ces acides gras sont moins pro inflammatoires que ceux de la série 2 et 4 de la série w6 (Marks, 1998).

L'addition de fibres peut être bénéfique car les fibres peuvent absorber l'excès d'eau ou neutraliser les toxines bactériennes. D'autre part, ces fibres sont dégradées en acides gras volatile par la flore bactérienne intestinale ; ces derniers sont les nutriments des entérocytes et colocytes et réduisent le pH colique intraluminal, diminuant en particulier le développement

des germes anaérobies (Jersens, 1999). Les fibres peuvent être insolubles (comme la cellulose) ou solubles.

6.2.2. La vermifugation

Elle est obligatoire et systématique. Un traitement contre la giardiose doit être aussi mis en place. En outre, en plus de maintenir l'inflammation intestinale, les parasites sont responsables d'une spoliation protéique importante et augmentent le syndrome de malabsorption mal-assimilation lors d'entérites chroniques (Strombeck et Guilford, 1996).

6.2.3. Thérapeutique antimicrobienne

Les antibiotiques font partie de l'arsenal thérapeutique des MICI. Ils sont utilisés pour contrôler la prolifération bactérienne anormale dans l'intestin. Il est difficile lors d'une telle association (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et Prolifération bactérienne chronique du grêle de déterminer si la prolifération bactérienne est la cause ou la conséquence de la maladie inflammatoire intestinale. En effet, une MICI peut entraîner des anomalies de l'immunité locale, une perte de fonctionnalité de la bordure entérocytaire, une augmentation de la perméabilité intestinale. L'ensemble de ces anomalies favorisent une malabsorption des nutriments et un environnement favorable à une prolifération bactérienne. Inversement lors de prolifération bactérienne primitive, les antigènes bactériens peuvent diffuser jusqu'à la lamina propria de la muqueuse et initier un processus pathologique soit par action toxique directe soit par installation d'une réponse immunitaire.

6.2.4. Anti-inflammatoires et immunomodulateurs

6.2.4.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens : les glucocorticoïdes

Les cliniciens ont fréquemment recours aux glucocorticoïdes pour traiter les MICI. Il s'agit souvent de la première option thérapeutique mise en place car ils ont une action anti-inflammatoire et immunosuppressive tant au niveau de l'intestin grêle que du côlon. D'autre part, ils sont peu onéreux. Toutefois leur utilisation n'est à envisager qu'après échec du traitement diététique et antibiotique.

▪ Actions pharmacologiques

- Inhibition de l'activité de la phospholipase A : diminution de la production de prostaglandines et de leucotriènes, à l'origine de l'effet anti-inflammatoire. Il y a donc diminution de l'inflammation locale (Gamet, 2002).
- Inhibition de la synthèse de diverses cytokines : interféron gamma, IL-1, IL-2, IL-3, facteur de nécrose tumorale (TNF) et histamine à l'origine de propriétés immunosuppressives : suppression de la réponse immunitaire cellulaire et humorale (Eddlestone, 2002 et Gamet, 2002).
- Augmentation de l'absorption d'eau et d'électrolytes au niveau de l'intestin grêle et du côlon et ont de ce fait un effet anti-diarrhéique direct (Dimski 1995, Gamet, 2002).

▪ **Indications** (Eddlestone, 2002)

- Traitement de première intention des MICI modérées à sévères, de l'intestin grêle et du côlon.

▪ **Contre-indications** (Dargent, 1998)

- Insuffisance rénale.
- Gestation.
- Diabète sucré.
- Infection virale et parasitaire.
- Gastro-entérite hémorragique.
- Immunodépression.
- Insuffisance hépatique.
- Epilepsie.

▪ **Précautions d'emploi**

- En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures ou des parasites.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses et prescrits pendant une longue durée ou en cas d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre et il convient donc de réévaluer leur prise en charge.
- Respecter un sevrage progressif.

▪ **Effets indésirables**

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors de traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive, pancréatite (notamment en association avec l'azathioprine).
- Effet diabéto-gène.
- Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire.
- Syndrome de Cushing iatrogène.
- Polyuro-polydipsie, effet orexigène et prise de poids.
- Troubles oculaires.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Les salicylés : les corticoïdes augmentent l'élimination des salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt (Plumb, 2002).
- Autres hypokaliémiantes : diurétiques hypokaliémiantes (furosémide, thiazidiques), laxatifs stimulant amphotéricine B (voie IV) (risque accru d'hypokaliémie par effet additif) (Plumb, 2002).

- Digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques (Plumb, 2002).
- L'héparine par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours (Résumé des caractéristiques du CORTANCYL ND, VIDAL 2007).
- L'insuline, les sulfamides hypoglycémiantes : élévation de la glycémie avec parfois cétose (Plumb, 2002).
- Les inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine), rifampicine (diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des glucocorticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique) (Plumb, 2002).
- Médicaments pouvant être à l'origine de torsades de pointe : antiarythmiques de classe Ia, III, certains neuroleptiques comme les phénothiaziniques, l'halopéridol, le cisapride (Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes) (Résumé des caractéristiques du CORTANCYL ND, VIDAL 2007).
- Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible) (Résumé des caractéristiques du CORTANCYL ND, VIDAL 2007).
- Les antihypertenseurs (sauf bêtabloquants) : diminution de l'effet antihypertenseur (Résumé des caractéristiques du CORTANCYL ND, VIDAL 2007).
- Association possible avec l'azathioprine ou le métronidazole (traitement à jours alternés permettant une diminution des posologies de ces deux molécules).

6.2.4.1.1. *Prednisone et prednisolone*

▪ **Indications**

- Traitement de première intention des MICI, quelque soit le segment atteint. (Eddlestone, 2002).
- Protocole de polychimiothérapie dans le traitement des lymphomes digestifs.

▪ **Posologie et voie d'administration** (Boothe, 2001)

- Dose d'attaque : Per os 1-2mg/kg, 1à2x/j, pendant 2 semaines.
- Doses dégressives : sur 4 à 6 semaines jusqu'à dose minimale efficace (0.5-1mg/kg à jour alterné) ou sevrage complet.

▪ **Spécialités**

Les spécialités sont présentées dans le tableau 23.

▪ **Efficacité comparée**

En première intention, la prednisone et la prednisolone doivent être préférées à la dexaméthasone car celle-ci a un effet plus prolongé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Eddlestone, 2002).

6.2.4.1.2. *Dexaméthasone*

▪ **Indications**

- MICI modérées à sévères après échec de la prednisone ou prednisolone. (Boothe, 2001).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- 0.22mg/kg/j, per os ou en voie parentérale (IV, IM, SC).

▪ **Spécialités**

Les spécialités sont présentées dans le tableau 23.

▪ **Intérêts**

Bien que la dexaméthasone ait une action anti-inflammatoire 6 à 7 fois supérieure à celle de la prednisolone, elle présente des risques d'effets secondaires plus importants que la prednisone ou la prednisolone et n'offre que très rarement un meilleur résultat que la prednisone ou la prednisolone (Boothe, 2001).

6.2.4.2. **Immunosuppresseurs**

Ils sont réservés au traitement de seconde intention après échec de la corticothérapie ou si ses effets secondaires sont trop marqués.

6.2.4.2.1. *Azathioprine*

▪ **Mécanisme d'action**

L'azathioprine est un dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6MP). Elle se dissocie rapidement en 6MP et en un dérivé méthyl-nitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue. En libérant le 6MP, elle agit comme anti-métabolite perturbant le métabolisme des purines. Elle inhibe aussi la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine n'apparaît qu'après quelques mois de traitement.

▪ **Indications**

- MICI chez les animaux intolérants aux corticoïdes (dans ce cas particulier l'azathioprine permet une réduction importante des doses de corticoïdes) ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes (corticothérapie seule ou en association avec une substance mixte) (Dargent, 1998 et Dimski, 1995).

▪ **Posologie et voie d'administration** (Dimski, 1995 et Eddlestone, 2002)

Administration per-os et de préférence au cours d'un repas, afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.

- Seul : 1-2mg/kg/j 2 semaines puis 1 jour sur 2 jusqu'au sevrage.
- En association avec les corticoïdes : 1mg/kg/48h alterné avec de la prednisonne 0.5-1mg/kg/48h.

▪ **Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'azathioprine.

▪ **Précautions d'emploi**

- Surveillance hématologique : au départ toutes les une à deux semaines puis tous les un à deux mois. S'il y a entre 5000-7000 leucocytes/mm³, la dose doit être réduite de 25%. Si les leucocytes sont inférieurs à 5000cellules/mm³, le traitement doit être arrêté en attendant que les leucocytes remontent (Plumb, 2002).
- Chez l'insuffisant rénal ou hépatique, une posologie plus faible est à conseiller : elle sera adaptée aux données de l'hémogramme.

▪ **Effets indésirables** (Plumb, 2002)

- Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, anémie. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.
- Gastro-intestinaux : nausées et vomissements, diarrhée sévère.
- Choléstase et altération de la fonction hépatique (ictère), habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.
- Pancréatite.

▪ **Interactions médicamenteuses** (Résumé des caractéristiques de l'IMUREL ND, VIDAL 2007)

- Allopurinol : diminution du métabolisme hépatique de l'azatioprine. En cas d'association, il faut réduire la dose usuelle de 2/3 ou 3/4 (Brugère, 2006).
- Ciclosporine et tacrolimus : risque d'immunodépression excessive.
- Vaccins vivant atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Risque majoré chez les sujets déjà immunodéprimés.

▪ **Spécialités**

Les spécialités sont représentées dans le tableau 24.

▪ **Intérêts**

Le protocole à jours alternés en association avec la corticothérapie permet de diminuer les effets secondaires des deux molécules.

▪ **Efficacité comparée**

Absence d'étude rétrospective.

*Prix de l' IMUREL ND ****: 30.61 € les 100 comprimés à 50mg- 10.57 € les 50 comprimés à 25mg.

6.2.4.2.2. Chlorambucil

▪ Mécanisme d'action

C'est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées. Chaque molécule porte une fonction chloroéthyle qui est apte à contracter des liaisons durables avec les guanines. Il en résulte la formation de ponts intra-brins ou interbrins, et perte d'activité de l'ADN. Les agents alkylants sont mutagènes puisqu'ils modifient la structure des acides nucléiques. Ils bouleversent la réplication des chaînes d'ADN. Ces effets permettent de préjuger du fait qu'il s'agira de substances très toxiques (carcino-muta-térogènes) d'après Brugère). Il possède des propriétés antinéoplasique et immunodépressive (il déprime sélectivement la lignée lymphoïde).

▪ Indications

- Formes réfractaires sévères des MICI (Strombeck et Guilford, 1996).

▪ Posologie et mode d'administration (Eddlestone, 2002)

- Administration per os de préférence à jeun, à raison de 0.1-0.2mg/kg/48h.

▪ Contre-indications

- Allergie au chlorambucil.

▪ Précautions d'emploi (Plumb, 2002)

- Employer avec précaution chez les patients qui présentent une infection ou une dépression de moelle osseuse hématopoïétique.
- Contrôle de la numération formule sanguine toutes les semaines au départ puis une fois que la numération est stable, une semaine sur deux. Lorsque l'animal est stable du point de vue clinique, un contrôle mensuel est suffisant.
- Contrôle de l'urée et des paramètres hématiques régulièrement.

▪ Effets indésirables (Plumb, 2002)

- Myélosuppression : anémie, leucopénie, thrombocytopénie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Alopécie.

En médecine humaine, une fibrose pulmonaire et une hépatotoxicité ont été rapportées.

▪ Interactions médicamenteuses (Plumb, 2002)

- Ciclosporine, tacrolimus, azathioprine, corticoïdes, cyclophosphamide : immunodépression et myélosuppression excessives.
- Amphotéricine B, colchicine : myélosuppression excessive.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. Risque majoré chez les sujets déjà immunodéprimés.

▪ Spécialités

Elles sont représentées dans le tableau 24.

Prix du CHLORAMINOPHENE ND ***: 12.38 € les 30 gélules à 2mg.

6.2.4.2.3. Cyclophosphamide

▪ Mécanisme d'action

C'est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN : il inhibe la transcription et la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

C'est un immunosuppresseur.

▪ Indications

- Formes réfractaires sévères de MICI (Strombeck et Guilford, 1996).

▪ Posologie et voie d'administration (Eddlestone, 2002)

- Administration per os, à raison de 50 mg/m²/4jours/semaine.

▪ Contre-indications

- Insuffisance médullaire sévère.
- Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique.
- Allergie connue au cyclophosphamide.

▪ Précautions d'emploi

- Surveillance régulière de l'hémogramme et analyse d'urine pendant toute la durée du traitement.
- Surveillance attentive de l'animal présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique.
- Animal présentant un foyer infectieux.
- En cas de leucopénies sévères, en raison du risque d'infections pouvant engager le pronostic vital, l'administration d'antibiotiques et/ou d'antifongiques peuvent être associés au traitement. (Résumé des caractéristiques du CHLORAMINOPHENE ND, VIDAL 2007).
- Lors de traitement prolongé ou de doses élevées, il existe un risque de cystite hémorragique ainsi que d'altération rénale. La présence de sang dans les urines doit être recherchée régulièrement. En cas d'apparition d'une cystite hémorragique avec hématuries microscopiques ou macroscopiques, il convient d'interrompre le traitement. Il est préférable de donner le cyclophosphamide plutôt le matin et de faire boire et uriner l'animal régulièrement.

▪ Effets indésirables (Plumb, 2002)

- Anémie, neutropénie, thrombopénie, rarement observées et réversibles après diminution de la posologie ou après l'arrêt du traitement.
- Nausées, vomissements, diarrhée.
- Alopécie transitoire et réversible.
- Cystite hémorragique (30% des animaux recevant depuis plus de 2 mois un traitement au cyclophosphamide).

▪ Interactions médicamenteuses

- Vaccins vivants atténués.
- Phénobarbital (et autres barbituriques) : augmentation du métabolisme du cyclophosphamide et donc d'augmenter la probabilité d'apparition des effets toxiques.

- Allopurinol et diurétiques thiazidiques : risque accru de myélosuppression.
- Digoxine : risque de diminution d'absorption de la digoxine.
- Doxorubicine : risque accru de cardiotoxicité.
- Ciclosporine et tacrolimus: immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

▪ **Spécialités**

Elles sont regroupées dans le tableau 24.

▪ **Intérêts**

Les MICI très réfractaires aux traitements conventionnels peuvent répondre au cyclophosphamide (Eddlestone, 2002).

*Prix de l'ENDOXAN ND**** : molécule peu coûteuse : 6.28 € les 50 comprimés à 50mg.

6.2.4.2.4. *Ciclosporine*

▪ **Mécanisme d'action**

La ciclosporine est un immunosuppresseur sélectif. C'est un polypeptide cyclique de 11 acides aminés qui agit spécifiquement et réversiblement sur les lymphocytes T. Elle inhibe l'activation des lymphocytes T lors de stimulation antigénique. Elle bloque également le recrutement et l'activation des éosinophiles, la dégranulation des mastocytes et donc la libération d'histamine et de cytokines pro-inflammatoires.

La ciclosporine ne déprime pas l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire.

▪ **Indications**

- Formes réfractaires sévères de MICI (Strombeck et Guilford, 1996).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- 5-10mg/kg/j en deux prises quotidiennes : le médicament doit être donné au moins 2 heures avant ou après le repas (Plumb, 2002).
- Pour diminuer le coût du traitement notamment chez les chiens de grand format, il est proposé d'associer à la ciclosporine, du kétoconazole donné per os, à la posologie de 10mg/kg/j en deux prises quotidiennes (Gregory, 2000). Le kétoconazole inhibe l'oxydation de la ciclosporine par les cytochromes P450 et augmente ainsi les concentrations plasmatiques en ciclosporine.

▪ **Contre-indications** (Résumé des caractéristiques du produit ATOPICA ND, DMV 2007)

- Hypersensibilité à la ciclosporine.
- Chiens de moins de 6 mois ou pesant moins de 2kg.
- Ne pas vacciner avec un vaccin vivant pendant le traitement ou pendant un intervalle de 2 semaines avant ou après le traitement.
- Antécédents d'affections malignes ou d'affections malignes évolutives.

▪ Effets indésirables

- Contrairement aux autres agents cytostatiques, la ciclosporine ne déprime pas l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire (Résumé des caractéristiques du SANDIMMUN ND, VIDAL 2007).
- Troubles gastro-intestinaux bénins et transitoires (vomissements, selles molles, anorexie) (Plumb, 2002).
- D'autres effets indésirables peuvent être observés dans de rares cas : hyperplasie gingivale, faiblesses et crampes musculaires, modifications du pelage, papillomes cutanés. Ces effets disparaissent spontanément à l'arrêt du traitement. (Plumb, 2002).

▪ Précautions d'emploi

- Emploi déconseillé chez les animaux diabétiques : la ciclosporine est susceptible d'affecter les taux circulants d'insuline et d'entraîner une augmentation de la glycémie.
- Surveiller attentivement les animaux présentant une altération de la fonction hépatique.
- Surveiller l'apparition de lymphadénopathie en raison de l'immunodépression engendrée par la ciclosporine.
- La créatinémie doit être évaluée avant le traitement. Une élévation généralement dose-dépendante et réversible de la créatinémie et de l'urémie sont fréquemment observées lors du traitement. Le contrôle de la fonction rénale doit être effectué toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis toutes les 4 semaines. En cas d'augmentation de plus de 30% par rapport à la créatinémie basale, il est conseillé de réduire la dose de 25-50%. Si cette augmentation persiste malgré la réduction de la dose, il faut interrompre le traitement (Résumé des caractéristiques du SANDIMMUN ND, VIDAL 2007).
- Surveiller la tension artérielle pendant toute la durée du traitement (Résumé des caractéristiques du SANDIMMUN ND, VIDAL 2007).

▪ Interactions médicamenteuses (Plumb, 2002)

- Substances augmentant la ciclosporinémie et donc potentialisant la toxicité de la ciclosporine :

- Amiodarone.
- Androgènes (testostérone, danazol).
- Antifongiques (kétoconazole, fluconazole).

Le kétoconazole est la seule substance connue chez le chien pour augmenter de façon cliniquement significative les concentrations sanguines de ciclosporine (inhibition du métabolisme hépatique) : son association avec la ciclosporine permet de diminuer les doses et donc le coût du traitement (Gregory, 2000). Effectivement, cette association a permis de diminuer dans certains cas les doses de ciclosporine de 80 à 90% et le prix du traitement de plus de 83% (Robson, 2003). Cependant, d'importantes variations individuelles et la difficulté de stabiliser les taux sanguins de ciclosporine lors des changements de posologie conduisent plutôt à éviter pour l'instant d'administrer ces deux principes actifs en même temps (Vandaele, 2003).

- Bloqueurs calciques (verapamil, diltiazem).
- Macrolides.
- Metoclopramide.
- Digoxine.
- Substances potentialisant la toxicité de la cyclosporine :
 - Colchicine.
 - Corticoïdes.
- Substances abaissant la cyclosporinémie :
 - Sulfamide-triméthoprime.
 - Oméprazole.
 - Phénobarbital.
 - Rifampicine.
- Amphotéricine B, Aminosides, Triméthoprime, AINS : risque accru de néphrotoxicité.
- Azathioprine : immunosuppression excessive, avec risque de lymphoprolifération.
- Ne pas vacciner avec un vaccin vivant pendant le traitement.
- Diurétiques hyperkaliémiant (addition des effets hyperkaliémiants).

▪ **Surveillance de la cyclosporémie** (Plumb, 2002)

Elle est recommandée dès 24-48 heures après le début du traitement puis toutes les 2-4 semaines. L'objectif est d'atteindre un taux égal entre 100 et 150 ng/ml. Elle est rarement effectuée en clinique vétérinaire.

▪ **Spécialités**

Les spécialités sont regroupées dans le tableau 24.

▪ **Efficacité comparée**

Une étude récente menée par Allenspach *et al.* en 2006, a montré l'intérêt de la cyclosporine dans le traitement des MICI chez 14 chiens réfractaires aux corticoïdes. Tous les chiens ont été traités avec de la cyclosporine à la dose de 5 mg/kg/j en une seule prise, pendant 10 semaines. Seulement 2 chiens sur les 14 présents dans l'étude (soit un peu moins de 15%) ont été réfractaires à la cyclosporine. Chez les 12 autres chiens (85%), une nette amélioration des signes cliniques a été notée.

Le coût élevé d'un traitement à base de cyclosporine fait que cette molécule reste peu utilisée en pratique courante (*Prix du SANDIMMUN ND ****: 58.33 € les 50 capsules de 25mg ; 111.35 € les 50 capsules de 50mg ; 215.03 € les 50 capsules de 100mg).

6.2.4.3. Substances mixtes

6.2.4.3.1. Métronidazole

Le métronidazole a été présenté en détail dans la partie consacré aux antibiotiques.

▪ **Indications**

- Maladies inflammatoires chroniques intestinales : le métronidazole est efficace seul dans les formes modérées de MICI. Il peut être associé à la prednisone dans les formes sévères de MICI ou n'ayant pas répondu au

métronidazole seul ou à la prednisolone seuls (Boothe 2001, Eddlestone 2002).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- MICI : Per os, 10-30mg/kg, 1à2x/j (Boothe, 2001).

▪ **Intérêts**

- Traitement des MICI :
Dans une étude menée en 1998, Lecoindre *et al.* montrent l'efficacité l'association de la spiramycine (150mg/kg) et du métronidazole (25mg/kg) dans le traitement de 9 chiens atteints de MICI à différents stades évolutifs. Dans cette étude, 8 soit 89% des chiens montrent une amélioration clinique significative.

▪ **Spécialités**

Les spécialités sont représentées dans le tableau 25.

6.2.4.3.2. *Salicylés*

6.2.4.3.2.1. Sulfasalazine (salazosulfapyridine)

▪ **Mécanisme d'action**

Après administration par voie orale, la sulfasalazine n'est que partiellement absorbée au cours du trajet dans l'intestin grêle (environ 1/3 de la dose administrée). Une fraction importante atteint le côlon où elle est soumise à l'action des bactéries intestinales. Ces dernières sont capables de rompre le pont azoïque et de libérer :

- L'acide 5 -aminosalicylique (=5-ASA) qui est partiellement absorbé puis éliminé par les selles : c'est la fraction de sulfasalazine responsable de l'activité thérapeutique : action anti-inflammatoire et immunosuppressive.
- La sulfapyridine, qui, au contraire, est presque totalement absorbée par le côlon, métabolisée au niveau du foie puis éliminé au niveau des urines.

▪ **Indications**

- MICI à localisation colique seule (colite chronique idiopathique) (Boothe 2001 et Eddlestone 2002).

▪ **Posologie et voie d'administration** (Dimski, 1995)

- Dose d'attaque : pendant 2 à 4 semaines : 10 à 30mg/kg, 3x/j, per os.
- Doses dégressives sur 4 à 6 semaines jusqu'à la dose minimale efficace (thérapie à jours alternés) ou sevrage complet (et cures lors de la reprise des symptômes).

▪ **Contre-indications** (Plumb, 2002)

- Hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés.
- Sécheresse lacrymale.
- Obstructions intestinale ou urinaire.

▪ **Précautions d'emploi**

- Altération de la fonction hépatique, rénale ou hématologique.
- Surveiller la fonction lacrymale régulièrement.

▪ **Effets indésirables** (Dargent, 1998 et Plumb, 2002)

- Kératoconjonctivite sèche irréversible.
- Ictère cholestatique.
- Anémie hémolytique, leucopénie.
- Vomissements.
- Altération du spermogramme.
- Dermatite allergique.

▪ **Interactions médicamenteuses**

- Warfarine, phénylbutazone, diurétiques thiazidiques (Plumb, 2002).
- Antiacides qui peuvent diminuer la biodisponibilité de la sulfasalazine s'ils sont administrés conjointement (Plumb, 2002).
- Acide folique et digoxine : risque de diminution de la biodisponibilité de ces molécules si elles sont administrées conjointement avec la sulfasalazine (Plumb, 2002). (diminution de la digoxémie pouvant atteindre 50%. Adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement. (Résumé des caractéristiques de la SALAZOPYRINE ND, VIDAL 2007).

▪ **Spécialités**

Elles sont regroupées dans le tableau 25.

▪ **Intérêts**

La sulfasalazine peut-être utilisée seule dans les formes discrètes à modérées de colite et en association avec la prednisolone ou au métronidazole lors des formes plus sévères réfractaires (Eddlestone, 2002).

6.2.4.3.2.2. 5-ASA (acide 5-amino salicylique) ou mésalazine

▪ **Mécanisme d'action**

C'est la fraction active de la salazosulfapyridine responsable de l'activité thérapeutique : activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. L'absence de la fraction sulfapyridine dans ces formulations limite théoriquement les effets indésirables propres à la sulfasalazine (Dimski, 1995).

▪ **Indications**

- Colite chronique idiopathique (Plumb, 2002).
- Rectocolite hémorragique (Dargent, 1998).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Animaux intolérants à la sulfasalazine : 10-20mg/kg, per os, 3x/j (Leib, 2000).
- Animaux réfractaires à la sulfasalazine : 11mg/kg, per os, 2x/j (Tams selon Plumb, 2002).

▪ **Contre-indications**

- Hypersensibilité connue aux salicylés.

▪ **Précautions d'emploi** (Plumb, 2002)

- Altération de la fonction rénale.

▪ **Effets indésirables**

- Diminution possible de la sécrétion lacrymale (Boothe 2001, Eddlestone 2002).

▪ **Intéactions médicamenteuses**

- Warfarine: risque d'augmentation du temps de prothrombine.

▪ **Spécialités**

Elles sont regroupées dans le tableau 25.

▪ **Intérêts**

Elle est réservée au traitement de seconde intention lors d'échecs de la sulfasalazine ou lorsque ses effets secondaires sont trop marqués (Plumb, 2002).

L'absence de la fraction sulfapyridine limite théoriquement les effets indésirables de la sulfasalazine tout en conservant la même efficacité (Dimski, 1995 et Eddlestone, 2002).

6.2.4.3.2.3. Olsalazine

Elle est réservée au traitement de seconde intention lors d'échecs à la sulfasalazine ou lorsque ses effets secondaires sont trop marqués. (Plumb, 2002).

▪ **Mécanisme d'action**

Elle est constituée de deux molécules de 5-ASA, métabolite actif responsable de l'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive.

▪ **Indications**

- Colite chronique idiopathique (Plumb, 2002).
- Rectocolite hémorragique (Dargent, 1998).

▪ **Posologie et voie d'administration**

- Animaux intolérants à la sulfasalazine : 10-20mg/kg, per os, 3x/j (Leib, 2000).
- Animaux réfractaires à la sulfasalazine : 11mg/kg, per os, 2x/j (Tams selon Plumb, 2002).

▪ **Contre-indications**

- Hypersensibilité connue aux salicylés.

▪ **Précautions d'emploi** (Plumb, 2002)

- Altération de la fonction rénale.

- **Effets indésirable**

- Diminution possible de la sécrétion lacrymale (Boothe 2001, Eddlestone 2002).

- **Intéactions médicamenteuses**

- Warfarine: risque d'augmentation du temps de prothrombine.

- **Spécialités**

Elles sont représentées dans le tableau 25.

- **Intérêts**

L'absence de la fraction sulfapyridine limite théoriquement les effets indésirables de la sulfasalazine tout en conservant la même efficacité (Dimski, 1995 et Eddlestone, 2002).

Tableau 23: Corto-Séroïdes

Principe actif	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie	Posologie en fonction de
Prednisolone	MICROSOLONE	MERIAL	Cp.à 1mg	1-2mg/kg, 1à2x/j	1-2 cp/kg, 1à2x/j
	MEGASOLONE		Cp.à 5mg		1-2 cp/5kg, 1à2x/j
			Cp.à 20mg		1-2cp/20kg, 1à2x/j
	PREDNITEX	NOVARTIS	Cp.à 5mg		1-2 cp/5kg, 1à2x/j
			Cp.à 10mg		1-2 cp/10kg, 1à2x/j
	DERMIPRED	SOGEVAL	Cp.à 10mg		1-2 cp/10kg, 1à2x/j
		Cp.à 20mg	1-2cp/20kg, 1à2x/j		
	CORTANCYL ***	SANOFLA-VENTIS	Cp.à 1mg		1-2 cp/kg, 1à2x/j
			Cp.à 5mg		1-2 cp/5kg, 1à2x/j
			Cp.à 20mg		1-2cp/20kg, 1à2x/j
Méthylprednisolone	DEPOMEDROL	PFIZER	Susp.inj (IM) 40mg/1ml		0,05ml/kg
Dexaméthasone	CORTAMETHASONE	VETOQUINIOL	Sol.inj (IM, IV) 0,1g/100ml	0,22mg/kg/j	0,25 ml/5kg
	DEXADRESON	INTERVET	Sol.inj (IM, IV, SC) 2mg/1ml		1ml/10kg
	DEXAFORT		Sol.inj (IM, SC) 3mg/1ml		0,7ml/10kg
	DEXAZONE	VIRBAC	Sol.inj (IM, SC, IV, IP) 20mg/10ml		1ml/10kg
	DEXORAL		Cp.à 0.5mg		0.5cp/kg/j

*** : spécialités humaines

Tableau 24: Immuno-Suppresseurs

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Azatioprine	IMUREL ***	GlaxoSmithKline	Cp. à 25mg	1-2mg/kg/j	1 cp/12,5-25kg/j
			Cp. à 50mg		1cp/25-50kg/j
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE***	TECHNI-PHARMA	Gélule à 2mg	0,1-0,2mg/kg/48h	1gélule/10-20kg/48h
Cyclophosphamide	ENDOXAN***	BAXTER	Cp. à 50mg	50mg/m ² /4j/semaine	1cp/m ² (30kg)/4jours/semaine
			capsule à 10mg	5-10mg/kg/j	1 capsule/2kg/j
Ciclosporine	SANDIMMUN ***	NOVARTIS	capsule à 25mg		1 capsule/5kg/j
			capsule à 50mg		1 capsule/10kg/j
			capsule à 100mg		1 capsule /20kg/j
			capsule à 25mg		1 capsule/5kg/j
			capsule à 50mg		1 capsule/10kg/j
			capsule à 100mg		1 capsule /20kg/j
			capsule à 10mg	1 capsule/2kg/j	
	capsule à 25mg	1 capsule/5kg/j			
	capsule à 50mg	1 capsule/10kg/j			
	capsule à 100mg	1 capsule /20kg/j			
	NEORAL ***		capsule à 25mg	1 capsule/5kg/j	
			capsule à 50mg	1 capsule/10kg/j	
			capsule à 100mg	1 capsule /20kg/j	

*** : spécialités humaines

Tableau 25: Mixtes

Principe(s) actif (s)	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Posologie recommandée	Posologie en fonction de la forme pharmaceutique
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE***	PFIZER	Cp.à 500mg	Dose d'attaque: 10-30mg/kg, 3x/j	1cp/50kg-1cp/17kg, 3x/j
			Cp.à 500mg		0,5cp/12-25kg, 2à3x/j
Mesalazine	PENTASA***	FERRING SAS	granulés à 1g	10-20mg/kg, 2à3x/j	0,5cp/25-50kg,2à3x/j
			granulés à 2g		0,5cp/50-100kg,2à3x/j
	Cp.à 400mg	1cp/20-40kg, 2à3x/j			
	Cp.à 800mg	0,5cp/20-40kg, 2à3x/j			
Olsalazine	ROWASA***	SOLVAY PHARMA	Cp.à 250mg	10-20mg/kg, 2à3x/j	1cp/12-25kg, 2à3x/j
			Cp.à 500mg		0,5cp/12-25kg, 2à3x/j
			gélule à 250mg		1gélule/12-25kg, 2à3x/j
Spiramycine, Métronidazole	DIPENTUM***	UCB PHARMA SA	Cp.à 500mg		0,5cp/12-25kg, 2à3x/j
Métronidazole					

Cf. tableau 20

*** : spécialités humaines

7. Synthèse de la démarche diagnostique et thérapeutique à adopter face à une diarrhée chez un chien

7.1. Diarrhée aiguë

Cette synthèse est représentée dans la figure 31.

7.2. Diarrhée chronique

Cette synthèse est représentée dans la figure 32.

Le tableau 26 résume les principes thérapeutiques des principales causes de diarrhée chronique chez le chien.

Figure 31: Démarche diagnostique et thérapeutique face à une diarrhée aiguë

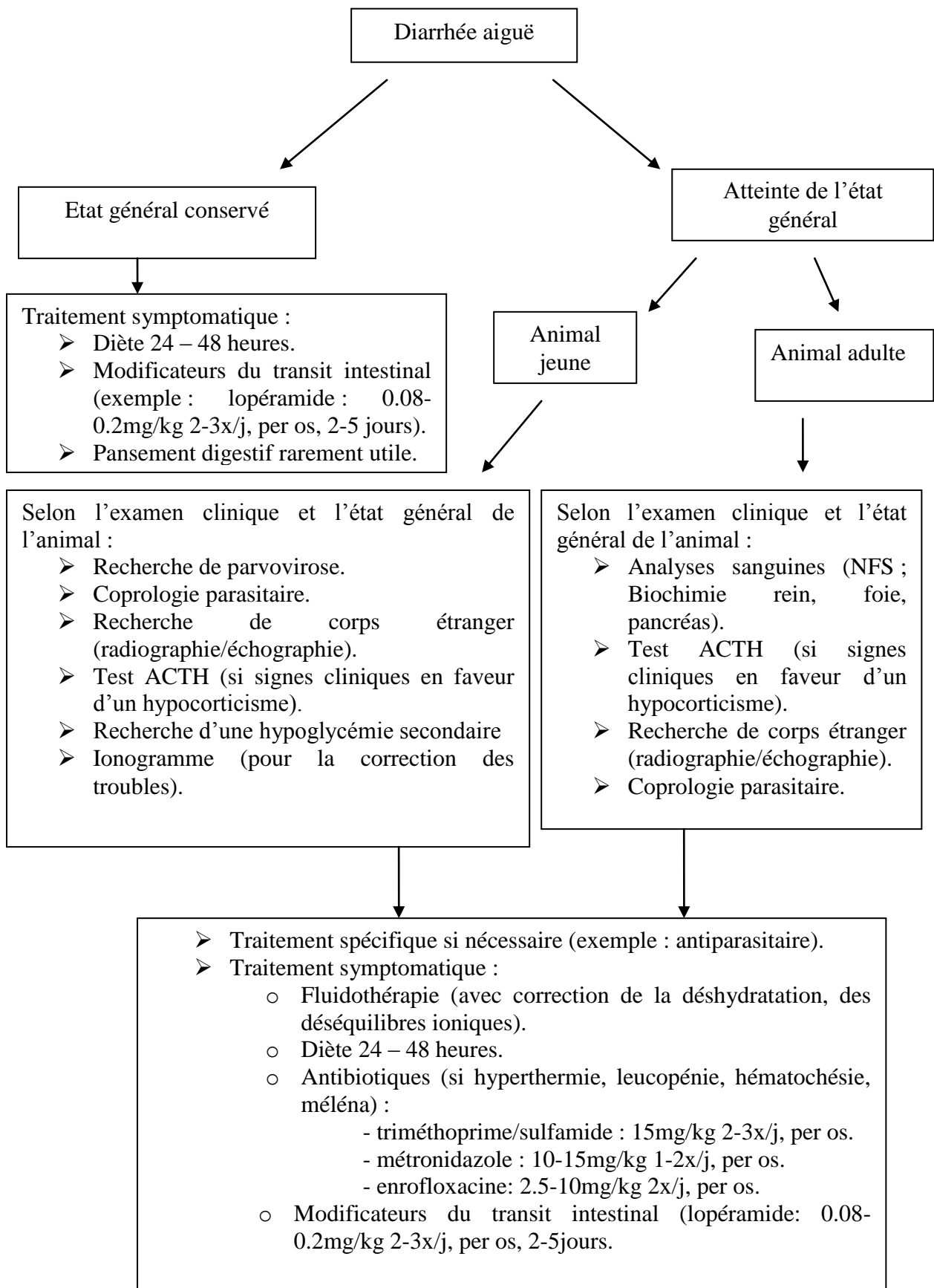


Figure 32 : Démarche diagnostique et thérapeutique face à une diarrhée chronique

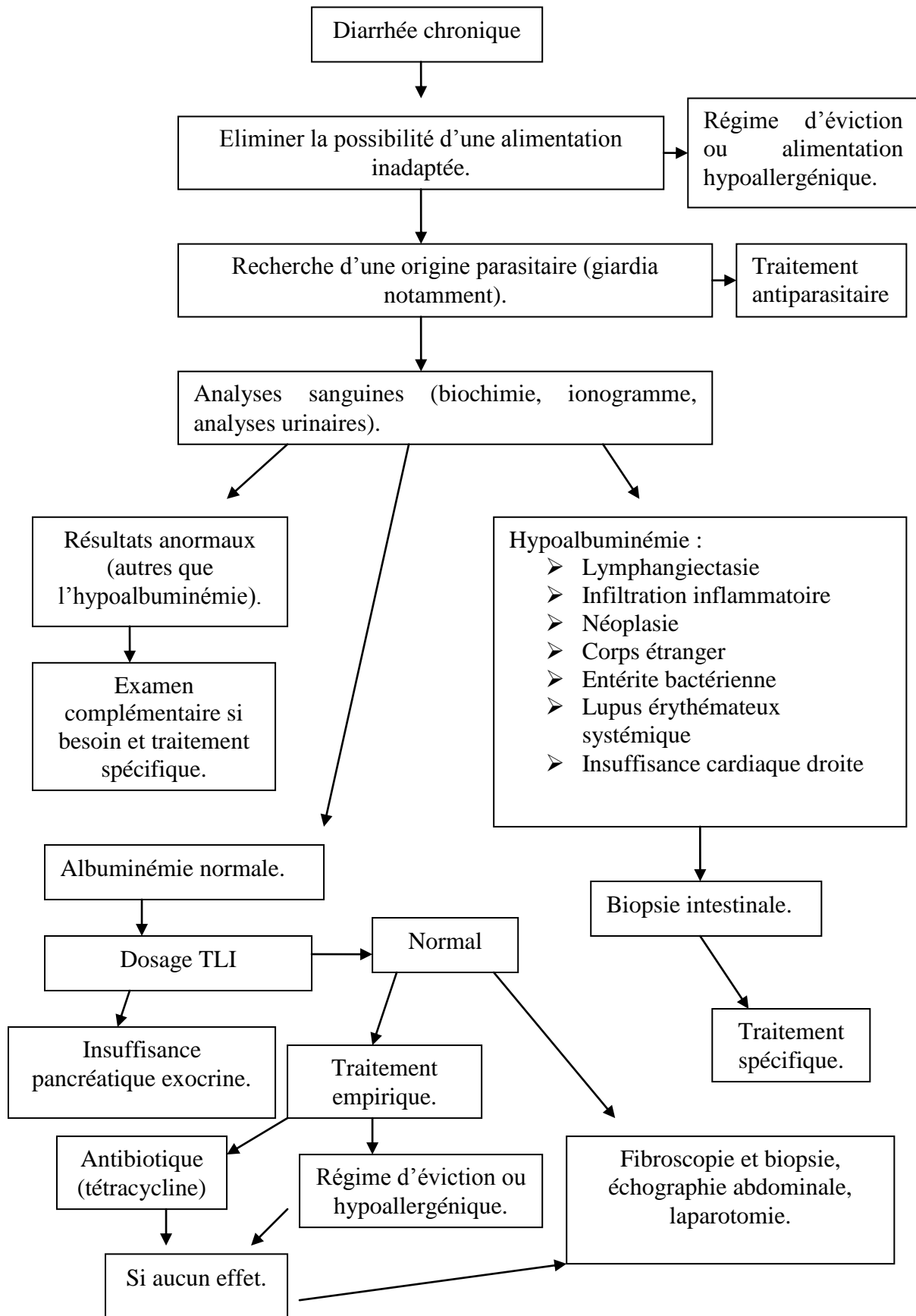


Tableau 26: Principes thérapeutiques des principales causes de diarrhée chronique chez le chien

Etiologie	Particularité thérapeutique	Antibiothérapie	Alimentation
Insuffisance pancréarique exocrine	Supplémentation orale en <i>enzymes pancréatiques</i> .	Pour contrôler la prolifération bactérienne anormale dans l'intestin. <u>Exemple</u> : Métronidazole 10-15mg/kg, 1-2x/j	*Hyperdigestible *Eviter les graisses *Eviter les fibres *3repas/24h
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	<i>Immunosuppression</i> *Corticoïdes (prednisone, 1-2mg/kg, 1à2x/j). *Azathioprine (IMJUREL ^{***} , 1-2mg/kg/j).	Pour contrôler la prolifération bactérienne anormale dans l'intestin. <u>Exemple</u> : Métronidazole 10-30mg/kg, 1-2x/j	*Hyperdigestible *Source de protéine nouvelle ou aliment hypoallergénique *Addition de fibres *Addition d'acides gras insaturés de la série oméga3
Lymphangiectasie	*Corticoïdes, uniquement si le régime alimentaire n'est pas efficace seul. prednisone 1-2mg/kg, 1à2x/j	Pour contrôler la prolifération bactérienne anormale dans l'intestin. <u>Exemple</u> : Métronidazole 10-30 mg/kg, 1-2x/j	*Pauvre en graisse
Tumeurs de l'intestin	*Chirurgie *Radiothérapie si excrèse incomplète *Chimiothérapie si risque de métastase		

*** : spécialités humaines

Conclusion

Ce travail a montré la grande diversité des principes actifs et des protocoles thérapeutiques disponibles pour le traitement des diarrhées du chien. Ces principes actifs sont disponibles sous forme de spécialités humaines et/ou vétérinaires. Dans le respect de la directive de la « cascade », le praticien doit toujours utiliser une spécialité vétérinaire lorsqu'elle existe pour une espèce et une indication donnée. A défaut, il peut recourir à des spécialités vétérinaires destinées à d'autres espèces ou indications. Cependant, pour certaines classes pharmacologiques comme les immunomodulateurs, la pharmacopée vétérinaire est encore pauvre et il n'existe pas de spécialité vétérinaire, autorisant l'utilisation de spécialités humaines selon cette directive. Le manque d'études cliniques prospectives chez le chien pour plusieurs de ces principes actifs constitue cependant assez souvent, avec le coût de certaines de ces spécialités humaines, un obstacle à leur utilisation. Des études spécifiques et comparatives sont donc souhaitables dans ce domaine. Les récapitulatifs ont été réalisés sous forme de tableaux pour permettre une identification aisée par les cliniciens des données relatives aux principes actifs prescrits pour le traitement des diarrhées du chien.

Bibliographie

1. ALLENSPACH K, RUFENACHT S, SAUTER S, GRONE A, STEFFAN J, STREHLAU G *et al.* (2006) Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Cyclosporine Treatment of Dogs with Steroid-Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **20**, 239-244.
2. BARONE R. (1997) Chapitre VI : Intestin. *In: Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome troisième : Splanchnologie I.* 3^{ème} ed. Paris : Vigot, 385-506.
3. BATT R. (1993) Exocrine pancreatic insufficiency. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **23**, 595-608.
4. BATT R, MC LEAN L, RILEY JE. (1998) Response of the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth to antibiotic therapy. *Gut*, **29**(4), 473-482.
5. BOILLIN G. (1999) *Le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine chez le chien: étude rétrospective de 127 cas cliniques.* Thèse Méd. Vét., Nantes, n°10, 140 p.
6. BOOTHE DM. (1999) Gastrointestinal pharmacology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* , **29** (2), 343-76.
7. BOOTHE DM. (2001) Gastrointestinal pharmacology. *In: Small animal clinical pharmacology and therapeutics.* 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 482-514.
8. BRUGERE H. (2006) *Thérapeutique. (volume 1).* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Physiologie et Thérapeutique. 156 p.
9. BURROWS C, BATT RM, SHERDINGS R *et al.* (1994) Diseases of the small intestine. *In: ETTINGER S, FELDMAN E, editors. Textbook of veterinary internal medicine.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1169-1232.
10. CAHEN R, BOUCHERLE A. (1963) Etude pharmacologique de la trihydroxy 2, 4,6-propiophénone. *Biologie, Comptes rendus*, 112-116.
11. CHURCHER RK, WATSON ADJ. (1997) Canine histiocytic ulcerative colitis. *Aust. Vet. J.*, **75**(10), 710-713.
12. COTE E. (2000) Over the Counter Pharmaceuticals. *In: ETTINGER S, FELDMAN E, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 318-320.
13. DARGENT F. (1998) *Vade-mecum de gastro-entérologie vétérinaire.* Paris : Editions Med'Com, 138 p.
14. DIMSKI D. (1995) Therapy of inflammatory bowel disease *In: BONAGURA JD, editor. Kirk's Current Veterinary Therapy.* 12th ed. Philadelphia: WB Saunders, 723-728.

15. DMV (2007) *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. 14ème ed. Paris: Editions du point vétérinaire, 1786 p.
16. DOW SW, LECOUTEUR RA, POSS ML. (1989) Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **195**, 365-368.
17. EDDLESTONE SM. (2002) Drug therapies used in gastrointestinal disease. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* , **24** (6) ,452-469.
18. FREICHE V. (2000) Diarrhée chez les carnivores domestiques. *In : Encyclopédie Vétérinaire - Gastro-entérologie 1400*, 16p.
19. GAMET Y. (2000) Insuffisance pancréatique exocrine. *In : Encyclopédie Vétérinaire - Gastro-entérologie 2000*, 6 p.
20. GAMET Y. (2002) Les médicaments gastro-intestinaux d'aujourd'hui. *Prat. Med. Chir. Anim. Cie*, **37**(5), 365-374.
21. GERMAN AJ, HELPS CR, HALL EJ. (2002) Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from german shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Digestive Diseases and Sciences*, **45**(1), 7-17.
22. GERMAN AJ, DAY MJ, RUAUX CG, STEINER JM, WILLIAMS DA, HALL EJ. (2003) Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **17**, 33-43.
23. GREGORY C. (2000) Immunosuppressive Agents. *In: BONAGURA JD*, editor. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 13th ed. Philadelphia: WB Saunders, 509-513.
24. HALL E, SIMPSON K. (2000) Diseases of the Small Intestine. *In: ETTINGER S, FELDMAN E*, editors. *Textbook of veterinary internal medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1182-1238.
25. HEBERT F. (2006) *Guide Pratique de Médecine interne canine et féline*. 2eme ed. Paris : Editions Med'Com, 568 p.
26. HOSTUTLER RA, LURIA BJ, JONHSON SE, WEISBRODE SE, SHERDING RG, JAEGER JG *et al.* (2004) Antibiotic-Responsive Histiocytic Ulcerative Colitis in 9 Dogs. *J.Vet. Intern. Med.*, **18**, 499-504.
27. JERSENS AE. (1994) Rational use of antimicrobials for gastrointestinal disease in small animal. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **30**(2), 123-131.
28. JERSENS AE. (1999) Inflammatory Bowel Disease: current perspectives. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**(2), 501-521.
29. JERSENS AE. (1995) Acute diarrhea. *In: BONAGURA JD*, editor. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders, 701-705.

30. JOHNSON SE. (1992) Canine eosinophilic gastroenterocolitis. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery: Small Animal*, **7**(2), 145-152.
31. LECOINDRE P. (2000) Antibiothérapie en pathologie digestive des carnivores domestiques. *Action vét.* , **1526** (57), I-VII.
32. LECOINDRE P, CHEVALIER M, GILLARD R, DAIRIN F. (1998) Proliférations bactériennes chroniques et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin grêle du chien : évaluation de l'efficacité thérapeutique d'une association de spiramycine et de métronidazole. *Revue de Médecine Vétérinaire*, **149**(8-9), 843-852.
33. LECOINDRE P. (1995) Intérêt des nouveaux tests biologiques et de l'histologie dans l'étude des maladies de l'intestin grêle. *In: Comptes rendus du Congrès de la C.N.V.S.P.A.*, Paris, 24-26 novembre 1995. Paris : C.N.V.S.P.A, 59-62.
34. LEIB M. (2000) Chronic Colitis in Dogs. *In: BONAGURA JD*, editor. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 13th ed. Philadelphia: WB Saunders, 643-648.
35. LUDLOW CL, DAVENPORT DJ. (2000) Small intestinal bacterial overgrowth. *In: BONAGURA JD*, editor. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 13th ed. Philadelphia: WB Saunders, 637-641.
36. MAGNE ML. (1992) Pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, **7**(2), 112-116.
37. MARKS SL. (1998) Management of canine inflammatory bowel disease. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **20**(3), 317-329.
38. PLUMB D. (2002) *Veterinary Drug Handbook*. 4th ed. Malden: Blackwell Publishing, 993p.
39. POUCHELON JL. (2005) *Cours de Gastro-entérologie*. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Médecine.
40. PUYT JD. (2001) *Vade-mecum d'antibiothérapie chez les carnivores domestiques*. Paris : Editions Med'com, 157 p.
41. PUYT JD. (2002) Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. *In: Bases de l'antibiothérapie*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Unité de Pharmacologie Toxicologie.
42. RICHTER KP. (1992) Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in dogs. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, **7**(2), 134-144.
43. ROBSON D. (2003) Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *Vet. Rec.* , **152**(24), 739-748.
44. RUTGERS HC, BATT RM, ELWOOD CM, LAMPORT A. (1995) Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206**, 187-196.

45. SAUTER SN, BENYACOUB J, ALLENSPACH K, GASCHEN F, ONTSOUKA E, REUTELER G *et al.* (2006) Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **90**, 269-277.
46. SCHILLER LR, SANTA ANA CA, MORAWSKY SG, FORDTRAN JS. (1984) Mechanism of the antidiarrheal effect of loperamide. *Gastroenterology*, **86** (6), 1475-80.
47. STONEHEWER J, SIMPSON JW, ELSE RW. (1998) Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Res. Vet. Sci.*, **65**(1), 59-63.
48. STROMBECK DR, GUILFORD WG. (1996) Approach to clinical problem in gastroenterology. *In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 56-89.
49. STROMBECK DR, GUILFORD WG. (1996) Gastrointestinal immune system. *In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 40-49.
50. STROMBECK DR, GUILFORD WG. (1996) Idiopathic inflammatory bowel disease *In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 451-486.
51. STROMBECK DR, GUILFORD WG. (1996) Gastrointestinal inflammation. *In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 40-49.
52. STROMBECK DR, GUILFORD WG. (1996) Microflora of the gastrointestinal tract and its symbiotic relationship with the host. *In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 14-19.
53. STROMBECK DR, GUILFORD WG. (1996) Small intestinal bacterial overgrowth *In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 370-373.
54. TAMS T. (1996) *Handbook of Small animal gastroenterology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 540p.
55. TIRET L, BRUGERE H. (2004) *Physiologie de la digestion*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Physiologie et Thérapeutique. 80 p.
56. VANDAELE E. (2003) La ciclosporine, un peu plus efficace, mais plus chère que les corticoïdes. *Point Vét.*, **237**, 14-15.
57. VADEN S, PAPICH M. (1995) Empiric Antibiotic Therapy. *In: BONAGURA J*, editor. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders, 276-280.
58. VIDAL (2007) *Le dictionnaire*. 83^{ème} éd. Paris : Editions du Vidal. 2408 p.
59. WESTERMARCK E, MYLLYS VM. (1993) Effect of treatment on the jejunal and colonic bacterial flora of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. **8**, 559-562.

60. WESTERMARCK E, FRIAS R. (2005) Effect of Tylosin on chronic diarrhea in Beagles. *J. Vet. Intern. Med.*, **19**, 822-827.
61. WESTERMACK E, SKRZYPCZAK T. (2005) Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **19**, 177-186.
62. WHITTEM T, GAON D. (1998) Principles of antimicrobial therapy. *Vet. Clin. North Am. Sm. Anim. Pract.*, **28**(2), 197-213.
63. WILKE JR. (1987) The use of adsorbents to treat gastrointestinal problems in small animals. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, **2**(4), 266-273.
64. WILLARD MD. (1992) Inflammatory bowel disease: Perspectives on Therapy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **28**(1), 27-32.
65. WILLARD MD. (1994) Characterization of naturally developing small intestinal bacterial overgrowth in 16 german shepherd dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **204**, 1201-1206.
66. WILLARD MD. (2003) Drugs used in gastrointestinal disorders. In: NELSON RW, COUTO CG, editors. *Small animal internal medicine*. 3rd ed. Mosby, 469-471.
67. WILLIAMS D. (1987) Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Vet. Med. Assoc.*, **191**, 201-206.
68. WILLIAMS D, MINNICH F. (1990) Canine exocrine pancreatic insufficiency. A survey of 604 cases diagnosed by assay of serum trypsin-like immunoreactivity. *J. Vet. Intern. Med.*, **4**, 123.
69. WILLIAMS D. (1996) The pancreas. In: GUILDFORD W, STROMBECK D, editors. *Strombeck's small animal gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 381-410.
70. WILLIAMS D. (2000) Exocrine Pancreatic Disease. In: ETTINGER S, FELDMAN E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1345-1367.

Vade-mecum thérapeutique des diarrhées du chien.

NOM et Prénom : CHABADEL Claire

Résumé :

Ce vademecum thérapeutique présente les principes actifs les plus utilisés dans le traitement des diarrhées du chien. Les molécules sont regroupées par classe pharmacologique : modificateurs de la motilité intestinale, agents topiques et pansements intestinaux, enzymes et flore digestive, antibiotiques, anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Après des rappels sur la physiopathologie des diarrhées, les principes actifs sont étudiés selon un même plan : mécanismes d'action, indications, posologie et voies d'administration, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables, interactions médicamenteuses. Des tableaux récapitulatifs de chaque classe pharmacologique rappellent les principes actifs, les spécialités vétérinaires et humaines, les laboratoires exploitants, la présentation, la posologie recommandée, et la posologie en fonction de la forme pharmaceutique permettant un emploi rapide de ce vademecum pour le praticien. Une part importante a été accordée, lorsque cela était possible, à la justification des indications et des schémas posologiques à partir d'études cliniques.

Mots-clés : DIARRHEE – PHYSIOPATHOLOGIE – THERAPEUTIQUE – PHARMACOLOGIE – TOXICOLOGIE – PANSEMENT INTESTINAL – MODIFICATEUR DE LA MOTILITE INTESTINALE – ENZYME – FLORE DIGESTIVE – ANTIBIOTIQUES – ANTIINFLAMMATOIRE- IMMUNOMODULATEUR – CARNIVORE – CHIEN.

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. TISSIER R.

Assesseur : Pr. POUCHELON JL.

Adresse de l'auteur :

Melle CHABADEL Claire
4 Square du 11 Novembre
30000 Nîmes

Therapeutic vade-mecum of canine diarrhea.

SURNAME and Given name: CHABADEL Claire

Summary

This therapeutic vademecum is aimed at presenting most used therapeutic agents in the treatment of canine diarrhea. Molecules were grouped by pharmacologic class: intestinal motility modulators, topical agents and intestinal bandage, enzymes and intestinal flora, antibiotics, anti-inflammatory and immune-modulators.

After some summarization on diarrhea physiopathology, active principles are studied following a same approach: action mechanism, indications, dosage, administration routes, contraindications, precautions of use, adverse effects, and medicinal interactions.

Boards for each pharmacologic class sum active principles, veterinary and human speciality, presentation, laboratories, recommended dosage and dosage for each presentation, allowing a quick use of this vademecum for the practitioner.

Importance was accorded, when possible, to the justification of indications from clinical studies.

Keywords: DIARRHEA – PATHOPHYSIOLOGY – THERAPEUTIC – PHARMACOLOGY – TOXICOLOGY – INTESTINAL BANDAGE – INTESTINAL MOTILITY MODULATORS – ENZYME – INTESTINAL FLORA – ANTIBIOTIC – ANTI-INFLAMMATORY – IMMUNE-MODULATORS – CARNIVORE – DOG.

Jury:

President: Pr.

Director: Dr. TISSIER R.

Assessor: Pr. POUCHELON JL.

Author's address:

CHABADEL Claire
4 Square du 11 Novembre
30000 Nîmes