

ANNEE 2021 THESE : 2021 – TOU 3 – 4022

GESTION DU SYNDROME ANOREXIE - CACHEXIE : DE L'HOMME A L'ANIMAL

THESE
pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Géraldine PIERRON
Née le 10/01/1980 à TONNEINS (47)

Directrice de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENTE :
Mme Bettina COUDERC

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Nathalie PRIYMENKO
M. Jean-Philippe JAEG

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ANNEE 2021 THESE : 2021 – TOU 3 – 4022

GESTION DU SYNDROME ANOREXIE - CACHEXIE : DE L'HOMME A L'ANIMAL

THESE
pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Géraldine PIERRON
Née le 10/01/1980 à TONNEINS (47)

Directrice de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENTE :
Mme Bettina COUDERC

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Nathalie PRIYMENKO
M. Jean-Philippe JAEG

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur: Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie – Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEUR 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

APROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCE HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie, production animale*,
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
Mme **SOUVESTRE Marie**, *Production et pathologie aviaire*
Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des équidés*

ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES

Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M **BESSIERE Pierre**, *Microbiologie infectiologie*
Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **LESUEUR Jérémie**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

À Madame le Professeur Bettina Couderc,
Professeur des Universités
Chercheur à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Oncopole.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À Madame le Docteur Nathalie Priymenko
Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Alimentation

Qui a accepté d'encadrer ce projet.
Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance pour votre bienveillance.

À Monsieur le Docteur Jean-Philippe Jaeg,
Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pharmacologie, Toxicologie

Qui a accepté de prendre part à ce jury de thèse.
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des annexes	
Liste des abréviations	

INTRODUCTION

1	Rappels sur le comportement de la prise alimentaire	24
2	Revue des différentes stratégies thérapeutiques de la gestion du risque nutritionnel	35
2.1	Approche pharmacologique	36
2.1.1	Les agents orexigènes	36
2.1.1.1	Les benzodiazépines	36
2.1.1.1.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	36
2.1.1.1.2	Utilisation en tant que molécules orexigènes	38
2.1.1.1.2.1	Mécanismes de l'effet orexigène	38
2.1.1.1.2.2	Molécules d'intérêt : Diazépam, Midazolam, Oxazépam	39
2.1.1.1.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	40
2.1.1.2	La cyproheptadine	41
2.1.1.2.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	41
2.1.1.2.2	Utilisation en tant que molécules orexigènes	42
2.1.1.2.2.1	Mécanismes de l'effet orexigène	42
2.1.1.2.2.2	Molécule d'intérêt : la cyproheptadine et ses dérivés	42
2.1.1.2.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	43
2.1.1.3	Les corticoïdes	44
2.1.1.3.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	44
2.1.1.3.2	Utilisation en tant que molécules orexigènes	46
2.1.1.3.2.1	Mécanismes de l'effet orexigène	46
2.1.1.3.2.2	Molécules d'intérêt : Prednisone, Prednisolone	47
2.1.1.3.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	48
2.1.1.4	Les progestatifs de synthèse	49
2.1.1.4.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	49
2.1.1.4.2	Utilisation en tant que molécules orexigènes	51
2.1.1.4.2.1	Mécanismes de l'effet orexigène	51
2.1.1.4.2.2	Molécules d'intérêt : l'acétate de mégestrol et de médroxyprogestérone	51
2.1.1.4.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	52
2.1.1.5	Le propofol	53
2.1.1.5.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	53
2.1.1.5.2	Utilisation en tant que molécule orexigène	53
2.1.1.5.2.1	Mécanismes de l'effet orexigène	54
2.1.1.5.2.2	Le propofol, molécule orexigène	54
2.1.1.5.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	56
2.1.1.6	La miansérine, la mirtazapine	56
2.1.1.6.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	57
2.1.1.6.2	Utilisation en tant que molécules orexigènes	58
2.1.1.6.2.1	Domaine d'activité de la miansérine et de la mirtazapine	58
2.1.1.6.2.2	Modalités de l'effet orexigène	59
2.1.1.6.2.3	Usage de la miansérine et de la mirtazapine comme thérapeutique orexigène	61
2.1.1.6.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	62
2.1.1.7	La Gabapentine	63
2.1.1.7.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	63

2.1.1.7.2	Utilisation en tant que molécule orexigène	64
2.1.1.7.2.1	Domaine d'activité de la gabapentine	64
2.1.1.7.2.2	Modalité de l'effet orexigène	65
2.1.1.7.2.3	Usage de la gabapentine comme thérapeutique orexigène	66
2.1.1.7.3	Effets non recherchés et contre-indications majeures	67
2.1.1.8	Les agonistes du récepteur de la ghréline	67
2.1.1.8.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	68
2.1.1.8.2	Domaine d'activité	69
2.1.1.8.3	Usage de la capromoreline comme thérapeutique orexigène	70
2.1.1.8.4	Effets non recherches et contre-indications majeures	72
2.1.2	Les agents anabolisants : Les stéroïdes anabolisants	73
2.1.2.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	74
2.1.2.2	Domaine d'activité des stéroïdes anabolisants	75
2.1.2.3	Molécules d'intérêt : la nandrolone	75
2.1.2.4	Effets non recherchés et contre-indications majeures	75
2.1.3	Les agents anti-cytokines	76
2.1.3.1	La thalidomide	76
2.1.3.1.1	Pharmacocinétique et modalités d'administration	76
2.1.3.1.2	Domaines d'activité	77
2.1.3.1.3	Utilisation de la thalidomide chez les carnivores domestiques	77
2.1.3.1.4	Effets secondaires et contre-indications majeures	78
2.1.3.2	L'érythropoïétine	78
2.1.3.3	Les récepteurs solubles et anticorps anti-cytokines	78
2.2	Approche alimentaire	79
2.2.1	Adaptation de la ration à un état d'anorexie prolongée	79
2.2.2	Adaptation de la ration au « stress oxydant »	80
2.2.3	Les nutraceutiques	83
2.3	Traitements symptomatiques	86
2.3.1	Gérer les phénomènes douloureux	86
2.3.1.1	L'évaluation du phénomène douloureux	87
2.3.1.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	89
2.3.1.3	Les morphiniques	91
2.3.2	Gérer les états nauséeux et les vomissements	93
2.4	Exercice physique	96
2.4.1	Effets sur le tissu musculaire strié squelettique	96
2.4.2	Effets sur le tissu adipeux	96
2.4.3	Effets sur le niveau de « stress oxydant »	96
2.4.4	Effets sur les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire	96
2.4.5	Bénéfices attendus de l'activité physique	97
3	De l'utilisation des molécules d'intérêt dans la gestion du risque nutritionnel dans un contexte déterminé	104
3.1	Les états cachectisants	104
3.1.1	Mécanismes physiopathologiques communs aux maladies chroniques	105
3.1.1.1	Les cytokines pro-inflammatoires	105
3.1.1.1.1	Le Tumor necrosis factor- α	105
3.1.1.1.2	Les Interleukines IL ₁ et IL ₆	107
3.1.1.1.3	Interféron- γ	108
3.1.1.2	Cytokines et masse grasse	108
3.1.1.3	Cytokines et masse maigre	109
3.1.1.4	Action des cytokines sur les centres de contrôle de l'appétit	109
3.1.1.5	Dérégulation des voies neuroendocriniennes	111
3.1.2	La maladie cancéreuse	112
3.1.2.1	Pathogénie du syndrome anorexie-cachexie de la maladie cancéreuse	112
3.1.2.1.1	Facteurs spécifiques aux états cancéreux	112
3.1.2.1.1.1	Le « Proteolysis Inducing Factor »	112
3.1.2.1.1.2	Le « Lipid Mobilizing Factor »	113
3.1.2.1.1.3	Les cytokines tumorales	114
3.1.2.1.2	Conséquences de la maladie cancéreuse pour l'hôte	114

3.1.2.1.2.1	État inflammatoire chronique.....	114
3.1.2.1.2.2	Perturbations métaboliques.....	114
3.1.2.1.2.2.1	Modification du métabolisme glucidique	115
3.1.2.1.2.2.2	Modification du métabolisme protéique	116
3.1.2.1.2.2.3	Modifications du métabolisme lipidique	116
3.1.2.1.2.3	Perturbations des systèmes de contrôle de l'ingestion alimentaire	117
3.1.2.2	Quelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cancéreuses ?	120
3.1.3	Les maladies cardiaques et rénales	125
3.1.3.1	Pathogénie du syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cardiaques et rénales	126
3.1.3.1.1	État inflammatoire chronique.....	127
3.1.3.1.2	Dérégulation des systèmes de contrôle de la faim	130
3.1.3.1.3	Altérations métaboliques et nutritionnelles.....	131
3.1.3.2	Quelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cardiaques et rénales ?	134
3.2	Les conditionnements alimentaires aversifs.....	139
3.2.1	Un mécanisme d'apprentissage efficace	140
3.2.1.1	Les aversions gustatives conditionnées	141
3.2.1.2	Les aversions olfactives potentialisées par le goût	142
3.2.2	Nature du malaise	142
3.2.3	Nature du <i>stimulus</i> conditionné.....	143
3.2.4	Mécanismes neurobiologiques des comportements alimentaires aversifs.....	144
3.2.4.1	Voies neuroanatomiques des informations gustatives et viscérales.....	146
3.2.4.2	Substrats neurobiologiques de l'aversion alimentaire conditionnée	147
3.2.5	Quelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre les aversions alimentaires conditionnées ?	152

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Liste des figures

Figure 1: Conséquences générales du jeûne chez l'animal malade (D'après Goy-Thollot et Elliot, 2008).	22
Figure 2: Schéma d'un cerveau de rongeur montrant les différentes régions hypothalamiques impliquées dans la régulation nerveuse de l'homéostasie énergétique (D'après Schwartz <i>et al.</i> , 2000).	25
Figure 3: Circuits neuronaux régissant la prise alimentaire (D'après Palmiter, 2009).	26
Figure 4: La cascade de la satiété (D'après Blundell et Stubbs, 1999).	28
Figure 5: Zones anatomiques et fonctionnelles de l'estomac (D'après Ferran, 2018).	29
Figure 6: Représentation schématique des conséquences des maladies chroniques (D'après Evans <i>et al.</i> , 2008).	105
Figure 7: Action des cytokines pro-inflammatoires sur les neurones à POMC et les neurones AgRP/NPY (D'après Braun et Marcks, 2010).	111
Figure 8: Interactions métaboliques Hôte-Tumeur (D'après Argilès <i>et al.</i> , 2007).	115
Figure 9: Mécanismes périphériques et centraux menant à la dérégulation de l'ingestion lors de maladie cancéreuse.	119
Figure 10: Schéma présentant les voies d'activation du système immunitaires lors de maladies cardiaques (D'après Anker et Von Healing, 2004).	128
Figure 11: Causes et conséquences de l'état inflammatoire chez l'Homme souffrant d'IRC (D'après Akchurin et Kasbel, 2015).	130
Figure 12: Schéma récapitulatif de la pathogénie du syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cardiaques et rénales.	133
Figure 13: Stratégies thérapeutique de la cachexie lors de maladies cardiaques et rénales (D'après Loncar <i>et al.</i> , 2016).	138
Figure 14: Mécanisme comportemental du développement d'une aversion alimentaire conditionnée (AAC) : point de vue comportemental (D'après Ferreira, 2004).	145
Figure 15: Schéma simplifié montrant les principales projections et structures cérébrales impliquées dans l'aversion gustative (D'après Bermúdez-Rattoni, 2004 ; Critchley et Harrison, 2013).	147
Figure 16: Représentation schématique de l'intégration des informations gustatives et viscérales par le cortex insulaire et l'amygdale en phase d'acquisition et de post-acquisition immédiate de la mémoire aversive (Guzmán-Ramos et Bermúdez-Rattoni, 2012b).	151

Liste des tableaux

Tableau 1: Formulations disponibles des benzodiazépines (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Vidal, 2011).	37
Tableau 2: Temps de demi-vie, en minutes, des benzodiazépines (D'après Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2002, Clément-Guercia, 2003 ; Plumb, 2021 ; Poletti, 1996).	38
Tableau 3: Mesure de l'augmentation en % de l'ingestion, après administration de cyproheptadine PO sur une population de 10 chats sains (D'après Remy, 1980).	43
Tableau 4: Évaluation de la réponse des chats en fonction de la dose ingérée (D'après Remy, 1980).	43
Tableau 5: Formulations disponibles des corticoïdes de semi-synthèse (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Vidal, 2011).	45
Tableau 6: Caractéristiques pharmacologiques des corticoïdes chez l'Homme (d'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2002).	46
Tableau 7: Formulations disponibles en pharmacie vétérinaire (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021).	50
Tableau 8: Mesure des ingestas en fonction du temps à la suite d'injection IV de différentes doses de propofol (D'après Long et Greco, 2000).	54
Tableau 9: Mesure des ingestas en fonction du temps à la suite d'injection IV de différentes doses de propofol (D'après Long et Greco, 2000).	55
Tableau 10: Formulation disponible miansérine et mirtazapine (Index des médicaments autorisés en France, 2021 ; Vidal, 2011).	57
Tableau 11: Posologie de la mirtazapine comme orexigène, chez le chien et le chat (Plumb, 2021 ; Quimby et al., 2011a et 2011b).	61
Tableau 12: Formulations de la gabapentine commercialisées en France (Vidal, 2021).	63
Tableau 13: Mesure de la population de chats testés montrant une augmentation du niveau d'ingestion après traitement avec la gabapentine, la mirtazapine ou placebo (Fantinati <i>et al.</i> , 2000).	66
Tableau 14: Formulations de capromoreline autorisées par la FDA (FDA- Freedom of information summary, 2016 ; 2020).	68
Tableau 15: Mesure de l'effet de la capromoreline sur l'ingestion alimentaire et le poids, chez le chien sain.	71
Tableau 16: Mesure de l'effet de la capromoreline sur l'ingestion alimentaire et le poids, chez le chat sain.	72
Tableau 17: Probiotiques disponibles en France (Dogteur, 2021)	84
Tableau 18 : Les inhibiteurs sélectifs COX-2 disponibles en France (Index des médicaments vétérinaires disponibles en France, 2021).	90

Tableau 19: Dosage de la buprénorphine chez le chien et le chat (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Plumb, 2021).	92
Tableau 20: Dosage du butorphanol chez le chien et le chat (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021).	92
Tableau 21: Type de patch fentanyl à choisir en fonction du poids de l'animal (D'après Plumb, 2021).	93
Tableau 22: Récapitulatif des molécules utilisées dans la gestion des phénomènes douloureux, légers à sévères chez les carnivores domestiques.	95
Tableau 23: Récapitulatif bibliographique des protocoles d'utilisation des molécules d'intérêt dans la gestion du risque nutritionnel.	101
Tableau 24: Principales actions biologiques du TNF α (D'après Camussi <i>et al.</i> , 1991).	106
Tableau 25: Principales actions biologiques des interleukines IL $_1$ et IL $_6$ (D'après Dinarello, 2015 ; Tanaka et Kishimoto, 2014).	107

Liste des annexes

Annexe 1: Les voies de la nociception.....	223
Annexe 2: Canine Acute Pain Scale (D'après Hellyer <i>et al.</i> , 2006).....	224
Annexe 3: Feline Acute Pain Scale (D'après Hellyer <i>et al.</i> , 2006).	225
Annexe 4: Évaluation clinique de la douleur chez le chien - 4AVet (D'après Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'analgésie animales).....	226
Annexe 5: Évaluation clinique de la douleur chez le chat - 4AVet (D'après Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'analgésie animales).....	227
Annexe 6: Melbourne Pain Scale (D'après Firth et Haldane, 1999).....	228
Annexe 7: Glasgow Composite Measure Pain Scale (D'après Reid <i>et al.</i> , 2007).....	229

Liste des abréviations

3V : 3^{ème} ventricule
5-HT : Sérotonine
5-HT-R : Récepteur à la sérotonine
 α -MSH: α -melanocyte stimulating hormone
AAC : Aversion alimentaire conditionnée
AACR : Acides aminés à chaîne ramifiées
Ach : Acétylcholine
ACTH : Hormone corticotrope
AEM : Agence Européenne du médicament
AGC : Aversion gustative conditionnée
AG: Acide gras
AgRP: Agouti related protein
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
Am : Amygdale
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AOPG : Aversion olfactive potentialisée par le goût
ATP : Adénosine triphosphate
ATV : Aire tegmentale ventrale
ARN : Acide ribonucléique
BLA : Complexe basolatéral de l'amygdale
BHM : Barrière hémato-méningée
BZD : Benzodiazépines
CeA : Noyau central de l'amygdale
CC : Corticoïdes
CCa : Corps calleux
CCK : Cholécystokinine
CCX : Cortex cérébral
CH : Cyproheptadine
CI : Cortex insulaire
Cox-1/2 : Cyclo oxygénase 1/2
CRH : Corticolibérine
CRP : Protéine C réactive
CTZ (*area postrema*) : Zone chémosensible
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DHA: Acide docosahexaénoïque
DMN : Noyau dorsomédian

(I)ECA : (Inhibiteur) Enzyme de conversion de l'angiotensine
EM : Eminence médiane
EPA : Acide eicosapentaénoïque
EPO : Érythropoïétine
FC : Fréquence cardiaque
FDA : Food and Drug administration
FX: Fornix
GABA: Acide gamma amino butyrique
GH : Hormone de croissance
GHRH : Agoniste de l'hormone de libération de l'hormone de croissance
GHS : Sécrétagogues de l'hormone de croissance
GLP-1 : Glucagon like peptide 1
HDL: High density lipoprotein
ICC : Insuffisance cardiaque chronique
ICV : Voie d'injection intracérébroventriculaire
IGF-1: Insulin-like growth factor-1
Il_{1/6/10/12} : Interleukines _{1/6/10/12}
IM : Voie d'injection intramusculaire
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase
INF- γ : Interféron γ
IP : voie d'injection intrapéritonéale
IR : Voie d'injection intra-rectale
IRC : Insuffisance rénale chronique
IV : Voie d'injection intraveineuse
K : Potassium
LCR : Liquide céphalo rachidien
LH: Hypothalamus latéral
LMF: Lipid mobilizing factor
LPL : Lipoprotéine Lipase
LPS : Lipopolysaccharide
MA : Acétate de mégestrol
MC4-R : Récepteur au mélanocortines de type 4
MCH : Hormone de la mélanocortine
MEP : Malaise expérimentalement provoqué
MPG : Acétate de medroxyprogestérone
MS : Melbourne Score
NA : Noyau arqué
NC : Non communiqué
NDE : Non disponible
NDT : Non déterminé

NE : Non évalué
NGG : Néoglucogénèse
NK : Natural killer
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NorA : Noradrénaline
NPB : Noyau parabrachial
NPV/PVN : Noyau paraventriculaire
NPY : Neurones à neuropeptide Y
NorA : Noradrénaline
NTS : Noyau du tractus solitaire
OC: Chiasma optique
PIF: Proteolysis inducing factor
PO : *Per os*
POMC : Propiomélanocortine.
PuPd : Polyuro-polydipsie
PYY₃₋₃₆ : Peptide intestinal tyrosine tyrosine₃₋₃₆
SA : Stéroïdes anabolisants
SARM : Modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes
SC : Voie d'injection sous cutanée
SCo : *Stimulus* conditionné
SN(C) : Système nerveux (central)
SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
T : Testostérone
THA : Thalamus
TNF : Tumor necrosis factor
TRH : Thyrolibérine
TSH : Thyréostimuline
VD : Ventricule droit
VG : Ventricule gauche
VIH : Virus de l'immunodéficience acquise humain
VLDL: Very low density lipoprotein
VMH: Hypothalamus ventro-médian.
VPLpc : Partie postérolatérale du thalamus
VPMpc : Partie postéro-médiale du thalamus
Y2R : récepteur présynaptique Y2
Zn : zinc

INTRODUCTION

Toute altération de l'état nutritionnel d'un individu constitue un problème majeur, autant chez l'Homme que l'animal. Ce peut être des états d'excès tels que le surpoids, l'obésité ou, *a contrario*, de déplétion tels que la dénutrition et la cachexie. La prévention et la prise en charge nutritionnelle doivent être considérées comme faisant partie intégrante du « parcours de soins ».

Une maladie, qu'elle soit aiguë ou chronique, provoque l'accroissement des besoins en nutriments, et pose problème à cause d'un état de malabsorption digestive, de pertes électrolytiques ou en nutriments, d'une incapacité physique à l'ingestion, d'une anorexie...Il peut alors se créer un déséquilibre entre l'augmentation des besoins et les apports, quantitativement et qualitativement insuffisants, menant à des perturbations fonctionnelles ou à des modifications de la composition corporelle. La mobilisation des réserves permet de subvenir, dans l'urgence, à ces besoins. Toutefois, la persistance d'une balance énergétique négative entraîne l'organisme vers un état de dénutrition, l'organisme devant subir une fonte massive des réserves glycogéniques, protéiques voire lipidiques pour palier à cet état d'hypermétabolisme continu (Besson *et al.*, 2006). La persistance dans le temps de ces anomalies amène à la dégradation de l'état corporel de l'individu malade.

Ainsi associé aux maladies chroniques, un syndrome de dépérissement complexe, multifactoriel et continu s'installe, caractérisé par une perte de masse maigre avec ou sans perte de masse grasseuse. Ces symptômes apparaissent progressivement ou rapidement, en fonction de la cause, quel que soit l'âge et s'accompagne d'une diminution de la force musculaire, d'atteintes neurologiques périphériques et centrales, d'atteintes endocriniennes et de la modification de la pharmacocinétique des médicaments. Ce syndrome, nommé cachexie, a pour particularité de ne pas répondre à un simple soutien nutritionnel. Il existe une grande hétérogénéité dans sa présentation et sa gravité, toutefois la cachexie est synonyme de perte d'autonomie, d'altération de la qualité de vie et, surtout, d'une aggravation du déséquilibre alimentaire menant à l'exacerbation de la dénutrition préexistante. Celle-ci est parfois sévère, cliniquement évidente mais le plus souvent, elle est insidieuse, masquée par la prépondérance du tissu adipeux ou l'existence d'une rétention hydro-sodée. Aussi, le maintien d'un bon état nutritionnel est un prérequis essentiel pour assurer un succès thérapeutique, pour minimiser la survenue des complications et pour réduire les coûts d'hospitalisation supportés par le propriétaire.

En effet, les conséquences sont multiples comme le montre la figure 1, que ce soit sur l'évolution de la maladie, la rapidité de cicatrisation, la tolérance des médicaments et leur

pharmacocinétique, les défenses immunitaires et le risque de survenue d'infections. La dénutrition altère grandement le pronostic et augmente le risque de décès de l'animal malade.

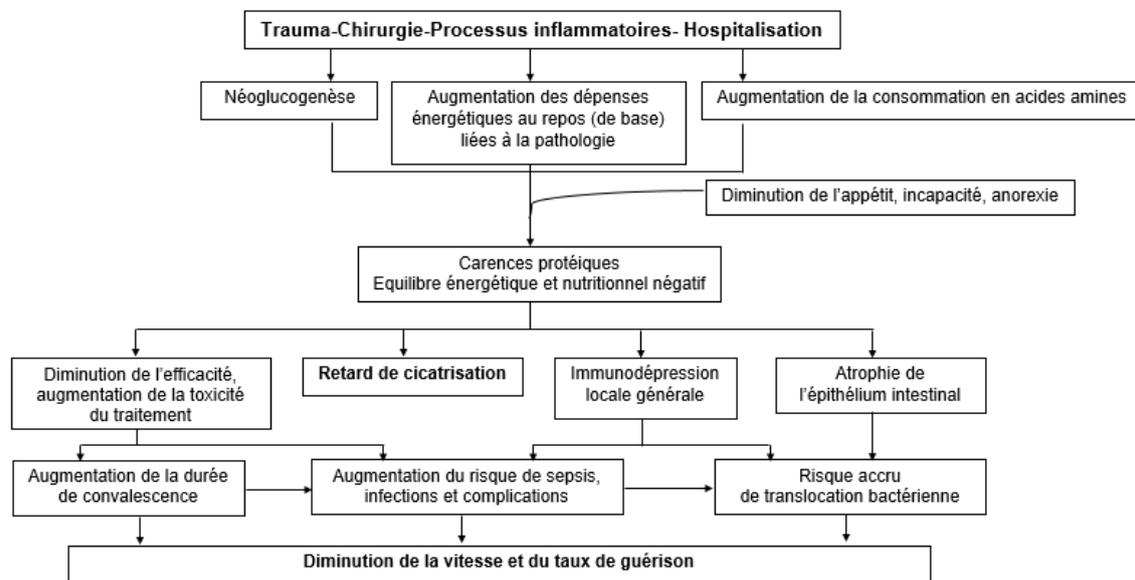


Figure 1: Conséquences générales du jeûne chez l'animal malade (D'après Goy-Thollot et Elliot, 2008).

Que ce soit chez l'Homme ou l'animal de compagnie, des études de consommation alimentaire durant les périodes d'hospitalisation révèlent qu'un grand nombre de patients n'a pas une consommation protéo-calorique suffisante (Guy-Grand, 1997 ; Némorin, 2010). Ainsi, dans les situations à risque, il est recommandé de surveiller la prise alimentaire afin d'ajuster les apports aux besoins. Il faut alors recourir à un support nutritionnel qui a un intérêt évident et largement documenté, autant chez l'Homme que l'animal.

Les vétérinaires sont en première ligne pour identifier les états de dénutrition des carnivores domestiques, prendre en amont les mesures de prévention nécessaires et assurer le suivi nutritionnel. Une prise en charge nutritionnelle précoce, adaptée, assistée si nécessaire, s'impose donc, en association et en prolongement des traitements spécifiques, médicaux ou chirurgicaux, afin d'accroître la résistance des sujets, d'activer leur récupération et d'assurer une guérison plus rapide.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la possibilité d'une prise en charge médicamenteuse d'un syndrome couramment rencontré en pratique courante, le syndrome anorexie-cachexie. Pour ce faire, il est important d'avoir une compréhension globale des mécanismes et intervenants centraux et périphériques principaux qui régissent l'équilibre délicat de la prise alimentaire en situation physiologique. Ceci, présenté dans un premier temps, permettra de mieux comprendre l'influence éventuelle des molécules couramment citées dans la littérature médicale vétérinaire présentées en deuxième partie. Leurs cibles thérapeutiques

ainsi dévoilées permettront d'appréhender l'intérêt et l'enjeu potentiel des médicaments adjuvants dans des situations déterminées. Les données vétérinaires disponibles seront complétées par les résultats d'études disponibles en médecine humaine.

1 Rappels sur le comportement de la prise alimentaire

« Manger » est un comportement complexe, en relation avec des mécanismes nerveux et hormonaux diversifiés. Bien loin d'un réflexe, la régulation de la prise alimentaire entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique. Celle-ci vise à assurer une situation d'équilibre énergétique.

Un épisode de prise alimentaire se décompose en trois phases. La première, une phase pré-ingestive, caractérisée par la sensation de faim qui traduit un déficit global en énergie ou en nutriments spécifiques. Le corps, normalement en « état de faim » du fait de l'utilisation continue par les cellules des substrats énergétiques, est périodiquement soulagé par le fait de manger, ce que constitue la phase prandiale. Enfin, la phase postprandiale, caractérisée par l'état de satiété ou l'absence de motivation alimentaire, dont la durée est variable, apparaît lorsque la faim a été satisfaite, induisant la terminaison de l'ingestion (Gerstein *et al.*, 2004). Appétit, préférences alimentaires, faim et satiété conditionnent la conduite d'un animal vis-à-vis de la nourriture donc son comportement alimentaire. Celui-ci est finement régulé par un système complexe impliquant des *stimuli* externes (aspect, goût, odeur, texture de l'alimentation) et des *stimuli* internes. Très peu de données sont disponibles chez le chien et le chat, on ne dispose souvent que d'extrapolations des données recueillies sur les animaux de laboratoire.

Comme tous les comportements, l'ingestion est contrôlée par le système nerveux central (SNC). Il est actuellement admis que les principaux centres régulateurs du comportement alimentaire et du métabolisme énergétique se trouvent dans l'hypothalamus et le tronc cérébral (Anand et Brobeck, 1951). Les localisations des centres d'intérêt majeurs sont spécifiées sur la figure 2.

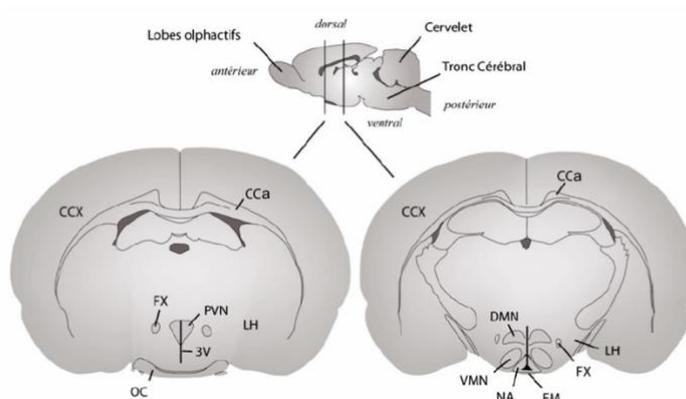


Figure 2: Schéma d'un cerveau de rongeur montrant les différentes régions hypothalamiques impliquées dans la régulation nerveuse de l'homéostasie énergétique (D'après Schwartz *et al.*, 2000).

L'image du haut représente une coupe longitudinale du cerveau. Les deux traits verticaux localisent le niveau des deux coupes frontales représentées en dessous. CCa (corps calleux), CCX (cortex cérébral), FX (fornix), NPV/PVN (noyau paraventriculaire), DMN (noyau dorsomédian), LH (hypothalamus latéral), VMH/VMN (noyau ventromédian), 3V (3^{ème} ventricule), NA (noyau arqué), EM (éminence médiane), OC (chiasma optique).

La partie latérale de l'hypothalamus (LH), longtemps réputée comme le centre de la faim, est à considérer comme le centre des comportements motivés. Une stimulation électrique de ce centre entraîne l'animal de laboratoire en état de satiété à manger voracement lorsque de l'aliment est mis à sa disposition, à boire lorsque de l'eau est disponible, en parallèle d'une augmentation de son activité motrice (Delgado et Anand, 1953). Lorsque ce site est détruit, l'animal garde sa capacité à se nourrir, boire, ou à se déplacer mais a perdu toute motivation (Brown *et al.*, 2015). Le LH possède deux populations neuronales qui contribuent à la régulation de la prise alimentaire : les neurones sécrétant l'hormone de la mélan-concentration (MCH) et les neurones sécrétant les orexines A et B. Le LH présente de nombreuses connexions afférentes et efférentes avec d'autres aires cérébrales comme le cortex cérébral (CCX), le thalamus (THA), l'aire tegmentale ventrale (ATV), le système limbique, le tronc cérébral ainsi que des régions hypothalamiques, le noyau arqué (NA), le noyau paraventriculaire (NPV), la partie ventro-médiale de l'hypothalamus (VMH) (Stuber et Wise, 2016).

Le VMH, situé de chaque côté du 3^{ème} ventricule (3V), a été décrit comme contenant le centre de satiété mais cette considération est aujourd'hui abandonnée, car ce site ne régule pas directement la prise alimentaire. Néanmoins, le VMH participe au contrôle d'un certain nombre de paramètres métaboliques dont la glycémie *via* son importante population de neurones glucosensibles. Ces neurones possèdent aussi à leur surface des récepteurs à l'insuline et à la leptine (Routh, 2010). Ce noyau possède des connexions avec le NA, le NPV, le LH et le noyau du tractus solitaire (NTS) (Langlet, 2014).

Le NA, situé dans la région médio-basale de l'hypothalamus, de chaque côté du 3V, à proximité de l'éminence médiane (EM), organe circumventriculaire où les échanges sont facilités par la présence de vaisseaux fenêtrés (Langlet, 2014). Ainsi, le NA est rendu accessible aux signaux de régulation de l'homéostasie énergétique tels que la glycémie, la concentration en acides gras (AG) et en acides aminés (AA) circulants, mais aussi la leptine, l'insuline et la ghréline. Ces signaux périphériques sont intégrés en ce site par deux populations neuronales clés : les neurones à Propiomélanocortine (POMC), précurseur de l' α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH), puissant agent anorexigène *via* son action sur le récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4-R) et leurs antagonistes, les neurones exprimant le Neuropeptide Y (NPY) et l'Agouti Related Protein (AgRP), d'action orexigène (Ellacott et Cone, 2006). Leur fonctionnement est présenté sur la figure 3.

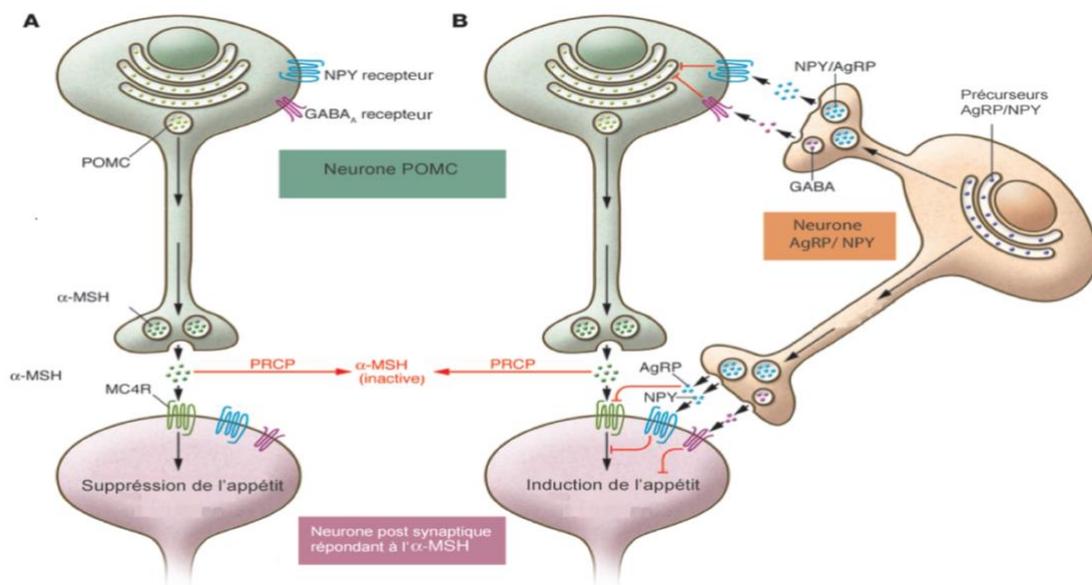


Figure 3: Circuits neuronaux régissant la prise alimentaire (D'après Palmiter, 2009).

Rétrocontrôle de la prise alimentaire via les neurones POMC : suite à la stimulation de ces neurones, ceux-ci libèrent l' α -MSH dans l'espace inter-synaptique qui se fixe sur les MC4-R des neurones post-synaptiques à l'origine d'une suppression de la prise alimentaire. (B) L'activation des neurones AgRP/NPY contrecarre l'activité des neurones à POMC. Suite à la stimulation de ces neurones, ceux-ci libèrent du NPY, de l'AgRP et de l'Acide- γ -Amino Butyrique (GABA) d'action double : 1. Inhibition directe des neurones à POMC via des récepteurs sur le corps cellulaire 2. Inhibition de l'action anorexigène via le blocage par l'AgRP du MC4R, par le GABA qui induit une hyperpolarisation du neurone postsynaptique et par le NPY qui bloque l'action du couple MC4R/ α -MSH activé.

Les neurones à MCH et à orexines du LH sont réciproquement liés aux neurones à NPY et AgRP (Horvath *et al.*, 1999). Ces derniers, avec les neurones à POMC, se projettent vers d'autres aires hypothalamiques impliquées dans le système de régulation comme le NPV, le NTS et le VMH. Ainsi, le NA, en intégrant les signaux périphériques et centraux, est à considérer comme la commande centrale du comportement alimentaire (Sainsbury et Zhang, 2010).

Le NPV, situé autour de la partie supérieure du troisième ventricule, est un site de convergence de nombreuses voies neuronales impliquées dans la balance énergétique. Il reçoit tout particulièrement des projections venant des neurones à NPY/AgRP et à POMC du NA (Cowley et Cone, 1999). La sous-population des neurones parvocellulaires du NPV se projettent sur le noyau parabrachial (NPB), sur le NTS, sur le noyau dorsal du nerf vague (origine des fibres parasympathiques pré-ganglionnaires) et sur les colonnes cellulaires intermedio-latérales (contenant les corps cellulaires des fibres sympathiques pré-ganglionnaires). Le NPV se trouve ainsi relié au tissu adipeux dont il module le niveau de stockage, au foie dont il module l'absorption du glucose, au pancréas dont il module les sécrétions, à l'estomac dont il peut percevoir la distension (Hill, 2012). Certains neurones parvocellulaires sont neurosécrétoires. Ainsi, le message anorexigène intégré par le NPV stimule la sécrétion de corticolibérine (CRH) et de thyrolibérine (TRH) dans le système porte hypophysaire. L'injection de CRH dans le NPV provoque une anorexie, stimule l'axe corticotrope, active le système nerveux sympathique et inhibe le système nerveux parasympathique. Il en résulte l'inhibition digestive, l'augmentation de la dépense énergétique et la diminution du stockage des graisses. Il a été montré que les neurones à CRH activés inhibent en retour les neurones à NPY/AgRP. L'injection de TRH dans le NPV réduit tout autant la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique. Les neurones à TRH possèdent des récepteurs à la leptine et envoient des connections réciproques sur les neurones à CRH (Hill, 2012).

Le NTS, situé en partie dorso-médiane du bulbe rachidien, constitue le principal point d'entrée du nerf vague (X) dans le système nerveux central. Il reçoit des afférences depuis la majeure partie des organes de l'appareil gastro-intestinal. En outre, il reçoit certaines afférences des nerfs crâniens olfactif (I), optique (II), trijumeau (V), facial (VII), glosso-pharyngien (IX) qui véhiculent, depuis la sphère orosensorielle, de nombreuses informations relatives à la texture, au goût, à l'odeur, à l'aspect et à la palatabilité des aliments. Ce noyau est en mesure de détecter les signaux hormonaux du statut énergétique de l'organisme ainsi que les taux de nutriments circulants (Grill et Hayes, 2012). Ainsi, le NTS n'est pas à considérer comme un simple lieu de terminaison mais un lieu d'intégration des signaux chimiques et mécaniques liés au repas. Le NTS reçoit aussi d'importantes afférences de l'hypothalamus, principalement du NA et du NPV et envoie des projections sur le NA (Ricardo et Koh, 1978).

Le noyau parabrachial (NPB), pontique, est un centre d'intégration et de relais des informations gustatives et viscérales. Il communique avec le système limbique impliqué dans

la perception hédonique, les processus motivationnels, d'apprentissage et de conditionnement. Il reçoit aussi des afférences de l'*area postrema* (AP) (Rinaman, 2007).

Les neurones sérotoninergiques participent au contrôle de nombreuses fonctions au niveau central dont l'homéostasie énergétique. Ces neurones se dirigent vers le NA pour inhiber les neurones à NPY/AgRP, levant l'inhibition que ceux-ci exercent sur les neurones à POMC tout en activant ces derniers. Ainsi, ils favorisent la voie anorexigène (Williams *et al.*, 2011).

Le comportement alimentaire est contrôlé par le SNC, adaptant avec une grande précision les apports aux besoins. Ce centre de commande reçoit un flux continu d'informations, centrales et périphériques, orexigènes ou anorexigènes, par voies nerveuse et hormonale, qui le renseigne sur le statut énergétique *i.e.* la quantité de nutriments stockés, la composition qualitative et quantitative des aliments ingérés, la quantité de nutriments présents dans la circulation sanguine et les besoins organiques. En réponse, le SNC active certaines voies neuronales garantissant la stabilité de la masse corporelle, malgré des apports et des dépenses énergétiques imprévisibles et irréguliers. Ces informations interagissent entre elles, de façon antagoniste ou synergique, permettant l'adaptation aussi bien sur le court terme que sur le long terme.

Les signaux de régulation à court terme sont directement liés à la prise alimentaire. Ils incluent les informations sensorielles neurales et hormonales élaborées pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments. Cet ensemble de signaux périphériques est désigné sous le terme de « cascade de la satiété » (Figure 4).

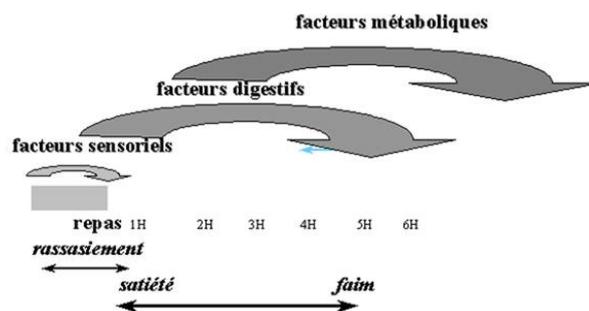


Figure 4: La cascade de la satiété (D'après Blundell et Stubbs, 1999).

Si le rassasiement concerne le développement, en cours de repas, d'une inhibition progressive de l'appétit par la consommation d'aliments, la satiété concerne les événements qui se produisent depuis la fin d'un repas jusqu'au début du suivant. La « cascade de satiété » de Blundell permet de lier ces deux notions.

Les facteurs sensoriels désignent l'ensemble des caractéristiques de l'aliment proposé. Pendant la phase ingestive, la prise alimentaire est modulée par l'aspect, le goût, l'odeur et la texture des aliments (Sclafani et Ackroff, 2012). Les informations sont transmises jusqu'au LH *via* des nerfs crâniens.

Les facteurs digestifs font référence aux variations anatomiques et à l'activité du tractus digestif, notamment de l'estomac, et à la sécrétion d'hormones et de peptides entéro-digestifs en relation avec l'arrivée de nutriments.

L'estomac est divisé en deux parties : une partie proximale et une partie distale comme le montre la figure 5.

- L'estomac proximal (fundus et corps) joue le rôle de réservoir. L'étirement de sa paroi, par relâchement de la musculature lisse consécutive à la stimulation des mécanorécepteurs pharyngo-œsophagiens *via* le nerf vague, est remarquable. L'estomac se laisse distendre rapidement lors de la prise d'un repas, afin d'accueillir tout son contenu, de sorte que la compliance gastrique est élevée : cet organe est capable d'accommoder un repas volumineux sans augmentation de la pression endocavitaire. Ce phénomène, la relaxation réceptrice, est le mode d'adaptation de l'estomac à la charge alimentaire. L'estomac détecte aussi les variations de volume grâce à des récepteurs mécanosensibles situés dans sa paroi (Berthoud et Powley, 1992). Ainsi, l'estomac envoie des signaux de rassasiement puissants, acheminés vers l'hypothalamus après un relai au NTS *via* l'innervation vagale de sa paroi (Berthoud *et al.*, 1991).
- L'estomac distal (partie inférieure du corps et antrum) présente une activité péristaltique puissante qui broie et mélange les aliments. La perception d'une distension antrale induit une sensation précoce et transitoire de satiété.

Le chat possède un petit estomac de faible compliance. Ceci l'encourage à faire de nombreux repas, courts, tout au long de la journée. La capacité de l'estomac du chien l'autorise à consommer de gros repas (Sutton, 2003).

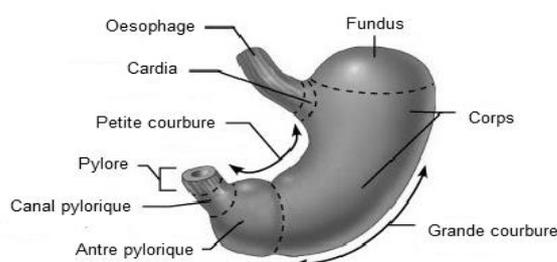


Figure 5: Zones anatomiques et fonctionnelles de l'estomac (D'après Ferran, 2018).

L'estomac est un réservoir extensible entre deux sphincters : cardia et pylore. Trois zones anatomiques (fundus ou grosse tubérosité, corps et antrum) et deux zones fonctionnelles (fundus et corps pour la réception des aliments, leur mélange et les sécrétions, et l'antrum pour le « moulinage » et l'évacuation du chyme).

- L'arrivée des aliments dans le duodénum entraîne la sécrétion d'hormones et de peptides qui réduisent la prise alimentaire.
 - La cholécystokinine (CCK) est un peptide produit par les cellules endocrines de la paroi de l'intestin proximal (duodénum et jéjunum). Elle est libérée dans la circulation et dans l'environnement immédiat de son site de production, sous 10 à 30 minutes, en réponse à l'arrivée des AG et des AA dans la lumière intestinale. L'augmentation de la concentration de CCK circulante induit un certain nombre d'actions biologiques qui favorisent l'absorption des nutriments. D'une part, la CCK stimule la contraction et la vidange de la vésicule biliaire par fixation sur ses récepteurs contenus dans la musculature lisse, d'autre part, elle stimule des enzymes pancréatiques par fixation sur des récepteurs contenus dans les *acini*. La CCK modifie aussi le comportement ingestif : son administration périphérique diminue de façon dose-dépendante le volume et la durée du repas chez le rat, le singe (Gibbs et Smith, 1977) et chez l'Homme (Lieverse *et al.*, 1995). En effet, la CCK sensibilise, localement, les récepteurs intra-muqueux mécanosensibles gastriques et duodénaux ainsi que les récepteurs chémosensibles duodénaux. Elle favorise l'activité contractile du pylore ce qui diminue significativement la vitesse de vidange gastrique. Ainsi, elle joue un rôle majeur dans la survenue du rassasiement (Moran et Kinzig, 2004). Son signal est aussi relayé *via* le nerf vague jusqu'au NTS puis l'hypothalamus. Une production hypothalamique de CCK a été mise en évidence. Sa propriété rassasiante est identique : l'injection intracérébrale diminue de façon dose-dépendant le comportement ingestif et ce, de façon plus durable que la CCK circulante. Son action serait liée à l'inhibition des neurones à NPY (Chen *et al.*, 2008).
 - Le peptide intestinal tyrosine-tyrosine 3-36 (PYY₃₋₃₆) est sécrété pendant la phase postprandiale par les cellules L des portions distales du tube digestif, de l'intestin grêle au colon. Sa concentration circulante est proportionnelle à la quantité de calories ingérées, et reste élevée durant plusieurs heures après la fin du repas. L'augmentation de la concentration circulante de CCK stimule la synthèse du PYY₃₋₃₆, ce qui suggère son rôle dans l'apparition du rassasiement. L'injection de PYY₃₋₃₆ par voie intrapéritonéale (IP) et intraveineuse (IV) aux doses physiologiques postprandiales induit respectivement chez le rat, l'Homme et les primates non humains, une diminution de la prise alimentaire, une augmentation des dépenses énergétiques et un ralentissement de la vidange gastrique.

Le PYY, de la même famille que le NPY, passe la barrière hémato-méningée (BHM) et se fixe avec une grande affinité sur les récepteurs Y2 (Y2-R), largement distribués au sein du SNC. Les Y2-R présynaptiques des neurones à NPY, activés par le PYY, inhibent l'activité de ces neurones, levant l'effet tonique inhibiteur sur les neurones à POMC. Ce signal pourrait aussi être relayé par l'activation des afférences vagales, cette hypothèse est toutefois controversée (Batterham *et al.*, 2006 ; Karra *et al.*, 2009).

- Le glucagon like-peptide 1 (GLP-1), hormone dérivée du proglucagon, est considéré comme un des signaux de terminaison du repas. Ce peptide est sécrété rapidement dans la circulation par les cellules L de l'intestin, en réponse à l'arrivée de nutriments dans la lumière digestive. Son action périphérique est multiple : il stimule la synthèse d'insuline de manière glucose-dépendante, inhibe la sécrétion du glucagon, retarde la vidange gastrique et la motricité de l'intestin grêle *via* son action sur les systèmes nerveux entérique et parasymphatique, tout en favorisant la motricité colique. Le ralentissement de la motricité de la partie antérieure du tractus digestif favorise ainsi la digestion et l'absorption des nutriments (Dailey et Moran, 2013). Des récepteurs de haute affinité au GLP-1 ont été localisés dans de nombreuses aires cérébrales, notamment dans l'hypothalamus et tout particulièrement au niveau du NA et du NPV (Holst, 2013). L'action centrale du GLP-1 exacerbe le ralentissement de la vidange gastrique et de la motricité de l'intestin grêle tout en activant la voie anorexigène (Pannacciulli *et al.*, 2007). Sa présence, en ces sites, est liée à une production *in situ*, principalement par une petite population neuronale du NTS après stimulation vagale, un passage au travers de la BHM a toutefois été démontré.
- La sérotonine (5-HT) est sécrétée par les cellules entérochromaffines, à l'arrivée des nutriments. Elle participe au rassasiement par des actions uniquement périphériques, celle-ci ne pouvant passer la BHM. Elle initie et maintient le péristaltisme digestif, stimule la sécrétion biliaire et la sécrétion d'insuline (Donovan et Teccott, 2013).
- La perfusion de nutriments dans le tube digestif pendant un repas induit une diminution de la prise alimentaire. La détection des nutriments par les entérocytes est réalisée par différents mécanismes étagés tout le long du tube digestif, du duodénum au rectum et sont spécifiques de chaque type de nutriments. La détection de leurs natures chimiques

et de leurs concentrations constitue un signal de rassasiement relayés vers la voie centrale par l'intermédiaire du nerf vague. (Raybould, 2008 ; Tomé *et al.*, 2009).

Enfin, le métabolisme des substrats énergétiques génère des signaux qui permettent au cerveau de contrôler la prise alimentaire, de son initiation à sa terminaison. La diminution de l'utilisation du glucose, de l'oxydation des AG ou du contenu intra-hépatique en adénosine-triphosphate (ATP) augmente la prise alimentaire. Les nutriments, eux-mêmes, ont la capacité d'activer ou d'inhiber certains neurones hypothalamiques afin de réguler la balance énergétique *via* les neurones sensibles au glucose et les neurones sensibles aux AG, présents dans le VMH et le LH. Les neurones à POMC et à NPY/AgRP sont aussi sensibles à l'infusion de glucose (Jordan *et al.*, 2010). Ces informations dynamiques permettent une appréciation globale du niveau énergétique de l'organisme.

La régulation de l'ingestion à court terme est liée à la nécessité de limiter l'encombrement du bol alimentaire et d'assurer les apports en énergie et en nutriments. Elle fait intervenir des signaux provenant du tractus gastro-intestinal et agissant au niveau central. Ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère.

Les signaux de régulation à long terme, de nature hormonale, agissent de façon retardée par rapport à la prise alimentaire. Ils exercent des effets directs sur les voies hypothalamiques, tout en modulant l'impact des signaux à court terme en ces régions.

Ils sont classés en deux catégories :

- Les facteurs diminuant la prise alimentaire :
 - La leptine est un peptide sécrété principalement par le tissu adipeux, par l'estomac, le placenta et le muscle. Cette molécule a longtemps été nommée hormone « anti-obésité » et considérée comme le reflet de la masse grasseuse, dont la tâche était le maintien d'un poids corporel constant. Sa production par les adipocytes est initiée en réponse à l'augmentation des réserves adipeuses. Ainsi, elle informe le cerveau d'arrêter la prise de nourriture et d'augmenter les dépenses énergétiques. *A contrario*, la diminution des réserves adipeuses et le jeûne diminuent sa production, favorisant la reprise de l'alimentation et la diminution des dépenses énergétiques (Ahima *et al.*, 1996).

La leptine traverse la BHM pour y exercer son action par fixation sur ses récepteurs spécifiques, principalement localisés dans le NA, le NPV, le LH et l'ATV. Elle favorise la voie anorexigène en potentialisant l'activité du GLP-1 (Barbier *et al.*,

2000), en activant les neurones à POMC tout en réduisant l'activité des neurones à NPY/AgRP. La leptine exerce aussi des actions métaboliques : elle diminue la sécrétion d'insuline par le pancréas et accroît la sensibilité à l'insuline. Ainsi, elle participe au contrôle de la régulation de la glycémie. Dans le foie, elle inhibe la glycogénolyse, effet qui est accompagné d'une augmentation de l'oxydation des AG (Gautron et Elmquist, 2011).

- L'insuline est considérée comme un signal afférent primordial de la régulation centrale de l'homéostasie énergétique car, elle permet de limiter les apports et de favoriser les dépenses d'énergie. Sa sécrétion est contrôlée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui détectent l'augmentation de la concentration du glucose circulant. En réponse à une hyperglycémie, l'insuline est rapidement libérée en deux temps : la phase initiale ne dure qu'une dizaine de minutes, suivie d'une phase sécrétoire plus soutenue, se prolongeant plusieurs heures jusqu'à la normalisation de la glycémie. L'insuline favorise l'utilisation et le stockage du glucose et des lipides par les tissus dits insulino-sensibles comme le tissu adipeux, le foie et les muscles (Henquin, 2000). Aux effets périphériques de l'insuline s'ajoutent des effets centraux ayant un impact important sur l'anabolisme de l'organisme, l'insuline traversant la BHM. Ainsi, l'administration intracérébrale d'insuline induit une hypophagie dose-dépendante et une perte de poids, démontrées dans de nombreuses espèces. Les neurones du NA expriment à leurs surfaces des récepteurs à l'insuline. Il a été démontré que son action anorexigène découle d'une inhibition des neurones à AgRP/NPY et d'une stimulation des neurones à POMC (Porte *et al.*, 2005).

L'insuline stimule la synthèse de leptine par le tissu adipeux, les taux de leptine augmentent 4 à 5 heures après les repas, proportionnellement aux taux d'insuline (Kieffer and Habener, 2000). L'insuline apparaît comme un signal reflétant l'interaction entre les processus métaboliques et le niveau d'adiposité.

- Il existerait une interaction fonctionnelle entre le système sérotoninergique et certaines hormones de la régulation de la prise alimentaire. La 5-HT influencerait positivement le relargage et la capture centrale de la leptine et diminuerait le relargage de la ghréline circulante, diminuant la motricité de l'estomac et favorisant le message anorexigène (Donovan et Tecott, 2013).

- Un facteur augmentant la prise alimentaire :
 - La ghréline est le seul peptide orexigène connu. Elle est sécrétée par le tube digestif, principalement par l'estomac et de façon dégressive, dans le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le colon. À moindre mesure, elle est produite par le cœur, le pancréas, les reins, le placenta, les testicules et le SNC. Des récepteurs de haute affinité à la ghréline ont été localisés au niveau central, principalement dans le NA, le VMH et l'ATV et dans certains organes périphériques : cœur, poumons, foie, estomac, pancréas, intestin, tissu adipeux, reins, os...constituent des cibles de la ghréline (Kojima et Kangawa, 2005). Deux formes de ghréline coexistent : une forme acylée, biologiquement active sur la prise alimentaire et une forme non acylée, sans effet connu sur la prise alimentaire (Disse, 2011).

La concentration plasmatique de ghréline augmente juste avant le repas, participant ainsi à l'initiation de la prise alimentaire et diminue au cours du repas. Cet effet est reproduit expérimentalement : l'injection intracérébroventriculaire (ICV), IV, IP ou sous-cutanée (SC) de ghréline, provoque l'ingestion, chez l'Homme et l'animal (Hosoda *et al.*, 2006). La ghréline exerce son action *via* le nerf vague dont les terminaisons nerveuses possèdent des récepteurs spécifiques. L'activation des récepteurs de la ghréline initie un signal convergeant vers le NTS puis vers le NA. L'action centrale directe de la ghréline circulante est controversé, le passage au travers de la BHM étant faible (Banks *et al.*, 2002). Des analyses immunohistochimiques ont démontré la présence dans le NA de « neurones à ghréline » qui se projettent sur les voies orexigènes pour les activer et anorexigènes, pour les inhiber, suggérant une production de ghréline *in situ* (Kojima et Kangawa, 2005). En situation de déficit, la ghréline induit l'ingestion tout en diminuant les dépenses énergétiques (Inui *et al.*, 2004). Il existe une corrélation négative entre l'indice de masse corporelle et les concentrations plasmatiques de ghréline, son action s'oppose à celle de la leptine.

L'ensemble des actions biologiques de la ghréline n'est pas caractérisé mais il est connu qu'il s'agit du ligand naturel du récepteur des sécrétagogues de l'hormone de croissance (GH). Ainsi, la ghréline influence de nombreuses voies neuroendocriniennes et métaboliques, elle exerce un effet cardio-protecteur et possède une activité anti-inflammatoire (Bluet-Pajot *et al.*, 2006 ; Braun et Marcks, 2010).

Quand l'ingestion alimentaire est activée, une réserve, le repas, est constituée. Son utilisation, après digestion et absorption, dépend des dépenses courantes de l'organisme mais surtout, est modulée par le niveau des réserves internes (glycogénique et adipeuse). Cette balance, entre ingestion et dépenses énergétiques, obéit au principe de l'homéostasie. Pour ce faire, le SNC intègre un flux constant d'informations sur le statut énergétique d'un individu et induit une réponse adaptée.

En phase ingestive, le tractus digestif sécrète rapidement la CCK, le PYY₃₋₃₆ et le GLP-1 qui, outre la préparation, l'optimisation de la digestion et de l'absorption, informent les centres supérieurs sur la nature et la quantité des nutriments amenant à réduire la sensation de faim et à freiner l'ingestion. Un seul messager orexigène a été identifié, il s'agit de la ghréline. Sa cinétique de production est inversée par rapport aux messagers rassasiants, culminant avant le repas pour s'effondrer à l'arrivée du bolus alimentaire. Elle participe donc à l'initiation du repas. L'importance physiologique de ces peptides a été renforcée par la démonstration de leurs productions centrales (CCK, GLP-1, ghréline) ou du passage de la BHM (PYY₃₋₃₆) et de leurs actions directes sur les neurones du NA. Ainsi, ils doivent être considérés comme des messagers hormonaux mais aussi comme des neurotransmetteurs. Pour que ce système adapte efficacement les apports aux besoins, les informations véhiculées par les signaux de satiété au SNC sont modulées par des signaux sur l'adiposité, l'insuline et la leptine. Ces molécules sont libérées dans la circulation sanguine en concentrations proportionnelles aux réserves énergétiques et passent la BHM. Ainsi, dans le même temps, le NA reçoit en permanence des signaux liés aux repas et à l'état des réserves énergétiques. C'est l'intégration de ces multiples signaux qui permet l'activation des neurones à POMC, favorisant la voie anorexigène ou des neurones à AgRP/NPY, favorisant la voie orexigène.

Ce premier paragraphe présente un abrégé des mécanismes physiologiques de la régulation du comportement alimentaire. Cette organisation en tête permet de mieux appréhender l'impact pharmacodynamique de différentes molécules, présentées ci-après, sur ces voies de régulation.

2 Revue des différentes stratégies thérapeutiques de la gestion du risque nutritionnel

La faim est l'expression d'un besoin, un état de motivation du SNC provoqué par des signaux internes. Elle permet d'assurer des apports caloriques et nutritifs suffisants. L'appétit

se rapporte à un désir plus complexe de nourriture : il se définit par l'attrance et la stimulation à manger que suscitent les aliments, dans l'état de faim. En cas de maladie, les signaux de régulation de la faim et de l'appétit peuvent être largement perturbés. Outre une ingestion réduite ou absente, l'organisme affaibli par la maladie présente un métabolisme énergétique pathologiquement augmenté, moins efficace et moins réceptif aux signaux anaboliques. Ces dernières années, le syndrome anorexie-cachexie a fait l'objet de recherches intensives et de nombreux essais cliniques ont évalué des médicaments de classes thérapeutiques diverses afin de favoriser l'ingestion alimentaire et d'éviter ou de minimiser la perte de poids.

L'objectif de ce travail est de définir, sur la base d'une analyse critique des données bibliographiques actuelles, les stratégies thérapeutiques pouvant être bénéfiques dans la gestion du risque nutritionnel et de la dénutrition, d'en préciser les mécanismes et de décrire les protocoles théoriques les plus efficaces tout en discutant des bénéfices et des risques associés. Certaines de ces molécules sont d'autant pertinentes à envisager qu'elles présentent plusieurs propriétés importantes à considérer dans la gestion du risque nutritionnel.

2.1 Approche pharmacologique

2.1.1 Les agents orexigènes

2.1.1.1 Les benzodiazépines

Très tôt, les benzodiazépines (BZD) ont été étudiées sur l'animal de compagnie quant à leur supposée propriété orexigène. Il existe d'ailleurs une abondante bibliographie, chez l'Homme, mais aussi chez le chat (Macy et Gasper, 1985 ; Mereu *et al.*, 1976). Ces molécules sont anxiolytiques, anti-convulsivantes, myorelaxantes, sédatives et hypnotiques. Ces caractéristiques rendent leurs indications larges, notamment en soins palliatifs : agitation, angoisse, contracture musculaire, mais aussi dyspnée et manipulations ou soins douloureux (Saari *et al.*, 2011).

2.1.1.1.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

Le diazépam et le midazolam, couramment utilisés en médecine vétérinaire, et l'oxazépam, réservé à l'usage humain, sont les BZD qui peuvent être utilisées comme orexigènes (Tableau 1). Ces molécules forment une classe thérapeutique assez homogène quant à leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques.

Tableau 1: Formulations disponibles des benzodiazépines (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Vidal, 2011).

IR : intra-rectal, PO : per os

Molécules	Noms déposés Pharmacie humaine	Noms déposés Pharmacie Vétérinaire	Présentations disponibles	
Diazépam	Valium ND		Forme orale (PO)	Comprimés 2 mg, 5 mg, 10 mg
				Buvable : Solution à 1%
			Forme injectable (SC, IV, IR)	10 mg/2ml
		Diazedor ND Axience Diazepam TVM ND Laboratoire TVM Solupam ND Dechra	Forme injectable (SC, IV, IR)	10 mg/2ml
Midazolam	Hypnovel ND		Forme injectable (IV, IR)	1 mg/ml 5 mg/ml
Oxazépam	Seresta ND		Forme Orale (PO)	Comprimés : 10 mg, 50 mg

Chez l'Homme, toutes les BZD administrées par voie orale sont absorbées pratiquement complètement (80 à 90%), le pic plasmatique est obtenu entre 30 à 120 minutes. Chez le chien, il est établi que la concentration plasmatique maximale après ingestion de 2 mg/kg de diazépam est obtenue en 45 à 60 minutes. Les modalités d'administration permettant une absorption rapide chez les carnivores domestiques sont les voies IV et intra-rectale (IR). L'injection intramusculaire (IM) est déconseillée, car elle ne permet qu'une absorption irrégulière et extrêmement lente (Plumb, 2021). Dans le sang, les BZD se lient fortement, à plus de 85%, aux protéines plasmatiques. Chez le chien, la fixation du diazépam atteint 95% et celle du nordiazépam, premier métabolite actif du diazépam, 96%. De fait, le volume de distribution est significativement augmenté lors d'hypoalbuminémie en parallèle d'une baisse de la clairance du diazépam (Bourget *et al.*, 1992). Il est d'ailleurs recommandé de diminuer les doses de BZD de 25 à 50% lors d'hypoalbuminémie, chez le chien et le chat (Trepanier, 2013).

Ces substances sont fortement liposolubles, passent facilement et rapidement la BHM et se distribuent largement dans tout l'organisme, notamment le foie et le tissu adipeux. Ce dernier constitue un lieu de stockage des BZD qu'il redistribue dans l'organisme quand la concentration sanguine diminue. Aussi, la durée d'action des BZD est plutôt conditionnée par la masse grasse d'un individu que par la demi-vie d'élimination. Les concentrations plasmatiques varient donc dans de larges mesures entre les individus, ce qui justifie une adaptation individuelle des doses, en fonction de l'effet recherché.

La plupart des BZD sont métabolisées par le foie pour donner principalement des métabolites actifs, tel que le nordiazépam et l'oxazépam. Ainsi, chez le chien, l'activité du diazépam est due à 50% au diazépam lui-même et à 50% à ses métabolites. L'élimination se fait principalement par voie urinaire, sous forme conjuguée. Le diazépam, par exemple, est excrété par l'urine à 70% sous forme conjuguée et ses principaux métabolites (nordiazépam et oxazépam) sont

éliminés sous forme glucuronoconjuguée, forme inactive chez l'Homme et l'animal. Il est à noter que les demi-vies d'élimination sont plus courtes chez les carnivores domestiques que chez l'Homme (tableau 2).

Tableau 2: Temps de demi-vie, en minutes, des benzodiazépines (D'après Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2002, Clément-Guercia, 2003 ; Plumb, 2021 ; Poletti, 1996).
NDE : non disponible.

	Homme	Chien	Chat
Diazépam	1200-3000	150-480	330-900
Nordiazépam	2700-3900	110-180	1300
Oxazépam	440-600	40	300
Midazolam	120-180	50-96	NDE

Le midazolam diffère des autres BZD du fait d'une solubilité particulière : de formulation injectable hydrosoluble, il est liposoluble au pH de l'organisme. De fait, il est d'action plus rapide, présente un index thérapeutique plus élevé, une plus grande marge de sécurité. L'absorption par la voie IM présente une forte biodisponibilité (Plumb, 2021).

2.1.1.1.2 Utilisation en tant que molécules orexigènes

2.1.1.1.2.1 Mécanismes de l'effet orexigène

En préambule, rappelons que les BZD sont des psychotropes classés dans la catégorie des psycholeptiques et plus précisément des tranquillisants. Ils exercent la majeure partie de leur action pharmacologique en facilitant et potentialisant le GABA, principal neuromédiateur inhibiteur central et spinal (Saari *et al.*, 2011).

Ces molécules sont connues pour lutter contre l'anxiété, réduire les troubles du sommeil mais aussi pour leur effet orexigène, chez le chat (Mereu *et al.*, 1976), le lapin (Mansbach *et al.*, 1984), le rat (Cooper et Moores, 1985), le loup en captivité (Kreeger *et al.*, 1991), les primates non humains (Foltin *et al.*, 1989) et l'Homme (Cooper, 1989). Aucune étude n'a, pour l'heure, été menée chez le chien.

Les BZD augmentent la perception hédonique d'un sujet vis-à-vis de la nourriture, favorisant ainsi la consommation alimentaire (Treit et Berridge, 1990). Grill et Norgren (1978) ont étudié les mimiques faciales, en réponse à divers *stimuli* gustatifs d'une population de rats, pour dégager les signaux faciaux hédoniques, neutres et aversifs, déterminant leurs préférences alimentaires. Ainsi une grille de décodage nommée le « Taste Reactivity Paradigm » a été élaborée. Berridge et Treit (1986) ont ainsi pu constater que l'utilisation de chlordiazepoxide, une BZD, renforce les mimiques hédoniques associées à l'introduction dans la bouche, *via* des canules, de substrats appétants. Toutefois, l'introduction de substrats non appétants ne réduit pas les mimiques aversives (Cooper et Barber, 1993). De fait, ces expériences montrent que les BZD renforcent l'attrait pour la nourriture dans le cadre strict des préférences alimentaires. Il

s'agit d'une activation secondaire de la voie orexigène, *via* le NPB, impliqué dans la reconnaissance du goût et l'instauration des préférences alimentaires (Söderpalm et Berridge, 2000). Du fait de son action centrale qui potentialise l'action du GABA, il peut aussi être supposé que les BZD favorisent l'hyperpolarisation induite par le GABA sur les neurones à POMC et les neurones postsynaptiques du NPV, bloquant la transmission du message anorexigène. Les BZD sont donc orexigènes dans la mesure où elles diminuent la valeur aversive liée à l'impression de satiété, induite par ces neurones.

2.1.1.1.2.2 Molécules d'intérêt : Diazépam, Midazolam, Oxazépam

De nombreux auteurs se sont attachés à déterminer la posologie des BZD en tant que molécules orexigènes. Il existe une abondante littérature dans l'espèce féline, les paragraphes qui suivent lui sont consacrés. Ces informations ne peuvent pas être extrapolées à l'espace canine.

Chez le chat, le diazépam a montré son efficacité en tant qu'orexigène après administration par voie parentérale et par voie orale. Il existe toutefois une grande variabilité d'où une importante hétérogénéité quant à la dose montrant un effet. Une injection IV de diazépam, aux doses de 0,05 à 0,15 mg/kg/jour, 0,05 à 0,4 mg/kg/jour ou 1 mg/chat/jour, induit une ingestion, quelques secondes après l'administration, à condition que la nourriture soit à disposition immédiate de l'animal. L'effet induit se poursuit entre 10 et 30 minutes après injection. Une administration orale, aux doses de 1 mg/chat/jour ou 1mg/kg/chat à la demande ou 0,05 à 0,4 mg/kg/jour, stimule l'appétit en 30 minutes. L'effet orexigène est dose-dépendant. A la posologie de 0,25 mg/kg IV, le chat peut ingérer jusqu'au quart de sa ration journalière à condition de ne pas provoquer une sédation trop importante qui contrecarre l'effet désiré. Suivant ces considérations, quels que soient la dose et le mode d'administration, la mesure de la quantité ingérée tend à montrer que cette molécule a, certes, un réel effet orexigène mais que celui-ci est insuffisant pour que l'animal puisse couvrir un pourcentage acceptable de ses besoins énergétiques. Certains auteurs recommandent une injection IV, par bolus, à une prise orale à 1 mg/chat, ceci dans le but d'induire une ingestion suffisante car plus durable (Macy et Gasper, 1985 ; Plumb, 2021).

Le midazolam a montré son efficacité après administration par voie parentérale (IV, IM). Testé en dehors d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sur une population de chats anorexiques, depuis plus de deux jours, à des doses sub-thérapeutiques par voie IV (2 à 5 µg/kg), il induit une augmentation de la prise alimentaire dans les deux minutes suivant l'injection (Rangel-Captillo *et al.*, 2003). Contrairement au diazépam, aux doses utilisées, aucune baisse

de l'état de vigilance et d'incoordination motrice n'a été observée. Un monitoring des fonctions vitales et un suivi biochimique des paramètres rénaux et hépatiques ont permis d'évaluer le faible risque toxique de son utilisation même en situation de maladie ; cependant, aucune information sur les troubles du groupe testé n'était disponible. Ilkiw *et al.* (1996) précisent que l'effet orexigène se maintient, chez l'animal sain, jusqu'à 2 heures après injection bien que l'essentiel de l'ingestion se fasse dans la première heure. Ce comportement vorace est décrit jusqu'à des doses de 5 mg/kg IV où la sédation prend le dessus. Cette molécule semble être plus indiquée que le diazépam car moins toxique, avec moins d'effet dépressif cardiorespiratoire, l'effet sédatif est moins marqué et l'effet orexigène plus durable.

L'oxazépam a montré son efficacité après administration orale. Par cette voie, ce métabolite du diazépam montre une efficacité significative à la dose de 0,5 mg/kg/12 à 24 heures avec une dose maximale de 2 mg/kg/12 heures. La prise alimentaire s'effectue dans les 20 à 30 minutes suivant l'administration. Cette BZD montre un effet orexigène plus net quoique plus transitoire que le diazépam, après administration par voie orale. L'effet sédatif induit par l'oxazépam est beaucoup moins marqué que pour le diazépam (Mereu *et al.*, 1976). La stimulation de l'appétit avec le diazépam ou l'oxazépam ne peut être utilisée que temporairement, durant deux ou trois jours au maximum. En effet, il s'établit une résistance à ces molécules, quel que soit la dose injectée, et donc une perte de leur effet associée à un état dépressif et une hyporexie (Plumb, 2021).

Comme mentionné précédemment, peu d'expérimentations ont été menées pour démontrer ou quantifier l'effet potentiel des BZD, dans l'espèce canine. Della-Fera *et al.* (1980) ont montré qu'une telle option n'avait que peu d'intérêt, car la population canine testée était jusqu'à 7 fois moins sensible que l'espèce féline à une telle thérapeutique.

Les BZD sont intéressantes chez le chat, en traitement adjuvant ou pour les chats souffrant d'hypophagie transitoire. Ces trois molécules ont un effet orexigène indéniable, quoique peu durable dans le temps. De par ses caractéristiques pharmacocinétiques et son index thérapeutique élevé, le midazolam apparaît comme la molécule la plus pertinente à utiliser en pratique courant, chez le chat.

2.1.1.1.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

Les effets indésirables des BZD résultent de la stimulation intense du système GABAergique : somnolence, troubles de la mémoire et absence de fixation mnésique. Cet état s'accompagne de désinhibition, un comportement agressif peut être constaté chez le chat.

Lors d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé, le ralentissement global du métabolisme ou de l'élimination augmente la toxicité de ces molécules, la demi-vie d'élimination du diazépam, par exemple, se trouve multipliée par un facteur de deux à cinq, par rapport à la normale. De par leur forte liposolubilité, les BZD traversent la barrière placentaire chez l'Homme et les carnivores domestiques et passent dans le lait. Leur utilisation est donc à éviter, chez les femelles gestantes et allaitantes, car les BZD sont connues pour leurs effets tératogènes. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses : le ketoconazole et l'érythromycine ralentissent la métabolisation des BZD, les antiacides, tels que la cimétidine, ralentissent l'absorption intestinale, les BZD renforcent les effets pharmacologiques de la digoxine (Plumb, 2021).

2.1.1.2 La cyproheptadine

La cyproheptadine (CH) (PeriactineND) est un antihistaminique antagonisant les effets de ce médiateur chimique de l'hypersensibilité qu'est l'histamine, par compétition sur les récepteurs H₁ des cellules effectrices (paroi vasculaire, fibres lisses de l'intestin, peau, poumons...). S'ajoutent des propriétés anti-sérotoninergique et anticholinergique (Stone *et al.*, 1961). Pendant longtemps, la cyproheptadine a été un médicament de choix dans la gestion de l'hypophagie voire de l'anorexie avec amaigrissement, chez l'Homme, sous couvert d'AMM, notamment dans le cadre de la gestion de l'anorexie et de la cachexie cancéreuse. Il existe un bénéfice significatif sur l'appétit, le volume des ingestas et le bien-être, notamment par diminution des nausées et des vomissements (Kardinal *et al.*, 1990). La prise de poids est, quant à elle, visible sur une population saine (Silverstone et Schuyler, 1975), mais inconstante en situation de maladie (Couluris *et al.*, 2008 ; Kardinal *et al.*, 1990). Son utilisation est aujourd'hui peu considérée en tant que molécule orexigène, chez l'Homme, du fait de l'importance des effets secondaires observés, notamment avec une sédation et des vertiges.

2.1.1.2.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

En France, la CH est un médicament à usage exclusivement humain, disponible sous forme orale à la dose de 4 mg/comprimé. Peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique et la distribution de cette molécule, autant chez l'Homme que chez l'animal. Toutefois, il est établi que, chez le chat, la CH possède une excellente biodisponibilité orale. Sa distribution n'est pas bien caractérisée mais un passage au travers de la BHM a été démontré, chez le rat et chez l'Homme, lui permettant d'exercer ses effets centraux (Chow et Fisher, 1987 ;

Levine *et al.*, 1998). La CH est complètement métabolisée, subissant dans le foie des transformations de conjugaison, puis est éliminée exclusivement par le rein. Le temps de demi-vie, chez le chat, pour une administration de 8 mg/chat a été évalué à un intervalle compris entre 8 et 12 heures, d'où la possibilité d'une administration 2 ou 3 fois par jour (Norris *et al.*, 1998 ; Plumb, 2021). Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible, chez le chien.

2.1.1.2.2 Utilisation en tant que molécules orexigènes

2.1.1.2.2.1 Mécanismes de l'effet orexigène

Le mécanisme expliquant l'effet orexigène de la CH n'est pour l'heure pas encore élucidé. Toutefois, l'activité électrique des structures neuronales du LH a été mesurée quotidiennement, chez le chat, avant et après injection IV de CH sur une période de 7 jours. L'électroencéphalogramme de ce centre montre une augmentation de l'amplitude et de la fréquence de son activité, suggérant ainsi l'action centrale de la CH (Chakrabarty *et al.*, 1967). La CH est un puissant compétiteur de l'histamine. De nombreuses expérimentations sur l'animal ont démontré l'implication de ce médiateur dans l'inhibition de la prise alimentaire. Le blocage des récepteurs H₁ des neurones du VMH et du NPV induit l'augmentation de la prise alimentaire quand l'utilisation d'agonistes supprime l'ingestion (Sakata *et al.*, 1998). Ainsi, la CH, s'opposant aux effets de l'histamine, est à l'origine d'une prise de poids liée, d'une part, à l'augmentation de l'appétit *via* son action centrale et d'autre part, parce qu'elle favorise la lipogenèse, diminue la lipolyse et les dépenses énergétiques (He *et al.*, 2013). Son influence sur le système sérotoninergique hypothalamique régulant la prise alimentaire est supposée participer à son effet orexigène (Genazzani *et al.*, 2001 ; Suzuki *et al.*, 2013).

2.1.1.2.2.2 Molécule d'intérêt : la cyproheptadine et ses dérivés

La CH présente un effet orexigène net chez la souris (Nematia *et al.*, 2006), chez le rat (Baxter *et al.*, 1970) et chez le chat (Chakrabarty *et al.*, 1967).

Une étude menée par Remy (1980) a eu pour but d'évaluer le pouvoir orexigène de la CH, entre autres, sur une population de chats sains. Deux dosages ont ainsi été testés : 0,25 et 0,5 mg/kg. Les résultats mesurés sont présentés sur les tableaux 3 et 4.

Tableau 3: Mesure de l'augmentation en % de l'ingestion, après administration de cyproheptadine PO sur une population de 10 chats sains (D'après Remy, 1980).

Traitement	Dose mg/kg PO	Augmentation du volume de l'ingesta (%) en fonction du temps.		
		30 minutes	60 minutes	180 minutes
Cyproheptadine	0,25	114	80	43
	0,50	90	75	42

Les chats ont été leurs propres témoins : au cours des 4 semaines précédant le test, la quantité d'aliment ingéré et présenté sur une période de 3 h par jour a été précisément notée puis comparée à celle obtenue, après traitement. Notons que chaque chat était placé en cage individuelle.

Tableau 4: Évaluation de la réponse des chats en fonction de la dose ingérée (D'après Remy, 1980). Rappelons que la population testée pour chaque groupe comprend 10 chats.

Traitement	Dose mg/Kg PO	Chats présentant une augmentation de l'appétit d'au moins 20%.		
		30 minutes	60 minutes	180 minutes
Cyproheptadine	0,25	9	9	8
	0,50	10	10	9

L'effet orexigène de la cyproheptadine a été clairement démontré, chez le chat. Toutefois, il n'existe pas, comme nous pouvons le constater sur les données du tableau 3, une relation dose-dépendante. La concentration, pour un effet optimal dans cette étude, était de 0,25 mg/kg et doubler la dose n'augmente pas le niveau d'ingestion. Effectivement, à partir d'un seuil, l'appétit n'est plus stimulé et la CH est décrit comme anorexigène si la dose est trop importante (Nematia *et al.*, 2006). Un autre point important est que l'effet orexigène est durable et se prolonge au-delà de 3 heures après administration si la nourriture est disponible, sans que des effets anticholinergiques centraux soient notables. En pratique courante, les données quant aux posologies chez le chat sont assez variables : de 0,35 à 4 mg/chat PO, une à deux fois par jour (Plumb, 2021). Des études expérimentales avec des dérivés de synthèse de la CH à des doses très faibles (0,03 mg/kg PO) ont montré un effet orexigène notable, sans effet secondaire centraux, chez le chat. Leurs développements ont été stoppés mais ces molécules orexigènes auraient pu constituer une option pertinente dans cette espèce (Clineschmidt *et al.*, 1976 ; Remy *et al.*, 1982).

Chez le chien, l'effet orexigène de la CH n'a pas été étudié. Toutefois, lors d'expérimentation de cette molécule quant à son activité antihistaminique, il a été constaté à des doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, une polyphagie sur 25% de la population testée (Plumb, 2021 ; Scott *et al.*, 1992).

2.1.1.2.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

Les effets secondaires de la CH les plus couramment rencontrés sont la sédation et, du fait de ses propriétés anticholinergiques, une sécheresse de la bouche, une diminution du larmoiement, une rétention urinaire et une diminution de la vitesse du transit digestif, donc un

risque de constipation (Scott *et al.*, 1998). La CH ne doit pas être associée à d'autres dépresseurs du SNC tels que les dérivés morphiniques, les barbituriques, les BZD car leurs effets dépresseurs se surajoutent. Paradoxalement, des états d'excitation et d'agressivité pendant les deux ou trois premiers jours de l'administration ont pu être observés, chez le chat, ce qui nécessite de diminuer les doses ou d'arrêter momentanément le traitement (Plumb, 2021). De rares cas d'hépatotoxicité lui sont imputés, chez l'Homme, mais jamais décrits chez l'animal (Chertoff *et al.*, 2014).

De par ces considérations et du fait de la pharmacocinétique de la CH, celle-ci doit être utilisée avec précaution chez les insuffisants rénaux et hépatiques, et totalement contre indiquée chez le chat en lipidose. Un passage de la barrière placentaire a été démontré chez le rat et l'Homme, sans toutefois mettre en évidence d'effet tératogène (Chow et Fischer, 1987 ; Sadovsky *et al.*, 1972). Aucune étude n'a été menée, à ce jour, chez les carnivores domestiques.

La cyproheptadine apparaît actuellement comme étant une des molécules orexigènes de choix chez le chat, par voie orale, en une ou deux administrations quotidiennes.

2.1.1.3 Les corticoïdes

Les corticoïdes (CC) ont fait l'objet d'une abondante littérature décrivant leur effet orexigène, chez l'Homme. Toutefois, aucun corticoïde ne possède d'AMM dans le traitement ou la prévention de la perte de poids et de l'anorexie en situation palliative. De nombreux essais randomisés *versus* placebo ont montré cliniquement l'effet significatif des CC sur la prise alimentaire et le bien-être du patient (Bruera *et al.*, 1985 ; Willox *et al.*, 1984), malgré tout, aucun guide de bonne pratique n'a pour l'heure été établi dans cette indication, chez l'Homme.

2.1.1.3.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

Les corticostéroïdes sont un groupe d'hormones stéroïdiennes produites par le cortex surrénalien. Elles sont divisées en deux groupes : les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Ce sont des substances dérivées du cholestérol. Le cortisol est le principal glucocorticoïde endogène, son activité biologique représente 95% de l'activité glucocorticoïde de l'organisme. Les glucocorticoïdes se caractérisent par leur activité anti-inflammatoire voire immunosuppressive, présentent aussi une activité sur le métabolisme glucidique, protéique et lipidique et interviennent dans la résistance au stress, la régulation artérielle et l'équilibre hydrosodé. Le cortisol possède une activité minéralocorticoïde résiduelle.

À partir du cortisol, des dérivés structurels glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire majorée et de propriétés minéralocorticoïdes moindres ont été synthétisés. Ces dérivés comptent un nombre assez élevé de composés utilisés en thérapeutique, habituellement classés en fonction de leur filiation (tableau 5). Ils constituent un groupe très homogène sur le plan structural donc présentent une grande similarité quant à leurs propriétés pharmacocinétiques.

Tableau 5: Formulations disponibles des corticoïdes de semi-synthèse (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Vidal, 2011).

Molécules	Voies d'administration	Noms déposés - Présentations
Prednisolone	PO	Dermipred Ceva ND Ceva santé animale comprimés à 5 mg, 10 mg, 20 mg
	PO	Megasolone ND Dopharma France comprimés à 5 mg, 20 mg
	PO	Microsolone ND Dopharma France comprimé à 1 mg
	PO	Hedylon ND Livisto comprimés à 5 mg, 25 mg
	PO	Prednicortone ND Dechra comprimés à 5 mg, 20 mg
	PO	Prednisolone Ceva ND CEVA santé animale comprimés à 5 mg, 10 mg, 20 mg
	IM	Cortico Veyxin ND Veyx Pharma 8,95 mg/ml
Prednisone	PO	Cortancyl ND comprimés à 1 mg, 5 mg, 20 mg
Methylprednisolone	IV, IM profonde	Solu-medrol ND Zoetis France 20 mg, 40 mg, 120 mg, 500 mg
	PO	Oro-medrol ND Zoetis France comprimés à 4 mg, 16 mg
Dexaméthasone	IV, IM	Cortamethasone ND Vetoquinol 1 mg/ml
	IV, IM, SC	Dexazone ND Virbac 2 mg/ml
	PO	Dexacortone ND Dechra comprimés à 5 mg, 2 mg

Les CC sont administrables par de multiples voies : orale, parentérales (IV, IM, SC, IR). Par voie orale, du fait de leur forte liposolubilité, les CC présentent tous une résorption à la fois rapide et complète, quelle que soit la forme chimique utilisée. Toutefois, la présence d'aliments dans le tractus digestif, la destruction partielle par les enzymes du tube digestif, le pH gastrique, la flore intestinale ou le premier passage hépatique peuvent provoquer des irrégularités d'absorption. Par voie parentérale, la résorption dépend étroitement de l'ester utilisé. Les esters hydrosolubles en solution aqueuse sont directement disponibles, car immédiatement résorbés par filtration au niveau des espaces intercellulaires des capillaires sanguins ainsi que par diffusion passive. C'est principalement le cas des hémisuccinates et des phosphates. Ils constituent des formes chimiques d'action immédiate. Leur durée d'action est brève, de l'ordre de 12 à 18 heures. Ce sont les seuls à pouvoir être utilisés par voie intraveineuse. Les esters liposolubles en suspension aqueuse (acétate, triméthylacetate, propionate...) se dissolvent beaucoup plus lentement dans la phase aqueuse du site d'injection. Ce sont des CC retard ou semi-retard d'action beaucoup plus longue, jusqu'à 3 semaines.

Les CC se retrouvent à 70% liés aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, ils diffusent dans tous les tissus de façon homogène et pénètrent facilement à l'intérieur des cellules. Les patients présentant une hypoalbuminémie sont plus susceptibles de développer des

effets secondaires en raison d'une augmentation de la fraction libre. Cependant, pour certains, la fraction libre resterait à un taux constant, notamment par augmentation secondaire du volume de distribution.

Les CC de semi-synthèse subissent peu de transformations avant leur élimination, contrairement aux CC endogènes qui sont métabolisés et inactivés par le foie avant d'être glucurono ou sulfo-conjugués. Chez le chien, l'élimination se fait principalement par voie rénale, accessoirement par voie biliaire. Chez le chat, l'élimination est principalement biliaire et accessoirement urinaire. La demi-vie d'élimination des molécules endogènes et de semi-synthèse est variable et se distingue des molécules d'action courte, moyenne ou longue. Il faut cependant noter que leur mécanisme d'action implique une rétention intracellulaire et que la durée des effets biologique dépassera la durée de demi-vie plasmatique comme le montre le tableau 6 (Plumb, 2021 ; Courouge, 2004).

Tableau 6: Caractéristiques pharmacologiques des corticoïdes chez l'Homme (d'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2002).

Le pouvoir anti inflammatoires des corticoïdes est donné par comparaison au cortisol coté à 1 (valeur in vitro).

	Pouvoir anti inflammatoire	Demi-vie biologique et effet anti inflammatoire (minutes)	Demi-vie plasmatique (minutes)
Cortisol	1	600	90
Prednisone	3,5	1100-2100	200
Prednisolone	4	1100-2100	200
Méthylprednisolone	5	1100-2100	200
Dexaméthasone	30	2100-3200	300

2.1.1.3.2 Utilisation en tant que molécules orexigènes

2.1.1.3.2.1 Mécanismes de l'effet orexigène

Les modalités de l'effet orexigène des CC ne sont, pour l'heure, pas encore clairement établis. Toutefois, il a été constaté que le stress génère une élévation de la cortisolémie, suivie d'une augmentation de la prise de nourriture (Appelhans *et al.*, 2010). En parallèle, une adrénalectomie chez le rat induit une hypophagie qui peut être restaurée par l'injection de glucocorticoïdes (Freedman *et al.*, 1986). Enfin, sur une population d'Hommes sains, l'administration de CC induit une hyperphagie nette (Tataranni *et al.*, 1996) et la maladie de Cushing induit une hyperphagie et une obésité (Orth, 1995). De fait, cortisol et appétit sont en relation. Ainsi, il est supposé que les CC augmentent la motivation à l'ingestion alimentaire. D'autres éléments précisent que l'action orexigène des CC peut être liée à une action directe sur les structures hypothalamiques impliquées dans le contrôle de l'appétit : White *et al.* (1994) ont montré une corrélation entre l'injection de CC à une population de rats ayant subi une adrénalectomie et l'augmentation de l'activité des neurones à NPY. En effet, l'administration

chronique de CC chez les mammifères (PO ou SC) induit une augmentation de l'ARN_m du NPY dans le noyau arqué et de son relargage vers le NPV (Larsen *et al.*, 1994).

De nombreuses expérimentations sont menées de nos jours pour comprendre et traiter les mécanismes potentiels de l'obésité et à ce titre de nombreux chercheurs s'orientent vers l'étude de la leptine. Dans ce cadre, Zakrzewska *et al.* (1997) ont constaté qu'une supplémentation de CC sur une population de rats inhibe l'action de la leptine de façon dose-dépendante, s'opposant à son effet anorexigène.

Les considérations précédentes indiquent que les CC sont des acteurs directs intervenant dans la boucle de régulation de l'ingestion alimentaire. Toutefois, il ne faut pas oublier que de par leur principale activité (*i.e.* anti-inflammatoire), ils sont à l'origine d'une diminution des médiateurs de l'inflammation, en particulier le Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) et l'interleukine 1 (IL₁), qui sont impliqués dans une baisse de la consommation alimentaire (Cf. paragraphe 3). Les CC influencent le comportement et l'humeur, sont associés à un « coup de fouet » énergétique aboutissant à un mieux-être et à un meilleur état de confort, deux éléments qui peuvent à eux seuls induire une prise alimentaire lors de troubles bénins.

2.1.1.3.2.2 Molécules d'intérêt : Prednisone, Prednisolone

De nombreuses études ont été menées à ce jour quant à l'utilisation des CC comme thérapeutique orexigène chez l'Homme adulte (Bruera *et al.*, 1985 ; Willox *et al.*, 1984) ou chez l'enfant (Reilly *et al.*, 2001) malades, principalement en situation palliative lors de cachexie cancéreuse. Bien que ces études tendent à démontrer effectivement que les ingestas quotidiens augmentent, de même que le bien-être général, l'augmentation du poids n'est pas systématiquement constatée, voire est mise en relation avec une rétention hydro-sodée. Chez l'Homme, les différents CC étudiés ont été la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone. Leur effet orexigène est significatif pour chacune d'entre elles, toutefois la durée d'action orexigène est limitée à quelques semaines.

Très peu d'études ont été menées sur l'animal de compagnie, il ne s'agit que d'une observation empirique. La prednisolone et la prednisone à une posologie de 0,25 à 0,5 mg/kg par voie orale ou parentérale tous les jours, tous les deux jours ou au besoin, sont décrites comme orexigènes ou 1 mg/kg/jour PO (Plumb, 2021).

2.1.1.3.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

Les CC induisent des effets indésirables multiples, inhérents à leurs propriétés pharmacologiques. La fréquence et la gravité de ses effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement et de la susceptibilité de l'individu.

Les doses des CC de synthèse administrées en thérapeutique amènent à des concentrations circulantes largement supérieures aux composés endogènes. Une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est systématiquement constatée, chez le chien et chez le chat (Middleton *et al.*, 1987). Cet effet est généralement réversible. Un syndrome de Cushing iatrogène peut se manifester, principalement chez le chien (Plumb, 2021). Les CC influent aussi sur les métabolismes glucidique, protéique et lipidique. Ils exacerbent le catabolisme protéique (Vegiopoulos et Herzig, 2007). Ce bilan azoté négatif n'a cependant de conséquences réelles que lors d'une utilisation prolongée. On observe principalement des modifications dermatologiques (comédons, atrophie cutanée, raréfaction des poils) ainsi que des troubles musculo-squelettiques (atrophie musculaire, dégénérescence articulaire, inhibition de la croissance). Ce catabolisme entraîne une élévation de l'azotémie, dangereuse pour les animaux insuffisants rénaux. Les CC présentent, en outre, une action hyperglycémiant en stimulant la néoglucogenèse hépatique à partir des produits de la protéolyse et de la lipolyse, tout en diminuant l'utilisation périphérique du glucose au profit des organes vitaux et des muscles. À long terme, cependant, on constate une normalisation progressive de la glycémie (Moghadam-Kia et Werth, 2010). Dans certains cas, la glycémie ne se normalise pas, se déclenche alors un diabète. Ce phénomène s'observe préférentiellement chez le chat (Middleton *et al.*, 1987). Les CC interviennent dans le métabolisme lipidique et peuvent être à l'origine d'une modification de la répartition des graisses du fait d'une hétérogénéité de réponse des diverses zones de la masse grasse aux *stimuli* lipolytiques. Les adipocytes périphériques sont peu sensibles à l'insuline et « fondraient » du fait de la lipolyse stimulée par les CC, induisant la libération d'AG et de glycérol. Les adipocytes en région abdominale sont sensibles à la réponse insulinique consécutive à l'hyperglycémie induite par les CC (MacFarlane *et al.*, 2008). Leur lipogenèse est donc stimulée aboutissant à l'hypertrophie de cette zone tissulaire (abdomen penduleux). On impute aux CC des effets ulcérogènes : ils altèrent la structure du mucus gastrique et diminuent le renouvellement des cellules de la muqueuse lors d'un traitement prolongé. Ainsi, l'utilisation brève de corticoïdes ne pose, de façon générale, pas de problème en dehors d'une polydipsie chez certains individus mais de résolution rapide et sans conséquence. Au-delà de 4 semaines, les effets délétères surpassent les effets bénéfiques : on observe de

l'agitation, de l'œdème, des complications digestives, cardiovasculaires et rénales. Les CC semblent plutôt indiqués sur des patients en phase critique dont le pronostic est sombre, évitant ainsi l'apparition d'effets secondaires délabrant le patient (Plumb, 2021).

2.1.1.4 Les progestatifs de synthèse

La progestérone est, avec l'œstradiol, l'une des deux principales hormones sexuelles des femelles. À côté de ce progestatif endogène, il existe plusieurs dérivés de synthèse dont les propriétés ne se superposent pas complètement au composé naturel et qui sont utilisés comme contraceptifs hormonaux.

L'acétate de mégestrol (MA) et l'acétate de medroxyprogestérone (MPG) sont deux molécules initialement utilisées dans le traitement adjuvant du cancer du sein, chez la femme. Dans ce contexte, l'utilisation de ces progestatifs a montré un effet positif sur l'appétit et une évolution favorable de la masse corporelle (Espie, 1994). Par la suite, ceux-ci ont montré leur efficacité orexigène, dans d'autres troubles, aussi bien chez l'enfant (Azcona *et al.*, 1996), que chez l'adulte, pour tous types de tumeurs (Bruera *et al.*, 1990 ; Kornek *et al.*, 1996 ; Simons *et al.*, 1998), voire en cas de troubles cachectisants tels que le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) (Mwamburi *et al.*, 2004) ou d'insuffisance rénale chronique (IRC) (Rammohan *et al.*, 2005). Le MA et la MPG sont aujourd'hui largement utilisés en médecine humaine pour stimuler l'appétit et pour leurs effets bénéfiques sur l'évolution pondérale, dans le cadre de maladies cancéreuses (Argilés *et al.*, 2013).

2.1.1.4.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

La progestérone est une hormone stéroïde femelle endogène synthétisée par l'ovaire et, en moindre mesure, par le testicule, les glandes surrénales, le placenta au cours de la deuxième partie de la gestation, et par les neurones. Elle est un intermédiaire dans la biosynthèse des androgènes, des œstrogènes et des corticoïdes, tous dérivés du cholestérol.

Dans le plasma, la progestérone se trouve sous forme libre ainsi que sous forme liée à l'albumine et à la transcortine. Sa demi-vie est d'environ 30 minutes, chez l'Homme. Dans les tissus, la progestérone, molécule lipophile, se fixe dans les graisses induisant une libération progressive secondaire. Le métabolisme de la progestérone s'effectue essentiellement dans le foie aboutissant à la formation de multiples métabolites qui seront éliminés principalement dans les urines.

Les progestatifs de synthèse sont capables de se lier aux récepteurs de la progestérone et de reproduire l'effet biologique de l'hormone naturelle. Toutefois, selon leurs structures et leurs affinités avec les récepteurs, ils ont des effets secondaires et des profils d'activité différents qui dépassent bien souvent celui de l'hormone naturelle. Le MA et la MPG sont deux molécules utilisées en médecine vétérinaire en prévention, suspension de l'œstrus ou de manifestations comportementales sexuelles chez le mâle (hypersexualité, marquage, agressivité). Les formulations vétérinaires disponibles sont répertoriées dans le tableau 7.

Tableau 7: Formulations disponibles en pharmacie vétérinaire (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021).

Les durées de traitement varient selon l'indication.

Molécules	Espèces cibles	Voies d'administration	Noms déposés	Posologies
Acétate de médroxyprogestérone	Chien	IM, SC	Supprestral ND Vétoquinol	25 à 100 mg
		PO	Perlutex ND Dechra	0,5 à 1 mg/kg/jour, 15 jours (ou durée souhaitée)
	Chat	IM, SC	Supprestral ND Vétoquinol	25 à 50 mg
		PO	Perlutex ND Dechra	0,5 à 1 mg/kg/jour, 7 jours
Acétate de mégestrol	Chien	PO	Canipil ND Biocanina	0,5 à 2 mg/kg/jour 7 à 30 jours
	Chat	PO	Mégécat ND Vétoquinol	1 mg/kg/15 jours 1 mg/kg/ jour, 5 à 8 jours

Les études en médecine humaine n'ont pas montré de différence significative quant à l'effet orexigène des formulations orales et injectables. Il est donc préconisé, si possible, d'utiliser les formulations orales qui seront seules développées ici.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est décrite chez les carnivores domestiques quant à la MPG, les données présentées sont celle décrites chez l'Homme. Après ingestion, la MPG est rapidement absorbée et le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 à 4 heures. Environ 90% de la dose se fixe aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le temps de demi-vie est long, de 30 à 60 heures, car la MPG est convertie dans le foie en une succession de métabolites dotés d'une activité progestative. Son élimination est double, urinaire et fécale. Les données pharmacocinétiques du MA ont été brièvement décrites, chez le chien et le chat. La vitesse d'absorption dans l'intestin grêle est rapide ; il existe toutefois une variabilité individuelle forte. Elle semble être métabolisée en totalité dans le foie par des réactions de conjugaison. Le temps de demi-vie est de 8 heures, chez le chien. Quatre-vingt-dix pour cent de la dose administrée est retrouvée dans les fèces (Plumb, 2021). Ces deux molécules lipophiles possèdent un volume de distribution très élevé. Elles passent dans le lait maternel, traversent la barrière placentaire et la BHM.

2.1.1.4.2 Utilisation en tant que molécules orexigènes

2.1.1.4.2.1 Mécanismes de l'effet orexigène

Les mécanismes sous-jacents doivent encore être précisés. L'administration de MA à la dose de 50 mg/kg/jour à une population de rats de laboratoire *versus* placebo a montré une augmentation de 90 à 140% de la concentration de NPY dans le NA et dans le NPV, en parallèle d'une augmentation significative de l'ingestion d'eau et de nourriture. Le MA exerce ainsi une action directe sur les centres de régulation de l'appétit en augmentant la synthèse, le transport et le relargage du NPY (MacCarthy *et al.*, 1994). Les progestatifs de synthèse possèdent, tout comme les CC, une activité anti-cytokine. Mantovani *et al.* (1998) ont ainsi démontré que le MA diminuait la synthèse et le relargage de cytokines pro-inflammatoires que sont le TNF α , l'Il $_1$, l'interleukine 6 (IL $_6$) et l'interféron- γ (IFN γ), acteurs majeurs du syndrome anorexie-cachexie. MA et MPG possèdent une forte affinité aux récepteurs corticoïdes, ceci du fait d'une analogie structurale. Ainsi, les progestatifs de synthèse possèdent une activité glucocorticoïde. Le corollaire en est qu'il existe des effets secondaires communs (Delitala *et al.*, 2013). Enfin, les progestatifs de synthèses ont montré *in vitro* et *in vivo* l'inhibition de la libération de 5-HT par les cellules mononuclées circulantes lors de maladies cancéreuses (Mantovani *et al.*, 1997). Ainsi, MA et MPG pourraient tenir un rôle dans la gestion des vomissements liés aux traitements de chimiothérapie.

2.1.1.4.2.2 Molécules d'intérêt : l'acétate de mégestrol et de médroxyprogestérone

Chez l'Homme, l'amélioration du bien-être et de la qualité de vie suite à l'utilisation de MA ou de MPG a été évoquée (Yeh *et al.*, 2009) sans être systématiquement observée (Vadell *et al.*, 1998). Les effets du MA et de la MPG se situent plus sur l'appétit et un gain de poids (ou un ralentissement de la perte de poids) (Maltoni *et al.*, 2001).

La MPG possède une AMM en France, chez l'Homme depuis 1998, dans le « traitement de moins de trois mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie, chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé avec une posologie recommandée est de 500 mg/jour à 1000 mg/jour » (Desport *et al.*, 2002). Chez le chien et le chat, la MPG utilisée aux doses recommandées pour un usage contraceptif induit une augmentation de l'appétit mais l'effet n'est pas quantifié (Plumb, 2021).

L'utilisation de MA est justifiée pour ralentir ou atténuer la perte de poids et l'anorexie. La dose minimale étudiée ayant prouvé son efficacité est de 160 mg/jour, mais la dose optimale

n'est pas connue (Crenn, 2012). Un effet secondaire orexigène, a été constaté lors de l'utilisation de MA, plus chez le chien que le chat (Plumb, 2021). Cette molécule, utilisée à la dose de 1 mg/kg/12 à 24 heures, induit une augmentation de la prise alimentaire et donc une prise de poids conséquente. L'effet orexigène des progestatifs de synthèse n'est pas immédiat. Les études, chez l'Homme, ont montré qu'il faut observer un minimum de 4 semaines pour un effet orexigène et jusqu'à 12 semaines pour un effet sur le poids corporel, chez un patient souffrant du syndrome anorexie-cachexie. Les effets se prolongent jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de la médication du fait de leur forte fixation au tissu adipeux (Yeh et Schuster, 2006).

2.1.1.4.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

Les effets non recherchés des progestatifs de synthèse sont liés à leurs effets sur l'appareil reproducteur. Les progestagènes permettent, en condition physiologique, le maintien de la gestation et stimulent le développement de l'endomètre. Ainsi, leur utilisation peut amener à des métropathies telles qu'une hyperplasie glandulo-kystique, un pyomètre, une tumeur utérine ou des kystes ovariens (Agudelo, 2005 ; Arora *et al.*, 2006). S'ajoute une activité sur la glande mammaire de conséquences variables. Dans l'espèce féline, les effets vont de l'hypertrophie nommée fibroadenomatose mammaire jusqu'à la tumeur mammaire (Jacobs *et al.*, 2010 ; MacDougall, 2003). Dans l'espèce canine, des nodules, souvent bénins, peuvent apparaître à la suite d'un traitement (Nelson *et al.*, 1973). Les progestatifs diminuent voire inhibent l'activité sexuelle chez le mâle et limitent le vagabondage de par leur activité anti-androgénique (Plumb, 2021).

Dans la littérature, on retrouve de nombreuses descriptions de diabète ou d'hypocorticisme iatrogène suivant l'administration de MA ou de MPG (Van den Broek et O'Farrell, 1994 ; Watson *et al.*, 1989). Son action glucocorticoïde engendre un rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire, mettant au repos l'axe corticotrope. Cet hypocorticisme est plus souvent rencontré dans l'espèce féline, que dans l'espèce canine. Quant au syndrome hyperglycémie-glycosurie, celui-ci est parfois rencontré, principalement chez le chat, et est généralement auto-résolutif quelques semaines après l'arrêt de la médication (Pukay, 1979).

Ainsi, l'utilisation des progestatifs de synthèse ne doit se faire que sur du court terme, quelques semaines au maximum, sur des animaux stérilisés ne présentant pas de diabète, avec une surveillance de la glycémie.

2.1.1.5 Le propofol

Le propofol (PropovetND, PropodineND, PropomitorND, ProposureND, VetofolND) est un agent hypnotique injectable, non barbiturique et bien toléré. Il tient une place à part en anesthésiologie humaine et vétérinaire, en raison d'une action très courte. Il est employé principalement pour l'obtention d'une anesthésie de très courte durée lors d'intervention mineure ou d'examen approfondi de l'animal, et pour l'induction d'une anesthésie générale gazeuse ; il s'emploie alors à des doses allant de 6,5 mg/kg chez le chien à 8 mg/kg chez le chat (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Sano *et al.*, 2003). Plus anecdotique, le propofol constitue une option dans la gestion des crises convulsives réfractaires au diazépam et au phénobarbital chez le chien et le chat (Steffen et Grasmueck, 2000). Du fait de sa durée d'action, un bolus initial dosé à 6 mg/kg est injecté suivi d'une perfusion à débit constant de 0,1 à 0,6 ml/kg/minute (Plumb, 2021). Le propofol a aussi montré des propriétés anti-émétiques puissantes, chez l'Homme, quoi qu'aucune dose optimale n'ait été fixée (Borgeat *et al.*, 1994). Aucune étude n'a été menée à ce jour, chez les carnivores domestiques dans cette indication. Sa principale limite tient à sa conservation difficile.

2.1.1.5.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

À température ambiante, le propofol se présente sous la forme d'un liquide huileux. Les préparations commerciales sont une émulsion à base d'huile de soja, de glycérol et de lécithine d'œuf, et renferment 10 mg de propofol par ml, réservée à la voie intraveineuse. Après administration en bolus, il se fixe à 95 à 99% aux protéines plasmatiques. Il se distribue rapidement et très largement, son volume de distribution est supérieur à 3 L/kg, chez le chien. Il traverse très rapidement la BHM, si bien que son effet est quasi immédiat. Très liposoluble, le propofol traverse le placenta et passe dans le lait. Chez les carnivores domestiques, il subit un effet de premier passage pulmonaire, de 30 à 60%, ce qui permet d'expliquer une diminution très rapide de la concentration plasmatique. Il est ensuite métabolisé par le foie en dérivés conjugués inactifs dont l'élimination s'effectue principalement par voie urinaire. Le réveil est très rapide, il apparaît en 10 à 15 minutes, chez le chien, et 20 à 30 minutes, chez le chat.

2.1.1.5.2 Utilisation en tant que molécule orexigène

Une découverte fortuite a mis en évidence que le propofol administré par voie IV à des doses sub-hypnotiques possède des propriétés orexigènes, chez le chien (Long et Greco, 2000). Cette propriété a aussi été observée, chez l'Homme (Grouzmann *et al.*, 2000).

2.1.1.5.2.1 Mécanismes de l'effet orexigène

Une grande sensation de faim a été signalée au tout début de la période de récupération qui suit l'utilisation de propofol pour l'induction ou le maintien de l'anesthésie, chez l'Homme. Quelques idées ont été suggérées, apportant ainsi un début de réponse quant aux mécanismes de l'effet orexigène. D'une part, le propofol induit une dépression dose-dépendante du SNC. Il présente une forte affinité pour les récepteurs GABAergiques (Yip *et al.*, 2013). Il est donc suggéré que cet effet est lié à la potentialisation de l'effet du GABA, neurotransmetteur qui inhibe les neurones à POMC, anorexigènes. Il a d'ailleurs été démontré que l'expression de l'ARNm de la POMC diminue de 31% sous anesthésie au propofol (Besnier *et al.*, 2018), diminuant la force du signal anorexigène. D'autre part, Grouzmann *et al.* (2000) ont constaté une nette modification du profil en 5-HT circulante des patients sous anesthésie au propofol, en comparaison des patients sous anesthésie à l'halothane. Ces auteurs voient un lien entre la grande sensation de faim constatée en début de période de récupération et baisse de la concentration plasmatique en 5-HT. Il a aussi été suggéré que le Propofol supprimerait le sentiment d'aversion envers la nourriture par induction d'une amnésie antérograde et rétrograde (Veselis *et al.*, 2009), (cf. partie 3).

2.1.1.5.2.2 Le propofol, molécule orexigène

Long et Greco (2000) ont mené une étude sur une population de jeunes chiens, de 6 mois en moyenne, en bonne santé. Ils ont montré que le propofol induisait une modification du comportement alimentaire, provoquant une certaine voracité dans les minutes qui suivaient l'injection. Les résultats pour les doses testées sur l'ingestion alimentaire, en fonction du temps, sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8: Mesure des ingestas en fonction du temps à la suite d'injection IV de différentes doses de propofol (D'après Long et Greco, 2000).

Dose	0-15 minutes	15-30 minutes	30-60 minutes	60-120 minutes	120-1440 minutes	% total consommé
Contrôle	1	1	4	8	86	100
0,5 mg/kg	23	4	0	4	69	100
1 mg/kg	5	3	6	1	70	100
1,5 mg/kg	42	0	1	0	57	100
2 mg/kg	31	1	3	0	64	100
3 mg/kg	62	4	0	0	34	100

Les animaux du groupe contrôle ont reçu du soluté NaCl, la quantité ingérée par le groupe contrôle a servi de référence pour exprimer le % d'augmentation des ingestas des populations testées. L'eau et la nourriture étaient à disposition permanente, les animaux ont été nourris *ad libitum*. Cette première expérience a montré une augmentation significative des ingestas dans l'intervalle de temps compris entre 0-15 minutes par rapport au groupe contrôle.

A la dose de 1 mg/kg, l'augmentation n'était pas significative. Toutefois, l'auteur a précisé que la moitié de l'effectif montrait une augmentation de 50% de ses ingestas par rapport au contrôle et que les 50% restants ont refusé de s'alimenter. Aucune explication n'a pu être donnée.

À cet effet temps-dépendant, s'est ajouté un effet dose-dépendant. Toutefois, à 3 mg/kg, la population testée a montré des signes de sédation et d'ataxie, signes dissipés rapidement (2 minutes) ne gênant pas l'ingestion. Il est à noter que le propofol n'augmente pas la consommation alimentaire sur 24 heures.

Tableau 9: Mesure des ingestas en fonction du temps à la suite d'injection IV de différentes doses de propofol (D'après Long et Greco, 2000).

Dose	0-15 minutes	15-30 minutes	30-60 minutes	60-120 minutes	120-1440 minutes	% total consommé
Contrôle	0	0	0	2	98	100
0,5 mg/kg	30	3	2	0	65	100
1 mg/kg	54	1	0	2	43	100
1,5 mg/kg	44	5	0	0	51	100
2 mg/kg	49	6	0	0	45	100
3 mg/kg	53	4	0	0	43	100

Cette 2^{ème} expérience a été menée après une semaine de repos sur les jeunes chiens déjà testés. Les résultats ont été similaires à la première expérimentation. Notons toutefois qu'à la dose de 1 mg/kg, l'effet sédatif n'a pas été observé. Nous retrouvons ici les effets décrits précédemment : dose-dépendant et temps-dépendant.

Chacune de ces deux expériences démontre le lien entre l'injection de propofol et l'ingestion immédiate d'environ 50% de la ration quotidienne sans effet secondaire majeur, mis à part une sédation et une légère ataxie, rapidement réversibles, à la dose de 3 mg/kg. Toutefois, l'injection unique de propofol n'augmente pas la consommation journalière sur 24 heures. Il pourrait être intéressant de mesurer la consommation alimentaire quotidienne avec des injections répétées au-delà des 120 minutes.

Les auteurs ont précisé que, de leur propre expérience, cet effet orexigène, dose et temps-dépendant, existe aussi chez les chiens cancéreux et ceux en soins post-opératoires présentant une anorexie (étude non publiée).

Une étude de grande envergure a été menée au Mexique sur une population de chiens anorexiques depuis au moins deux jours (Avendaño-Carrillo *et al.*, 2003). Cette étude a inclus 100 chiens hospitalisés pour causes diverses, recevant un traitement spécifique, fonction de leurs affections, traitement qui, à lui seul, n'a pas induit une reprise de l'alimentation. L'injection de propofol à des doses de 5 µg/kg à 1 mg/kg, en fonction de l'état général du patient a précédé la présentation d'un repas à l'échantillon sélectionné. Trente pour cent de la population testée a présenté une sédation légère abolie en 3 minutes. Toutefois, selon l'auteur, 100% des chiens testés ont ingéré l'intégralité de leur ration quotidienne et ceci dans les 15 minutes suivant une, parfois plusieurs injections IV de propofol. Les données chiffrées des délais d'ingestion et de la quantification des ingestas suivant les doses administrées ne sont pas fournies par l'auteur de la communication. Un monitoring cardio-respiratoire et une surveillance des fonctions hépatiques et rénales ont montré que l'utilisation quotidienne de telles doses n'a aucune répercussion sur l'animal en situation critique. Les auteurs précisent qu'en complément du diagnostic clinique et du traitement médical adéquat, le propofol constitue un allié dans la gestion de l'anorexie et de fait, du temps de convalescence.

En comparaison aux autres thérapeutiques envisagées précédemment, le propofol apparaît comme étant une molécule orexigène de choix chez le chien à des doses allant de 5

µg/kg à 2 mg/kg. L'ingestion alimentaire se produit dans les 15 minutes suivant l'injection mais pas au-delà, ceci du fait de la grande rapidité de son action et de sa rapide élimination.

Une étude randomisée en double aveugle a été menée sur une population de 12 chats de refuge présentant une anorexie liée au stress. L'injection unique de propofol à la dose de 1 mg/kg a montré une ingestion sous 30 minutes, couvrant 49% des besoins métaboliques de base (Fredley *et al.*, 2020).

2.1.1.5.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

Aux doses sub-hypnotiques citées, 5 µg/kg à 2 mg/kg, aucun effet délétère majeur n'a été rencontré sur la population canine testée, qu'elle soit saine ou débilitée. Peuvent toutefois apparaître des signes de somnolence, transitoires (Avendaño-Carrillo *et al.*, 2003 ; Long et Greco, 2000). Une douleur au site d'injection IV a été fréquemment rapportée, chez l'Homme (Mamiya *et al.*, 1998), rarement chez l'animal (Minghella *et al.*, 2010). Celle-ci serait liée à l'émulsion lipidique. Le propofol a été à l'origine de dystonie voire de crise convulsive, chez l'Homme (Garg et Derhan, 2009), un cas a été décrit chez le chien suite à une injection dosée à 4 mg/kg (Mitek *et al.*, 2013) ; néanmoins, cette molécule possède un fort index thérapeutique : l'injection d'une dose quotidienne chez le chien de 10 mg/kg sur 30 jours n'a pas généré de signe particulier de toxicité (Long et Greco, 2000). Chez le chat, certains auteurs mentionnent que l'usage quotidien du propofol, sur sept jours, à la dose anesthésique de 6 mg/kg, amène à la production de corps de Heinz et, au fil des utilisations, un réveil de plus en plus tardif, de la léthargie, des diarrhées et des vomissements, ceci pouvant mener l'animal à présenter une anorexie (Andress *et al.*, 1995). D'autres, pourtant, précisent que ces effets secondaires sont bien présents mais peu fréquents (Bley *et al.*, 2007). L'unique étude menée dans cette espèce a montré une efficacité orexigène à une dose moindre (Fredley *et al.*, 2020).

2.1.1.6 La miansérine, la mirtazapine

La miansérine et la mirtazapine sont deux molécules ayant pour première indication, chez l'Homme, la gestion des épisodes dépressifs majeurs. La première molécule, classée parmi les antidépresseurs tétracycliques et la deuxième, appartenant à la classe des antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrénergiques, sont structurellement apparentées. La prescription de ces deux spécialités dans le traitement des dépressions réactionnelles a permis de mettre en évidence des propriétés anti-nauséuse et orexigène, chez l'Homme (Pae, 2006).

Des études complémentaires ont démontré l'intérêt de les utiliser dans la gestion de l'anorexie sur le patient cancéreux (Riechelmann *et al.*, 2010).

2.1.1.6.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

Les formulations de miansérine et la mirtazapine, uniquement administrables PO, sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10: Formulation disponible miansérine et mirtazapine (Index des médicaments autorisées en France, 2021 ; Vidal, 2011).

Nom	Présentation
Miansérine	Comprimés pelliculés à 10 mg, 30 mg, 60 mg
Mirtazapine	Comprimés pelliculés et orodispersibles 15 mg, solution buvable à 15 mg/ml Pommade 20 mg/g pommade transdermique pour chats MIRATAZ ND Dechra

Les données pharmacocinétiques de la miansérine chez les carnivores domestiques sont absentes, contrairement à la mirtazapine.

La miansérine est rapidement absorbée et le pic de concentration plasmatique survient 2 à 3 heures après son administration par voie orale, chez l'Homme. Elle se lie fortement, à 90%, aux protéines plasmatiques. Son temps de demi-vie présente une nette variabilité, estimé entre 7 et 10 heures chez de jeunes adultes, cet intervalle est revu à la hausse chez le sujet âgé, entre 13 et 58 heures. Sa métabolisation est principalement hépatique, la clairance diminue avec l'âge (Shami *et al.*, 1983). Ses métabolites sont excrétés à 70% dans les urines, le reste dans les selles.

Chez l'Homme, l'absorption de la mirtazapine est rapide après administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. Sa biodisponibilité absolue s'élève à 50% car il existe un important effet de premier passage digestif et hépatique dans cette espèce. La mirtazapine se lie à 85% aux protéines plasmatiques et ce, de façon non spécifique et réversible. Une variation significative des caractéristiques pharmacocinétiques a été démontrée, fonction du sexe et de l'état du patient : les femmes et les personnes âgées montrent des concentrations plasmatiques plus élevées à dose administrée identique. Sa demi-vie d'élimination est évaluée entre 20 et 40 heures ; sa métabolisation est hépatique et son élimination est principalement rénale et fécale. Cent pour cent d'une dose unique administrée PO est excrétée en totalité en 4 jours. Les sujets insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux présentent une clairance diminuée de 30 à 50% et un allongement du temps de demi-vie de 40%, selon la maladie (Anttila et Leinonen, 2001 ; Timmer *et al.*, 2000).

Chez le chat sain, le pic de concentration plasmatique suivant l'administration orale de 1,88 mg de mirtazapine est atteint en 1 heure et son temps de demi-vie est de 7,4 heures en

moyenne (Fitzpatrick *et al.*, 2018). Ce paramètre passe à 16 heures pour une dose doublée, à 3,75 mg. Une administration quotidienne à la dose de 1,88 mg/sujet sain n'induit pas d'effet secondaire contrairement à l'administration d'une dose quotidienne de 3,75 mg. La pharmacocinétique n'est pas linéaire, chez le chat : à 3,75 mg, le métabolisme est ralenti (Quimby *et al.*, 2011a). La biodisponibilité de la pommade transdermique est évaluée aux environs de 65%, le pic de concentration plasmatique est obtenu en 16 heures pendant les premières 24 heures puis en 2 heures, lors d'applications répétées. Le temps de demi-vie se situe entre 21 et 27 heures. Chez le chat sain, la mirtazapine appliquée par voie transdermique atteint le plateau d'équilibre dans les 14 jours suivant la première application (Buhles *et al.*, 2018). Chez le chien, administrée à la dose unique de 20 mg/sujet sain, la mirtazapine est absorbée très rapidement, dès 15 minutes et son temps de demi-vie est estimé à 6 heures (Giorgi et Yun, 2012b). Cette molécule se fixe à 70-72% aux protéines plasmatique dans cette espèce (Plumb, 2021).

Une étude chez le chat souffrant de maladies rénales a montré que le temps de demi-vie de la mirtazapine dosée à 1,88 mg était de 15,2 heures. A ce même dosage, les maladies hépatiques rallongent le temps pour obtenir le pic de concentration, qui passe de 1 à 4 heures, et prolonge le temps de demi-vie, qui passe de 7,4 à 14 heures, chez le chat (Fitzpatrick *et al.*, 2018 ; Quimby *et al.*, 2011b). Un espacement des prises, toutes les 48 à 72 heures, est recommandée.

2.1.1.6.2 Utilisation en tant que molécules orexigènes

2.1.1.6.2.1 Domaine d'activité de la miansérine et de la mirtazapine

La mirtazapine est un antidépresseur unique dans son mode d'action central car elle potentialise l'efficacité des systèmes adrénergique et sérotoninergique. Elle antagonise les récepteurs présynaptiques inhibiteurs α_2 des axones adrénergique et sérotoninergique et les récepteurs postsynaptiques 5-HT₂ et 5-HT₃, de façon spécifique (Stimmel *et al.*, 1997). Il en résulte l'augmentation des concentrations en noradrénaline (NorA) et en 5-HT dans l'espace inter-synaptique. Ainsi plus disponibles, l'efficacité postsynaptique de ces neuromédiateurs est facilitée. La mirtazapine active les récepteurs α_1 présents sur les dendrites des neurones sérotoninergiques, facilitant d'autant plus le relargage de la 5-HT. Outre le blocage des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, la mirtazapine facilite la transmission par les récepteurs 5-HT₁, centraux et périphériques. Ceci lui confère, malgré l'augmentation de la 5-HT, ses propriétés anxiolytiques, un effet facilitateur de l'endormissement (baisse de la vigilance), des propriétés anti-nauséuses et antiémétiques (De Boer, 1996). La mirtazapine est aussi un puissant

antagoniste de l'histamine par compétition sur ses récepteurs H₁ dont elle est affine ce qui est à l'origine d'une amplification de l'effet sédatif. Elle présente une affinité modérée à faible pour les récepteurs périphériques α_1 , les récepteurs dopaminergiques et muscariniques ce qui explique les faibles effets secondaires rencontrés (Anttila et Leinonen, 2001). La mirtazapine neutralise aussi les changements neurochimiques survenant en situation de stress, par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Schüle *et al.*, 2003).

La miansérine partage en partie l'effet central de la mirtazapine. Les récepteurs présynaptiques α_2 des systèmes adrénergique et sérotoninergique, mais aussi les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et les récepteurs H₁ à l'histamine sont antagonisés (Marshall, 1983). Ainsi, les concentrations en NorA et 5-HT augmentent dans l'espace inter-synaptique. Toutefois, le relargage de la 5-HT est de faible intensité car la miansérine bloque les récepteurs dendritiques α_1 des neurones sérotoninergiques. Elle possède donc une action adrénergique dominante.

2.1.1.6.2.2 Modalités de l'effet orexigène

L'effet orexigène de la miansérine et de la mirtazapine est significatif et peut se manifester par une réelle frénésie alimentaire, chez l'Homme (Puzatian, 1998).

La forte affinité qu'exercent la mirtazapine et la miansérine sur les récepteurs H₁ leur confère un effet notable sur l'appétit et le gain de poids. Tout comme la CH, la mirtazapine et la miansérine, puissants antihistaminiques, s'opposent aux effets inhibiteurs de ce médiateur sur la prise alimentaire, par une action directe sur les neurones du VMH et du NPV. Les neurones à POMC, quant à eux, présentent à leur surface des récepteurs 5-HT_{2C}, l'action orexigène pourrait découler de la levée de la facilitation sérotoninergique de l'activité de ces neurones par le blocage de ces récepteurs (Heisler *et al.*, 2006). En sus, la mirtazapine améliore le réflexe d'accommodation gastrique, accélère sa vidange et le temps de transit colique, sans affecter le péristaltisme de l'intestin grêle. Chez l'Homme, de nombreux cas cliniques démontrent que la mirtazapine surclasse les agents thérapeutiques usuels prokinétiques (métoclopramide, cisapride, dompéridone, ...) et anti-vomitifs (ondansétran...) dans la gestion des gastroparésies, modérées à sévères, quelle qu'en soit la cause, conduisant à une amélioration clinique et un retour rapide de l'appétit (Gooden et Takahashi, 2013 ; Kim *et al.*, 2006 ; Kundu *et al.*, 2014). L'adaptation réceptrice de l'estomac, médiée par le nerf vague, implique la sécrétion de 5-HT. Cette molécule agit sur les neurones inhibiteurs du plexus myentérique gastrique *via* les récepteurs 5-HT₁. Il a été démontré que l'utilisation d'agonistes de ces récepteurs induit un effet rapide, dose-dépendant autant chez l'Homme que chez l'animal (Van Houdenhove *et al.*, 2008). Ainsi, l'accommodation facilitée permettrait d'augmenter l'ingestion

de liquide et de solide. De même, la baisse de la force de contraction pariétale modifie la pression intra-gastrique, qui, si elle est trop élevée provoque la perception d'un état nauséux *via* l'augmentation de l'activité vagale (Kundu *et al.*, 2014). Par blocage des récepteurs 5-HT₃ présents sur les afférences vagales, le NTS et l'*area postrema*, la mirtazapine et la miansérine potentialisent cet effet anti-vomitif (Smith *et al.*, 2012).

Les récepteurs 5-HT₃ sont aussi distribués le long du tube digestif et interviennent non seulement dans la régulation des sécrétions et du péristaltisme digestif mais aussi dans la perception viscérale. Il a été démontré que l'utilisation d'antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ réduit les manifestations douloureuses (Gershon, 2004). Ainsi, la mirtazapine réduit, chez l'Homme comme chez le rat, l'hypersensibilité viscérale de façon dose-dépendante. Ces propriétés anti-nociceptives ne se limitent pas au tube digestif. En effet, tout comme de nombreux antidépresseurs, la miansérine et la mirtazapine présentent des propriétés analgésiques qui surviennent rapidement et indépendamment de leur action sur l'état psychologique. Plusieurs points expliquent cette propriété. D'une part, la miansérine et la mirtazapine induisent une baisse significative des concentrations en cytokines pro-inflammatoires, principalement TNF α , IL₁ et IL₆ (De Berardis *et al.*, 2010). D'autre part, la miansérine mais surtout la mirtazapine interfèrent avec les voies de la nociception ; la norA et la 5-HT étant des neurotransmetteurs impliqués dans la transmission et le contrôle de la douleur (Annexe 2). En périphérie, la 5-HT exerce son action au niveau des nocicepteurs qui possèdent à leurs surfaces des récepteurs 5-HT₁, inhibiteurs ; des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, excitateurs, impliqués respectivement dans les douleurs aiguës (Tokunaga *et al.*, 1998) et les douleurs persistantes (Giordano et Schulte, 2004). Ces mêmes récepteurs se retrouvent au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, permettant ainsi de moduler la transmission de l'information nociceptive. Il est aussi démontré que l'augmentation de la concentration en NorA dans la corne dorsale joue un rôle majeur dans l'inhibition de la transmission du message douloureux (Obata, 2017). La mirtazapine et la miansérine module enfin le message douloureux par son action sur les voies inhibitrices descendantes, sérotoninergiques, noradrénergiques et opioïdes (Olianas *et al.*, 2012 ; Schreiber *et al.*, 2002).

En pratique courante, la miansérine et la mirtazapine ont intégré, chez l'Homme, les protocoles thérapeutiques médicamenteux d'états douloureux chroniques divers, tels que la fibromyalgie, les céphalées chroniques et douleurs neuropathiques (Chan *et al.*, 2009).

Notons que l'effet prokinétique de la mirtazapine a été démontré, chez le chien sain aux doses de 1,7 à 2 mg/kg (Yin *et al.*, 2014), que l'effet anti nauséux et anti-vomitif a été démontré chez le chat (Quimby et Lunn, 2013) et que la mirtazapine et la miansérine peuvent réduire les

manifestations comportementales d'une grande variété de troubles anxieux, parfois rencontrés en cours d'hospitalisation (Overall, 2000). Son usage est proposé en médecine vétérinaire dans la gestion des états douloureux chroniques (Giorgi et Owen, 2012a).

La mirtazapine et la miansérine ont pour cibles les systèmes neuronaux qui contrôlent l'intégration des informations sensori-motrice du tube digestif et particulièrement de l'estomac, la perception des nausées et l'ingestion alimentaire. Se rajoutent des valences antinociceptives générales et anxiolytique.

2.1.1.6.2.3 Usage de la miansérine et de la mirtazapine comme thérapeutique orexigène

Concernant la mirtazapine, le schéma thérapeutique diffère selon l'espèce concernée. Du fait de son métabolisme plus lent chez le chat, la dose de mirtazapine retenue est 1,88 mg, son schéma posologique est à évaluer, en fonction de la maladie à l'origine de l'anorexie. Le chien nécessitera une administration quotidienne. Les doses communément employées sont répertoriées dans le tableau 11.

Tableau 11: Posologie de la mirtazapine comme orexigène, chez le chien et le chat (Plumb, 2021 ; Quimby *et al.*, 2011a et 2011b).

	Dosages
Chat	1,88 mg/24 heures 1,88 mg/48 heures, en cas d'IRC 1,88 mg/72 heures, en cas d'IH
Chien	< 7 kg : 3,75 mg/12 à 24 heures 8-15 kg : 7,5 mg/12 à 24 heures 16-30 kg : 15 mg/12 à 24 heures > 30 kg : 30 mg/12 à 24 heures (Jamais plus de 30 mg/jour/chien)

Le rythme d'administration et le dosage sont à réfléchir en fonction du poids de l'animal (s'agissant notamment des petits gabarits) et de la maladie (doses à minorer lors d'insuffisances hépatique et rénale). Aucune étude n'a été menée chez le chien pour évaluer la pharmacocinétique de la mirtazapine lors d'insuffisances hépatique et rénale.

L'administration de mirtazapine aux doses de 1,88 et 3,75 mg PO, chez le chat sain, induit une même augmentation, statistiquement significative, de l'ingesta sur 24 heures (Benson *et al.*, 2017 ; Quimby *et al.*, 2011a). Chez le chat IRC, l'utilisation de la mirtazapine à la dose de 1,88 mg/48 heures pendant trois semaines, a montré un effet favorable sur l'appétit et la prise de poids : 91% des chats recevant de la mirtazapine ont présenté un gain de poids médian de 0,2 kg, en parallèle d'une diminution des vomissements (Quimby et Lunn, 2013, Quimby *et al.*, 2020). L'effet favorable de la mirtazapine sur la prise alimentaire et l'évolution pondérale a été, par la suite, démontrée, chez le chat, pour diverses maladies (hyperthyroïdie, vomissements, maladie parodontale, vomissements chroniques...) (Poole *et al.*, 2018). L'augmentation de l'ingesta est inconstante, chez le chien. Toutefois, cette molécule reste intéressante, dans cette

espèce, de par son activité prokinétique. Du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques, une administration biquotidienne semble plus pertinente, dans cette espèce.

Une brevet Européen s'intitulant « Mirtazapine injectable pour le traitement de la perte d'appétit et des désordres nutritionnels chez les chats » a été obtenu par VIRBAC sous la référence WO2015/092738 en 2018. Les résultats des expérimentations montrent que la formulation injectable présente une action orexigène plus durable et plus nette, tout en étant parfaitement tolérée localement. Ainsi, une formulation vétérinaire injectable pourrait être disponible avec, pour indication, le traitement adjuvant de l'anorexie induite par une maladie ou en post-opératoire, la prévention de la perte de poids mais aussi la gestion des états nauséux, des vomissements et des aversions alimentaires conditionnées.

La miansérine, quant à elle, s'utilise à la dose de 2,4 mg/kg/24 heures, chez le chat (Goy-Thollot et Elliot, 2008).

2.1.1.6.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

La mirtazapine et la miansérine sont deux molécules plutôt sûres d'utilisation (Giorgi et Yun, 2012b). Les effets secondaires de la mirtazapine sont courants, toutefois leur survenue est assujettie à la dose administrée. Les manifestations indésirables apparaissent, le cas échéant, dans un délai allant de 15 à 180 minutes après administration et peuvent persister jusqu'à 48 heures. Vocalises, ptyalisme, tremblements, léthargie ou agitation paradoxale, tachycardie et tachypnée sont les signes les plus fréquemment observés. Jusqu'à 30% des chats recevant une dose de 3,75 mg de mirtazapine, dont le poids se situe entre 2,5 et 6 kg, ont présenté au moins un symptôme répertorié ci-dessus (Ferguson *et al.*, 2016). Ce taux n'est que de 1,2% chez les chats de masse corporelle équivalente, recevant une dose de 1,88 mg/kg, à effet orexigène identique (Plumb, 2021).

La cause de l'inappétence ou de l'anorexie doit aussi être prise en compte : la métabolisation principalement hépatique de cette molécule et son élimination rénale, font qu'une insuffisance organique diminue la clairance et/ou augmente le temps de demi-vie. Dans ce cas de figure, les doses et le schéma posologique doivent être adaptés.

La mirtazapine est totalement contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) tels que la sélégiline, les morphiniques, le métoclopramide, l'ondansetron du fait des risques d'apparition de syndrome sérotoninergique (hyperactivité neuromusculaire, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, agitation mentale) (Plumb, 2021). Il est aussi déconseillé de l'associer à la CH, antagoniste sérotoninergique, qui est même

considérée comme un « antidote » de la mirtazapine ; leurs effets se négativant mutuellement (Graudins *et al.*, 1998).

S'agissant de la miansérine, il est communément rencontré, lors des premières administrations chez le chat, toute comme chez l'Homme, une somnolence marquée bien qu'une excitation paradoxale puisse parfois se manifester. Du fait de son action α -adrénergique dominante, se rajoute un effet hypotenseur. La miansérine doit être utilisée avec précaution sur les animaux épileptiques car elle est soupçonnée d'en augmenter la prévalence (Peet et Behagel, 1978). Tout comme la mirtazapine, puisque sa métabolisation est hépatique et son élimination rénale, des précautions s'imposent lors de son administration chez les animaux insuffisants hépatiques et/ou rénaux.

2.1.1.7 La Gabapentine

La gabapentine est une molécule à usage humain, initialement prescrite pour traiter les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez l'adulte et l'enfant. La Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (2010) place la gabapentine comme antalgique de 1^{ère} ligne pour les neuropathies douloureuses diabétique et post-zostérienne ainsi que les douleurs neuropathiques cancéreuses. L'augmentation de l'appétit est un effet secondaire listé comme fréquent, chez l'Homme (Base de données publique des médicaments, 2019).

2.1.1.7.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

La gabapentine est une spécialité à usage humain dont les formulations disponibles sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12: Formulations de la gabapentine commercialisées en France (Vidal, 2021).

Présentations Disponibles
Gélules aux doses de 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg
Comprimés pelliculés 600 mg, 800 mg

Chez l'Homme, la biodisponibilité de la gabapentine diminue quand la posologie augmente puisque l'absorption intestinale est saturable : elle est évaluée à 60% pour des doses allant de 300 à 900 mg/jour et à 27% pour une dose de 4800 mg/jour quand le pic de concentration plasmatique est obtenu en 2 à 3 heures après ingestion. La présence d'aliments dans le tube digestif ne semble pas modifier ni le niveau ni la vitesse d'absorption. Chez le chien, la biodisponibilité orale est estimée à 80% après administration d'une dose de 50 mg/kg avec un pic de concentration plasmatique obtenu en 2 heures. A la dose de 10 mg/kg chez le

chat, la biodisponibilité orale moyenne est de 90% avec toutefois une grande variabilité ; elle peut varier entre 50% et 100% selon l'individu. Le pic de concentration plasmatique est, dans cette espèce, obtenu en approximativement 100 minutes (Plumb, 2021). Chez l'homme, la gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et son volume de distribution est de 58 litres. La gabapentine est distribuée dans le liquide cébrospinal où sa concentration correspond à 20% de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Elle est éliminée sous forme inchangée uniquement par voie rénale. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 5 à 7 heures (Base de données publique des médicaments, 2019).

Le chat montre un faible volume de distribution, calculé à 0,65 L/kg, l'élimination de la gabapentine est principalement rénale mais le chien semble partiellement métaboliser 30% de la dose. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 2 à 4 heures, chez les carnivores domestiques (Radulovic *et al.*, 1995).

2.1.1.7.2 Utilisation en tant que molécule orexigène

2.1.1.7.2.1 Domaine d'activité de la gabapentine

La gabapentine, analogue structural du GABA, n'en est pas un agoniste : elle ne présente aucune affinité pour les récepteurs GABA et n'en est pas métaboliquement convertie. Toutefois, cet anticonvulsivant exerce une influence non encore totalement élucidée sur le système GABAergique. Pour certains auteurs, cette molécule stimulerait, à faible dose, l'activité de la glutamate décarboxylase, donc la conversion de L-glutamate en GABA, et inhiberait, à forte dose, la GABA-transaminase donc sa dégradation ; l'administration de gabapentine pourrait induire, en certains sites, jusqu'à 55% d'augmentation globale des taux de GABA (Cai *et al.*, 2012). Par ailleurs, la gabapentine est connue comme un ligand de la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques dépendants du voltage, récepteurs largement répandus dans le système nerveux central et périphérique, amenant à la réduction de la libération de médiateurs excitateurs (Chen et Chiou, 2006). Cette propriété renforce l'effet anticonvulsivant et explique en partie son effet anti-hyperalgique : une augmentation de l'expression des sous-unité $\alpha 2\delta$ au niveau des neurones des ganglions spinaux a été observée en réponse à une ligature du nerf spinal L5 et associée au développement de douleurs allodymiques, chez le rat (Luo *et al.*, 2001). La gabapentine complète son action antinociceptive en favorisant les voies descendantes inhibitrices noradrénergiques partant du *locus coeruleus* et ce, par levée de l'inhibition GABAergique *via* les sous-unité $\alpha 2\delta$ (Hayashida et Obata, 2019).

La gabapentine exerce un effet anxiolytique, démontré chez l'Homme (Ahmed *et al.*, 2019) éventuellement en lien avec la fixation sur la sous-unité $\alpha 2\delta$ (Lotarski *et al.*, 2011) mais il est plus vraisemblable que ce phénomène soit en lien avec l'augmentation de l'expression des sous unités δ des récepteurs GABA_A extrasynaptiques, favorisant le phénomène d'inhibition tonique (Yu *et al.*, 2019). Il s'agit d'un phénomène d'hyperpolarisation permanent permettant une régulation de l'excitabilité neuronale, démontré en des sites particuliers tels que le thalamus, l'hypothalamus, le cervelet, l'hippocampe, l'amygdale (Am) et le néocortex (Reddy, 2019).

Une dernière hypothèse a été avancée par Fu *et al.* (2018) quant au mécanisme d'action de la gabapentine. Les états dépressifs en lien avec les neuropathies chroniques ont montré l'augmentation de l'activité tonique du système dopaminergique dans l'ATV, chez le rat. L'utilisation de gabapentine à la dose de 100 mg/kg IP induit la diminution de l'activité tonique du système dopaminergique mis en lien avec la diminution des états dépressifs souvent diagnostiqués chez les patients douloureux chroniques.

Un effet anxiolytique a été démontré chez les carnivores domestiques. Van Haaften *et al.* (2017) ont montré que la gabapentine, administrée 90 minutes avant une consultation vétérinaire, à des doses allant de 13 à 30 mg/kg induisait une réduction de l'anxiété et des manifestations agressives, chez le chat. D'excellents résultats ont été obtenus à des doses allant de 25 à 30 mg/kg, chez le chien souffrant d'une phonophobie (Bleuer-Esler *et al.*, 2021).

Aucune étude n'apporte de preuve réelle quant aux propriétés anti-hyperalgiques de la gabapentine, chez les carnivores domestiques (Moore, 2016). Toutefois, elle est aujourd'hui de plus en plus prescrite en France, à la dose de 5 à 10 mg/kg/8 à 12 heures, pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, chez le chien et à la dose de 10 mg/kg/8 heures, chez le chat (Plumb, 2021). Les recommandations Américaines évoquent des posologies plus modulables, allant de 10 à 20 mg/kg/8 à 12 heures, chez le chien et de 3 à 20 mg/kg/6 à 24 heures, chez le chat (Pypendop, 2017). Ainsi, dans cette indication, la posologie doit être individuelle et adaptée en l'augmentant progressivement jusqu'à la limite que représente la sédation. Il est d'usage, comme chez l'Homme, d'envisager un sevrage en diminuant les doses par paliers (Plumb, 2021).

2.1.1.7.2.2 Modalité de l'effet orexigène

Pour l'heure, il est difficile d'apporter des réponses claires quant aux mécanismes orexigènes de la gabapentine. Toutefois, deux hypothèses sont permises.

D'une part, parce que les niveaux de dopamine dans le LH diminuent en phase de jeûne et augmentent graduellement au cours du repas, il est supposé que les niveaux de dopamine dans

le LH reflètent l'état énergétique (Yonemoshi *et al.*, 2019). De nombreuses publications suggèrent qu'il existe une interaction entre le système hypothalamique du contrôle de la prise alimentaire et le système dopaminergique mésolimbique, à la fois par le biais du « circuit de la récompense » mais aussi parce que les voies dopaminergiques en provenance de l'ATV sont sensibles aux signaux de régulation tels que la leptine, l'insuline ou la ghréline et semblent donc participer à la régulation de l'équilibre énergétique (Baik, 2021). Une expérimentation a d'ailleurs permis d'établir qu'une molécule apparentée à la gabapentine, la prégabaline, diminuait la fonction dopaminergique au sein du LH, ce qui expliquerait, selon les auteurs, la valence orexigène (Ikeda *et al.*, 2018). La gabapentine pourrait augmenter la perception hédonique et la motivation à l'ingestion et pourrait aussi augmenter l'activité des neurones à orexines (Linehan *et al.*, 2019). L'effet anxiolytique pourrait aussi être à l'origine d'un effet orexigène dans le cadre hospitalier.

2.1.1.7.2.3 Usage de la gabapentine comme thérapeutique orexigène

La gabapentine présente un effet orexigène, chez le chat.

Une étude menée par Fantinati *et al.* (2000) a eu pour but de comparer le pouvoir orexigène de la gabapentine à celui de la mirtazapine *versus* placebo, sur une population de chats sains. Les résultats obtenus sont présentés sur le tableau 13.

Tableau 13: Mesure de la population de chats testés montrant une augmentation du niveau d'ingestion après traitement avec la gabapentine, la mirtazapine ou placebo (Fantinati *et al.*, 2000).

		Gabapentine (n = 20)	Mirtazapine (n = 21)	Placebo (Eau) (n = 19)
T ₀	Dose administrée	5 mg/kg	1,88 mg	0
	Volume correspondant de solution administrée PO	0,5 à 1 ml		
T ₀ + 3h	% chats ayant consommé la totalité de la ration proposée	35	24	0
T ₀ + 7h	Dose administrée	5 mg/kg	0	0
	Volume correspondant de solution administrée PO	0,5 à 1 ml		
T ₀ + 9h	% chats ayant consommé la totalité de la ration proposée	85	86	42
% de chats ayant couverts leurs BEMB sur 8h		30	38	0
% de chats ayant dépassés leurs BEE sur 8 h		10	14	0

60 chats en bonne santé et de moins de 1 an, devant subir une ovariectomie, ont été répartis en 3 groupes : 20 chats recevant de la gabapentine (5 mg/kg) mise en suspension, 21 chats recevant de la mirtazapine (1,88 mg in toto) mise en suspension et 19 chats recevant un volume d'eau, l'administration se faisant 20 minutes avant l'induction de l'anesthésie (T₀). Les chats du groupe gabapentine ont reçu une deuxième dose PO à T₀+ 7h du fait de la pharmacocinétique de cette molécule, les chats des deux autres groupes recevant, dans le même temps, un volume adéquat d'eau.

À T₀+ 3h, T₀+ 5h, T₀+ 7h, T₀+ 9h, 50 gr d'un aliment humide ont été proposés à l'ensemble des populations testées. Il est à noter que le tableau ne fait pas apparaître les niveaux d'ingestion dans les laps de temps T₀+ 5h et T₀+ 7h car l'expérience n'a mis en évidence aucune différence significative entre les trois groupes.

n : effectif, BEMB : Besoin énergétique lié au métabolisme de Base, BEE : Besoin énergétique d'entretien.

La gabapentine dosée à 5 mg/kg/7 heures montre, sur la population testée, un effet orexigène net qui se manifeste dès 2 heures après administration orale. Cet effet induit par la

gabapentine est comparable à celui de l'orexigène de référence chez le chat, la mirtazapine. Les auteurs précisent qu'aucun effet secondaire n'a été observé sur l'ensemble de la population testée, aux doses utilisées.

2.1.1.7.3 Effets non recherchés et contre-indications majeures

La sédation et l'ataxie sont les effets indésirables les plus observés, chez les carnivores domestiques. L'utiliser à des doses progressives peut atténuer leurs survenues. Chez l'homme, les effets indésirables les plus couramment décrits sont les étourdissements, la somnolence et l'œdème périphérique. L'arrêt brutal de la gabapentine a entraîné des crises d'épilepsie précipitées, il est donc recommandé de sevrer le médicament, autant chez l'Homme que l'animal.

Parce que l'élimination de gabapentine est rénale, la dose sera à ajuster chez les chats insuffisants rénaux. Ceci est moins vrai pour le chien qui a la capacité de métaboliser 30 à 40% de la dose (Plumb, 2021). L'administration concomitante de gabapentine et d'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium peut réduire jusqu'à 24% la biodisponibilité de la gabapentine. L'administration concomitante de gabapentine et de morphine induit l'augmentation de l'aire sous la courbe de la gabapentine. Ainsi, il est important d'adapter le schéma posologique (Base de données publique des médicaments, 2019).

2.1.1.8 Les agonistes du récepteur de la ghréline

Les sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHS) sont des molécules initialement développées afin de stimuler la production de l'hormone de croissance (GH). Les GHS comptent des agonistes de l'hormone de libération de la GH (GHRH) mais également des agonistes du récepteur des sécrétagogues de la GH, qui a pour ligand naturel la ghréline.

De nombreuses études ont évalué, chez l'Homme et l'animal, sains et malades, l'effet de la ghréline et de ses analogues sur la sécrétion de GH, sur la prise alimentaire, sur le poids corporel, la dépense énergétique et la motricité gastro-intestinale (Ishida *et al.*, 2020).

Ainsi, la macimoreline est un composé approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) pour diagnostiquer le déficit en GH, chez l'adulte (EMA, 2019) et une étude clinique de phase II pour le traitement de la cachexie cancéreuse est en cours (ClinicalTrial.gov, 2021). La relamoreline a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2016 dans la gestion des gastroparésies diabétiques et de nombreuses études montrent l'intérêt de son utilisation dans la gestion des constipations chroniques quand la tesamoreline est approuvé par

la FDA comme traitement de première intention chez les patients vivants avec le virus de l'immunodéficience acquise (VIH) atteints de lipodystrophie (Ribas *et al.*, 2020). La capromoreline, administrée PO pendant 6 à 12 mois, a induit une amélioration nette des performances physiques, chez l'Homme âgé sans comorbidité (White *et al.*, 2009) mais la FDA n'autorise son utilisation que chez le chien, comme orexigène depuis 2016 et, chez le chat, depuis 2020, pour la gestion de la perte des poids lors d'IRC (FDA- Freedom of information summary, 2016 ; 2020).

2.1.1.8.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

EntyceND et EluraND, solutions orales aromatisées de capromoreline, sont deux spécialités vétérinaires du laboratoire Elanco (Aratana), présentées dans le tableau 14. Ces formulations ne sont, pour l'heure, pas disponibles en France.

Tableau 14: Formulations de capromoreline autorisées par la FDA (FDA- Freedom of information summary, 2016 ; 2020).

Nom commercial	Espèce cible	Présentation de la solution	Dosage
Entyce ND Elanco	Canine	Flacon de 15 ml - 30 mg/ml	3 mg/kg/jour
Elura ND Elanco	Féline	Flacon de 15 ml - 20 mg/ml	2 mg/kg/jour

La capromoreline, à des doses allant de 20 à 100 mg, est rapidement absorbée après administration orale, chez l'Homme sain. Le pic de concentration plasmatique survient aux environs de 1 heure, le volume de distribution est élevé, le temps de demi-vie est évalué entre 2,5 et 3 heures. Une métabolisation hépatique est supposée (Ellis *et al.*, 2015). Les données chez le rat montrent une biodisponibilité de 65% après administration orale d'une dose de 15 mg/kg, un volume de distribution élevé, une métabolisation hépatique et une élimination à 85% fécale et 15% urinaire (Carpino *et al.*, 2003 ; Khojasteh-Bakht, 2005).

Chez le chien, la biodisponibilité de la capromoreline est évaluée à 44% (Carpino *et al.*, 2003), le pic de concentration plasmatique après administration orale d'une dose de 3 mg/kg est obtenu en 30 à 50 minutes où 50% de la dose se trouve sous forme liée. Elle est métabolisée par le foie puis excrétée à 62% dans les selles et 37% dans les urines. Le temps de demi-vie est court, aux environs de 1,2 heures (Plumb, 2021). La capromoreline ne s'accumule pas lors d'administrations répétées (Zollers *et al.*, 2016). Le chat montre, quant à lui, un pic de concentration plasmatique dans les 15 minutes suivant l'administration orale d'une dose de 2 mg/kg. Dans cette espèce, il a été démontré que la présence d'aliments divise par deux le niveau et la vitesse d'absorption de la capromoreline (FDA- Freedom of information summary, 2020).

2.1.1.8.2 Domaine d'activité

La ghréline exerce son action, entre autres, *via* l'activation d'un récepteur des sécrétagogues de la GH bien caractérisé, le GHS-R_{1a}. La capromoreline mime l'action de la ghréline en se fixant, avec une haute affinité, sur celui-ci (Rhodes *et al.*, 2018).

Les agonistes du récepteur de la ghréline activent le GHS-R_{1a} présent sur 94% des neurones à NPY du NA, ce qui explique, tout du moins en partie, l'effet orexigène (Willesen *et al.*, 1999). Chez le chien, l'administration de ghréline et de ses agonistes montrent l'activation de l'axe corticotrope et la synthèse de cortisol, favorisant d'autant l'activité des neurones à NPY (Zollers *et al.*, 2017a). En outre, le GHS-R_{1a} a été localisé dans les aires cérébrales associées au plaisir, à la récompense et à la motivation, tout particulièrement l'ATV. Enfin la ghréline rend les systèmes olfactifs et gustatifs plus réactifs. En parallèle de son action orexigène, la ghréline diminue les dépenses énergétiques, favorisant ainsi le gain de poids. Chez le rat, la ghréline favorise la lipogénèse et inhibe la lipolyse (Akalu *et al.*, 2020).

Les agonistes du récepteur de la ghréline stimulent la sécrétion de GH à la fois au niveau hypothalamique et hypophysaire. L'activation du récepteur GHS-R_{1a} hypothalamique stimule la sécrétion de GHRH et, au niveau hypophysaire, favorise l'exocytose des vésicules contenant la GH. La GH stimule alors la sécrétion d'Insuline-Like growth factor-1 (IGF-1) par le foie. L'IGF-1 exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GH, évitant la sur-stimulation de sécrétion de GH par les agonistes du récepteur de la ghréline. Chez le chien, l'administration d'une dose unique de capromoreline induit l'augmentation de la GH circulante qui revient à son niveau basal sous 8h quand les taux d'IGF-1 restent élevés jusqu'à 48h après l'arrêt du traitement. Il en est de même chez le chat (Zollers *et al.*, 2015).

L'administration chronique de GH recombinante porcine ou de d'agonistes du récepteur de la ghréline a montré un effet favorable sur le gain de poids mis en rapport avec l'augmentation de la masse musculaire et l'amélioration de la force musculaire, chez le chien (Lieber *et al.*, 1997 ; Molon-Noblot *et al.*, 1998). Outre cette voie, il a été démontré que la ghréline prévenait l'atrophie musculaire par une action protectrice, directe, sur la cellule musculaire (Chen *et al.*, 2015).

L'axe GH/IGF-1 est un déterminant du métabolisme osseux. La ghréline et les agonistes de son récepteur permettent d'assurer un apport énergétique suffisant afin d'assurer la croissance, la différenciation, le remodelage et le maintien de la masse osseuse. Une action directe de la ghréline et des GHS a aussi été démontrée (Fukushima *et al.*, 2005 ; Sibiliala *et al.*, 1999).

De nombreuses expérimentations ont montré que la ghréline possédait une activité immunomodulatrice, résultant à la fois d'une stimulation des voies anti-inflammatoires et d'une inhibition des voies pro-inflammatoires. L'administration de ghréline, et ce dans de nombreux troubles tels que le sepsis, les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, les pancréatites, la cachexie..., montre une nette amélioration du statut inflammatoire et une diminution de la sévérité de la maladie, chez la souris, le rat et l'Homme (Mathur *et al.*, 2021). Les lymphocytes T et B, les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques, les natural killer (NK), entre autres, montrent à leurs surfaces des GHS-R_{1a} (Prodham et Filigheddu, 2014). Les effets anti-inflammatoires de la ghréline n'ont pas encore été évalués, chez le chien et le chat (Rhodes *et al.*, 2018).

La présence du GHS-R_{1a} a été démontrée tout le long du système cardiovasculaire et les reins, chez les rongeurs et l'Homme ; c'est ainsi que la ghréline exerce ses effets protecteurs sur ces systèmes. La ghréline améliore la fonction cardiaque et le développement de la cachexie, chez le rat présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC), prévient l'hypertrophie cardiaque et la fibrose après un infarctus tout en promouvant l'angiogenèse (Delporte, 2013). La ghréline modifie l'activité électrique cardiaque en inhibant le SN sympathique cardiaque pour favoriser le SN parasympathique, elle améliore le débit cardiaque, elle possède une activité vasodilatatrice, jouant un rôle dans la régulation de la pression artérielle (Akalu *et al.*, 2020). Chez l'homme souffrant d'ICC, l'injection IV de ghréline sur 3 semaines a réduit la pression artérielle et a amélioré les performances physiques. Sur le même modèle, la ghréline a montré une amélioration de la fonction rénale, une diminution de la fibrose, sur des modèles de rongeurs. Les actions directes de la ghréline sur les fonctions cardiovasculaires et rénales sont amplifiées par ses effets anti-inflammatoires et antioxydants. (Collden *et al.*, 2017). La ghréline possède bien d'autres rôles physiologiques, intervenant dans l'apprentissage, la mémoire, la régulation du stress, la régulation des phases d'éveil et de sommeil. De récents essais cliniques ont mis en évidence ses effets neuro-protecteurs lors de maladies neurodégénératives telles que Parkinson, Alzheimer ou la sclérose en plaque (Müller *et al.*, 2015).

2.1.1.8.3 Usage de la capromoreline comme thérapeutique orexigène

Des séries d'expérimentations ont été menées par le laboratoire Aratana afin d'évaluer les capacités orexigènes de la capromoreline et d'objectiver son effet sur l'évolution pondérale du chien et du chat.

Les résultats des expérimentations, chez le chien sain, sont répertoriés dans le tableau 15. Ceux-ci démontrent que la capromoreline présente une valence orexigène nette chez le chien en bonne santé, cette augmentation de la consommation alimentaire se traduit par une augmentation du poids corporel, dès quatre jours de traitement. Il a ainsi été déterminé que la dose la plus adaptée dans l'indication est de 3 mg/kg/jour, augmenter la dose ou le rythme d'administration n'augmente pas les capacités orexigènes mais peut montrer l'augmentation de la survenue des effets secondaires.

Tableau 15: Mesure de l'effet de la capromoreline sur l'ingestion alimentaire et le poids, chez le chien sain.
BID : administration deux fois par jour, SID : administration une fois par jour

Population testée : beagles en bonne santé (A*) – Durée du test : 7 jours			
	Évolution moyenne des Ingestas (%)	Évolution moyenne du poids (%)	Effets secondaires
Groupe 1 (n=6) Placebo (eau aromatisée 0,1 ml/kg) BID	-13,5	- 1,2	0
Groupe 2 (n=6) Capromoreline 3 mg/kg SID	+ 57,7	+ 4,5	Léthargie Salivation Selles molles
Groupe 3 (n=6) Capromoreline 4,5 mg/kg SID	+ 37,9	+ 3,8	
Groupe 4 (n=6) Capromoreline 3 mg/kg SID	+ 36,4	+ 4,2	
Population testée : beagles en bonne santé (B*) – Durée du test : 4 jours			
	Évolution moyenne des Ingestas (%)	Évolution moyenne du poids (%)	Effets secondaires
Groupe 1 (n=12) Placebo (eau aromatisée 0,1 ml/kg) SID	-11,1	+ 0,05	0
Groupe 2 (n=12) Capromoreline 3 mg/kg SID	+ 60,5	+ 6	Salivation Vomissements

(A*) 24 chiens en bonne santé de 2 à 6 ans ont été répartis en 4 groupes : 6 chiens recevant un placebo (eau aromatisée, 0,1 ml/kg), 6 chiens recevant de la capromoreline à la dose de 3 mg/kg SID, 6 chiens recevant de la capromoreline à la dose de 4,5 mg/kg SID, 6 chiens recevant de la capromoreline à la dose de 3 mg/kg BID, sur une période de 7 jours. 30 minutes après l'administration du matin, une portion évaluée à deux fois les besoins métaboliques était mise à disposition, pendant 2 heures. Les chiens ont été acclimatés sur les 7 jours précédents l'expérimentation et ont été leurs propres témoins (Zollers et al., 2017c).

(B*) 24 chiens en bonne santé de 1 an ont été répartis en 2 groupes : 12 chiens recevant un placebo (eau aromatisée, 0,1 ml/kg), 12 chiens recevant de la capromoreline (3 mg/kg) sur une période de 4 jours. L'administration des solutions orales se faisant le matin, à jeun, à heure fixe. 30 minutes après l'administration, une portion évaluée à deux fois les besoins métaboliques était mise à disposition, pendant 3 heures. Les chiens ont été acclimatés sur les 14 jours précédents l'expérimentation et ont été leurs propres témoins (Zollers et al., 2017b).

La capromoreline a fait l'objet d'une expérimentation sur le terrain en 2016 (Zollers *et al.*, 2016). Son efficacité orexigène a été évaluée sur 177 chiens, âgés de 4 mois à 18 ans et pesant de 1,5 à 76,6 kg. Ceux-ci présentaient une hypophagie ou une anorexie depuis au moins 48 heures consécutives, en lien avec différentes maladies, gastro-intestinales, cardiovasculaires, rénales, entre autres. L'analyse statistique a montré que la solution EntyceND *versus* placebo améliorerait de façon significative l'appétit et le poids corporel, avec des effets secondaires peu fréquents (moins de 10%).

Les résultats de l'expérimentation de Zollers *et al.* (2015) menée sur des chats de laboratoire sont présentés dans le tableau 16. L'analyse statistique des mesures de l'augmentation des niveaux d'ingestion et du poids, dans cette espèce, amène à conclure que la dose d'utilisation optimale est de 2 mg/kg/jour.

Tableau 16: Mesure de l'effet de la capromoreline sur l'ingestion alimentaire et le poids, chez le chat sain.
NC : Non communicable.

	Évolution moyenne des ingestas (%) selon la période				Évolution moyenne du poids		
	J 1-7	J 8-14	J 15-21	J 1-21	J 1-7	J 8-14	J 1-21
Groupe 1 (n=8) Placebo (eau aromatisée)	- 6,4	+ 15,7	+ 23,2	+ 25,3	NC	NC	- 1,1
Groupe 2 (n=8) Capromoreline 1 mg/kg	+ 13,1	+ 31,4	+ 31,5	+ 25,3	NC	+ 4,2	+ 5,4
Groupe 3 (n=8) Capromoreline 2 mg/kg	+ 30,1	+ 54,4	+ 52,5	+ 45,7	+ 3,2	+ 5,9	+ 6,6
Groupe 4 (n=8) Capromoreline 3 mg/kg	+ 23,3	+ 31,6	+ 34,0	+ 29,6	NC	NC	+ 3,9

32 chats en bonne santé d'âge inconnu ont été répartis en 4 groupes : 8 chats recevant un placebo (eau aromatisée), 8 chats recevant de la capromoreline (1 mg/kg), 8 chats recevant de la capromoreline (2 mg/kg), 8 chats recevant de la capromoreline (3 mg/kg). L'administration des solutions orales se faisant, une fois par jour, sur une période de 21 jours, à heure fixe. Les chats ont été acclimatés sur les 10 jours précédents l'expérimentation et ont été leurs propres témoins. Les quantités d'aliments et la durée de présentation de la gamelle ne sont pas précisés.

La capromoreline a fait l'objet de deux expérimentations sur le terrain, chez le chat présentant une IRC avec diminution de l'état corporel (FDA- Freedom of information summary, 2019). L'étude préliminaire enrôlait 41 chats, 20 chats recevant de la capromoreline à la dose de 2 mg/kg et 21 chat recevant placebo, une fois par jour pendant 90 jours. Les chats traités montrèrent une augmentation significative des ingestas et une amélioration de l'état corporel en comparaison des chats recevant placebo. La deuxième étude a analysé le gain de poids de 112 chats, de 4 à 22 ans qui présentaient une perte de poids de plus de 5% suivant le diagnostic de la maladie rénale, 71 chats recevant 2 mg/kg de capromoréline, 41 chats recevant placebo, pendant 55 jours. Le groupe traité a montré un gain de poids moyen de 5,2% contre une perte de poids moyenne de 1,6% du groupe placebo.

2.1.1.8.4 Effets non recherches et contre-indications majeures

Diverses réactions secondaires sont rapportées, chez le chien. Les plus fréquentes sont une salivation quasi systématique, des diarrhées (7%) et des vomissements (6,4%). Très rarement, il a pu être observé une modification du comportement avec de la léthargie (1,2%) et une modification des paramètres biologiques tels que l'élévation de l'urée (4%), de la créatinine (0,6%) et du phosphore (2,3%). Le chat montre une fréquence d'effets secondaires plus importante parmi lesquels sont constatés des vomissements (29,6%), de la léthargie (13,6%), de l'anémie (9,3%), des diarrhées 7,6%) ou une hyperglycémie (6,8%) pouvant mener à une

diabète (0,8%). Ceci parce que la capromoreline diminue la sécrétion d'insuline mais il a été démontré que ces effets hyperglycémiant diminuaient après 30 jours de traitement (Pires *et al.*, 2021). La capromoreline est bien tolérée, chez le chat, à des doses quotidiennes allant jusqu'à 60 mg/kg pendant 14 jours ou 6 mg/kg pendant 91 jours, démontrant une large marge de sécurité (Wofford *et al.*, 2017).

Du fait de sa métabolisation hépatique, de son élimination rénale et de son effet hyperglycémiant, les doses seront à adapter chez l'insuffisant hépatique, l'insuffisant rénal et son usage totalement contre-indiqué chez le patient diabétique ou souffrant de pancréatite. Une autre restriction à l'utilisation des GHS pourrait être la maladie cancéreuse. Effectivement, de nombreuses tumeurs présentent des GHS-R, suggérant un rôle direct de la ghréline dans la croissance, la progression et l'expansion de certaines tumeurs, chez l'Homme et le chien (Lin et Hsiao, 2017 ; Majchrzak *et al.*, 2012). La GH et l'IGF-1 peuvent aussi favoriser la croissance tumorale (Boguszewski *et al.*, 2019). Toutefois, les études sur des modèles expérimentaux tendent à démontrer son innocuité dans un contexte de maladie cancéreuse (DeBoer, 2018).

Aucune interaction médicamenteuse n'est rapportée. Toutefois, la capromoreline est métabolisée par le cytochromes P450. De fait, ses inducteurs tels que le phénobarbital ou ses inhibiteurs tels que l'érythromycine, la cimétidine, le ketoconazole ou l'itraconazole peuvent modifier le métabolisme de la capromoreline (Plumb, 2021).

2.1.2 Les agents anabolisants : Les stéroïdes anabolisants

Les androgènes sont un groupe d'hormones stéroïdes du mâle qui stimulent et contrôlent le développement des caractéristiques sexuelles secondaires, la différenciation et le fonctionnement des organes sexuels. Le principal représentant de ce groupe est la testostérone (T), stéroïde anabolisant naturel. L'activité de la T consiste à augmenter l'anabolisme et à diminuer le catabolisme des protéines, dans le cadre d'un apport calorique et protéique adéquat. Les stéroïdes anabolisants sont donc des hormones essentielles à la croissance et au développement de la masse maigre. De nombreux dérivés synthétiques de la T, à demi-vie longue, ont été élaborés. Leurs formulations chimiques déterminent leurs effets, soit à prédominance androgénique, soit à prédominance anabolisante (Plumb, 2021).

Très tôt, les cliniciens ont démontré l'effet bénéfique de ces anabolisants de synthèse sur l'évolution pondérale, à mettre en relation avec un gain de masse musculaire, chez l'Homme. Cela est observé aussi bien chez la personne âgée en sous-poids (Woodford-Williams et

Webster, 1958), que chez le sportif dans sa recherche d'amélioration de performance (Freed *et al.*, 1975).

Des études évaluant les effets bénéfiques des SA sur la composition corporelle ont montré leur efficacité sur le gain de poids dans de nombreux troubles chroniques cachectisants, en médecine humaine. Grunfeld *et al.* (2006) ont montré l'intérêt d'un SA, l'oxandrolone, dans la gestion de la cachexie liée au SIDA. Yeh *et al.* (2002) ont, quant à eux, mis en évidence l'effet facilitateur sur le gain de poids de cette même molécule, chez des patients souffrant de maladie pulmonaire chronique obstructive. Johansen *et al.* (1999) ont montré un gain significatif de masse musculaire, après utilisation de nandrolone, chez l'insuffisant rénal en dialyse. Quant au potentiel orexigène des SA, celui-ci est controversé. Certaines études l'évoquent pour l'oxandrolone (Krasner et Belcher, 2000) et la nandrolone (Chlebrowski *et al.*, 1986). La majorité des auteurs s'accordent à dire que le gain de poids est net mais que la prise alimentaire n'est pas modifiée (Basaria *et al.*, 2001 ; Yeh *et al.*, 2002). Actuellement, le niveau de preuve n'est pas suffisant pour conclure à un effet orexigène.

2.1.2.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

La T est une hormone stéroïde synthétisée dans les cellules testiculaires de Leydig mais aussi chez la femme, dans les ovaires. Il existe une production surrénalienne dans les deux sexes, ces androgènes présentent une faible activité de masculinisation en condition physiologique (Davidson, 1964). La T et ses dérivés sont formés à partir de la progestérone. La T se lie très fortement à une protéine sérique spécifique. Elle est métabolisée dans le foie puis excrétée avec ses métabolites en proportion variable selon les espèces, dans les urines et dans les selles (Plumb, 2021). Des métabolites de la T sont retrouvés dans les urines de l'Homme, du chien, du rat mais pas celles du chat, qui l'élimine exclusivement par voie fécale (Archer *et al.*, 1965).

Aux États-Unis, la T et ses dérivés sont largement utilisées et différentes formulations sont disponibles. Toutefois, seule l'oxandrolone PO est indiquée dans la gestion de la perte de poids, chez l'Homme (Basaria *et al.*, 2001). En France, la T est le seul stéroïde présent sur le marché des médicaments à usage humain. Une formulation injectable par voie IM est aussi présente en médecine vétérinaire, il s'agit de la nandrolone (LaurabolinND, MyodineND), stéroïdes à faible activité androgénique et à forte activité anabolisante (Index des Médicaments Vétérinaires autorisés en France, 2021).

2.1.2.2 Domaine d'activité des stéroïdes anabolisants

L'effet orexigène des SA est considéré comme aléatoire et peu prononcé. Pour l'heure, d'autres effets importants sont à considérer : leur effet anabolisant, conduisant à une biosynthèse accrue des protéines, donc une augmentation de la masse musculaire et leur activité anti-glucocorticoïde car ils présentent une forte affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes du fait d'une analogie structurale. Ainsi, ils peuvent s'opposer au catabolisme protéique induit, dans certains états, par ces derniers (Basaria *et al.*, 2001). Les SA rétablissent l'équilibre azoté, souvent négativé lors de chirurgie, traumatisme ou maladie. Ils stimulent l'érythropoïèse, la durée de vie des globules rouges (Solomon et Hendler, 1987). Dans le même temps, la T et ses dérivés inhibent la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires, TNF_{α} , IL_1 et IL_6 , tout en stimulant la synthèse d' IL_{10} , cytokine anti-inflammatoire (Malkin *et al.*, 2004). Les SA peuvent ainsi tenir un rôle d'importance en phase de récupération.

2.1.2.3 Molécules d'intérêt : la nandrolone

En France, la nandrolone est utilisée, entre autres, pour « ses propriétés anabolisantes lors d'états de malnutrition et de dysmétabolisme » par voie IM, à la posologie de 2 à 5 mg/kg pour la spécialité MyodineND et à la posologie de 0,6 mg/kg pour la spécialité LaurabolinND avec, au maximum, une injection toutes les 3 semaines pour les deux spécialités (Index des Médicaments Vétérinaires Autorisés en France, 2015).

Devant l'important bénéfice sur le gain de poids, il apparaît évident que les SA peuvent prétendre à être utilisés lors de syndrome anorexie-cachexie. Une association avec un orexigène permettrait une meilleure utilisation des ingestas en réorientant le métabolisme vers la production de masse musculaire.

2.1.2.4 Effets non recherchés et contre-indications majeures

Les SA induisent communément d'importants effets secondaires notamment une rétention sodique, calcique, potassique, hydrique, de chlore et de phosphate. Ces molécules sont hépatotoxiques et induisent une masculinisation et une fermeture prématurée des cartilages de croissance, chez le jeune. Ils sont tout à fait contre-indiqués chez des patients insuffisants hépatiques, insuffisants cardiaques et les individus présentant des tumeurs mammaires hormono-dépendantes ou des tumeurs prostatiques, car ils en accélèrent l'évolution (Ezrin, 1965). Le stanozolol est rapporté comme particulièrement hépatotoxique, chez le chat (Harkin *et al.*, 2000).

À ce titre, de nouveaux composés chimiques ont été développés, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARM). Ceux-ci présentent une activité anabolique sélective sans effets secondaires androgéniques. L'analyse des différentes expérimentations menées, chez l'Homme et l'animal de laboratoire, montre que les SARM pourraient prévenir ou inverser l'état catabolique tout en ayant peu d'effets secondaires et ce, dans de nombreuses maladies telles l'insuffisance cardiaque, la maladie pulmonaire obstructive chronique, le SIDA, les maladies rénales et la maladie cancéreuse (Morimoto *et al.*, 2017 ; Solomon *et al.*, 2019).

2.1.3 Les agents anti-cytokines

2.1.3.1 La thalidomide

Mise sur le marché peu avant 1960, la thalidomide a été prescrite comme sédatif et anti-nauséux, notamment chez la femme enceinte. Cette molécule a fait l'objet d'un scandale sanitaire amenant à son retrait du marché mondial, dès 1961. Depuis, la thalidomide a été réintroduite en thérapeutique avec des indications et des modalités de prescription limitées, chez l'Homme. Effectivement, la prescription est réservée « aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang » pour une utilisation « en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose (Base données publique des médicaments, 2020). Aujourd'hui, la thalidomide est de nouveau étudiée pour ses propriétés immunomodulatrices et anti tumorales.

2.1.3.1.1 Pharmacocinétique et modalités d'administration

La thalidomide est une spécialité à usage humain, qui se présente sous forme de gélules dosées à 50 mg.

Sa pharmacocinétique est bien caractérisée, chez l'Homme. Après ingestion, la thalidomide montre une absorption lente, le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 5 heures. L'ingestion concomitante d'aliments retarde l'absorption mais n'a pas d'incidence sur le niveau d'absorption. Environ 60% de la thalidomide se trouve liée aux protéines plasmatiques. Elle subit une métabolisation hépatique limitée car presque exclusivement métabolisée par hydrolyse non enzymatique. La demi-vie d'élimination moyenne de la thalidomide après des doses uniques, comprises entre 50 et 400 mg, administrées par voie orale était de 5,5 à 7,3

heures. Plus de 90% de la dose est éliminée par voie rénale, l'excrétion fécale est mineure (Base données publique des médicaments, 2020).

Chez le chien de race labrador recevant une dose unique de 400 mg, soit une posologie moyenne de 11,7 mg/kg, les paramètres pharmacocinétiques sont largement influencés par la présence d'aliments dans le tube digestif. Comme chez l'Homme, la prise alimentaire retarde l'absorption mais *a contrario* augmente le niveau d'absorption. Ainsi, le pic de concentration plasmatique sera atteint en 6 à 10 heures si l'administration de thalidomide se fait au cours d'un repas *versus* 1 à 4 heures si l'administration se fait à jeûn, avec des temps de demi-vie terminaux de, respectivement, 17 heures et 6,5 heures (Pierini *et al.*, 2020). Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible, chez le chat.

2.1.3.1.2 Domaines d'activité

La thalidomide est un dérivé de l'acide glutamique qui a montré des effets anti-inflammatoire, immuno-modulateur, anti-angiogénique, sédatif, anxiolytique et antiémétique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais il est acquis que cette molécule montre *in vitro* une inhibition puissante et sélective de la production de cytokines, principalement de TNF α , par les monocytes (Sampaio *et al.*, 1991) et normalise les taux élevés de TNF α *in vivo* (Sampaio *et al.*, 1993). Elle régule négativement l'angiogenèse, la cyclooxygénase COX-2, et le facteur nucléaire d'apoptose, le NF-kappa B. Du fait de ces propriétés, elle est actuellement étudiée, entre autres, dans le traitement de la cachexie en lien avec la maladie cancéreuse et le VIH, chez l'Homme (Prado et Quian, 2019). Utilisée seule, cette molécule montre des résultats inconstants sur l'évolution pondérale même si l'appétit semble amélioré (Davis *et al.*, 2012 ; Khan *et al.*, 2003). Cette molécule, bien tolérée chez l'Homme, est à l'origine d'une meilleure qualité de sommeil et d'une diminution des nausées (Gordon *et al.*, 2005).

2.1.3.1.3 Utilisation de la thalidomide chez les carnivores domestiques

La thalidomide a été utilisée en traitement adjuvant de chimiothérapie, à des doses allant de 10 à 20 mg/kg/jour, lors d'hémangiosarcomes (Bray *et al.*, 2018 ; Finotello *et al.*, 2017), de tumeurs pulmonaires (Polton *et al.*, 2018), de carcinomes mammaires (Rossi *et al.*, 2018), chez le chien. Son utilisation semble rattacher à l'allongement du temps de survie. Toutefois, très peu d'études ont été menées à ce jour et aucune ne précise un quelconque effet sur l'état pondéral des individus malades. Aucune étude n'obtient des résultats probants, chez le chat.

2.1.3.1.4 Effets secondaires et contre-indications majeures

La thalidomide est bien tolérée, chez le chien. Aucun signe de toxicité n'est apparu chez le beagle recevant une dose quotidienne de 1 g/kg/jour sur 53 semaines (Teo *et al.*, 2000), dosage largement supérieur aux doses recommandées. Des thromboses veineuses profondes, des insuffisances cardiaques et de la bradycardie sont décrits comme des effets secondaires fréquents, chez l'Homme (Base données publique des médicaments, 2021).

2.1.3.2 L'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone indispensable à l'érythropoïèse, à l'origine de l'augmentation des globules rouges dans le sang. La baisse de la pression partielle en oxygène, la diminution du nombre de globules rouges ou l'augmentation des besoins en oxygène des tissus entraînent la sécrétion d'EPO par le rein.

Les patients cachectiques peuvent souffrir d'anémie, ce qui contribue à la dégradation de l'état corporel. Des études expérimentales ont montré que l'érythropoïétine, administrée IP à la dose de 100 UI/72h, limite la lipolyse, augmente le niveau d'activité, améliore le temps de survie sur un modèle murin de cachexie cancéreuse (Penna *et al.*, 2013), ceci, entre autres, parce que l'EPO induit une baisse significative des taux d'IL₆, circulants et dans l'environnement immédiat de la tumeur (Kanzaki *et al.*, 2005). L'effet sur la préservation du muscle squelettique et du muscle cardiaque a été décrite mais à des doses plus importantes, allant de 100 UI à 500 UI/jour (Kanzaki *et al.*, 2005 ; Saitoh *et al.*, 2016). Tout comme l'activité physique, l'EPO favorise la β -oxydation dans le muscle squelettique et le muscle cardiaque, augmente la biogenèse mitochondriale et la phosphorylation oxydative, chez l'Homme (Chuan *et al.*, 2014 ; Martinez-Bello *et al.*, 2012).

2.1.3.3 Les récepteurs solubles et anticorps anti-cytokines

L'utilisation de récepteurs solubles ou d'anticorps anti-cytokines est en cours d'étude, chez l'Homme. Des essais cliniques ont évalué l'etanacerpt et l'infliximab, molécules anti-TNF α , sans toutefois montrer d'intérêt sur l'évolution pondérale et la qualité de vie des patients. Le MABp1, anticorps anti IL₁ et le clazakizumab, anticorps anti IL₆, ont, quant à eux, montré des résultats intéressants sur ces mêmes paramètres (Prado et Qian, 2019).

L'utilisation de ces options thérapeutiques est aujourd'hui bien trop coûteuse pour être envisagée, chez les carnivores domestiques.

2.2 Approche alimentaire

2.2.1 Adaptation de la ration à un état d'anorexie prolongée

L'eau est « l'aliment » dont l'animal a le plus besoin. Un état d'hydratation correct (moins de 5% de déshydratation) est nécessaire à une prise alimentaire convenable (Boyle *et al.*, 2012). Les besoins en eau du chat sont proches de ceux de ses ancêtres carnivores qui vivaient en zones désertiques et dont les proies suffisaient à couvrir les besoins hydriques. Ainsi, le chat sera moins sensible à la soif et à la déshydratation que le chien (Goy-Thollot et Elliot, 2008). Toutefois, les carnivores hospitalisés sont généralement déshydratés ou hypovolémiques. La restauration de leurs équilibres, hydrique et électrolytique, ainsi que celle de leur volume sanguin circulant nécessite un apport liquidien par voie intraveineuse. Parallèlement, il est important de s'assurer que les animaux hospitalisés reçoivent un apport hydrique par voie entérale. Effectivement, lorsque l'intestin est fonctionnel, il faut privilégier l'alimentation, assistée ou non, par voie orale, pour favoriser le fonctionnement physiologique des entérocytes et leur renouvellement (Delaney *et al.*, 2006).

Chez l'Homme, une hypokaliémie est rapidement constatée dans certains troubles et constitue un danger additionnel pour le patient. La déplétion en potassium est constatée lors de maladies du tractus digestifs, diarrhées et vomissements, et aussi lors d'insuffisance hépatique, de maladies rénales et cardiaques. Une carence en potassium (K) porte alors atteinte au bon fonctionnement des systèmes cardiovasculaires (hypertension, arythmie), nerveux (convulsions), hormonaux (baisse de sécrétion et d'activité de l'insuline), des muscles (fatigabilité, faiblesse à paralysie, douleur), des reins (polyurie) et une perte d'appétit (Weiner et Wingo, 1997). Une insuffisance d'apport en K renforce l'anorexie du fait d'une faible contractilité de la musculature lisse, sous dépendance du K, et donc d'une hypo-motricité intestinale (Hara et Szurszewski, 1986). L'apport en K recommandé, chez le chat, est évalué entre 0,6 à 0,8 g pour 100 gr de matière sèche et à hauteur de 0,44 à 0,58 gr pour 100 gr de matière sèche.

La supplémentation en vitamines du groupe B est essentielle, car une carence induit, entre autres, un retard de croissance, de la faiblesse musculaire, de l'anémie, des troubles neurologiques centraux (coma ou convulsion, incoordination motrice) mais aussi de l'anorexie et une perte de poids chez les carnivores domestiques. Ceci est surtout vrai chez le chat qui nécessite des apports élevés en vitamines de ce groupe, notamment en thiamine (B₁), riboflavine (B₂), niacine (B₃), pyridoxine (B₆) et cobalamine (B₁₂). Parce que ces vitamines ne sont pas

stockées dans l'organisme félin à l'exception de la cobalamine trouvée en faible quantité dans le foie, un apport continu, alimentaire ou parentéral est nécessaire. Le chat anorexique ou présentant des troubles gastro-intestinaux, une pancréatite ou un trouble hépatique, nécessite d'office une supplémentation journalière. Les recommandations pour une supplémentation sont, chez le chat, pour la B₁, 5-30 mg/chat/jour, pour la B₂, 2,5 à 5 mg/kg/jour, pour la B₁₂ 0,1 mg/kg/jour (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Zoran, 2002).

Le zinc (Zn) est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, cofacteur de plus de 300 enzymes. Il est principalement stocké dans les muscles et les os mais une quantité non négligeable se retrouve dans le SNC où il influence l'activité synaptique. Une insuffisance en Zn se traduit par des symptômes non spécifiques comme une modification de la couleur du pelage, une alopecie, une baisse d'immunité, un retard de cicatrisation, un retard de croissance... (Saper et Rash, 2009). Toutefois, le premier signal fort d'une carence en Zn est une diminution importante de l'appétit, observée dans de nombreuses espèces. Particulièrement bien étudiée chez les rats de laboratoire, cette modification de la prise alimentaire intervient seulement après quelques jours d'un régime carencé en Zn et peut amener à une réduction alimentaire allant de 70% du volume de l'ingesta quotidien à une anorexie complète. Une supplémentation orale de Zn chez une population de rats carencés restaure un appétit normal dans les 20 minutes (Chesters et Quaterman, 1970). Il a été avancé qu'une carence en zinc modifie la perception du goût, diminue la sécrétion d'insuline, diminue la signalisation orexigène de la ghréline et entraîne une résistance centrale au NPY et aux orexines (Shay et Mangian, 2000 ; Suzuki *et al.*, 2011). A l'inverse, une supplémentation orale en Zn stimule l'activité des neurones NPY et des neurones à orexines *via* le nerf vague (Ohinata *et al.*, 2009). L'apport en Zn recommandé, chez le chat, est évalué entre 7,5 et 10 mg/100 gr de matière sèche et à hauteur de 8,34 à 10 mg/100 gr de matière sèche, chez le chien (European Pet Food Industry Federation, 2018).

2.2.2 Adaptation de la ration au « stress oxydant »

Les radicaux libres sont des sous-produits du métabolisme de l'oxygène. Ils constituent des molécules essentielles à la signalisation, à la régulation cellulaires et à la défense antimicrobienne, tout en étant des produits toxiques. La dégradation de ces radicaux libres est contrôlée par des mécanismes qui s'adaptent à leur niveau de production en limitant leurs concentrations et s'opposant à leurs effets délétères oxydants *via* la production d'antioxydants, ou l'utilisation d'antioxydants exogènes. Un déséquilibre peut toutefois se créer entre la

production d'oxydants et d'antioxydants. À concentration élevée, les radicaux libres génèrent un « stress oxydant », à l'origine de l'expression de cytokines pro-inflammatoires, de protéines d'adhésion mais aussi de modifications oxydatives délétères sur la cellule (altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de lipides et récepteurs membranaires, d'enzymes...) potentiellement impliquées dans l'apparition de pathologies. De nombreuses affections montrent un stress oxydant dans leur pathogenèse, notamment la maladie cancéreuse et l'ICC. Dans d'autres maladies, le stress oxydant est secondaire à l'établissement de la pathologie, mais participe à ses complications immunitaires ou vasculaires, c'est le cas de l'IRC. Les principaux antioxydants sont des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) et des inhibiteurs de l'oxydation (vitamine C, vitamine E, β -carotène, coenzyme Q₁₀), et quelques oligo-éléments (sélénium, cuivre, zinc) (Haleng *et al.*, 2007).

Le sélénium est un oligoélément présent à l'état de trace dans l'organisme mais néanmoins indispensable car il est un composant structural de nombreuses enzymes, dont la glutathion peroxydase. Ainsi, il s'oppose à la dégénérescence cellulaire et au risque cardiovasculaire. Son rôle est aussi important dans la production d'hormones thyroïdiennes et il participe à la fonction de reproduction, à la fonction musculaire, à l'immunité et tient un rôle dans la prévention de la maladie cancéreuse (Mehdi *et al.*, 2013). L'apport en sélénium recommandé chez le chat, est évalué entre 30 à 40 μg /100 gr de matière sèche et à hauteur de 30 à 35 μg /100 gr de matière sèche, chez le chien (European Pet Food Industry Federation, 2018). Des expérimentations ont montré qu'une supplémentation au-delà des quantités recommandées, 3 à 6 μg /kg, diminuait les altérations de l'ADN et favorisait l'apoptose des cellules cancéreuses prostatiques, chez le chien. Il est toutefois à noter que ces phénomènes ne sont pas reliés à l'augmentation de la glutathion peroxydase (Waters *et al.*, 2003).

Le terme « vitamine E » désigne un ensemble d'isomères dont l' α -tocophérol est la forme biologique la plus active. La vitamine E et la glutathion peroxydase travaille en synergie pour réduire les effets délétères des radicaux libres sur les cellules, principalement pour prévenir la peroxydation des phospholipides membranaires (Haleng *et al.*, 2007). L'apport en vitamine E recommandé chez le chat, est évalué entre 3,80 à 5,07 UI/100 gr de matière sèche et à hauteur de 3,60 à 4,17 UI/100 gr de matière sèche, chez le chien (European Pet Food Industry Federation, 2018). La vitamine E est considérée comme peu toxique pour l'animal et peut être utilisée à des doses allant de 400 UI/jour PO, chez le chien malade et de 30 UI/jour PO chez le chat malade (McMichael, 2007). L'intérêt d'une supplémentation est particulièrement marqué

chez le chien souffrant d'ICC car il existe une corrélation négative entre la sévérité de la maladie et les concentrations circulantes de vitamine E (Freeman *et al.*, 1999).

La plupart des mammifères, sauf l'homme, sont capables de produire de la vitamine C dans le foie ou dans les reins. La vitamine C piège efficacement les radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique par régénération de la vitamine E à partir de sa forme radicalaire (Haleng *et al.*, 2007). Des études *in vitro* ont démontré l'intérêt de l'utilisation de vitamine C pour lutter contre les dysfonctions endothéliales du tonus vasculaire, de la perméabilité endothéliale et la formation de *microthrombi* (Oudemans-Van Straaten *et al.*, 2014). *In vivo*, utilisée en complément d'une chimiothérapie, avec d'autres antioxydants administrés par voie orale, elle pourrait réduire les effets indésirables, favoriser la rémission, améliorer la qualité de vie, chez l'Homme (Champetier, 2018). La dose actuellement recommandée est de 500 à 100 mg/24h PO, chez le chien malade et de 125 mg/24h chez le chat malade (McMichael, 2007).

La coenzyme Q₁₀ est un cofacteur nécessaire à la production d'énergie ayant des propriétés anti-oxydantes. Les bénéfices attendus d'une supplémentation sont, d'une part, l'amélioration de l'efficacité métabolique des tissus à haut besoin énergétique une augmentation de la protection antioxydante. Chez L'Homme, la supplémentation en coenzyme Q₁₀ a montré son intérêt dans la gestion de l'hypertension artérielle (50 mg/12h pendant 10 semaines), la dysfonction endothéliale chez le patient diabétique (100 mg/12h pendant 12 semaines), la réduction du stress oxydant chez le patient en dialyse (1800 mg/jour) (Gutierrez-Mariscal *et al.*, 2020). La dose actuellement recommandée est de 2 mg/kg/jour PO, chez le chien et le chat malades (McMichael, 2007).

Les flavonoïdes sont des substances appartenant à la famille des polyphénols extraits des végétaux. Les flavonoïdes possèdent une activité antioxydante, une action anti-thrombotique (Rein *et al.*, 2000) et ont un effet vasodilatateur (Karim *et al.*, 2000). Leur rôle bénéfique chez les carnivores domestiques reste à déterminer.

Plus de 600 caroténoïdes différents ont été isolés à partir de sources naturelles, mais seul un petit nombre d'entre eux se retrouvent dans le sang et les tissus animaux. Le chef de file des caroténoïdes est le β -carotène, aussi appelé provitamine A car, après hydrolyse hépatique, il donne naissance à deux molécules de vitamine A. Plusieurs études, dont l'étude YALTA (Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants), ont montré que l'effet bénéfique du β -carotène ne survenait qu'à des doses physiologiques ou alimentaires, alors qu'il est plutôt délétère à dose pharmacologique (Haleng *et al.*, 2007).

Freeman *et al.* (2006a) ont testé l'influence d'un aliment spécifiquement enrichi en différentes molécules antioxydantes *versus* placebo sur l'évolution de la maladie valvulaire,

chez le chien. L'introduction de cet aliment contenant, entre autres, de la vitamine C (6 mg/100 kcal) et de la vitamine E (15 mg/100kcal), sur une période de 4 semaines, a montré un effet favorable sur les paramètres échographiques cardiaques. Chez l'homme, l'analyse de la littérature montre que l'utilisation de « cocktails d'antioxydants » réduit significativement la mortalité en situation critique (Manzanares *et al.*, 2012). Il semble donc important de tester l'effet thérapeutique des molécules antioxydantes naturelles ou de synthèse qui peuvent agir dans la prévention des maladies dégénératives à la condition d'être apportées très tôt avant l'apparition de mécanismes induits irréversibles, et à doses modérées car la production basale de radicaux libres est indispensable à de nombreuses fonctions et ne doit pas être supprimée.

2.2.3 Les nutraceutiques

L'équilibre de la flore intestinale, du fait de son action immunitaire, structurale et énergétique, est primordiale pour la santé de tout individu. Toute altération doit être corrigée *via* l'administration de probiotiques. Les probiotiques sont des organismes microbiens qui, ingérés en nombre suffisants, favorisent une flore au rôle bénéfique. Les souches bactériennes *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* et la levure *Saccharomyces boulardii* ont été particulièrement étudiées. Les probiotiques peuvent être contenus dans des produits finis (yaourts), dans des capsules ou en poudre, contenant une seule ou une combinaison de plusieurs souches. La quantité d'organismes présents dans les formulations varie considérablement entre les produits, mais il est admis qu'ils doivent contenir plus de 100 millions à 10 milliards d'organismes par dose pour être efficace, chez l'homme. Les effets bénéfiques des probiotiques sur la fonction gastro-intestinale sont généralement attribués à la normalisation de la perméabilité intestinale, la restauration de la flore intestinale, l'amélioration de la fonction intestinale de barrière immunologique et la régulation négative de la réponse immunitaire intestinale pro-inflammatoire (Marteau et Shanahan, 2003). Deux probiotiques sont disponibles sur le marché vétérinaire, ceux-ci, ainsi que leurs compositions, sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17: Probiotiques disponibles en France (Dogteur, 2021)

Dénomination	Espèce	Composition	Posologie
Fortiflora ND Purina	Chien	Enterococcus faecium SF 68® NCIMB 10415 (4b1705) : 1x10 ¹² UFC/kg Additifs nutritionnels (mg/kg) : Fe (E1) : 2 230 ; I (E2) : 28 ; Cu (E4) : 445 ; Mn (E5) : 920 ; Zn (E6) : 3 760 ; Se (E8) : 2,6.	1 g/jour
	Chat	Enterococcus faecium SF 68® NCIMB 10415 : 1x10 ¹² UFC/kg. Additifs nutritionnels (mg/kg) : Taurine : 2 480 ; Fe (E1) : 1 070 ; I (E2) : 17 ; Cu (E4) : 265 ; Mn (E5) : 275 ; Zn (E6) : 2 260 ; Se (E8) : 1,57.	1 g/jour
BioProtect ND Vetexpert	Chien	Levures source de Mannan oligosaccharide (MOS) 100 mg, Fructo-oligosaccharides (FOS) 100 mg, Enterococcus faecium : 25 mg (2,5x10 ⁹ UFC), Lactobacillus rhamnosus : 25 mg (2,5x10 ⁹ UFC).	1 gélule/jour
	Chat		<10 kg : 1 gélule/jour 15-30 kg : 2 gélule/jour >30 kg : 3 gélules/jour

L'adjonction à la ration journalière de suppléments en acides gras oméga-3 présente de nombreux intérêts, chez l'animal malade. Ceux-ci ont démontré leur capacité à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires, à augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires et à réduire le catabolisme du muscle squelettique (Gutiérrez *et al.*, 2019). Ils possèdent également des effets anti-tumoraux direct, en provoquant l'apoptose des cellules cancéreuses, pourraient les sensibiliser aux agents de chimiothérapie tout en diminuant les effets secondaires (Champetier, 2018). Les acides gras oméga-3 ont aussi montré des effets anti-arythmogène, antihypertenseur et rénoprotecteur. Les doses recommandées sont de 40 mg/kg/jour pour l'EPA et 25 mg/kg/jour pour l'acide docosahexaénoïque (DHA), de préférence en association avec de la vitamine E, anti-oxydante et toujours d'origine marine, à l'exception de l'huile de morue, trop riche en vitamines A et D, ce qui la rend toxique pour les carnivores domestiques (Brown *et al.*, 1998 ; Freeman, 2012). Des troubles gastro-intestinaux et une baisse de la vitesse de cicatrisation des plaies ont, par exemple, été rapportés, chez le chien supplémenté quand une diminution de l'agrégation plaquettaire a été objectivée, chez le chat (Lenox et Bauer, 2013).

La L-carnitine est un coenzyme intervenant dans les processus de production d'énergie et de détoxification des métabolites potentiellement toxiques. Elle est majoritairement extraite de l'alimentation carnée, il existe toutefois une biosynthèse hépatique et rénale. La L-carnitine se retrouve dans la plupart des tissus mais avec une nette prépondérance dans le muscle squelettique et le myocarde.

Des carences en carnitine ont été objectivées et mises en lien avec une faiblesse musculaire, le développement de cardiopathies et d'anémie, chez l'homme insuffisant rénal (Kuwasawa-Iwasaki *et al.*, 2020) quand une supplémentation améliore la fonction cardiaque, chez l'Homme malade (Song *et al.*, 2017). L'exploration des taux de carnitine circulante sont contradictoires

tout comme les bénéfices d'une supplémentation, chez le patient cancéreux. Son intérêt reste encore à prouver dans un contexte clinique, quoi que peu d'effets secondaires soient rapportés (Mochamat *et al.*, 2017 ; Sakamoto *et al.*, 2017). Toutefois, des études *in vitro* et *in vivo*, ont démontré qu'une supplémentation en L-carnitine limitait la déperdition musculaire *via* l'amélioration du statut inflammatoire, l'inhibition des voies cataboliques et la stimulation des voies anaboliques, à la dose de 10 mg/kg dès 18 jours, sur un modèle murin (Wu *et al.*, 2021). La L-carnitine montre aussi des propriétés anti-oxydante (Fatouros *et al.*, 2010 ; Montesano *et al.*, 2015). Des doses ont été fixées chez les carnivores domestiques dans des indications définies. Chez le chien présentant une cardiomyopathie dilatée, une supplémentation allant de 1 à 4 gr/8 à 12 h, selon la race et le poids de l'animal est recommandée. Chez le chat, l'introduction d'une supplémentation en L-carnitine a été évoquée comme adjuvant au traitement des lipidose hépatique à la dose de 250 à 500 mg/jour (Plumb, 2021).

Une supplémentation en protéines est une condition préalable théorique au maintien ou au gain de masse musculaire. Des niveaux plasmatiques élevés d'AA essentiels d'origine alimentaire sont considérés comme un stimulus anabolique efficace (Van de Worp *et al.*, 2020). Toutefois, aucune recommandation n'a été émise, dans un contexte clinique du syndrome anorexie-cachexie, chez les carnivores domestiques et celles-ci restent très limitées, chez l'Homme.

Les acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) que sont la valine, la leucine et l'isoleucine, jouent un rôle primordial dans la régulation de l'homéostasie énergétique et du métabolisme nutritionnel. Les AACR, et tout particulièrement la leucine, sont importants pour le maintien de la masse musculaire, ceux-ci ayant un rôle clé dans la régulation de l'anabolisme musculaire en plus d'être un substrat pour la synthèse d'alanine et de glutamine. Les AACR ont montré des effets bénéfiques sur l'atténuation de la perte de masse maigre lors de sepsis, chez les personnes âgées et les patients souffrants de maladies hépatiques, rénales ou cancéreuses. Ce sont aussi des molécules de signalisation régulant le métabolisme du glucose et des lipides, les AACR participent aussi au maintien de l'intégrité du tube digestif et à la réponse immunitaire. Enfin, les AACR limitent l'entrée, dans le SNC, du tryptophane, précurseur de la sérotonine, par compétition sur ses transporteurs centraux participant à la baisse de l'activité des neurones sérotoninergiques. Ainsi, ils limitent le message anorexigène (Monirujjaman et Ferdouse, 2014). Une controverse existe s'agissant de leur emploi lors de maladie cancéreuse car certaines tumeurs semblent être en capacité de les utiliser pour leur propre croissance. Toutefois, Wakshlag *et al.* (2006) ont montré qu'à haute dose, les AACR inhibaient, *in vitro*, la croissance

des cellules tumorales, et exerçaient un effet cytotoxique et cytostatique sur ces cellules, chez le chien.

La glutamine est l'acide aminé non essentiel le plus abondant dans l'organisme. Principal carburant métabolique des entérocytes, la glutamine est un précurseur de la synthèse de protéines, du glucose, de lipides et du glutathion. Une carence notable est observée chez de nombreux patients cancéreux. Une supplémentation en glutamine, chez des rats porteurs de différentes tumeurs, a montré une atténuation de la cachexie cancéreuse, une inhibition de la croissance tumorale et une amélioration de la fonction intestinale (Van de Worp *et al.*, 2020).

L'arginine, acide aminé semi-essentiel, joue un rôle central dans le cycle de l'urée et constitue un précurseur pour de nombreuses voies métaboliques. Particulièrement, l'arginine constitue un précurseur de l'oxyde nitrique, messenger stimulant la libération d'insuline, de GH et régulant la vasodilatation, l'oxygénation des tissus et la fonction immunitaire mais aussi en lien avec la prolifération des cellules cancéreuses, l'angiogenèse et la croissance tumorale. Ainsi, lors de maladies cancéreuses, une supplémentation pourrait ne pas être bénéfique sauf pour les tumeurs auxotrophes pour l'arginine qui entraînent une déplétion plasmatique et dans l'espèce féline, chez qui la restriction en arginine est impossible car elle est incapable de la synthétiser *de novo* (Champetier, 2018). Quelques études ont conclu à un effet favorable d'une supplémentation lors de maladies cardiaques avec une amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante, une amélioration du débit sanguin musculaire et des capacités fonctionnelles (Sciatti *et al.*, 2016). Lors de maladies rénales, la production de NO est diminuée, promouvant la progression des lésions rénales. Une supplémentation en arginine a montré une diminution de la vitesse de progression sur des modèles expérimentaux de maladies rénales (Wu *et al.*, 2009).

2.3 Traitements symptomatiques

Une douleur importante ou un état de malaise peut conduire, chez l'Homme comme chez l'animal, à une hypophagie ou une anorexie totale. Il est impropre de parler de thérapeutique orexigène vraie mais le fait de supprimer cet état de mal-être peut conduire à restaurer un appétit correct.

2.3.1 Gérer les phénomènes douloureux

Selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), la douleur est « une expérience sensorielle et/ou émotionnelle désagréable causée par

une atteinte tissulaire réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices conduisant à la modification spécifique d'un individu ». L'IASP précise que « l'impossibilité de communiquer n'exclut en rien la possibilité qu'un individu ressente une douleur et nécessite un traitement antalgique adéquat ». Chez l'animal, la douleur est définie comme « une expérience sensorielle aversive qui déclenche des actions motrices protectrices, des apprentissages d'évitement et qui peut modifier le comportement social de l'animal ou du groupe » (Zimmermann, 1986).

La prise en charge d'un état douloureux est indispensable car il engendre un état de stress pour l'organisme, ayant des conséquences cardiovasculaires (tachycardie, vasoconstriction périphérique, hypertension), respiratoires (hypoventilation), gastro-intestinales (anorexie), rénales (rétention d'eau et de sodium, excrétion de potassium, baisse du débit de filtration glomérulaire), métaboliques (augmentation du catabolisme protéique, de la lipolyse et de la glucogénèse) (Landa, 2012). De fait, la prise en charge d'un état douloureux permet une meilleure récupération, aussi bien chez l'Homme que l'animal.

2.3.1.1 L'évaluation du phénomène douloureux

Pour lutter contre la douleur, il est essentiel de pouvoir la reconnaître, d'en évaluer et de suivre son intensité. Toute la difficulté réside dans le fait que la douleur est une expérience personnelle plus qu'une réponse physiologique objectivement quantifiable.

Chez l'Homme, la meilleure évaluation est l'auto-évaluation qui repose sur la communication, verbale ou écrite. Chez l'animal, cette auto-évaluation n'est évidemment pas possible. Il s'agira d'observer les modifications du comportement habituel de l'animal ou l'acquisition de nouveaux comportements, spécifiques ou évocateurs de la douleur (Epstein *et al.*, 2015 ; Hansen, 2003).

Le chat en état de douleur tend à ne manifester aucun comportement caractéristique. Il apparaît calme et silencieux, diminuant son temps de toilettage et son ingestion alimentaire. Certains présentent des expressions faciales et des postures anormales indiquant un inconfort quand d'autres lèchent avec insistance la zone douloureuse, remuent la queue nerveusement ou manifestent des grognements.

Le chien douloureux est généralement bruyant, excité, agité voire agressif quoique parfois abattu. Des changements de posture, une diminution des interactions avec son environnement, une diminution des déplacements ou une perte d'appétit peuvent être observés. Cette évaluation comportementale est peu invasive mais n'est pas suffisante pour objectiver et quantifier le phénomène douloureux. D'une part, parce que ces modifications comportementales peuvent

exister dans des états d'anxiété ou d'inconfort qui n'impliquent pas nécessairement une composante nociceptive et d'autre part parce que les sujets lourdement traumatisés, par exemple, peuvent ne présenter que peu de manifestations cliniquement observables de la douleur, bien que ceux-ci sont en grande souffrance (Hansen, 2003). Ainsi, l'évaluation comportementale doit être complétée par l'observation des manifestations végétatives et des modifications des paramètres vitaux (Firth et Haldane, 1999). La fréquence cardiaque, la fréquence et l'amplitude respiratoire, la pression artérielle et la température sont à considérer. Ceux-ci ne sont pas, non plus, spécifiques de la douleur mais la modification de ces paramètres sur un individu manifestant des comportements évocateurs de la douleur, et supposé en douleur de par sa maladie ou son traumatisme, renforce l'idée que celui-ci est en souffrance. Notons toutefois qu'il existe une grande variabilité dans les manifestations de la douleur, selon l'espèce (le chat est plus discret que le chien), la race (les petites races de chiens sont plus loquaces que les grands formats), l'âge de l'animal (les jeunes sont plus sensibles que les adultes) et la sensibilité de l'individu (Hellyer *et al.*, 2007).

Des grilles de notation de la douleur ont vu le jour. Elles permettent de minimiser la part subjective de l'évaluation de l'état douloureux. Ces échelles sont spécifiques d'une espèce, du type de douleur (aiguë ou chronique), de l'origine de la douleur (post-opératoire, articulaire, musculo-squelettique...). Parmi elles, nous retrouvons :

1. Une échelle simple, le « Canine/Feline simple descriptive Pain scale », scoring clinique des douleurs aiguës, chez le chien et le chat (Hellyer *et al.*, 2006, annexe 1). La douleur est notée sur une échelle de 0 à 4, fonction de l'attitude générale et de l'interaction de l'animal envers son environnement. Il s'agit d'une évaluation comportementale simple qui, nous l'avons vu précédemment, a ses limites.

2. Une échelle plus complexe, multidimensionnelle, « Évaluation clinique de la douleur post-opératoire » (4avet, annexe 2) fait référence à des signaux subjectifs et plus objectifs : l'attitude générale, le comportement interactif, la fréquence cardiaque, la réaction à la manipulation de la zone identifiée comme douloureuse et l'intensité de cette réaction. Pour chacune de ces catégories, il existe un système de points dont la somme globale, de 0 à 18, permet d'établir un score. Cette échelle a été validée pour mesurer l'intensité de la douleur post-opératoire chez le chien et le chat.

3. le Melbourne Pain Scale (MPS, annexe 3) est aussi une échelle multidimensionnelle qui prend en considération l'attitude de l'animal et ses grandes fonctions. Elle a été validée dans l'espèce canine, en post-opératoire. Toutefois Hansen (Hansen, 2003) a démontré les limites de ce système : un chien ayant dû subir une amputation sans couvert d'un quelconque analgésique

et ne pouvant pas se déplacer, présentant un abattement notable et une anorexie, a montré un score faible, de 4 sur 27 sur cette échelle. Ceci montre toute la difficulté à caractériser l'état douloureux.

4. Le « Glasgow Composite Measure Pain Scale » (annexe 4), est un questionnaire divisé en 7 sections évaluant les réponses comportementales et physiologiques, avec une grande précision.

Toutes ces échelles en modèles permettent de classifier les animaux hospitalisés dans une des 4 catégories suivantes : un état **normal**, un état d'exposition à **une douleur légère**, pour lequel il est recommandé de surveiller l'animal et de prescrire, le cas échéant, un antalgique, un état d'exposition à **une douleur marquée**, pour lequel la prescription d'un traitement antalgique s'impose et un état d'**exposition à une douleur sévère**, qui nécessite la prescription d'un antalgique fort. Ainsi, le traitement est adapté à l'intensité de la douleur et est prolongé tant que la douleur persiste.

2.3.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le vétérinaire a, à sa disposition, de nombreuses molécules permettant de prévenir ou tout du moins, d'abaisser les phénomènes douloureux à un niveau tolérable.

Tout d'abord, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux propriétés anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, sont indiqués dans le traitement des douleurs inflammatoires aiguës ou chroniques, faibles à modérées. Ils font partie intégrante des traitements des douleurs sévères, alors utilisés en association avec d'autres antalgiques.

Les AINS exercent leurs effets en inhibant la COX. Ce complexe enzymatique assure la première étape de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Deux isoformes de la COX ont été identifiées : le COX-1 et le COX-2. Le premier isoforme est exprimé de façon constitutive dans de nombreux tissus et contribue au maintien de la fonction rénale, à la protection de la muqueuse gastrique, et est impliqué dans la régulation de l'agrégation plaquettaire. La synthèse de COX-2, quant à elle, est induite par des facteurs pro-inflammatoires. Les AINS bloquent, de manière plus ou moins sélective, l'activité des deux isoformes de la cyclo-oxygénase (Jouzeau *et al.*, 2004).

Le kétoprofène, inhibiteur non spécifique de la COX, est un analgésique utilisable chez les carnivores domestiques aux doses de 1 mg/kg/jour par voie orale et 2 mg/kg/jour par voie injectable dans la gestion des états inflammatoires et douloureux des systèmes ostéo-articulaire et musculo-squelettique (Index des Médicaments Vétérinaires, 2015).

L'acide tolfénamique, inhibiteur non spécifique de la COX, est un anti-inflammatoire et analgésique, est indiqué dans le traitement des états inflammatoires et douloureux des systèmes ostéo-articulaires et musculo-squelettiques, chez le chien. Chez le chat, il s'utilise dans le traitement des syndromes fébriles. La dose journalière est de 4 mg/kg/jour pendant 5 jours (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2015).

Le carprofène, probable inhibiteur sélectif de la COX-2, est un anti-inflammatoire et analgésique indiqué dans la réduction de l'inflammation et de la douleur lors d'affections ostéo-articulaires et musculo-squelettiques, aiguës ou chroniques et la réduction de la douleur et de l'inflammation post-chirurgicale. Il s'utilise à la dose de 4 mg/kg/jour pendant 5 jours (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2015).

Le meloxicam, inhibiteur préférentiel de la COX-2, est un anti-inflammatoire et analgésique, indiqué dans la réduction de l'inflammation post-opératoire, légère à modérée et des troubles musculo-squelettique, aigus et chroniques. Le traitement est initié à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg puis poursuivi à la dose d'entretien de 0,1 mg/kg/jour chez le chien et à la dose de 0,05 mg/kg/jour chez le chat (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2015).

Quatre inhibiteurs COX-2 sélectifs sont disponibles en médecine vétérinaire, ceux-ci sont répertoriés dans le tableau 18. Ils sont indiqués dans le traitement de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose et dans la gestion de la douleur péri-opératoire causée par la chirurgie orthopédique ou des tissus mous, chez le chien et le chat.

Tableau 18 : Les inhibiteurs sélectifs COX-2 disponibles en France (Index des médicaments vétérinaires disponibles en France, 2021).

		Chien	Chat
Robénacoxib	Onsior ND Elanco	2 à 4 mg/kg/jour	1 à 2,4 mg/kg/jour
		Comprimés de 5, 10, 20, 40 mg	Comprimés de 6 mg
		Solution buvable : 20 mg/ml	
Firocoxib	Previcox ND Boehringer	5 mg/kg/jour	X
		Comprimés de 27 et 227 mg	
Mavacoxib	Trocoxyl ND Zoetis	2 mg/kg/jour	X
		Comprimés de 6, 20, 30, 75, 95 mg	
Cimicoxib	Cimalgex ND Vetoquinol	2 mg/kg/jour	X
		Comprimés de 8, 30 et 80 mg	

L'intérêt des inhibiteurs COX-2 ne se limite pas à la gestion des phénomènes douloureux. En effet, une surexpression de la COX-2 est décrite en cancérologie, chez l'Homme et l'animal. 24% des adénomes, 56% des adénocarcinomes, 4 à 20% des tumeurs mélanocytaires, 77 à 93% des ostéosarcomes, 56 à 100% des carcinomes prostatiques et vésicaux...sur-expriment la COX-2, chez le chien (Poitte, 2021). Cette surexpression est corrélée à une évolution clinique

défavorable car cet isoforme joue un rôle dans la progression tumorale, favorise l'invasion tumorale et l'extension métastatique. L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs COX-2 bloquent la sécrétion des prostaglandines, inhibent l'angiogenèse, diminuent la prolifération et l'invasion de certains types de cellules tumorales. Ils favorisent aussi l'apoptose des cellules tumorales et diminuent la résistance aux traitements chimiothérapeutiques. Dès lors, les inhibiteurs Cox-2 sont considérés comme des médicaments anti-cancéreux prometteurs (Zmigrodzka *et al.*, 2018).

Les AINS ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Ils peuvent induire des effets digestifs (ulcération gastrique, vomissements, diarrhée, méléna, léthargie) rénaux, surtout chez le chat. Ils sont formellement contre-indiqués sur des patients souffrant d'insuffisance rénale, de déshydratation, d'hypovolémie, d'hypertension.

2.3.1.3 Les morphiniques

Les morphiniques, analogues structurels (semi)-synthétiques de la morphine, sont aujourd'hui, largement utilisés dans la gestion de la douleur en médecine vétérinaire. Ils sont classés en deux groupes, en fonction de leur puissance. Les premiers, nommés morphiniques faibles, sont préconisés dans le traitement des douleurs moyennes à intenses. Ils précèdent l'utilisation des morphiniques forts dans la gestion des douleurs très intenses à rebelles. Les morphiniques agissent sur les récepteurs opioïdes endogènes et miment leur action. Ainsi, ils permettent une plus grande tolérance aux phénomènes douloureux et l'augmentation du seuil de perception de la douleur. L'analgésie s'accompagne d'une sédation légère à une dépression centrale majeure, d'une inhibition de la motricité digestive, d'un effet antitussif, d'un effet émétique, d'une modification du diamètre pupillaire, d'une dépression respiratoire. Notons que le chat peut présenter, paradoxalement, un état d'hyperexcitabilité. La survenue de ces effets secondaires est fonction de la molécule utilisée, de la dose et de l'état du patient. Ceux-ci restent rares et, s'ils apparaissent, sont de courte durée (Bortolami et Love, 2015). La buprénorphine est indiquée comme analgésique post-opératoire chez le chien et le chat et, en préopératoire chez le chien, pour potentialiser les effets sédatifs des agents ayant une action centrale (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2015). Les doses, selon l'indication, sont recensées dans le tableau 19.

Tableau 19: Dosage de la buprénorphine chez le chien et le chat (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021 ; Plumb, 2021).

Espèces (Voie)	Analgésie post-opératoire	Potentialisation de la sédation
Chien (IM, IV)	10-20 µg/kg Puis : 10 µg/kg si injections répétées toutes les 3 à 4 heures ou 20 µg/kg si injections répétées toutes les 5 à 6 heures	10-20 µg/kg
Chat (IM, IV)	10-20 µg/kg, A répéter 1 fois après 1 à 2 heures si besoin.	X

Le Butorphanol est indiqué chez le chien et le chat, comme analgésique lors de douleurs viscérales légères à modérées, et comme analgésique en post-opératoire. Il s'intègre dans les protocoles préopératoires, pour potentialiser les effets sédatifs des agents ayant une action centrale, notamment la kétamine et la médétomidine (IRCP, 2015). Les doses, selon l'indication, sont recensées dans le tableau 20.

Tableau 20: Dosage du butorphanol chez le chien et le chat (D'après Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021).

Espèces (Voie)	Analgésie post-opératoire	Potentialisation de la sédation
Chien (IM, IV)	0,2-0,4 mg/kg IV lente	0,1 à 0,2 mg/kg IM
Chat (SC)	0,4 mg/kg, SC	X

Le fentanyl est indiqué chez le chien comme analgésique per- et post-opératoire lors de chirurgie des tissus mous ou de chirurgies orthopédiques.

L'effet analgésique de la formulation injectable s'établit en 5 minutes pour une durée allant de 20 à 40 minutes. Pour une analgésie durable, l'administration se fait en IV, par perfusion à débit constant avec, tout d'abord, une dose initiale de 5 à 10 µg/kg en bolus, suivi de 12 à 24 µg/kg/h en peropératoire. En post-opératoire, la dose passe à 6-10 µg/kg/h. La formulation transdermique du fentanyl est une formulation réservée à l'usage humain mais qui est couramment employée en médecine vétérinaire. Ce dispositif transdermique existe en cinq posologies : 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h, contenant respectivement de 1,25 ; 2,5 ; 5 ; 7,5 et 10 mg de fentanyl. Ce dispositif est à appliquer sur une peau au préalable tondu, saine, nettoyée et séchée, en région inter-scapulaire, thoracique ou lombaire. Ainsi appliqué, le patch permet une résorption transcutanée lente, progressive, régulière et prolongée jusqu'au retrait du dispositif (2 à 3 jours, chez le chien, et 3 à 5 jours, chez le chat). Toutefois, l'analgésie n'est pas immédiate. Elle apparaît en 12 heures, chez le chien, et 6 heures, chez le chat après sa mise en place (Davidson *et al.*, 2004). Les doses sont présentées dans le tableau 21.

Tableau 21: Type de patch fentanyl à choisir en fonction du poids de l'animal (D'après Plumb, 2021).

Poids d'animal	Patch utilisé	Où placer le patch ?
≤ 3 kg	½ patch de 25 µg/h	Thorax
3-10 kg	1 patch de 25 µg/h	Région inguinale
10-20 kg	1 patch de 50 µg/h	Base de la queue
20-30 kg	1 patch de 75 µg/h	
≥ 30 kg	1 patch de 100 µg/h	

Un patch ne doit jamais être coupé car l'altération du dispositif ne permet plus le contrôle de la quantité de fentanyl délivrée. Si la concentration du patch est trop importante, celui-ci sera plié et seule la moitié sera appliquée sur la peau de l'animal.

Tenant compte de la complexité des mécanismes qui régulent la perception douloureuse, l'utilisation d'une seule molécule peut ne pas suffire à fournir une analgésie optimale pour certains types de douleur. Une approche unique a une action sur un nombre limité de cibles thérapeutiques, intervenant dans la transmission et la modulation des voies nociceptives. L'approche multimodale tire profit des mécanismes anti-nociceptifs complémentaires, car les potentialisant l'effet recherché et/ou permettant d'atténuer les effets secondaires, car les doses recommandées peuvent ainsi être revues à la baisse, pour au moins un des agents (Raffa, 2006). Les protocoles actuellement approuvés sont présentés dans le tableau 15.

Une nouvelle approche de la gestion des phénomènes douloureux est à l'étude, chez les carnivores domestiques. Il s'agit de l'utilisation de co-analgésiques, principalement la mirtazapine (Giorgi et Owen, 2012a ; Pieper, 2016). Aux États-Unis, la mirtazapine, en association à d'autres analgésiques, a intégré les protocoles standards de la gestion des douleurs chroniques, neuropathiques et cancéreuses, chez l'Homme (American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management ; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2010). Chez les carnivores domestiques, la mirtazapine a démontré sa capacité à potentialiser l'effet analgésique des AINS.

2.3.2 Gérer les états nauséux et les vomissements

L'état nauséux est un état d'inconfort et/ou de douleurs abdominales qui se traduit cliniquement chez l'animal par de la salivation et des déglutitions rythmiques. Il constitue un prélude au vomissement. Les états nauséux et des vomissements sont rencontrés dans de nombreuses maladies aiguës ou chroniques, mais peuvent aussi apparaître à la suite d'une intervention chirurgicale, après l'administration de certains xénobiotiques, lors d'état anxieux. Les nausées et les vomissements sont des *stimuli* internes menant à la suppression de la prise alimentaire, autant chez l'Homme (Schwartz *et al.*, 1996) que chez l'animal (Fox *et al.*, 1990). De nombreuses molécules sont à la disposition du vétérinaire pour gérer ces symptômes.

Le métopropramide est la principale molécule utilisée dans la gestion des vomissements. Cette molécule apparaît intéressante puisque, en plus de ses propriétés anti-vomitives par action sur la zone chemosensible (CTZ), elle permet l'inversion de la gastroparésie induite lors de vomissement et le retour à la normale du péristaltisme du tube digestif dans sa partie supérieure. Notons qu'à forte dose, le métopropramide provoque des effets extrapyramidaux (Index des médicaments vétérinaires disponibles en France, 2015).

Le maropitant bloque les neurotransmetteurs impliqués dans les vomissements et ainsi, empêche l'intégration du signal dans les centres du vomissement. Il semble particulièrement indiqué pour la gestion des vomissements induits par un traitement de chimiothérapie. Il s'agit de l'antiémétique le plus puissant sur le marché vétérinaire à ce jour (De La Puente-Redondo *et al.*, 2007 ; Hickman *et al.*, 2008).

L'association dypirone, un analgésique, antispasmodique et antipyrétique, et la butylscopolamine, antispasmodique atropinique ganglioplégique exerçant une action puissante sur les fibres musculaires lisses digestives, biliaires, urinaires et génitales est largement utilisée en médecine vétérinaire pour tous phénomènes douloureux abdominaux (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021).

La cimétidine est un antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine, présents dans les cellules gastriques pariétales. La cimétidine inhibe la sécrétion d'acide gastrique entraînant la diminution de l'irritation gastrique et des vomissements (Index des médicaments vétérinaires autorisés en France, 2021).

Les molécules utilisées en pratique courante dans la gestion des états douloureux et des états nauséux, chez le chien et le chat, sont présentées dans le tableau 22.

Tableau 22: Récapitulatif des molécules utilisées dans la gestion des phénomènes douloureux, légers à sévères chez les carnivores domestiques.

	Molécules Noms déposés/laboratoires	Doses	Durée d'action
DOULEURS MODEREES A INTENSE			
Opioides	Fentanyl	✓ IV : 5-10 µg/kg bolus puis 12-24 µg/kg en peropérateur et 6-10 µg/kg en post-opérateur ✓ Patches : selon le poids	X
DOULEURS LEGERES A MODEREES			
AINS	Ketoprofène Ketofen ND Ceva	✓ Chat : 2 mg/kg SC puis 1 mg/kg ✓ Chien : 2 mg/kg SC, IV, IM, PO puis 1 mg/kg	24h
	Meloxicam Meloxidyl ND Ceva Metacam ND Boehringer Meloxidolor ND Dechra	✓ Chat : 0,2 mg/kg SC, PO puis 0,1 mg/kg ✓ Chien : 0,2 mg/kg SC, IV, PO puis 1 mg/kg	24h
	Carprofène Rimadyl ND Zoetis Carprody ND Ceva	✓ Chat : 4 mg/kg SC ✓ Chien : 4 mg/kg SC, IV, PO puis 2,2 mg/kg	1 seule injection. 12-24h
	Acide tolfénamique Tolfedine ND Vetoquinol Tolfedol ND Virbac	✓ Chien et chat : 4 mg/kg SC, PO	24h
Opioides	Buprénorphine Bupaq ND Richter Pharma Buprecare ND Ecuphar Bupredine ND Osalia Buprenodale ND Dechra Vetergesic ND Ceva	✓ Chat: 10-20 µg/kg IV, IM ✓ Chien : 10-20 µg/kg IV, IM	4-8h 4-8h
	Butorphanol Torphadine ND Dechra Butador ND Richter Pharma Dolorex ND Intervet Torbugesic ND Zoetis	✓ Chat: 0.4 mg/kg IM, SC ✓ Chien : 0.2-0.4 mg/kg IM, SC ✓ Chien et chat : 0.1 à 0.4 mg/kg IV	2-4h 1-2h 0,25-1h
DOULEURS ATHROSIQUE ET PERI-OPERATOIRE			
Inhibiteurs sélectifs anti-Cox 2	Robénacoxib Onsior ND Elanco	✓ Chat : 1 à 2,4 mg/kg PO ✓ Chien : 2 à 4 mg/kg PO	24h
	Firocoxib Previcox ND Boehringer	✓ Chien : 5 mg/kg PO	
	Mavacoxib Trocoxyl ND Zoetis	✓ Chien : 2 mg/kg PO	
	Cimicoxib Cimalgex ND Vetoquinol	✓ Chien : 2 mg/kg PO	
CAS PARTICULIER DES DOULEURS ABDOMINALES			
	Dypirone + Butylscopolamine Estocelan ND Boehringer Spasmizole ND Axience Sympagesic ND Dechra	✓ Chat : 0,5 - 1 ml SC ✓ Chien : 1-2,5 ml IM, IV, SC	6-8h
	Cimétidine Zitac ND Intervet	✓ Chien et chat : 5 mg/kg 2 à 3 fois/24 H IM, IV	4-6h
	Métoclopramide Emeprid ND Ceva Metomotyl ND Dechra	✓ Chien et chat : 0,5 - 1 mg/kg SC, PO en 2 ou 3 prises	8-12h
	Maropitant Cerenia ND Zoetis Prevomax ND Dechra	✓ Chat: 2 mg/kg SC (hors AMM) ✓ Chien : 2 mg/kg SC	24h
CO-ANALGESIQUE			
	Miansérine	✓ Chat : 2,4 mg/kg ✓ Chien : aucune donnée	24 h
	Mirtazapine	✓ Chat : 1,88-3,75 mg ✓ Chien : < 7 kg : 3,75 mg 8 kg-15 kg : 7,5 mg 16-30 kg : 15 mg >30 kg : 30 mg	24-72h

Les molécules citées pour la gestion des phénomènes douloureux modérés à intense sont utilisables lors de douleurs légères à modérées mais à plus faible concentration. Les doses doivent être respectées : il existe un effet plafonné des morphiniques et un risque d'utilisation lors d'utilisation d'AINS sur des patients en IRC.

2.4 Exercice physique

En France, et ce depuis 2016, l'article 144 de la loi de modernisation santé autorise les médecins traitants à prescrire « de l'activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient, dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée » car l'activité physique a acquis une légitimité scientifique dans la prise en charge thérapeutique globale.

2.4.1 Effets sur le tissu musculaire strié squelettique

Les exercices aérobies visent à augmenter l'endurance musculaire. Ces effets résultent d'une augmentation de la densité capillaire, de la synthèse de myoglobine et d'une augmentation de la densité mitochondriale et des enzymes de la β -oxydation (Hawley *et al.*, 2014). La contraction musculaire induit la sécrétion de myokines dont certaines ont des propriétés anti-inflammatoires (Gomasasca *et al.*, 2019) quand d'autres ont des propriétés trophiques, comme l'IGF-1 (Philips *et al.*, 2014). Les exercices de résistance favorisent l'augmentation de la masse et de la force musculaires (Schoenfeld *et al.*, 2019).

2.4.2 Effets sur le tissu adipeux

L'activité physique diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et augmente celle de cytokines anti-inflammatoires par le tissu adipeux, notamment d'IL₁₀, ce qui contribue à diminuer le niveau de lipolyse (Gould *et al.*, 2012).

2.4.3 Effets sur le niveau de « stress oxydant »

L'activité physique, même modérée à condition d'être répétée, augmente les défenses anti-oxydantes et diminue la peroxydation des lipides, à tout âge, chez l'Homme. L'exercice physique voit l'augmentation des activités de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase dans le cœur, les reins, le foie et le muscle squelettique (Golbidi *et al.*, 2012 ; Simioni *et al.*, 2018).

2.4.4 Effets sur les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire

Les exercices aérobies répétés permettent une baisse de la fréquence cardiaque, au repos et à l'exercice, une baisse de la pression artérielle et une amélioration de la vasodilatation

endothéliale. Ceci parce que l'activité physique permet l'augmentation du tonus parasympathique, la diminution du tonus sympathique adrénérgique et la modulation de la réponse vasodilatatrice dépendante du monoxyde d'azote. L'activité physique exerce un effet anti-athéromateux et augmente la production de facteurs vasodilatateurs comme le peptide atrial natriurétique ayant une activité antagoniste du système rénine-angiotensine-aldostérone (Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2019).

Sur le plan respiratoire, l'activité physique répétée améliore le fonctionnement des muscles ventilatoires, améliore la capacité de diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire, ce qui concourt à une meilleure prise en oxygène au niveau pulmonaire. Ceci permet une meilleure oxygénation des masses musculaires.

Ainsi, l'activité physique améliore, au fil du temps, la tolérance à l'exercice des malades, y compris les insuffisants cardiaques (Meyer *et al.*, 1996).

2.4.5 Bénéfices attendus de l'activité physique

L'activité physique améliore la qualité de vie des malades parce qu'elle diminue les perceptions de fatigue et de douleur, parce qu'elle améliore la condition physique et la force musculaire, chez l'Homme (Nakano *et al.*, 2018). L'activité physique atténue aussi l'anorexie des patients cachectiques *via* son action anti-oxydante et anti-inflammatoire systémique et hypothalamique, (Lira *et al.*, 2011).

Ces bénéfices restent à confirmer sur le plan clinique, chez les carnivores domestiques d'autant qu'il reste encore à concevoir un programme d'activité physique individualisé et pertinent. Il s'agira d'identifier les types d'exercices les mieux adaptés selon le bénéfice attendu (cardio-respiratoires, neuromusculaire, ...), leurs fréquences, leurs intensités et leurs durées, afin d'optimiser la prise en charge de chaque pathologie chronique.

En sus du traitement spécifique lié au trouble du patient se rajoutent des traitements complémentaires, symptomatiques. Ceux-ci s'inscrivent dans une prise en charge globale visant à maintenir ou restaurer le « bien-être » de l'individu malade. Ces soins complémentaires comprennent la prise en charge des effets secondaires des traitements curatifs, la prise en charge des phénomènes douloureux et la gestion de l'état nutritionnel. Chez l'Homme, l'utilisation des thérapeutiques orexigènes, associées à une supplémentation nutritionnelle permet, parfois d'améliorer, ou tout du moins de maintenir un état corporel correct. Effectivement, l'analyse de la bibliographie disponible a permis d'identifier quelques molécules présentant un effet certain, avec une augmentation significative (*versus* placebo) de la prise alimentaire (Desport *et al.*, 2002). Ainsi, les corticoïdes, l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone ont apporté un niveau de preuve suffisant, quant à leur efficacité sur des patients cancéreux. Elles sont donc proposées pour atténuer l'anorexie et la perte de poids, chez le patient cancéreux et cachectique. Toutefois, leurs modalités optimales d'utilisation ne sont pas connues et doivent encore faire l'objet d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques. Leurs effets secondaires peuvent être un obstacle notable à leur utilisation, et doivent être mis en balance avec les bénéfices attendus. Il s'agit donc de les utiliser de façon réfléchie et adaptée mais aussi d'éviter des traitements qui pourraient être ressentis comme une obstination thérapeutique déraisonnable.

Chez les carnivores domestiques malades, l'état nutritionnel peut aussi être altéré malgré la mise en place précoce d'un traitement spécifique. Les propriétaires peuvent noter une baisse de l'ingestion et/ou une modification des préférences alimentaires, un état de faiblesse, un amaigrissement. Ceci indique l'aggravation de la maladie initiale. Dès lors, tout comme chez l'Homme, un ajustement des traitements spécifiques et l'adjonction de traitements symptomatiques doivent intervenir. L'insuffisance de résultat ou l'échec doit orienter rapidement le vétérinaire vers une technique d'alimentation assistée. De nos jours, il s'agit de la mise en place de sonde, principalement nasogastriques. Celles-ci sont peu coûteuses et faciles à mettre en place. Chez l'Homme, ce procédé invasif est réservé aux situations palliatives. Même si nous ne disposons que de peu de critères pertinents pour juger de l'efficacité des stratégies thérapeutiques visant à améliorer l'état nutritionnel, chez les carnivores malades, leurs administrations méritent d'être envisagées, compte tenu des données disponibles en médecine humaine. Elles représentent effectivement une approche simple, sans manipulation traumatisante pour l'animal. Le tableau 23 présente un résumé des molécules testés chez le chien et le chat, classées en fonction de leur propriété principale, précise les bénéfices attendus tout en soulignant les effets indésirables et les contre-indications.

Chez le chat, il est clairement démontré que le diazépam (0,05 à 0,15 mg/kg/24h ou 0,05 à 0,4 mg/kg/24h ou 1 mg/chat/24h ou l'oxazepam (0,5 mg/kg/12 à 24h avec une dose maximale de 2 mg/chat/12h) montre un réel effet orexigène ayant la qualité d'être immédiat mais qui reste toutefois insuffisant pour couvrir les besoins d'un individu anorexique, d'autant qu'une réaction paradoxale, d'hyporexie, est constaté dès 48 à 72h d'utilisation. Ils ne sont donc pas indiqués dans la gestion des états cachectiques sur le long cours, contrairement au midazolam (2 à 5 µg/kg jusqu'à 5 mg/kg IV) qui a toutefois un facteur limitant majeur : sa galénique ne permet pas son utilisation en dehors de séjours d'hospitalisation. Dans cette espèce, quatre molécules sont largement plus pertinentes. Il s'agit, d'une part, de la mirtazapine (1,88 mg/24 à 72h) et de la miansérine (2,4 mg/kg/24h). La mirtazapine, plus étudiée, a montré un index thérapeutique élevé, un net effet orexigène amenant à une évolution pondérale favorable. Elle est d'autant intéressante qu'au-delà de son action orexigène, elle possède une activité anti-vomitif, anti-nauséuse, prokinétique, antinociceptive et anxiolytique. D'autre part, la cyproheptadine utilisée à la dose de 0,25 mg/kg PO (0,35 à 4 mg), montre un effet orexigène net et durable au-delà de 3 heures après administration, si la nourriture est disponible. Enfin, la gabapentine à la dose de 5 mg/kg/7h apparaît tout aussi pertinente que la mirtazapine. Chez le chien, l'efficacité orexigène de ces trois molécules n'a pas été étudiée quoique 25% d'une population recevant 0,1 à 0,2 mg/kg de cyproheptadine ont montré une polyphagie et que l'activité antinociceptive et prokinétique de la mirtazapine n'est plus à démontrer. Dans cet espèce, le propofol apparaît comme étant une molécule orexigène de choix chez le chien à des doses allant de 5 µg/kg à 2 mg/kg, toutefois, comme le midazolam, sa galénique ne permet pas son utilisation en dehors de séjours d'hospitalisation.

Les traitements historiques des états cachectiques chez l'Homme, sont transposables aux carnivores domestiques. Ainsi, l'adjonction de prednisolone ou de prednisone (0,25 à 0,5 mg/kg/24 à 48h ou aux besoins PO ou 1 mg/kg/24h PO), de MPG (0,5 à 1 mg/kg/24h) ou de MA (1 mg/kg/12 à 24h) pourrait se justifier pour ralentir ou atténuer la perte de poids et l'anorexie, quoi que leurs effets ne soient pas quantifiés. Comme pour l'Homme, leurs utilisations sur le long cours est discutable du fait des effets secondaires ; il paraît plus pertinent de n'envisager leurs utilisations qu'en palliatif. D'autres options anti-cataboliques et anaboliques sont envisagées, chez l'Homme, notamment les inhibiteurs sélectifs ou préférentiels COX-2 et la thalidomide, sans oublier la pratique d'une activité physique qui permettent un développement des fonctions musculaires (force, endurance musculaire) et cardio-respiratoire (endurance générale). L'érythropoïétine semble aussi intéressante mais ne doit être utilisée que lors d'anémie du fait d'un risque de surcharge volémique.

A ces interventions médicamenteuses plus traditionnelles, d'autres éléments sont à considérer dans la gestion du risque nutritionnel et la progression des maladies. Ainsi, la mesure et la correction du K doit être systématique tout comme la supplémentation en zinc et en vitamines B, en acides gras oméga-3, en L-carnitine, en probiotiques et en AA (AACR, glutamine, arginine). Une stratégie anti-oxydante est pertinente mais, pour l'instant, les doses optimales des différentes molécules disponibles ne sont pas toutes fixées.

Tableau 23: Récapitulatif bibliographique des protocoles d'utilisation des molécules d'intérêt dans la gestion du risque nutritionnel (NE : Non évaluée, PuPd : Polyuro-polydipsie).

Molécules	Posologie, mode et fréquence d'administration		Effets recherchés	Effets indésirables	Contre-indications
	Chien	Chat			
MOLECULES OREXIGENES STRICTES					
Diazépam	<i>NE</i>	IV: 0,05-0,15 mg/kg/jour ou IV: 0,05-0,4 mg/kg/jour ou IV: 1mg/chat/ jour PO : 1mg/chat/jour ou à la demande	Effet orexigène obtenu en quelques secondes après administration IV, pour une durée de 10 à 30 minutes, La durée moyenne de l'effet orexigène est de 30 minutes après administration orale, Effet dose-dépendant Autre propriété : Anxiolytique	Sédation ou agressivité	Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, Femelles gestantes
Oxazépam	<i>NE</i>	0,5 mg/kg/12-24h Dose maximale de 2 mg/chat/prise	Effet orexigène net mais transitoire Autre propriété : Anxiolytique	Sédation légère	
Midazolam	<i>NE</i>	2-5 µg/kg	Effet orexigène obtenu 2 minutes après administration, pour une durée de 30 minutes Autre propriété : Anxiolytique	Négligeables (rare sédation)	
Cyproheptadine	<i>NE</i>	0,25-0,5 mg/kg/jour ou 0,35 à 4 mg/chat/12-24h	Effet orexigène maximal obtenu en 30 minutes, jusqu'à 3h	Sédation légère ou excitabilité et agressivité Vomissement ou constipation	Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Femelles gestantes Association avec morphiniques et BZD
Propofol	IV: 0,5-3 mg/kg/jour ou IV: 5 µg-2 mg/kg/jour	<i>NE</i>	Effet orexigène obtenu en 15 minutes, chez le chien	Sédation, ataxie	Insuffisance respiratoire.
Gabapentine	<i>NE</i>	5 mg/kg/jour	Effet orexigène obtenu en 2h. Autres propriétés : Anxiolytique	Sédation et ataxie (peu décrit à la dose orexigène)	Adaptation de la dose lors de co-administration de morphiniques
Prednisolone	IV, PO: 0,25-0,5 mg/kg/jour ou PO: 1 mg/kg/jour		Effet orexigène décrit mais non quantifié, chez les carnivores domestiques Autres propriétés : Anti-inflammatoire Coup de fouet « énergétique »	Modification des métabolismes protéiques et glucidique Effet ulcérogène Rétention hydro-sodée et PuPd	Insuffisance rénale Insuffisance cardiaque Diabète préexistant Femelles gestantes Utilisation de longue durée délétère
Prednisone					
Medroxy Progesterone	0,5-1mg/kg/jour		Effet orexigène décrit mais non quantifié, chez les carnivores domestiques Effet favorable sur l'évolution pondérale décrit mais non quantifié, chez les carnivores domestiques Autre propriété : Anti-inflammatoire	Rétention hydro-sodée, Hyperglycémie Saignements	Diabète préexistant Coagulopathie Pathologie de l'appareil reproducteur féminin Utilisation de longue durée délétère
Mégésterol	1 mg/kg/jour				

Molécules	Posologie, mode et fréquence d'administration		Effets recherchés	Effets indésirables	Contre-indications
	Chien	Chat			
MOLECULES OREXIGENES CO-ANALGESIQUES					
Miansérine	NE	2,4 mg/kg/jour	Effet orexigène décrit mais non quantifié, chez les carnivores domestiques	Somnolence ou agitation paradoxale	Insuffisance hépatique sévère Epilepsie
Mirtazapine	< 7 kg: 3,75 mg 8-15 kg: 7,5 mg 16-30 kg: 15 mg >30 kg: 30 mg /jour	1,88-3,75 mg/24-72h	Effet orexigène démontré chez le chat, apparition en 48h. Autres propriétés : Prokinétique	Vocalises Ptyalisme Tremblements, léthargie ou agitation paradoxale Tachycardie, tachypnée	Insuffisance hépatique sévère Association avec IMAO
STRATEGIES IMMUNO-MODULATRICES ANTI-CATABOLIQUES					
Avec valence orexigène					
Capromoreline	3 mg/kg/jour	2 mg/kg/jour	Effet orexigène démontré Effet anabolisant démontré, favorise la lipogenèse Autres propriétés : Immunomodulatrice Cardio et rénoprotectrices Anti-oxydante	Salivation Diarrhée, Vomissement Léthargie Risque d'hyperglycémie, surtout chez le chat	Diabète préexistant Pancréatite Maladie cancéreuse ?
Sans valence orexigène					
Thalidomide	10 à 20 mg/kg/jour	NE	Autres propriétés : Anti-angiogénique Sédatif et anxiolytique Antiémétique	Molécule bien tolérée	Aucune
Érythropoïétine	A déterminer dans cette indication		Autres propriétés : Augmentation de l'endurance Anti-inflammatoire Préservation de la masse grasse	Surcharge volémique Hypertension	Individus ne présentant pas d'anémie Hypertension
Probiotiques	Fortiflora : 1g/jour Bioprotect : 1 à 3 gélules/jour, selon le poids	Fortiflora : 1 g/jour Bioprotect : 1 gélule/jour	Autres propriétés : Normalisation de la perméabilité intestinale Restauration de la flore bactérienne	Aucun	Aucune
Acide gras Oméga 3	40 mg/kg/jour EPA 25 mg/kg/jour DHA		Autres propriétés : Anti-arythmogène, Antihypertenseur Rénoprotecteur	Saignement Troubles digestifs	Coagulopathies Chirurgies
L-carnitine	1 à 4 gr/8 à 12 h	250 à 500 mg/jour	Autres propriétés : Anti-oxydante	Aucune	Aucune
Inhibiteurs sélectifs/préférentiels Cox-2	Voir récapitulatif des molécules et des doses sur le tableau 21		Autres propriétés : Inhibition de l'angiogenèse Diminuent la prolifération et l'invasion de certains types de cellules tumorales Augmentent l'apoptose des cellules tumorales et diminuent la résistance aux traitements chimiothérapeutiques	Troubles digestifs variables	Insuffisance rénale Hypovolémie Hypertension

Molécules	Posologie, mode et fréquence d'administration		Effets recherchés	Effets indésirables	Contre-indications
	Chien	Chat			
STRATEGIES ANABOLISANTES					
Nandrolone	6 mg/kg/3 semaines IM ou 2 à 5 mg/kg/3 semaines IM		Effet orexigène décrit mais très aléatoire	Hépatotoxicité, Masculinisation Fermeture prématurée des cartilages de croissance Rétention hydrominérale	Insuffisance rénale Insuffisance cardiaque Pathologies prostatiques Jeune en croissance
AACR	A déterminer dans cette indication		Autres propriétés : Maintien de l'intégrité tu tube digestif Orexigène Cytotoxicité pour les cellules tumorales	En cours d'étude	En cours d'étude
Glutamine			Autres propriétés : Maintien de l'intégrité tu tube digestif Cytotoxicité pour les cellules tumorales Anti-oxydante	En cours d'étude	En cours d'étude
Arginine			Autres propriétés : Amélioration de la fonction cardio-vasculaire et de la tolérance à l'exercice Retarde l'évolution des maladies rénales	Pourrait favoriser la croissance de certaines tumeurs	
Activité physique	À déterminer selon le bénéfice attendu et la maladie		Autres propriétés : Anti-oxydante Orexigène (variabilité individuelle) Amélioration de la fonction endothéliale Amélioration du bien-être	Le type d'exercice, l'intensité et la fréquence sont à adapter en fonction de l'état du patient et de la maladie.	
STRATEGIES ADJUVANTES					
Sélénium	3 à 6 µg/kg	A déterminer dans cette indication	Autres propriétés : Anti-oxydante Bon fonctionnement thyroïdien, reproducteur, musculaire, immunitaire Prévention de la maladie cancéreuse	En cours d'étude	En cours d'étude
Vitamine E	400 UI/jour	30 UI/jour	Autres propriétés : Anti-oxydante Amélioration de la fonction endothéliale		
Vitamine C		125 mg/jour	Autres propriétés : Anti-oxydante Action anti-thrombique Amélioration de la fonction endothéliale		
Coenzyme Q₁₀	2 mg/kg/jour		Autres propriétés : Anti-oxydante Amélioration de l'efficacité métabolique des tissus à haut besoin énergétique Gestion de l'hypertension artérielle Amélioration de la fonction endothéliale		
TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES : corrections des troubles hydro-électrolytiques, vitaminiques, gestion des phénomènes douloureux et des vomissements					

3 De l'utilisation des molécules d'intérêt dans la gestion du risque nutritionnel dans un contexte déterminé

Pour comprendre l'intérêt d'intégrer ces différentes stratégies aux traitements spécifiques, les mécanismes d'action des molécules précédemment présentées seront confrontés aux mécanismes menant au refus d'ingestion et à la dégradation de l'état corporel, dans un trouble déterminé. En premier lieu, trois maladies cachectisantes fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire seront abordées : la maladie cancéreuse, la maladie cardiaque et la maladie rénale. Il s'agit, dans ce contexte, de s'appuyer sur l'abondante littérature issue d'essais cliniques en médecine humaine pour imaginer la valeur potentielle de ces stratégies sur l'état nutritionnel et d'en élaborer les premières recommandations. Un paragraphe sera ensuite consacré aux conditionnements alimentaires aversifs. Ceux-ci, conséquences d'une maladie et/ou d'un traitement, ont la capacité de moduler négativement l'ingestion sur le long terme et de participer à la dégradation de l'état nutritionnel du patient.

3.1 Les états cachectisants

La cachexie est un terme provenant du grec ancien *kakhexia*, « mauvaise disposition du corps, et quelquefois, de l'esprit ». Il existe une grande hétérogénéité dans sa présentation et sa gravité, de sorte que sa définition et ses critères diagnostiques sont encore aujourd'hui controversés. Toutefois, un consensus la définit comme « un syndrome métabolique multifactoriel associé à une maladie et caractérisé par une perte continue de masse maigre éventuellement accompagné d'une perte de masse grasseuse, ne répondant pas à une simple approche nutritionnelle » (Ni et Zhang, 2020).

L'étiologie en est multifactorielle. Les mécanismes de la cachexie ne sont pas totalement élucidés à ce jour mais, en l'état actuel des connaissances, il apparaît que les systèmes inflammatoire et neuroendocrinien soient impliqués, et leurs effets se cumulent aux effets d'une hypophagie et/ou d'une anorexie (figure 6).

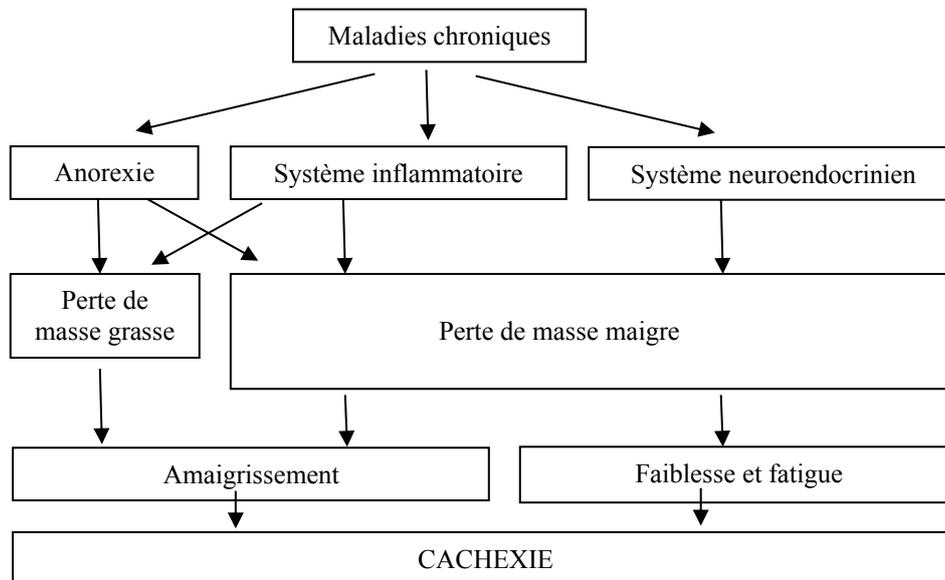


Figure 6: Représentation schématique des conséquences des maladies chroniques (D'après Evans *et al.*, 2008).

3.1.1 Mécanismes physiopathologiques communs aux maladies chroniques

3.1.1.1 Les cytokines pro-inflammatoires

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme. Son rôle est de détecter, d'isoler, d'éliminer un agent agresseur, tout en contribuant à la réparation d'éventuels tissus lésés. L'état inflammatoire doit être contrôlé, car une dérégulation a des conséquences délétères, favorisant le développement et la progression de maladies chroniques, *via* la sécrétion continue de cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit principalement du $TNF\alpha$, de l' IL_1 , de l' IL_6 et de l' $IFN\gamma$.

3.1.1.1.1 Le Tumor necrosis factor- α

Le $TNF\alpha$ est une protéine sécrétée par de nombreuses cellules, notamment les monocytes/macrophages, les lymphocytes, les NK, les cellules de Kupffer, les macrophages résidents du foie, les astrocytes et les cellules microgliales du SNC, les cellules endothéliales, les fibroblastes... Principalement produit *de novo* en réponse à la présence d'endotoxines et de lipopolysaccharides bactériens (LPS), la sécrétion du $TNF\alpha$ peut être déclenchée en réponse à la présence d'antigènes viraux ou parasitaires, de complexes immuns, de cellules tumorales mais aussi d' IL_1 , et de lui-même, de façon autocrine. Ainsi libéré, le $TNF\alpha$ constitue un premier niveau de défense naturel de l'organisme, tout en influençant les réponses immunitaire et inflammatoire. Il favorise, entre autres, le recrutement des leucocytes vers le site infectieux et leur activité phagocytaire, la croissance et la différenciation des lymphocytes T et B, de même que la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Il est aussi à l'origine des effets systémiques

de la phase aiguë comme la fièvre qui inhibe la prolifération des micro-organismes et intensifie la réponse immunitaire, la fatigue générale, la perte d'appétit et la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë (Camussi *et al.*, 1991). La plupart des cellules possèdent des récepteurs au TNF_{α} , expliquant la multitude des effets biologiques, directs ou indirects du TNF_{α} qui sont précisés sur le tableau 24.

Tableau 24: Principales actions biologiques du TNF_{α} (D'après Camussi *et al.*,1991).

Actions sur les cellules de l'immunité	Actions sur autres types cellulaires	Action <i>in vivo</i>
Monocytes-Macrophages	Cellules endothéliales vasculaires	Système nerveux central
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Active et auto-induit la production de TNF ✓ Induit la synthèse de cytokines et de prostaglandines ✓ Induit le chimiotactisme et la transmigration ✓ Stimule le métabolisme ✓ Inhibe la différentiation ✓ Supprime la prolifération 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Module l'angiogenèse ✓ Augmente la perméabilité ✓ Supprime la prolifération ✓ Induit la synthèse de diverses cytokines 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fièvre ✓ Anorexie ✓ Anomalie de la sécrétion des hormones hypophysaires
Polynucléaires neutrophiles	Fibroblastes	Cardiovasculaire
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmente la capacité de phagocytose ✓ Augmente l'adhérence a la matrice extracellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Induit leur prolifération ✓ Induit la synthèse d'IL1 et d'IL6 ✓ Induit la synthèse de métalloprotéases ✓ Inhibe la synthèse de collagène 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ État de choc ✓ Fuite capillaire
Lymphocytes	Adipocytes	Gastro-intestinal
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Induit la formation de superoxyde par les B ✓ Induit l'apoptose des T matures ✓ Active la migration des T cytotoxiques 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmente la libération d'acides gras libres ✓ Supprime la lipoprotéine lipase 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ischemie, colite ✓ Nécrose hépatique ✓ Inhibition de la synthèse de l'albumine
	Cellules endocrines	Métabolisme
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stimule l'ACTH et la prolactine ✓ Inhibe TSH, FSH et GH 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Catabolismes lipidique et protéique accrus ✓ Résistance à l'insuline ✓ Libération des hormones de stress
		Autres
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Active la cytotoxicité ✓ Augmente la fonction NK ✓ Facilite la toxicité tumorale de l'IL2 ✓ Effet pro-coagulant ✓ Sécrétion par le foie des protéines de l'inflammation

Ces effets sont bénéfiques ou délétères, selon les conditions de sa production. En effet, il a été prouvé qu'une production massive de TNF_{α} présente une toxicité systémique. Cette cytokine semble être la principale responsable du choc septique et jouerait un rôle important dans la pathogenèse des désordres dysimmunitaires. Une exposition prolongée au TNF_{α} est délétère, car elle mène vers un état cachectique (Tracey *et al.*, 1988). Darling *et al.* (1990) ont expérimentalement provoqué la survenue d'une cachexie sur une population de rats, par injection IV continue de TNF_{α} à la dose de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ pendant 8 jours. Ainsi, ils ont démontré que la synthèse continue de TNF_{α} est un facteur causal d'anorexie, de modification

de la composition corporelle et de la perte de poids lors de maladies chroniques donc d'augmentation du taux de mortalité. Il a d'ailleurs été établi, chez l'Homme, que plus le taux circulant de TNF_{α} est élevé, plus le statut nutritionnel du patient est dégradé, qu'il s'agisse d'un patient cancéreux (Wang *et al.*, 2003) ou atteint d'insuffisance cardiaque sévère (Levine *et al.*, 1990).

3.1.1.1.2 Les Interleukines IL_1 et IL_6

Le terme d'« interleukine » a été introduit il y a une trentaine d'années pour désigner un ensemble de cytokines produites par les leucocytes, agissant spécifiquement à la manière de protéines messagères et régulatrices du système immunitaire. Cette définition apparaît aujourd'hui désuète, car ces protéines sont en fait synthétisées par un grand nombre de cellules et leurs récepteurs sont largement distribués. Les interleukines constituent un large groupe de polypeptides possédant une activité immunomodulatrice complexe : selon leur nature, elles peuvent avoir une activité pro ou anti-inflammatoire. Les sources et cibles majeures de l' IL_1 et de l' IL_6 sont répertoriées sur le tableau 25.

Tableau 25: Principales actions biologiques des interleukines IL_1 et IL_6 (D'après Dinarello, 2015 ; Tanaka et Kishimoto, 2014).

Cytokine	Source cellulaire	Effets Biologiques
IL_1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Monocytes ✓ Macrophage ✓ Fibroblastes ✓ Cellules épithéliales ✓ Cellules endothéliales ✓ Astrocytes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lymphocytes T et B : prolifération, différenciation ✓ Neutrophiles : migration et chimiotactisme ✓ Macrophages/fibroblastes/ostéoblaste/cellules épithéliales : prolifération ✓ Hypothalamus : Fièvre ✓ Hépatocytes : synthèse de protéines de la phase aiguë ✓ Os et cartilage : destruction ✓ Autres : baisse de la vigilance, anorexie, perte de poids, hypotension, état de choc,
IL_6	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lymphocytes T ✓ Macrophages ✓ Fibroblastes ✓ Cellules endothéliales ✓ Cellules mésangiales ✓ Neurones, astrocytes et cellules gliales 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lymphocytes T et B : croissance et différenciation ✓ Hépatocytes : synthèse des protéines de la phase aiguë ✓ Hypothalamus : Fièvre ✓ Autres : anorexie

L' IL_1 est une cytokine pro-inflammatoire précédemment qualifiée de « leucocyte activating factor » ou « endogenous pyrogen ». Elle est sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T et B, les cellules endothéliales et bien d'autres, principalement en réponse à la présence de LPS bactérien et d'autres cytokines. Elle génère une grande variété de phénomènes physiologiques et anormaux, similaires à ceux du TNF_{α} . Notons que le TNF_{α} et l' IL_1 agissent en synergie, potentialisant leurs effets (Dinarello, 2015).

L' IL_6 est une cytokine pro-inflammatoire qualifiée de « B-cell-stimulating-factor 2 » mais aussi « hepatocyte stimulating factor ». En réponse à différents *stimuli* tels qu'une infection, un

dommage tissulaire ou la présence d'autres cytokines (TNF_α , IL_1), l' IL_6 est rapidement synthétisée et induit une réponse immunitaire immédiate. Elle stimule la différenciation terminale des lymphocytes B et T, elle stimule la synthèse des protéines de la phase aiguë, par les hépatocytes. Elle stimule aussi la fragmentation des mégacaryocytes en plaquettes et l'hématopoïèse. La production d' IL_6 cesse rapidement lors du retour à un état sain. Une synthèse continue d' IL_6 a été observée lors de nombreuses maladies, auto-immunes, inflammatoires chroniques et cancéreuses (Tanaka et Kishimoto, 2014). L' IL_6 semble être un facteur anorexigène et cachectisant de haute importance : une concentration circulante élevée d' IL_6 est corrélée à une durée de vie réduite chez les patients cachectiques et l'utilisation d'anticorps anti- IL_6 a réduit significativement la dégradation de l'état corporel dans une population de souris cachectiques (Strassman *et al.*, 1992 ; Suh *et al.*, 2013).

3.1.1.1.3 Interféron- γ

L'interféron γ (IFN_γ) est une cytokine pro inflammatoire, produite par les lymphocytes T activés et les NK, qui a pour cible principale les macrophages, en régulant leur différenciation. L' IFN_γ augmente la production de TNF_α , dont il potentialise l'action (Schroder *et al.*, 2004). L' IFN_γ induit une baisse significative de la prise alimentaire et une perte de poids, menant à un état cachectique, et ces effets sont atténués par l'administration d'anticorps anti IFN_γ (Matthys *et al.*, 1991). Ceci suggère son implication majeure dans l'établissement du syndrome d'anorexie-cachexie.

3.1.1.2 Cytokines et masse grasse

Les maladies inflammatoires chroniques s'accompagnent d'une cachexie liée à la diminution éventuelle des réserves adipeuses. Cet état catabolique conduit à une augmentation du taux de triglycérides circulants, attribué, d'une part, à l'inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et d'autre part, à l'augmentation de l'activité de la lipase hormono-sensible. Pour rappel, la LPL plasmatique catalyse l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et en AGL, alors captés, estérifiés et stockés dans les adipocytes. L'effet suppresseur de l'activité de la LPL a été démontré, *in vitro* et *in vivo*, chez l'Homme et l'animal, tout particulièrement pour le TNF_α et l' IL_6 mais aussi pour l' INF_γ et, pour une moindre mesure, l' IL_1 . L'ensemble de ces cytokines favorisent la lipolyse. Ces cytokines présentent, en outre, un rétrocontrôle inhibiteur sur l'adipogenèse par une action cytotoxique sur les pré-adipocytes et les adipocytes, réduisant la taille du tissu adipeux (Coppack, 2001 ; Warne, 2003). Enfin, le TNF_α , l' IL_1 et,

dans une moindre mesure l'IL₆, induisent une augmentation dose-dépendante de la concentration plasmatique de leptine et de son ARNm au niveau des adipocytes. Dès lors, il a été suggéré que la leptine interviendrait dans le message anorexigène généré par les états inflammatoires, d'autant qu'il a été démontré que la leptine possède des analogies structurales avec l'IL₆ et qu'elle est capable d'influencer les réponses immunitaires et inflammatoires (Sarraf *et al.*, 1997).

3.1.1.3 Cytokines et masse maigre

L'état inflammatoire, rencontré lors de pathologies chroniques, contribue à redéfinir les priorités du métabolisme des protéines et, ainsi, à favoriser la fonte du tissu musculaire. À l'élévation des synthèses protéiques hépatiques de par la forte production de protéines inflammatoires est associé un catabolisme exacerbé du muscle squelettique (Younes et Noguchi, 2000). Ce phénomène catabolique a été largement étudié et l'analyse des voies de dégradation montre qu'il existe une action synergique des différentes cytokines. Les sécrétions chroniques de cytokines pro-inflammatoires influencent la viabilité des cellules musculaires, leur croissance, leur différenciation et leur mort (Londhe et Guttridge, 2015), et l'emploi d'anticorps anti TNF α ou anti IFN γ prévient ces phénomènes (Mathys *et al.*, 1991). Cette diminution de la synthèse de protéines amène à l'altération de nombreuses fonctions vitales, dont les fonctions respiratoire et cardiaque.

3.1.1.4 Action des cytokines sur les centres de contrôle de l'appétit

Les cytokines pro-inflammatoires influencent négativement le comportement alimentaire. D'une part, leurs administrations, ICV ou périphérique, sur un animal sain, entraînent une hypophagie ou une anorexie, des modifications métaboliques et une perte de poids, comme ce qui est constaté lors de pathologies inflammatoires (Darling *et al.*, 1990 ; Plata-salamán *et al.*, 1988). D'autre part, quel que soit le mode d'administration, les cytokines pro-inflammatoires sont à l'origine d'une rapide augmentation de l'activité neuronale dans de multiples aires cérébrales, notamment l'hypothalamus (Amaral *et al.*, 2006). Enfin, l'inhibition de leurs sécrétions ou le blocage de leurs récepteurs, nombreux dans le SNC, abroge l'anorexie et réduit l'état fébrile (Suzuki *et al.*, 2013).

En l'absence d'infection ou de dommage tissulaire, l'expression cérébrale des cytokines pro-inflammatoires est très basse. Leur expression centrale est la conséquence d'une inflammation périphérique (Grossberg *et al.*, 2010). De nombreux expérimentateurs ont mis en évidence un décalage dans les cinétiques des sécrétions d'IL₁, d'IL₆, de TNF α et d'INF γ périphériques puis

centrales, allant de 45 minutes à 6 heures suivant l'administration IP ou IV de LPS (Gabellec *et al.*, 1995 ; Layé *et al.*, 1994 ; Pitossi *et al.*, 1997). Ils démontrent ainsi une production de cytokines *de novo* par le SNC, en réponse à la présence de cytokines périphériques. La transduction de l'information inflammatoire à l'étage supérieur emprunte de multiples voies. D'une part, les afférences sensibles viscérales, et tout particulièrement le nerf vague, semblent capitales. Effectivement, l'injection de LPS ou d'IL₁ après vagotomie sub-diaphragmatique réduit la synthèse d'ARNm de l'IL₁ hypothalamique et atténue l'anorexie. Ceci n'est valable qu'après injection IP et non IV, les cytokines circulantes empruntant une autre voie de transduction. Les cytokines pro-inflammatoires accèdent, tout comme la leptine, au NA. En parallèle, un transport actif d'IL₁, d'IL₆ et de TNF α circulants vers le SNC a été mis en évidence. Enfin, les cytokines circulantes induisent la synthèse de prostaglandines le long de la BHM, médiateurs inflammatoires solubles, qui diffusent au travers de celle-ci et transmettent ainsi l'information à l'étage neuronal. L'information inflammatoire périphérique est ainsi perçue par les noyaux hypothalamiques : ceux-ci initient une production locale de cytokines pro-inflammatoires qui ont une action paracrine sur les circuits neuronaux (Braun et Marcks, 2010). Les neurones à POMC et NPY/AgRP expriment à leurs surfaces des récepteurs, entre autres, à l'IL₁ et au TNF α : ces deux cytokines pro-inflammatoires stimulent la sécrétion d' α -MSH, inhibent le relargage d'AgRP, et entraînent une résistance au NPY et ce, de façon dose dépendante (Braun et Marcks, 2010). En parallèle, l'IL₁ et le TNF α favorisent la synthèse de 5-HT, laquelle contribue à augmenter l'activité des neurones à POMC (Laviano *et al.*, 2008). Ainsi, comme le montre la figure 7, ces cytokines favorisent l'activité du MC4-R. Un déséquilibre se crée, amenant à favoriser la voie anorexigène et les dépenses énergétiques.

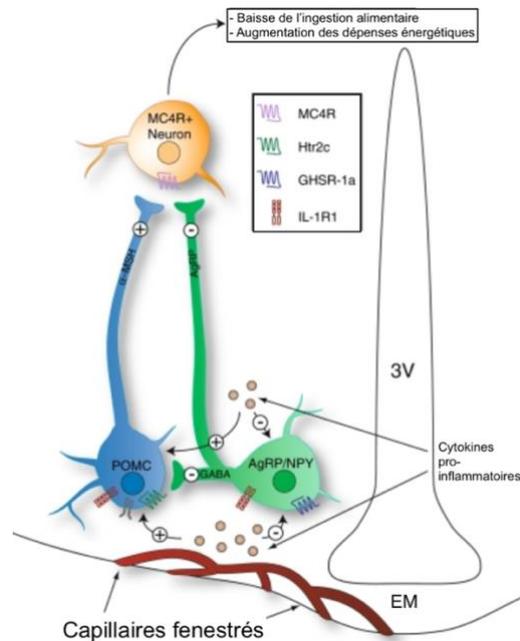


Figure 7: Action des cytokines pro-inflammatoires sur les neurones à POMC et les neurones AgRP/NPY (D'après Braun et Marcks, 2010).

Les circuits neuronaux du contrôle de l'ingestion alimentaires sont la cible des cytokines pro-inflammatoires, circulantes ou produites de novo. Elles agissent sur les neurones du NA, par une inhibition des neurones à AgRP/NPY et une activation de la voie anorexigène. Les cytokines pro-inflammatoires pourraient induire une réponse inappropriée au message orexigène de la ghréline (cette hypothèse est controversée).

IL_1R_1 : récepteur IL_1 , Htr_{2c} : récepteur à la sérotonine, $GHSR_{1a}$: récepteur de la ghréline.

3.1.1.5 Dérégulation des voies neuroendocriniennes

Il existe une dérégulation des voies neuroendocriniennes lors de maladies chroniques, en lien avec l'état inflammatoire. Ainsi, les concentrations en glucagon, cortisol, catécholamines augmentent en rapport avec l'état catabolique et l'hypermétabolisme. Les facteurs anaboliques tels que la GH, l'IGF-1 sont réduits ou moins efficaces quant à un état cachectique est typiquement associé à une insulino-résistance (Donohoe *et al.*, 2011 ; Yoshida et Delafontaine, 2015). Le système à corticolibérine (CRH), acteur du bilan énergétique, est tout particulièrement sensible aux cytokines. Son activité inhibitrice des neurones à NPY est favorisée par la présence d' IL_1 , de $TNF\alpha$ et de leptine. Le maintien de l'activité du système à CRH est corrélé à une perte de masse corporelle (Perboni et Inui, 2006 ; Richard, 1998).

La physiopathologie de l'anorexie et de la cachexie est multifactorielle et reflète la complexité des mécanismes contrôlant l'homéostasie. Lors d'inflammation chronique, les signaux de contrôle de l'appétit sont largement déséquilibrés, menant à des perturbations métaboliques périphériques. Le système NPY/POMC ne répond plus correctement, menant l'organisme vers un état catabolique avec une diminution des entrées et une augmentation des dépenses énergétiques en parallèle d'une augmentation de la protéolyse et de la lipolyse. Les

clés de cette « résistance hypothalamique » sont les cytokines pro-inflammatoires qui interagissent entre elles et avec le SNC.

3.1.2 La maladie cancéreuse

L'oncologie moderne permet de contrôler l'évolution de la maladie cancéreuse avec des traitements appliqués sur le long terme. En l'absence d'un suivi régulier et d'une médication adaptée, les patients voient leur qualité de vie se dégrader et atteignent lentement un état cachectique. L'anorexie et la cachexie peuvent être **primaires**, conséquences directes du cancer, d'une part, par sa présence physique qui altère directement les structures ou les fonctions de l'organisme et, d'autre part, par un syndrome paranéoplasique ; **secondaires**, résultant des traitements oncologiques, médicaux et/ou chirurgicaux qui induisent un stress métabolique supplémentaire.

En association avec les traitements anticancéreux, une prise en charge alimentaire doit intervenir le plus tôt possible. Celle-ci vise à préserver la masse protéique et les réserves de graisses, pour différer l'étape finale et dramatique de la cachexie. De fait, la maladie cancéreuse doit aussi être considérée comme une situation nutritionnelle particulière.

3.1.2.1 Pathogénie du syndrome anorexie-cachexie de la maladie cancéreuse

L'interaction entre la tumeur et l'hôte s'établit tôt au cours de la croissance tumorale. Deux grandes voies mènent un individu atteint de maladie cancéreuse vers un état de cachexie : les troubles métaboliques et l'insuffisance d'apports par rapport aux besoins énergétiques. Au-delà des considérations générales, communes aux maladies cachectisantes développées précédemment, les spécificités de la maladie cancéreuse seront abordées en suivant.

3.1.2.1.1 Facteurs spécifiques aux états cancéreux

3.1.2.1.1.1 Le « Proteolysis Inducing Factor »

L'analyse du plasma et de l'urine des patients cancéreux cachectiques, s'agissant de l'Homme ou l'animal de laboratoire, a permis d'isoler une glycoprotéine, facteur catabolique majeur, le « Proteolysis Inducing Factor » (PIF), agissant en synergie avec les cytokines pro-inflammatoires (Cariuk *et al.*, 1997 ; Todorov *et al.*, 1996). Smith et Tisdale (1993) ont démontré, *in vivo* et *in vitro*, que ce facteur induisait une profonde protéolyse, combinée à une diminution des synthèses protéiques au niveau du muscle squelettique. Isolé puis injecté à des souris saines, le PIF a induit une perte de poids sévère, estimée à 10% sur 24 h, en corrélation

avec une atteinte de la masse maigre sans affecter, *à priori*, l'ingestion alimentaire (Lorite *et al.*, 1997). Des études complémentaires attestent de son importance : l'administration d'anticorps monoclonaux anti PIF, sur une population murine porteuse de tumeur MAC16, hautement cachectisantes ou sur une population murine saine recevant le PIF, freine de façon significative la perte de poids et les conséquences sur la masse maigre des individus testés (Cariuk *et al.*, 1997). Ainsi, le PIF participe à l'instauration et l'amplification de l'état cachectique des patients cancéreux, sans modifier directement *a priori* l'appétit. Au-delà de son effet sur la masse maigre, le PIF contribue à l'inflammation systémique de l'hôte. Effectivement, il stimule *in vitro* la production hépatique de Protéine C Reactive (CRP), protéine de la phase aiguë, et des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL₆ et de TNF_α, par les cellules de Kupffer et les monocytes (Watchorn *et al.*, 2005). Il a aussi été suggéré que le PIF participe à la pathogenèse de la maladie cancéreuse, tout particulièrement en favorisant l'expansion métastatique (Tisdale, 2009).

3.1.2.1.1.2 Le « Lipid Mobilizing Factor »

Kitada *et al.* (1980) ont démontré qu'il existait un facteur tumoral sérique agissant spécifiquement sur le tissu adipeux, le Lipid Mobilizing Factor (LMF). Cette protéine a été identifiée dans le secteur circulatoire, les urines, les épanchements, dans de nombreuses espèces, dont les animaux de laboratoire et l'Homme, lors de différentes maladies cancéreuses. Sa concentration est proportionnelle à l'ampleur de la perte de poids (Tisdale, 2009). Cet effet lipolytique a été expérimentalement reproduit par l'administration de LMF sur une population de souris saine (Hirai *et al.*, 1998). L'action du LMF est dose-dépendant, surpassant l'activité des cytokines sur la masse grasse (Todorov *et al.*, 1998).

Pour la plupart des auteurs, ce facteur est sans influence sur la prise alimentaire et le LMF provoque une atrophie de la masse grasse par une action directe sur les adipocytes, empruntant une voie similaire aux hormones lipolytiques (Khan et Tisdale, 1999). Fait curieux, ce facteur tumoral induit l'augmentation des synthèses protéiques et la diminution du catabolisme des muscles squelettiques, s'opposant ainsi à l'effet du PIF. Ceci laisse toutefois à penser que le LMF agit comme facteur de croissance de la tumeur elle-même, en favorisant ses synthèses protéiques propres (Islam-Ali et Tisdale, 2001). Au-delà de ces considérations métaboliques, le LMF circulant amoindrit l'effet antiprolifératif des agents anti-tumoraux, il est ainsi en capacité de limiter la réponse du sujet cachectique aux traitements anti-cancéreux voire d'induire une chimiorésistance (Sanders et Tisdale, 2004).

3.1.2.1.1.3 Les cytokines tumorales

L'étude du modèle murin de la cachexie cancéreuse a permis d'établir une corrélation positive entre la présence de cytokines pro-inflammatoires au sein de l'environnement tumoral et l'intensité de l'inflammation systémique. Plus particulièrement, l'analyse des tissus tumoraux indique la présence *in situ* de cytokines pro-inflammatoires, notamment TNF_{α} , IL_1 et IL_6 , grâce à la synthèse directe de ces facteurs par les cellules tumorales (Fukuyama *et al.*, 2007). Il n'est toutefois pas encore clairement établi qui, des cellules tumorales ou des cellules de l'hôte (immunitaires, fibroblastes...), initie la production de ces cytokines. Néanmoins, leur présence au sein du microenvironnement tumoral facilite la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, l'apparition de métastases (Landskron *et al.*, 2014 ; Nilsson *et al.*, 2005). Ainsi, on peut les considérer comme facteur de croissance tumorale.

3.1.2.1.2 Conséquences de la maladie cancéreuse pour l'hôte

3.1.2.1.2.1 État inflammatoire chronique

Un lien inextricable existe entre la maladie cancéreuse et un état inflammatoire chronique. Cet état inflammatoire résulte d'une interaction entre le tissu tumoral et les cellules de l'hôte. Il se caractérise par la synthèse exacerbée des cytokines pro-inflammatoires aussi bien par l'hôte que par la tumeur, au cours de la progression de la maladie cancéreuse (Mantovani *et al.*, 2008). Les proportions des différentes cytokines varient selon le type tumoral et la capacité de l'hôte à gérer cette inflammation. Ces médiateurs agissent en synergie, en activant d'autres cytokines et/ou molécules inflammatoires, créant un environnement local favorable à la croissance tumorale et à son extension éventuelle. Les concentrations plasmatiques des protéines de la phase aiguë de l'inflammation augmentent avec la sécrétion de ces cytokines. Une relation a d'ailleurs été établie entre la concentration en CRP et l'intensité du syndrome anorexie/cachexie, chez le patient cancéreux cachectique, chez l'Homme et chez le chien (Argilés *et al.*, 2007 ; Cray *et al.*, 2009).

3.1.2.1.2.2 Perturbations métaboliques

En réponse à l'action conjointe des facteurs tumoraux pro-inflammatoires et pro-cachectiques, de la réponse inflammatoire généralisée de l'hôte, des troubles métaboliques apparaissent. Ceux-ci s'établissent rapidement, bien avant que les signes cliniques de la cachexie soient visibles et ils persisteront jusqu'à la rémission de la maladie ou la mort de

l'individu. La figure 8 résume les troubles métaboliques rencontrés lors de maladie cancéreuse.

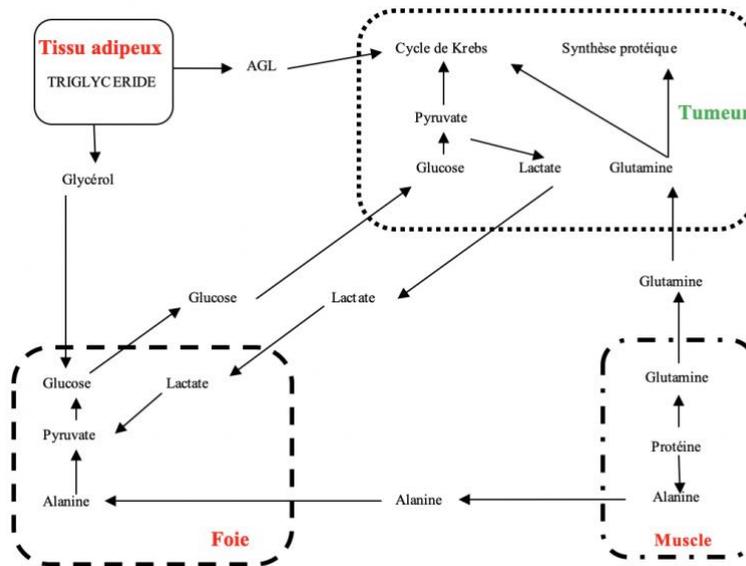


Figure 8: Interactions métaboliques Hôte-Tumeur (D'après Argilès et al., 2007).

Les cellules cancéreuses puisent leur énergie à partir du glucose, essentiellement à travers la glycolyse anaérobie, à l'origine de la production de lactate qui sera ensuite recyclé en glucose dans le foie. Outre le lactate, les acides aminés libérés sous l'effet des facteurs protéolytiques sur les protéines constitutives, principalement l'alanine, et le glycérol, produit de la lipolyse, servent de substrats à la néoglucogenèse hépatique. Les acides aminés libérés sont utilisés aussi par le foie pour la synthèse de protéines inflammatoires et pour les synthèses protéiques propres à la tumeur.

3.1.2.1.2.2.1 Modification du métabolisme glucidique

La principale problématique du métabolisme glucidique en présence d'une maladie cancéreuse est liée à la captation et à l'utilisation massive de glucose par les cellules tumorales, leurs besoins étant évalués à 4 à 5 fois ceux des cellules saines. Les cellules de l'organisme s'en trouvent spoliées. Elles réduisent alors leur utilisation de glucose à la faveur des cellules tumorales (Hulligan et Tisdale, 1991). Toutefois, ceci est grandement fonction de la maladie cancéreuse (Douglas et Shaw, 1990).

Par un phénomène nommé effet Warburg, les cellules cancéreuses empruntent une voie préférentielle de glycolyse anaérobie et convertissent le glucose en lactate (Warburg *et al.*, 1927). Tayek (1992) a évalué à 40% l'augmentation de la production de lactate chez le patient cancéreux, par rapport aux individus sains. Le lactate est ensuite transféré vers le foie où il sera converti en glucose par la voie de la néoglucogenèse (Tijerina, 2004). Ce cycle, dit de Cori, est intensément sollicité et est à l'origine d'une dépense supplémentaire en énergie estimée à 300 kcal/jour chez l'Homme (Esper et Harb, 2005). Ce cycle, coûteux en énergie, participe à l'augmentation de la dépense énergétique de repos des sujets atteints de maladie cancéreuse, donc précipite l'instauration d'un état de cachexie. Les réserves glycogéniques hépatiques sont

sollicitées, permettant d'amplifier la production de glucose (Rivera *et al.*, 1988). A ces perturbations du métabolisme glucidique, se surajoutent une insulino-résistance et une intolérance au glucose des cellules de l'hôte : alors que sur un patient sain, l'élévation de l'insulinémie stoppe la néoglucogénèse et favorise l'utilisation ou le stockage du glucose, le patient cancéreux manifeste une diminution de la captation et de l'utilisation périphérique du glucose et un stockage limité (Heber *et al.*, 1986).

3.1.2.1.2.2.2 Modification du métabolisme protéique

Au cours de la cachexie cancéreuse, le turn-over global des protéines est augmenté à la suite d'une augmentation des synthèses mais surtout du catabolisme. Le TNF α , l'Il $_1$ et l'INF γ , ainsi que le PIF en sont les principaux effecteurs. Ce catabolisme protéique est nécessaire à plusieurs niveaux : il s'agit de fournir au foie les substrats nécessaires à la synthèse des protéines de la phase aiguë, notamment le fibrinogène et la CRP chez l'Homme et dans l'espèce canine, au détriment des synthèses usuelles comme l'albumine ou la transferrine. Le catabolisme des protéines endogènes fournit des AA pour la néoglucogénèse, chez l'hôte. Cette voie métabolique est largement sollicitée pour maintenir la glycémie, tout particulièrement à partir de l'alanine. Cette consommation d'AA pour la néoglucogénèse réduit les capacités anaboliques de l'hôte, d'autant que les sources d'énergie sont diminuées et les signaux physiologiques de la synthèse protéique sont altérés. Les AA servent aussi aux synthèses protéiques propres à la tumeur, tout particulièrement la glutamine. Toutes ces anomalies modifient le profil en AA circulants. Par conséquent, toutes les synthèses protéiques des cellules de l'hôte, dont celles des neuromédiateurs, sont perturbées (Argilés *et al.*, 2007 ; Waterhouse, 1979).

3.1.2.1.2.2.3 Modifications du métabolisme lipidique

La masse grasse représente 90% des réserves énergétiques d'un organisme sain. Le niveau de réserve de ce compartiment est affecté très tôt au cours de la maladie cancéreuse, sans toutefois qu'il puisse être constaté de signe extérieur visible (Fouladiun *et al.*, 2005). De profondes altérations du métabolisme lipidique se manifestent, autant chez l'Homme que chez l'animal, en rapport avec l'évolution d'un phénomène tumoral. La perte de masse grasse indique, chez le patient cachectique, une exacerbation de la lipolyse, sous l'action du LMF et une diminution de la lipogénèse, *via* l'action des cytokines pro-inflammatoires sur la LPL. Il en découle une augmentation des concentrations plasmatiques en glycérol, substrat de la néoglucogénèse, en AGL et en triglycérides. Au niveau du foie, les synthèses hépatiques de

VLDL sont exacerbées tandis que les synthèses des HDL sont diminuée, sous l'effet des mêmes cytokines et notamment le TNF α (Argiles *et al.*, 2007).

*L'interaction hôte-tumeur est à l'origine de profonds troubles immunologiques et métaboliques à l'origine de l'augmentation des besoins énergétiques du malade, en proportion variable selon le type de tumeur, de 60 à 150% (Vaughan *et al.*, 2013).*

Les cellules tumorales utilisent le glucose, les AGL et les AA circulants comme substrats énergétiques et pour leurs synthèses propres, contraignant l'hôte à un catabolisme protéique et lipidique et à emprunter des cycles futiles, coûteux en énergie.

Lorsque l'organisme ne peut plus palier à la demande énergétique croissante de la tumeur, le poids corporel diminue alors progressivement. En cause, l'augmentation de l'activité des facteurs circulants cataboliques, libérés soit par les cellules cancéreuses (cytokines, PIF, LMF) ou par les cellules de l'hôte (cytokines, cortisol...) en réponse à la présence et à la croissance tumorale, en parallèle d'une baisse d'activité (ou de sensibilité) des agents anaboliques (insuline, hormones thyroïdiennes...).

3.1.2.1.2.3 Perturbations des systèmes de contrôle de l'ingestion alimentaire

La réduction de la prise alimentaire est une manifestation couramment rencontrée lors de maladie cancéreuse. Chez l'Homme, 15 à 40% des patients signalent une diminution de leur consommation alimentaire, dès la première consultation. Cette proportion augmente avec la progression de la maladie (Esper et Harb, 2005). L'influence de la maladie cancéreuse sur l'ingestion alimentaire s'exerce à plusieurs niveaux. D'une part, les cytokines pro-inflammatoires produites en continu interfèrent avec les voies de perception des qualités olfactives et gustatives des aliments : elles sont à l'origine de changements dans les préférences alimentaires jusqu'au développement d'aversion alimentaires conditionnées (AAC) (Perboni et Inui, 2006). D'autre part, les cytokines pro-inflammatoires modifient l'activité du tractus digestif, favorisant la mise en place précoce de la sensation de satiété car elles stimulent les afférences vagales, la sécrétion de CCK et d'insuline et induisent une résistance partielle à l'effet orexigène de la ghréline (Aoyagi *et al.*, 2015). Enfin, comme dans toutes maladies inflammatoires chroniques, ces cytokines dérèglent les voies hypothalamiques, favorisant la voie anorexigène et les dépenses énergétiques. Bing *et al.* (2001) ont estimé que les facteurs tumoraux pourraient aussi participer à ce déséquilibre par une action dépressive sur les neurones à NPY.

Ce déséquilibre est renforcé indirectement. Effectivement, comme la maladie cancéreuse modifie le profil en AA circulants disponibles, la concentration en tryptophane augmente dans

la circulation et dans le SNC (Suzuki *et al.*, 2013). Ceci a pour conséquence l'augmentation de la synthèse centrale de 5-HT, amplifiée aussi sous l'effet de l'IL₁ hypothalamique. Il n'est pas prouvé que la 5-HT est impliquée dans l'instauration de l'anorexie mais il est évident que celle-ci participe à son maintien (Sato *et al.*, 2003). De plus, la concentration sérique de leptine, reflet de l'état réel des réserves graisseuses, est diminuée chez le patient cancéreux cachectique même si la production des récepteurs hypothalamiques Ob-R reste correctement régulée. Cela suppose une résistance au rétrocontrôle exercé par la leptine sur les centres hypothalamiques (Alemán *et al.*, 2002 ; Bing *et al.*, 2001). La figure 9 regroupe l'ensemble des dérégulations rencontrées lors de maladie cancéreuse, menant l'organisme vers un état cachectique.

La cachexie cancéreuse est multifactorielle et se caractérise par un état inflammatoire chronique, des perturbations métaboliques et une hypophagie (ou une anorexie). L'échec des thérapeutiques nutritionnelles agressives dans la gestion de la perte de poids, rencontré au cours de la maladie cancéreuse, fait émerger l'idée d'un syndrome anorexie-cachexie propre à ce type de trouble. En participant à l'établissement d'aberrations métaboliques au cours de la cachexie, l'état d'inflammation chronique, via les cytokines, participe à l'altération de l'équilibre énergétique de l'hôte. En augmentant le turn-over glucidique, protéique et lipidique, en stimulant des voies cataboliques et des cycles futiles tel que le cycle de Cori, cet état contribue à redéfinir les priorités énergétiques de l'organisme tout en favorisant puis en maintenant un environnement optimal pour la croissance tumorale. La présence continue des cellules cancéreuses empêche le système immunitaire de se réguler. Cet emballement du système immunitaire de l'hôte, entretenu par la présence de la tumeur, conduit lentement le patient vers un état cachectique, aggravé secondairement par l'anorexie insidieusement induite. À ceci, se surajoutent les nausées, les vomissements, les obstacles mécaniques, les malabsorptions ainsi que des altérations du goût et de l'odorat, manifestations qui accompagnent souvent la maladie cancéreuse et amplifiées par les traitements de chimiothérapie.

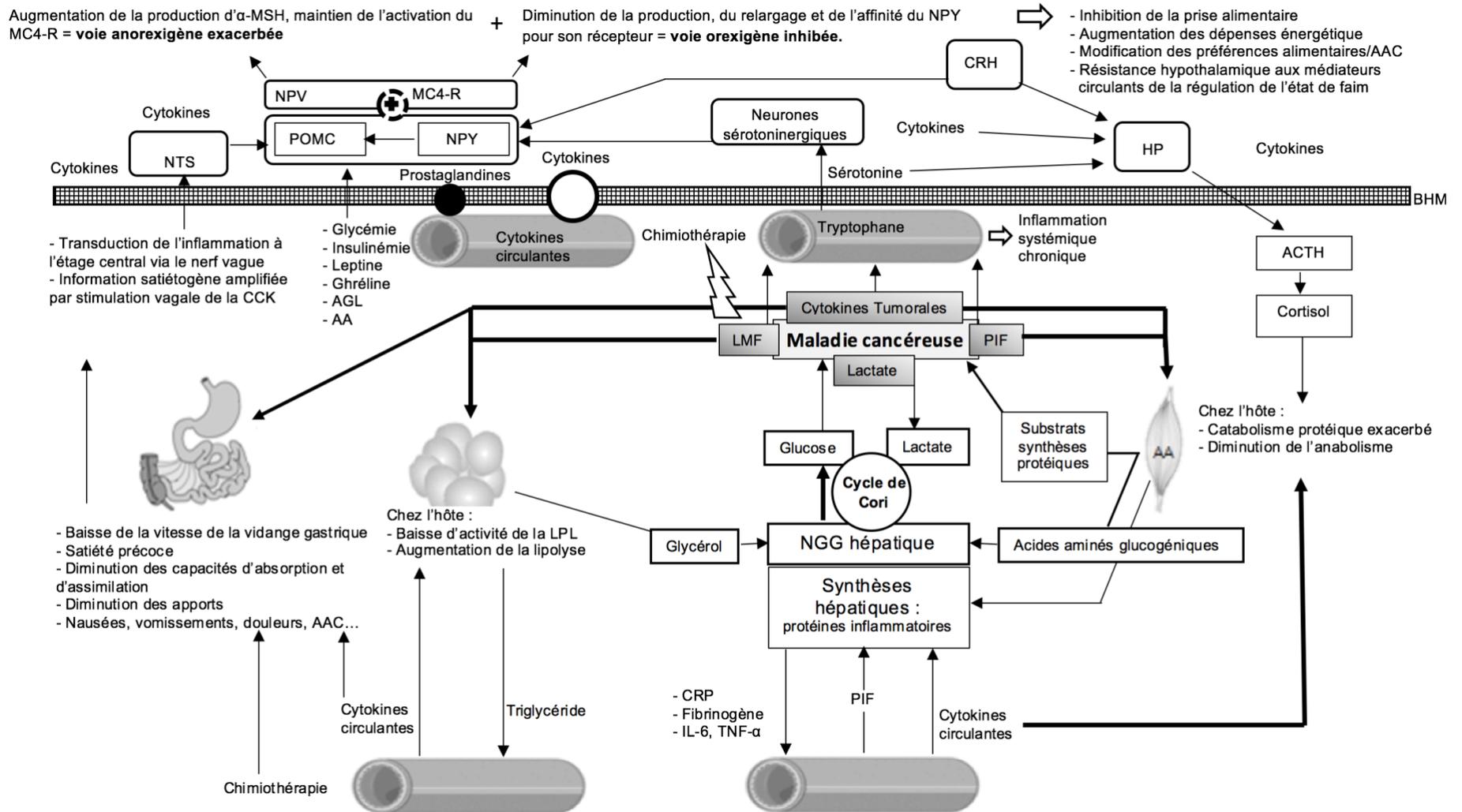


Figure 9: Mécanismes périphériques et centraux menant à la dérégulation de l'ingestion lors de maladie cancéreuse.

3.1.2.2 Quelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cancéreuses ?

Malgré des avancées considérables dans le traitement de la maladie cancéreuse, peu de choses sont faites en pratique pour gérer le syndrome anorexie-cachexie, au-delà de la mise en place d'un régime hypercalorique (entéral ou parentéral) qui, seul, n'apporte que peu ou pas de bénéfice sur le poids, la qualité de vie et le temps de survie (Gangadharan *et al.*, 2017). Les connaissances dans la compréhension des bases immunopathologiques du syndrome anorexie-cachexie du patient cancéreux se sont étoffées ces dernières années, notamment avec la découverte des voies et des facteurs clés. L'ensemble des investigations menées, chez l'Homme ou l'animal de laboratoire, indiquent qu'une approche multimodale garantit une plus grande réussite : il s'agit, outre le fait d'adapter le régime alimentaire, d'utiliser *en sus* différentes combinaisons de molécules qui ont pour objectif de contrer les anomalies métaboliques et l'hypophagie induites par la présence de la tumeur.

Le meilleur moyen de traiter le syndrome anorexie-cachexie lors de maladie cancéreuse est de traiter le cancer mais aussi les autres symptômes qui découlent de l'état cancéreux ou des thérapeutiques mises en œuvre. Ainsi, certains anti-émétiques et analgésiques sont importants à administrer au patient cancéreux pour moduler l'activité du nerf vague et des nerfs spinaux. Il a été démontré que la diminution de l'activité des afférences sensitives périphériques conduisait au désir spontané de nourriture (Gautron et Layé, 2010). L'utilisation d'agents prokinétiques tels que le métoclopramide ou la mirtazapine peut être utile, car beaucoup de ces patients souffrent d'une dysfonction de la motricité intestinale à l'origine d'une satiété précoce. Enfin, la gestion de la maladie cancéreuse passe par l'évitement des conditionnements aversifs provoqués par la chimiothérapie (voir paragraphe 3). En parallèle, la prise en charge des symptômes de la cachexie permet d'améliorer la tolérance du patient aux traitements chimiothérapeutiques, de diminuer les effets indésirables, d'augmenter l'efficacité de la thérapie et donc d'améliorer la qualité de vie du patient.

Chez l'Homme, le MA (400 mg/jour à 800 mg/jour avec un dose de départ de 160 mg/jour) et le MPG (500 mg/jour à 1000 mg/jour) ont montré lors de nombreux essais cliniques sur des patients cancéreux, leurs propriétés orexigènes associées à l'amélioration du statut nutritionnel du patient et de la qualité de vie (Ruiz Garcia *et al.*, 2013). Mantovani *et al.* (1997 ; 1998) ont confirmé que l'administration de MA et de MPG, dans un contexte de maladie cancéreuse, réduisait notablement la synthèse de cytokines pro-inflammatoires circulantes, tout

particulièrement de TNF α , d'IL $_1$, d'IL $_6$ et de sérotonine. Cet effet est complété par l'activation directe de la voie orexigène hypothalamique, la restauration du déficit en LPL et un effet bénéfique sur l'anabolisme protéique (Busquets *et al.*, 2010 ; Toledo *et al.*, 2012).

Chez l'Homme, les CC présentent un effet bénéfique sur l'amélioration du statut nutritionnel, le bien-être et la qualité de vie des individus, d'autant que ces molécules soulagent les manifestations douloureuses. Ils exacerbent l'activité des neurones à NPY et surtout, inhibent la production de TNF α , d'IL $_1$ et l'activité des prostaglandines. Différents essais thérapeutiques ont conclu que la dexaméthasone aux doses de 3-6 mg/jour, la prednisolone à la dose de 15 mg/jour ou la méthylprednisolone à la dose de 12 mg/jour favorisent l'ingestion alimentaire et le gain de poids. Leurs effets sont toutefois de courte durée, moins de 4 semaines et ces molécules sont à l'origine d'effets secondaires sur le long cours (insulino-résistance, œdème, myopathie stéroïdienne, hypocorticisme), quand ceux-ci sont comparés à un traitement placebo ou au MA. Ainsi, l'utilisation des CC est recommandée sur de courtes périodes ou en phase terminale.

Étant donnée la toxicité des molécules suscitées et devant la nécessité d'une approche thérapeutique basée sur la gestion des cytokines, l'utilisation d'AINS émerge en médecine humaine. Ceux-ci, déjà utilisés dans la gestion des états douloureux et de l'hyperthermie du patient cancéreux, réduisent les concentrations en protéines de la phase aiguë, en IL $_6$, normalisent le turn-over des protéines sur des patients cachectiques et pourraient réduire la dépense énergétique de repos (Wigmore *et al.*, 1995). MacMillan *et al.* (1999) ont montré qu'une co-administration d'ibuprofène, à la dose de 1200 mg/jour en 3 prises, avec de l'acétate de mégésterol, à la dose de 480 mg/jour en 3 prises sur 12 semaines, induisait un gain de poids supérieur à celui induit par une monothérapie à l'acétate de mégésterol. Toutefois, cette association ne permet pas de réduire la dose quotidienne du progestatif de synthèse.

Les inhibiteurs sélectifs COX-2 paraissent plus pertinents car ils montrent, pour rappel, une activité anti-angiogénique, antiproliférative tout en favorisant l'apoptose des cellules tumorales (Masferrer *et al.*, 2000). Lai *et al.* (2008) ont mené une étude évaluant les effets du célécoxib *versus* placebo sur 11 patients cachectiques atteints d'un cancer de la tête et du cou ou d'un cancer gastro-intestinal. Les patients recevant 200 mg/jour de célécoxib ont présenté une augmentation statistiquement significative du poids, de l'indice de masse corporelle et une amélioration de la qualité de vie, sans toutefois modifier le profil en cytokines pro-inflammatoires. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer les conclusions de cette expérimentation.

L'utilisation d'acides gras polyinsaturés oméga-3, EPA et DHA, semble particulièrement prometteuse selon certains auteurs car, au-delà de leur activité anti-inflammatoire, une supplémentation orale limite le catabolisme du muscle squelettique, chez la souris MAC 16 et permet de stabiliser le poids corporel, de patients souffrant de tumeur pancréatique, entre autres (Beck *et al.*, 1991 ; Wigmore *et al.*, 2000). S'agissant des carnivores domestiques, Ogilvie *et al.* (2000) ont montré qu'un régime alimentaire supplémenté en huile de poisson est associé à l'allongement des phases de rémission et/ou du temps de survie sur une population canine souffrant de lymphome de stade III. D'autres bénéfices de la supplémentation orale en oméga-3 ont été rapportés dans l'espèce canine, notamment la diminution des dommages des tissus sains jouxtant les tumeurs nasales et de la douleur locale lors de radiothérapie, la diminution de la vitesse de croissance tumorale, la réduction des anomalies métaboliques et une meilleure qualité de vie, ceci dans diverses maladies cancéreuses comme le lymphome, l'hémangiosarcome, l'ostéosarcome... (Roudebush *et al.*, 2004 ; Thompson *et al.*, 1996). L'EPA et la DHA freinent la production d'agents pro-mitogènes par les cellules tumorales, en perturbant le métabolisme de l'acide arachidonique (Yuri *et al.*, 2003).

Les études évaluant l'intérêt de diverses associations de probiotiques dans un contexte de maladie cancéreuse sont de plus en plus nombreuses. L'administration de certaines souches de lactobacilles (*L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. gasseri*) est associée à la diminution de l'atrophie musculaire, la diminution des facteurs pro-inflammatoires et un allongement de la durée de vie, sur des modèles murins de cachexie cancéreuse (Herremans *et al.*, 2019). Toutefois, des études sont encore nécessaires pour évaluer le *ratio* bénéfices/risques, certaines publications rapportent une grande variété d'effets secondaires, dont un risque augmenté de *sepsis* (Redman *et al.*, 2014).

Les stratégies thérapeutiques isolées n'ont aucune efficacité sur le syndrome anorexie-cachexie induit par la maladie cancéreuse. À ce titre, de nombreuses thérapies combinées sont en cours d'études.

Mantovani *et al.* (2006) ont montré un résultat positif significatif sur l'évolution du poids corporel en rapport avec l'augmentation de la masse maigre, de la qualité de vie et de la fatigue des patients cancéreux cachectiques en associant 500 mg/jour de MPG, 200 mg/jour de célécoxib, un supplément vitaminique (vitamine A, E et C) et antioxydant, des EPA et DHA sur 4 mois. Mantovani *et al.* (2010) ont montré un résultat positif significatif sur l'appétit, l'évolution de la masse maigre et de la fatigue, la force de préhension en associant 500 mg/jour de MPG ou 320 mg/jour de MA, 2,2 g/jour d'acide eicosapentaénoïque (EPA), 4 g/jour de L-

carnitine et la thalidomide à la dose de 200 mg/jour sur 16 semaines. Wen *et al.* (2012) ont comparé l'intérêt d'une dose de 320 mg/jour d'acétate de mégestrol seul ou en combinaison avec 100 mg/jour de thalidomide, sur 8 semaines. Cette dernière combinaison a montré une amélioration du poids, de l'état de fatigue et de la force musculaire, de la qualité de vie des patients accompagnés d'une diminution significative des taux de TNF_{α} et d' IL_6 .

Madeddu *et al.* (2012) ont nuancé l'intérêt de l'utilisation de MA, dans ce contexte clinique. À des patients cancéreux cachectiques recevant 4 g/jour de L-carnitine, 300 mg/jour de célécoxib et un supplément vitaminique et antioxydant sur 4 mois qui ont vu l'amélioration de leurs poids corporel et de leurs performances physiques, l'ajout de 320 mg/jour de MA n'a apporté aucune plus-value. Cela peut toutefois s'expliquer par une grande variabilité de réponses, fonction du type et du stade de la maladie cancéreuse et éventuellement, du stade de la cachexie.

Une précision est nécessaire quant à l'utilisation d'antioxydants, chez le patient cancéreux. Le stress oxydant exerce des effets bénéfiques puisqu'il lutte contre l'invasion métastatique (Gill *et al.*, 2016). La supplémentation, notamment en vitamine C par exemple n'est bénéfique que lorsqu'une carence a été objectivée pour des maladies cancéreuses spécifiques (Van Gorkhom *et al.*, 2019).

L'exercice physique seul n'a montré aucun bénéfice sur le statut nutritionnel, chez l'Homme contrairement au modèle murin. Toutefois, du fait des bénéfices anti-inflammatoire et anabolisant, il paraît théoriquement nécessaire (Idorn et Thor Straten, 2017). Un essai clinique portant l'identifiant NCT02330926 est en cours pour évaluer l'efficacité sur le poids, la masse maigre et les capacités physiques, d'un traitement combinant 1200 mg/jour d'ibuprofène, 2 g d'EPA, 1 g de DHA, d'un régime alimentaire enrichi en protéines et d'un programme d'exercices personnalisés. Il se terminera en 2022 (Solheim *et al.*, 2017).

Peu d'essais cliniques ont intégré des molécules orexigènes autres que les historiques MA, MPG et CC. Toutefois, d'autres options existent pour favoriser le volume des ingestas. Parce que l'augmentation de l'activité des neurones sérotoninergiques est impliquée dans le maintien de l'inhibition de la prise alimentaire lors des maladies cancéreuses. Ainsi, l'utilisation de la cyproheptadine peut être envisagée, pour réduire l'activité des neurones sérotoninergique et affaiblir l'activité du MC4-R. Cette option n'est plus utilisée en médecine humaine du fait d'un faible bénéfice thérapeutique par rapport aux effets secondaires. Il serait toutefois nécessaire de considérer cette voie non encore explorée, chez les carnivores domestiques. D'autres options peuvent être théoriquement envisagées afin d'affaiblir le message anorexigène : l'administration de midazolam ou de gabapentine, chez le chat, l'administration

de propofol, chez le chien, et, dans les deux espèces, l'utilisation de la miansérine ou de la mirtazapine. Ces deux dernières molécules ont l'avantage de faciliter la vidange gastrique tout en ayant des propriétés anti cytokines pro-inflammatoires, analgésiques et anti-nauséuses. La capromoreline est une molécule particulièrement intéressante du fait des valences, orexigène, anabolisante et immunomodulatrice. Toutefois, des études complémentaires restent nécessaires pour étudier la sécurité de son utilisation dans un contexte de maladie cancéreuse.

Lorsque l'apport alimentaire est adéquat et si l'état du patient le nécessite, les SA, et dans l'avenir les SARM, ont toute leur place dans la gestion de la cachexie cancéreuse, ceux-ci limitent la production de cytokines pro-inflammatoire tout en favorisant la masse maigre.

Malgré des avancées considérables dans le traitement de la maladie cancéreuse, le syndrome anorexie-cachexie reste un problème communément rencontré chez un grand nombre de patients. Ce syndrome s'établit rapidement et est en lien avec la spoliation de glucose, d'AGL et d'AA par les cellules tumorales, un dysfonctionnement des centres de régulation hypothalamique et des aberrations métaboliques en réponse à la présence de facteurs tumoraux et d'une réponse inflammatoire disproportionnée de l'hôte. La cachexie est à mettre en relation avec une baisse progressive au cours du temps de l'efficacité des thérapeutiques chimiothérapeutiques qui voient leurs toxicités augmenter. Ainsi, la qualité de vie des patients se dégrade en parallèle de l'augmentation de la mortalité. Au-delà de la prise en charge spécifique de la maladie cancéreuse qui permet, le cas échéant, de faire régresser ou stabiliser la maladie, il s'agit d'atténuer le catabolisme, principalement de stabiliser le poids de la masse maigre, de diminuer les dépenses énergétiques et de favoriser la prise alimentaire. Les agents pharmacologiques actuellement disponibles n'apportent pas une réelle satisfaction même si certaines approches multimodales peuvent avoir de bons résultats sur l'évolution pondérale globale, la masse maigre et la qualité de vie mais sans allonger l'espérance de vie, pour certaines maladies cancéreuses, chez l'Homme. Il s'agit toujours d'une gestion en palliatif. Des avancées sont toutefois attendues, du fait d'une meilleure connaissance de la physiopathologie du syndrome anorexie-cachexie. Bien qu'aucun consensus n'existe à ce sujet, cette étude montre qu'une attention particulière doit être systématiquement portée sur l'état nutritionnel du patient et qu'une thérapeutique multimodale doit être mise en place bien avant que la cachexie soit visible.

3.1.3 Les maladies cardiaques et rénales

Les maladies cardiaques, acquises ou congénitales affectent 10 à 15% des carnivores domestiques et constituent une cause majeure de décès (Keene *et al.*, 2019 ; Payne *et al.*, 2015). L'ICC n'est pas une maladie à proprement parler mais un syndrome clinique causé par un ensemble d'anomalies, structurelles et fonctionnelles, du cœur. Ainsi, le système cardiovasculaire, dans l'incapacité de faire face aux besoins hémodynamiques de l'organisme, déclenche des mécanismes compensateurs destinés à maintenir un débit cardiaque suffisant. Ceux-ci sont sous l'influence de systèmes neuro-hormonaux, principalement le système noradrénergique et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), systèmes largement impliqués dans la physiopathologie de l'ICC. Plus en détail, la baisse du débit cardiaque entraîne une hypotension, compensée par l'activation du système nerveux orthosympathique et l'inhibition du système nerveux parasympathique. Ceci a pour effet l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la force des contractions myocardiques et une vasoconstriction périphérique, afin de maintenir l'équilibre hémodynamique. Il en résulte l'augmentation de la post-charge, liée à la vasoconstriction artériolaire, de la pré-charge, liée à la vasoconstriction veineuse, et la sécrétion, par les cellules juxtaglomérulaires du rein, de rénine, ce qui précède l'activation du SRAA. Ce système est à l'origine d'une puissante vasoconstriction, d'une rétention hydro-sodée et d'une augmentation de l'ingestion hydrique, de fait l'augmentation du volume sanguin, de la post-charge et de la pré-charge. L'angiotensine II accentue d'autant ces phénomènes qu'elle interagit avec le système orthosympathique, central et périphérique, pour en augmenter l'activité (Scollan et Sisson, 2017). Ces mécanismes de compensation neuro-hormonaux et rénaux corrigent ou masquent, pendant un temps, les symptômes de l'ICC. Toutefois, à moyen terme, leurs effets sont délétères. Effectivement, la tachycardie, la stimulation inotrope et l'augmentation de la post-charge augmentent la consommation en oxygène des myocytes. Dans le même temps, sous l'effet notamment de l'angiotensine II, de l'aldostérone et/ou de la surcharge mécanique liée à l'augmentation de la pression pariétale, des remodelages cardiaque et vasculaire débutent et mènent à la fibrose interstitielle, ce qui complique les échanges myocytes-coronaires. L'inadéquation entre la fourniture et les besoins provoque la nécrose des cellules musculaires cardiaques. Les myocytes montrent aussi une hypertrophie ou subissent l'apoptose. Enfin, l'augmentation du volume sanguin entraîne la formation d'œdèmes périphériques et une stase pulmonaire (Van Mieghem, 2009). Les chiens souffrant d'ICC montrent des concentrations plasmatiques élevées en rénine, angiotensine,

aldostérone, et noradrénaline. Ces concentrations circulantes augmentent avec la sévérité de l'insuffisance organique et ont valeur pronostique (Pederson *et al.*, 1995).

L'ICC et l'IRC coexistent fréquemment. Effectivement, une IRC peut se développer progressivement chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires (Cicoira *et al.*, 2011), d'une part, parce que le rein est un organe critique qui reçoit une grande partie du débit cardiaque et, d'autre part, du fait de l'hyperactivité du système nerveux orthosympathique et du SRAA. De plus, la mise en œuvre d'un traitement inadéquat de l'ICC (hypovolémie induite par les diurétiques, hypotension iatrogène) a des conséquences néfastes sur la fonction rénale.

La maladie rénale peut toutefois être primitive, congénitale, infectieuse, dégénérative ou faisant suite à un diabète. Quelle qu'en soit la cause initiale, la dégradation progressive de la fonction rénale est la manifestation d'une réduction néphronique associée à un hyperfonctionnement des néphrons restants, aboutissant à une glomérulosclérose irréversible. Progressivement, le rein ne peut plus régler l'équilibre hydro-électrolytique, ni assurer l'excrétion des déchets et sa fonction endocrine. Les déchets du métabolisme azoté s'accumulent, l'excrétion d'eau et de sel devient insuffisante entraînant de l'hypertension et la surcharge du ventricule gauche, tandis que les sécrétions de calcitriol et d'érythropoïétine diminuent. Il est d'ailleurs établi que les carnivores domestiques atteints de maladie rénale développent souvent une hypertension artérielle systémique qui prédispose ou contribue à l'évolution d'une maladie cardiaque (Kobayashi *et al.*, 1990 ; O'Neill *et al.*, 2013). Le SRAA est activé en proportion avec la progression de l'IRC. Les modifications de l'hémodynamique glomérulaire sont majorée par l'angiotensine II, qui, en outre, augmente la perméabilité des capillaires glomérulaires aux macromolécules. L'angiotensine II joue donc un rôle central dans la progression de l'IRC (Rüster et Wolf, 2006). Le rein voit aussi sa consommation en oxygène augmenter (Diamond *et al.*, 1986).

La cachexie est une conséquence grave et fréquente des pathologies chroniques que sont l'ICC et l'IRC. Les malades présentent souvent une anorexie, une perte de masse grasse, de masse musculaire et de masse osseuse, en parallèle d'une augmentation des dépenses énergétiques (DeBoer, 2009 ; Freeman *et al.*, 2016).

3.1.3.1 Pathogénie du syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cardiaques et rénales

Comme pour toutes les maladies chroniques, le syndrome anorexie-cachexie n'est pas uniquement une insuffisance d'apport et des pertes excessives. Il s'agit d'une myriade de désordres neuroendocriniens, métaboliques et immunitaires qui bousculent l'équilibre du système cardio-rénal. Par soucis de clarté, l'ICC et l'IRC seront présentées séparément.

Les patients souffrant d'ICC présentent des modifications de la composition corporelle avec une perte excessive de la masse maigre, définie comme la cachexie cardiaque. Cet état est associé à l'augmentation de la mortalité, chez les carnivores domestiques (Finn *et al.*, 2010 ; Slupe *et al.*, 2008). Lors d'ICC, une hypophagie ou une anorexie peut être la résultante de la maladie cardiaque en elle-même (dyspnée, fatigue) ou de maladies concomitantes (IRC) ou de l'utilisation de thérapeutiques à l'origine de nausées voire d'AAC.

Quant à la prévalence de la cachexie chez l'Homme insuffisant rénal, celle-ci est évaluée aux environs de 20%. Pour l'heure, aucune étude de ce type n'existe chez les carnivores domestiques mais, en toute logique, sa prévalence est élevée et cet état est associée à un plus haut risque de mortalité (Parker et Freeman, 2011 ; Freeman *et al.*, 2016).

3.1.3.1.1 État inflammatoire chronique

Une production excessive et continue de cytokines pro-inflammatoires joue un rôle majeur dans l'évolution de la maladie cardiaque et dans l'instauration du syndrome anorexie-cachexie afférent, que ce soit chez l'Homme ou l'animal (Freeman *et al.*, 1998 ; Anker et Von Healing, 2004). Les cytokines les plus importantes sont le TNF_{α} , l' IL_1 et l' IL_6 ; l'élévation de leurs concentrations circulantes est en rapport direct avec la sévérité de l'ICC, donc avec la mortalité (Aoyagi et Matsui, 2011 ; Freeman *et al.*, 1998).

Ces cytokines sont secrétées par les monocytes, les cardiofibroblastes et les cardiomyocytes en réponses à tous traumatismes ou souffrances cardiaques ainsi qu'à toutes modifications de l'hémodynamique (Kapadia *et al.*, 1997 ; Aoyagi et Matsui, 2011). Ces cytokines pro-inflammatoires ont la capacité d'augmenter l'activité du système nerveux orthosympathique ; l'augmentation du taux circulants de TNF_{α} est en relation avec l'augmentation des concentrations sériques en norA, chez les patients présentant une ICC modérée à sévère. La production cardiaque en cytokines est d'autant incitée que les afférences orthosympathiques sont activées (Francis *et al.*, 2004).

Anker et Von Healing (2004) ont proposé « l'hypothèse endotoxique ». Il n'est, effectivement, plus à démontrer que le tube digestif subit des modifications structurelles et fonctionnelles lors d'ICC. Tout particulièrement, l'examen échographique de l'iléon et du colon permet de mettre en évidence un œdème pariétal. L'épaisseur de la paroi est positivement corrélée à la sévérité de l'ICC, mais aussi à la concentration circulante en leucocytes et en CRP (Romeiro *et al.*, 2012). Cet œdème favorise alors l'adhésion, la colonisation bactérienne et donc la translocation de constituants bactériens, dont l'endotoxine (ou LPS). L'utilisation de diurétiques peut normaliser les concentrations plasmatiques en endotoxines et donc réduire les concentrations

circulantes en cytokines pro-inflammatoires (Niebauer *et al.*, 1999). Le LPS est considéré comme un des plus puissants signaux capables d'induire la synthèse monocyttaire des cytokines pro-inflammatoires, tout particulièrement le $TNF\alpha$. Cette endotoxine participe donc au maintien de l'état inflammatoire chronique (Genth-Zotz *et al.*, 2002). La figure 10 regroupe les théories avancées concernant l'activation du système immunitaire lors d'ICC.

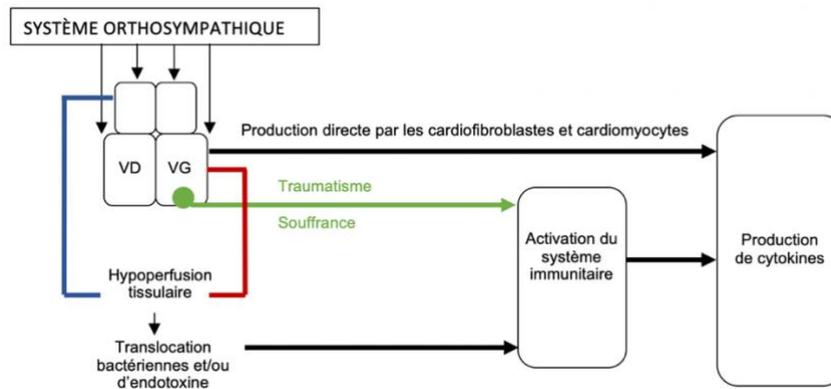


Figure 10: Schéma présentant les voies d'activation du système immunitaires lors de maladies cardiaques (D'après Anker et Von Healing, 2004).

Les cardiocytes et les cardioblastes sont capables de synthétiser les cytokines pro-inflammatoires, synthèses augmentées sous l'effet du système adrénergique, quand les conséquences d'une insuffisance cardiaque (souffrance du myocarde, hypoperfusion tissulaire et translocation bactérienne) amènent au recrutement du système immunitaire (VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche).

Au-delà de l'action générale des cytokines sur la masse grasse, la masse maigre, les métabolismes ainsi que sur le centre de contrôle de la faim, des rôles spécifiques dans le développement et la progression des anomalies cardiaques et périphériques leur sont attribués. Il a été démontré, *in vitro* et *in vivo*, chez l'Homme et l'animal, que les cytokines pro-inflammatoires affectaient défavorablement la fonction cardiaque, car elles favorisent un effet inotrope négatif, modifient le métabolisme et augmentent la consommation en oxygène des myocytes, et ce, de façon synergique. Celles-ci induisent un remodelage cardiaque car elles sont capables d'induire l'hypertrophie, la nécrose ou l'apoptose des myocytes tout en modifiant la matrice extracellulaire. L'activation prolongée du système immunitaire provoquent aussi des aberrations endothéliales (Anker et Von Healing, 2004). Chez l'Homme, il a été montré, *in vitro*, que l' IL_1 stimule sa propre sécrétion par les myocytes et favorise la production de $TNF\alpha$ et d' IL_6 (Turner *et al.*, 2009). Ainsi, l'inflammation chronique amplifie sur le long terme les anomalies de la fonction cardiaque, ce qui entretient l'état inflammatoire et de fait, la maladie cardiaque.

Trente à 75% des Hommes souffrant de maladies rénales présentent une élévation des concentrations en protéines de la phase aiguë, notamment en CRP, en cytokines pro-

inflammatoires, IL₁, IL₆, et TNF_α, et en prostaglandines ; ceci bien avant le stade de la dialyse (Stenvinkel *et al.*, 2005). Cet état inflammatoire joue un rôle majeur dans la progression de la maladie et est associé à une baisse du statut nutritionnel et à une plus grande mortalité, notamment d'origine cardiovasculaire, chez les patients IRC (Kimmel *et al.*, 1998).

La diminution de la fonction rénale *per se* s'accompagne d'une réponse inflammatoire, nommée « inflammation urémique », auto-entretenu. Son importance est inversement corrélée au taux de filtration résiduel. La maladie rénale montre un défaut d'élimination des produits de déchets, bousculant alors l'équilibre du milieu intérieur vers un état défavorable. Effectivement, à la rétention des toxines urémiques s'ajoute une production élevée de radicaux libre, la réduction de l'ammoniogenèse rénale et la rétention d'acide, de fait une acidose métabolique, tout ceci contribue à l'activation de la réponse immunitaire (Vanholder *et al.*, 2008). D'autres mécanismes sont impliqués. Il s'agit, d'une part, de l'activation du système orthosympathique en parallèle de l'inhibition du système parasympathique ; ce dernier étant impliqué dans la production locale de cytokines anti-inflammatoires (IL₁₀ principalement). D'autre part, l'« hypothèse endotoxique » est vérifiée sur les sujets IRC du fait d'une insuffisance d'excrétion d'eau (Suliman et Stenvinkel, 2008). Il a aussi été démontré que l'angiotensine II joue un rôle majeur dans le recrutement du système immunitaire. Elle favorise le chimiotactisme et la prolifération des monocytes et des polynucléaires et amplifie la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, notamment TNF_α. Ceci augmente le risque de maladie vasculaire liée à l'athérosclérose donc la mortalité des patients IRC. L'élévation de la concentration en CRP est, d'ailleurs, corrélée à l'augmentation de l'épaisseur de l'*intima*. Les cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF_α et l'IL₆, favorisent la migration et l'adhésion des leucocytes sur la paroi endothéliale et le TNF_α est considéré comme responsable des dysfonctions endothéliales et des calcifications vasculaires, *in vitro* (Ruiz-Ortega *et al.*, 2001). Cet état inflammatoire est à l'origine d'une anémie, d'une résistance à l'érythropoïétine, d'une activation des ostéoclastes et d'une résorption osseuse. Au-delà de l'augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires, les maladies rénales montrent une diminution de leurs clairances (Akchurin et Kaskel, 2015).

L'ensemble de ces facteurs, l'hyperactivité anormale du système sympathique, systémique et intra-rénal, l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, la diminution de la filtration glomérulaire et de l'élimination hydro-sodée, l'augmentation des concentrations en déchets, en radicaux libres et en cytokines pro-inflammatoires, conduisent à l'hypertension artérielle. Cette dernière est une cause et une conséquence de l'IRC, mais aussi un facteur de risque de

dégradation de l'état clinique (Prujm *et al.*, 2009). La figure 11 présente les causes et les conséquences de l'état inflammatoire, lors de maladies rénales.

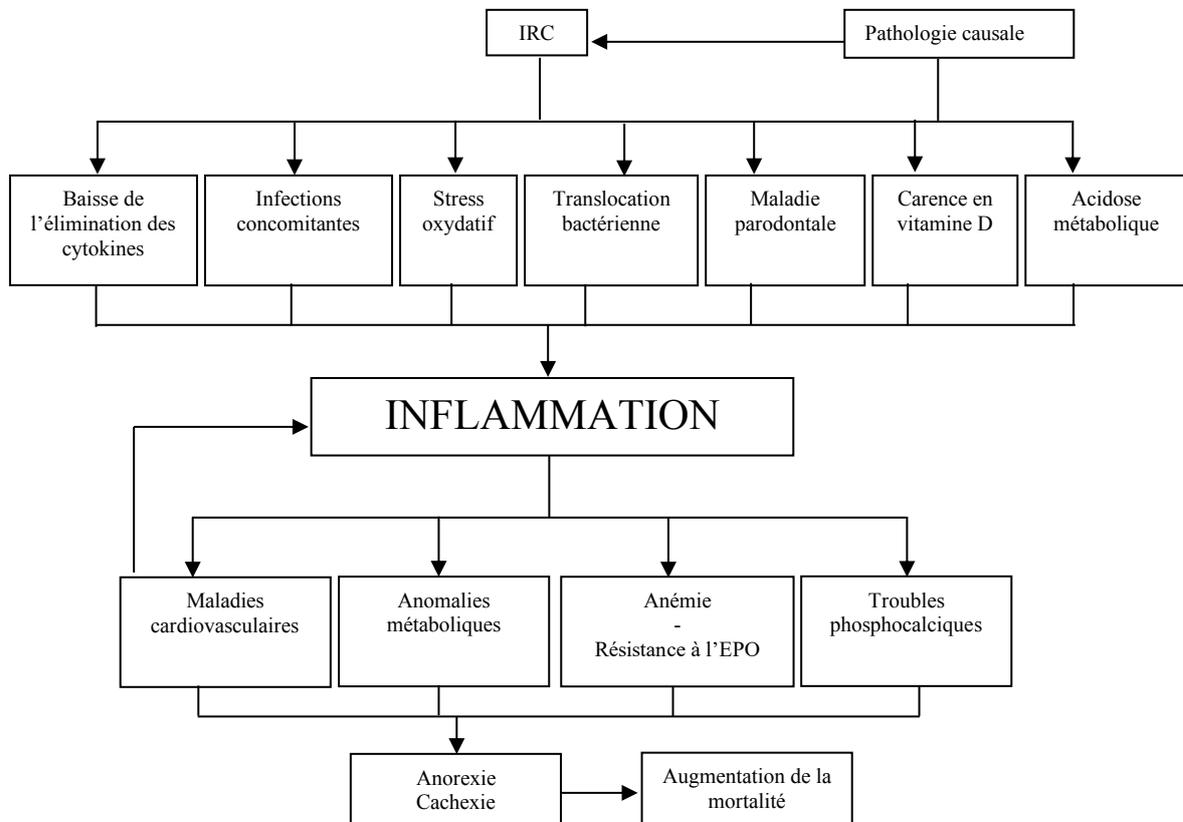


Figure 11: Causes et conséquences de l'état inflammatoire chez l'Homme souffrant d'IRC (D'après Akchurin et Kasbel, 2015).

Un trouble d'un des organes, cœur ou reins, qu'il apparaisse de façon aiguë ou chronique, induit un trouble fonctionnel de l'autre. Quelle qu'en soit l'origine, un cercle vicieux se crée, où les mécanismes compensateurs de l'un défavorisent le travail de l'autre. Sur le long terme, se crée un état inflammatoire généralisé qui aggrave les lésions et les troubles fonctionnels. On parle alors de syndrome cardio-rénal pour lequel la cachexie est inévitablement liée à la sécrétion des facteurs pro-inflammatoires.

3.1.3.1.2 Dérégulation des systèmes de contrôle de la faim

L'anorexie joue un rôle de premier plan dans l'instauration de l'état cachectique lors de maladies cardiaques et rénales. L'ingestion décroît avec la progression de la maladie. L'individu souffrant d'ICC présente de la fatigue, une éventuelle dyspnée, des manifestations nauséuses, une intolérance médicamenteuse à l'origine d'une anorexie (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2008 ; Mak *et al.*, 2011). Dans un contexte d'IRC, il est souvent observé, chez l'Homme, une

altération de la perception des saveurs, la diminution de la clairance rénale des hormones digestives donc l'allongement de l'intervalle inter-prandial. L'accumulation de toxines urémiques s'accompagne, selon le degré d'évolution de la maladie, de l'apparition ou l'augmentation des reflux gastro-œsophagiens, de retard à la vidange gastrique et d'ulcérations gastro-intestinales à l'origine de nausées, de vomissements et/ou de douleurs abdominales.

Le mécanisme principal expliquant l'anorexie est un déséquilibre entre les centres hypothalamiques de régulation de la prise alimentaire : celui-ci découle, d'une part, de l'action des cytokines pro-inflammatoires sur ces centres de contrôle et, d'autre part, d'une perturbation des signaux hormonaux de régulation de la prise alimentaire. La leptine et la ghréline ont été tout particulièrement étudiées. Leurs concentrations circulantes peuvent être augmentées du fait d'un défaut d'élimination par les reins. Cheung *et al.* (2005) ont démontré l'action de la leptine sur les neurones à POMC, chez des souris urémiques, mais son rôle est controversé lors d'ICC (Engineer et Garcia, 2012). S'agissant de la ghréline, seule la forme non acylée, sans effet sur la prise alimentaire, se retrouve à des concentrations élevées dans le plasma lors d'IRC (Yoshimoto *et al.*, 2002). Enfin, il ne fait nul doute que l'augmentation chronique des concentrations circulantes en tryptophane, à l'origine d'une hyperproduction de sérotonine par le système nerveux central, et en angiotensine II a un rôle majeur dans ce déséquilibre (Aguilera *et al.*, 2000 ; Yoshida *et al.*, 2012). Effectivement, l'injection ICV d'angiotensine II chez la souris induit une baisse de la consommation alimentaire et une modification de l'activité des neurones à NPY et POMC, ces mêmes neurones hypothalamiques expriment à leurs surfaces des récepteurs à l'angiotensine (Porter et Potratz, 2004). Ainsi, la voie anorexigène est favorisée.

3.1.3.1.3 Altérations métaboliques et nutritionnelles

Les maladies cardiaques et rénales engendrent l'activation de mécanismes pro-inflammatoires qui dérèglent la balance entre l'anabolisme et le catabolisme, tout en augmentant la dépense énergétique de repos. Les systèmes neuro-hormonaux contribuent à ses perturbations métaboliques. L'angiotensine II favorise le catabolisme protéique, *via* l'activation du système ubiquitine-protéasome, freine les synthèses du muscle squelettique et augmente la production de CRH (Yoshida *et al.*, 2013). L'activation chronique du système nerveux sympathique est un élément crucial du catabolisme car d'une part, il maintient l'activation du SRAA et d'autre part, les sécrétions chroniques d'adrénaline et norA stimulent la mobilisation des réserves et augmentent le métabolisme de base (Spraul *et al.*, 1993). Chez l'Homme, l'augmentation du catabolisme a aussi été mis en lien avec de plus de faibles sécrétions de

testostérone et une insulino-résistance, ce qui accélère la dégradation musculaire (Loncar *et al.*, 2016)

L'acidose métabolique, rencontrée lors d'IRC, stimule le catabolisme musculaire, chez le rat et chez l'Homme, sain et insuffisant rénal, *via* l'activation du système ubiquitine-protéasome. L'administration orale de bicarbonate est associée à une diminution significative de l'activité du système ubiquitine-protéasome et à un meilleur état nutritionnel du patient. L'acidose métabolique, quand celle-ci devient chronique, induit une insulino-résistance (Wang et Mitch, 2014).

Les modifications structurelles, de perméabilité et d'absorption du tube digestif du fait des troubles hémodynamiques sont à l'origine de pertes en macronutriments et micronutriments, ce qui est aggravé par certaines thérapeutiques. La digoxine, par exemple, possède des effets secondaires extracardiaques, principalement digestifs, pouvant mener à la manifestation d'AAC. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) peuvent favoriser une azotémie pré-rénale, et de faibles doses de diurétiques augmentent les pertes urinaires en vitamines et en minéraux, thiamine, magnésium, calcium, sélénium et zinc principalement (Freeman et Rush, 2006b). Les mécanismes neuro-hormonaux compensateurs et leurs conséquences délétères sont résumés sur la figure 12.

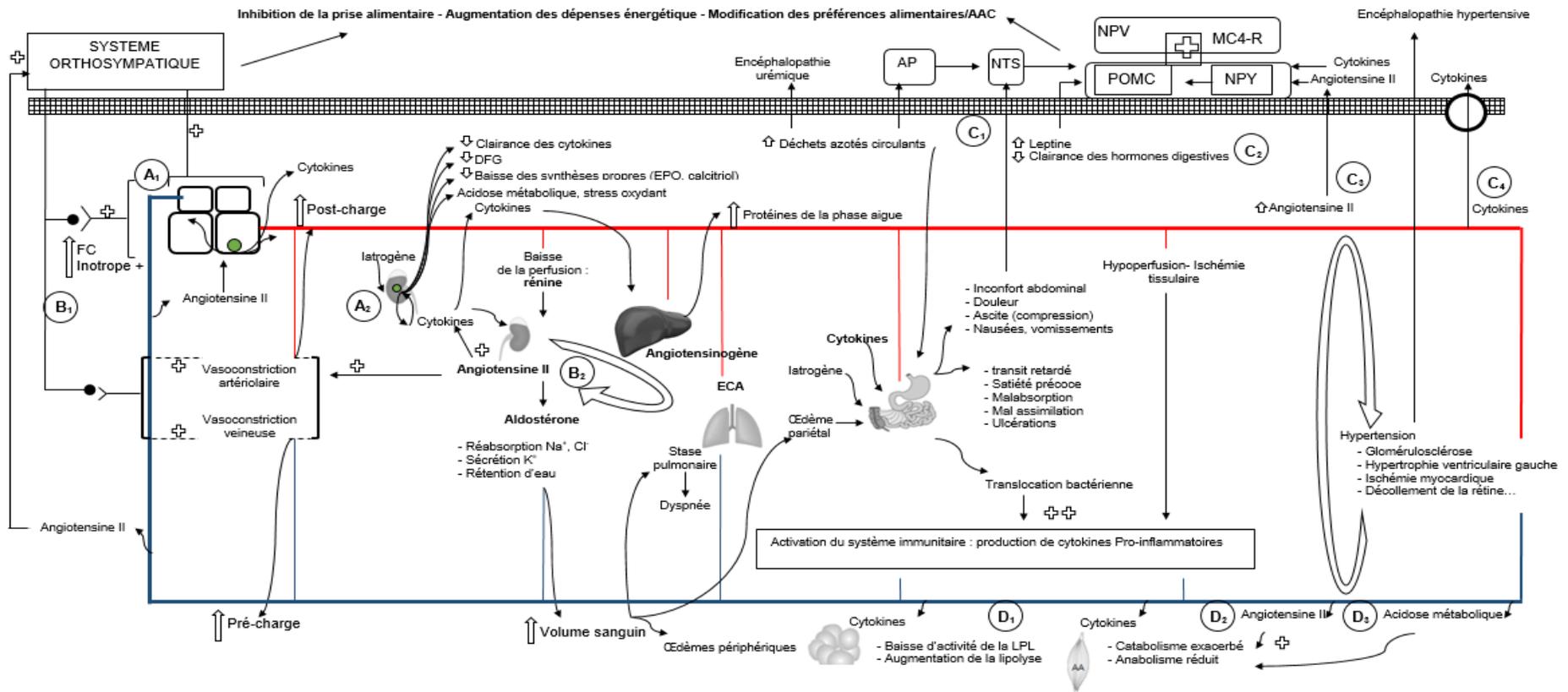


Figure 12: Schéma récapitulatif de la pathogénie du syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cardiaques et rénales.

A - Un trouble fonctionnel, cardiaque et/ou rénal, déclenche des mécanismes neuro-hormonaux compensateurs, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Ceux-ci affectent défavorablement leurs activités sur le moyen terme.

B - L'orthosympathique permet l'augmentation de la FC, de la force de contraction myocardique, la vasoconstriction périphérique et favorise l'activité du SRAA d'autant recruté du fait de la baisse de perfusion rénale. La vasoconstriction est renforcée et induit la rétention d'eau. L'augmentation du volume sanguin, des pré- et post-charges mènent, à terme, à l'hypertension, aux œdèmes périphériques et du poumon, au remodelage organique accompagné de dégénérescence cellulaire. Dès lors, les troubles fonctionnels s'aggravent, stimulant la synthèse continue de cytokines pro-inflammatoires.

C - L'augmentation des concentrations en cytokines circulantes, en angiotensine II et la diminution de la clairance des hormones digestives modifient l'équilibre des centres hypothalamiques vers la voie anorexigène quand l'accumulation des déchets azotés et l'inconfort digestif induisent nausées, vomissements et douleurs.

D - Les voies cataboliques sont stimulées par l'action conjointe des cytokines pro-inflammatoires, de l'angiotensine et de l'acidose métabolique.

↑ Augmentation, ↓ diminution, — agit sur/ conséquences FC : fréquence cardiaque, AP : *area postrema*, AAC : aversion alimentaire conditionnée, NTS : noyau du tractus solitaire, NPV : noyau paraventriculaire, ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine, DFG : débit de filtration glomérulaire.

L'organisme d'un individu présentant une maladie cardiaque ou rénale initie très tôt des mesures visant à compenser l'insuffisance organique avec l'activation du SN orthosympathique, du système RAAS et du système immunitaire avec la production continue de cytokines-pro-inflammatoires. Il en résulte l'augmentation du travail de ces organes et leurs épuisements progressifs en parallèle d'un remaniement structurel, gênant d'autant plus leur fonctionnement. L'activation de ces systèmes est auto-entretenu sur le long terme, contribuant à la progression de la maladie organique initiale. Cœur et reins étant fonctionnellement liés, un cercle vicieux se met alors en place, où les dommages de l'un amplifient les dommages de l'autre. Ainsi, l'individu présente cliniquement une grande fatigabilité, éventuellement accompagnée de difficultés respiratoires, un état de malaise (douleurs, nausées et/ou vomissements) et souffre du syndrome anorexie-cachexie. Effectivement, les mécanismes neuro-hormonaux et inflammatoires activés influencent les voies métaboliques vers l'augmentation du catabolisme, favorisant les dépenses énergétiques et la voie anorexigène.

3.1.3.2 Quelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le syndrome anorexie-cachexie lors de maladies cardiaques et rénales ?

Le syndrome anorexie-cachexie observés lors de maladies cardiaques et rénales est la conséquence de nombreux mécanismes interconnectés, naissant de l'insuffisance organique primitive (Cicoira *et al.*, 2011). L'étiologie étant complexe et multifactorielle, sa gestion se doit d'être multimodale.

Le caractère dégénératif de ces maladies doit amener à la mise en place immédiate d'un traitement spécifique du trouble causal. Ce traitement doit limiter, pour un temps, les troubles fonctionnels initiaux, réduire le niveau de recrutement des mécanismes compensateurs neuroendocriniens et restreindre la production de cytokines pro-inflammatoires ; ce qui permet de retarder l'expression clinique du syndrome anorexie-cachexie. L'anorexie peut faire suite à l'administration de certaines médications. Tout comme pour la maladie cancéreuse, les effets secondaires de certains agents thérapeutiques peuvent s'ajouter aux conséquences délétères de l'insuffisance organique, aggravant alors la dénutrition. Selon l'état du patient, il peut être nécessaire de moduler le traitement en fonction du statut nutritionnel et de l'état des fonctions cardiaque et rénale, qui doivent être évaluées et suivies dès le diagnostic.

Il est admis que la gestion du syndrome anorexie-cachexie des maladies cardiaques et rénales, en l'état actuel des connaissances, doit s'atteler à lutter contre trois facteurs. Il s'agit d'associer à un apport adéquat en substrats (énergétique, protéique et autres) un traitement réduisant la

perte en masse musculaire et un traitement anabolique favorisant les synthèses protéiques (Freeman, 2012).

La mise en place d'un régime alimentaire adéquat optimise le traitement médicamenteux : favoriser l'appétit est primordial. Il s'agit de lutter contre tous les phénomènes s'opposant à l'ingestion, comme lutter contre les maladies affectant le système digestif (maladies dentaires, ulcères, nausées, vomissements...), les phénomènes douloureux ou le manque d'appétence du nouveau régime alimentaire. Cette gestion doit être individuelle, en modulant en parallèle l'environnement pour favoriser l'accès à la gamelle. Des recommandations générales sur la composition nutritionnelle des régimes alimentaires ont été émises (Freeman et Rush, 2006b ; Elliot et Lefebvre, 2006 ; Chetboul et Biourge, 2008 ; Elliot et Elliot, 2008).

Les animaux souffrant de maladies cardiaques ne doivent pas recevoir une alimentation réduite en protéines. Un apport protéique minimum, évalué à 5,1 g/100 kcal pour les chiens et 6,5 g/100 kcal pour les chats, doit être assuré. Une attention toute particulière doit être portée à l'apport en taurine et en énergie. La taurine, un acide aminé soufré, a une action protectrice du myocarde, inotrope positif et antioxydant. Les besoins chez le chat sont estimés à 25 mg/100 kcal mais ne sont pas précisément connus chez le chien. Certaines races de chiens sont pourtant concernées par les myocardiopathies tauriprives (Terre-neuve, Cocker spaniel, Golden retriever). Il a aussi été démontré qu'une supplémentation en arginine (aucune quantification n'est précisée) a réduit, chez l'Homme, le chien et le chat, le dysfonctionnement endothélial, ce qui se traduit par une réduction de la fréquence cardiaque et de la résistance vasculaire systémique. La densité énergétique de l'aliment doit être augmentée pour maintenir un poids corporel idéal, riche en lipides et pauvre en fibres.

L'équilibre minéral doit être modifiée avec une restriction en sodium lors de cardiopathies avancées, une limitation en phosphore, une supplémentation en potassium et en magnésium. Pallier aux carences en vitamines du groupe B, en vitamines C et D et E, en sélénium, zinc, en coenzyme Q₁₀ semblent ralentir l'évolution fatale de l'ICC et du syndrome anorexie-cachexie (Mantle et Hargreaves, 2019).

Une restriction en protéines alimentaires ralentit la vitesse de progression de la maladie rénale, chez le rat et chez l'Homme. Il n'est pas démontré qu'elle influence l'évolution, chez le chien ou le chat, sauf lors de syndrome urémique (Elliot et Lefebvre, 2006). Il faut donc trouver un compromis entre la nécessité de minimiser l'azotémie tout en limitant le risque de carence protéique ce qui imposent l'utilisation de protéines de haute valeur biologique. Les mêmes

considérations sur l'équilibre minéral doivent être portées (limitation de l'apport en phosphore et sodium, supplément potassique), tout comme l'ingéré énergétique qui doit être adapté aux besoins de l'animal, en fonction de l'évolution du poids et de l'état nutritionnel.

Lors de la maladie rénale, l'acidose métabolique peut imposer l'utilisation d'agents alcalinisants et le stress oxydatif est géré par l'ajout au régime alimentaire d'une quantité supplémentaires en vitamines E et C (Elliot et Elliot, 2008).

La simple approche nutritionnelle est bénéfique, à elle seule elle permet d'allonger l'espérance de vie en limitant les dégradations fonctionnelles ou, tout du moins, dans les stades terminaux, d'améliorer la qualité de vie des carnivores domestiques. Toutefois, l'animal atteint d'ICC ou d'IRC peut manifester une ingestion insuffisante ou des variations dans ses préférences alimentaires ; l'appétit fluctue même lorsque la maladie est sous contrôle. Ainsi, certaines thérapeutiques orexigènes peuvent être envisager. Chez l'Homme, l'acétate de mégestrol, administré à des patients sous dialyse ou présentant une ICC, favorise l'appétit et le dépôt de masse grasse (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2008 ; Fernández-Lucas *et al.*, 2010). Toutefois, son usage est désapprouvé du fait des très nombreux et sérieux effets secondaires induits (maux de tête, confusion, diarrhée, hyperglycémie, thrombo-embolie, œdèmes périphériques, hypertension...). De même, les corticoïdes sont contre indiqués malgré leurs effets sur l'augmentation de l'appétit et sur la sensation de confort induit (Axelsson *et al.*, 2007 ; Okoshi *et al.*, 2013). Certaines publications vétérinaires recommandent de mettre en place une alimentation assistée par sonde oro-gastrique qui offre, pour l'heure, de bons résultats (Freeman, 2012). Toutefois, d'autres options thérapeutiques émergent. En effet, comme l'anorexie des patients IRC est, en partie expliquée par l'augmentation de l'activité des neurones sérotoninergiques, l'utilisation de la cyproheptadine est à envisager (Axelsson *et al.*, 2007 ; Freeman, 2012). Chez le chat atteint d'IRC, la mirtazapine a prouvé son efficacité orexigène (Quimby et Lunn, 2013). Enfin, Barazzoni *et al.* (2010) ont évalué l'intérêt de l'utilisation de la ghréline en injection continue sous cutanée à la dose de 150 nmol/kg/jour sur une population de rats ayant subi une néphrectomie, laissant moins de 20% de la fonction rénale. Cette supplémentation réduit la perte totale de poids corporel en relation avec la préservation de la masse maigre. L'utilisation de ghréline et de GHS est d'autant justifiée lors de maladies cardiaques et rénales puisque, au-delà de ses actions orexigène, anti-catabolique et anti-inflammatoire, ces molécules exercent des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire : elles réduisent l'activité du système nerveux orthosympathique cardiaque, améliore la fonction cardiaque et prévient le remodelage de l'organe (DeBoer *et al.*, 2008 ; Khatib *et al.*, 2014).

Les maladies cardiaques et rénales s'accompagnent de l'activation rapide et chronique du système immunitaire. Dès lors, des stratégies immunomodulatrices doivent être envisagées rapidement, après le diagnostic. L'usage des IECA se justifie d'emblée car ils réduisent les effets inflammatoires qu'exercent l'angiotensine II qui, en outre, est anorexigène. Parmi les autres stratégies immunomodulatrices évoquées, les inhibiteurs sélectifs Cox-2 et la thalidomide ont des effets aléatoires (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2008 ; Okoshi *et al.*, 2013). Quant à la supplémentation en acide gras oméga-3 à longue chaîne, elle montre une amélioration de la fonction endothéliale, une diminution de la pression artérielle systémique, un effet bénéfique sur l'état général des patients (Elliot et Lefebvre, 2006 ; Freeman *et al.*, 1998) et un effet anti-arrhythmogène (Smith *et al.*, 2007).

Les patients ICC et IRC sont sujets aux translocations bactériennes à partir du tube digestif. Ce phénomène lié à la baisse de la perfusion locale et à l'œdème pariétal est d'autant plus important que la maladie progresse, amplifiant la production de cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs stratégies ont été évoquées pour lutter contre ce phénomène comme augmenter la motricité gastrique, de diminuer le temps de contact muqueuse-bactérie (métoclopramide), comme limiter la prolifération bactérienne (probiotiques) ou limiter l'œdème pariétal (diurétiques) (Azhar et Wei, 2013 ; Wei *et al.*, 2014).

Les patients ICC et IRC sont sujets aux anémies qui se doit d'être surveillée et traitée. Indépendamment de l'anémie, les patients ICC présentent une carence en fer dont la correction montre l'amélioration des capacités fonctionnelles, chez l'Homme (Okoshi *et al.*, 2017).

L'activité physique tient une part importante dans la gestion de la cachexie des maladies cardiaques et rénales, chez l'Homme. Son importance a aussi été démontrée chez l'animal de laboratoire. Certains auteurs ont mis en évidence un gain de masse musculaire, chez l'animal de laboratoire (Kirkman *et al.*, 2014 ; Pagan *et al.*, 2015) et chez les carnivores domestiques (Freeman, 2012). Des exercices réguliers réduisent l'activité du système nerveux orthosympathique, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, le catabolisme musculaire et la vasoconstriction périphérique (Okoshi *et al.*, 2017).

Lors d'un apport adéquat en substrats et que l'emballement du système immunitaire a été géré, l'usage des stéroïdes anabolisants et des SARM, dans l'avenir, peut être envisagé chez les patients souffrant de maladies cardio-rénales (Steinborn et Anker, 2003). Toutefois, il ne faut pas oublier que ces molécules induisent une rétention hydrominérale.

La figure 13 résume les points essentiels du traitement de la cachexie lors des maladies cardiaques et rénales.

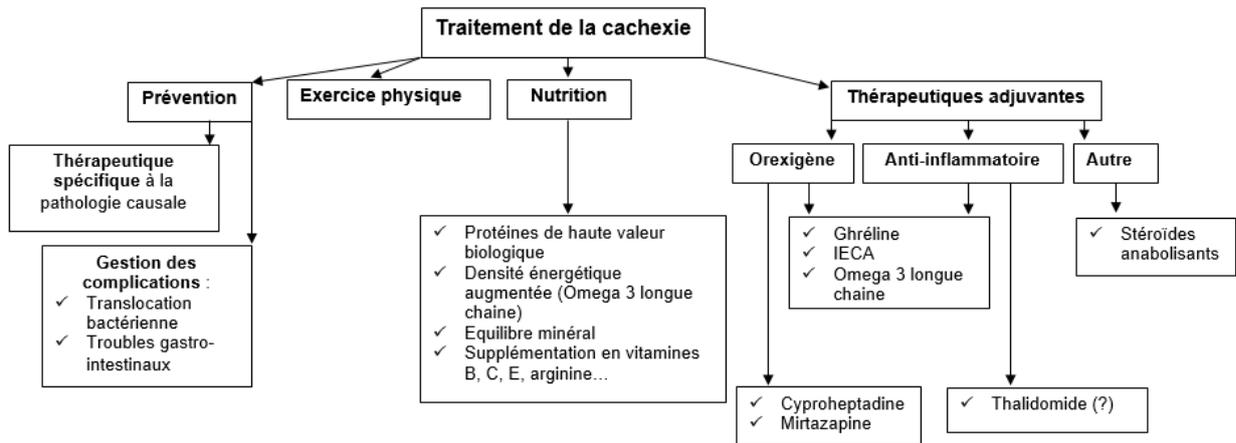


Figure 13: Stratégies thérapeutique de la cachexie lors de maladies cardiaques et rénales (D'après Loncar *et al.*, 2016).

L'ICC et l'IRC sont des états qui favorisent la survenue d'un syndrome anorexie cachexie. La composante inflammatoire chronique de ces maladies en est un effecteur majeur. La mise en place d'un traitement spécifique au trouble initial, associée si besoin à un traitement symptomatique, constitue la première étape d'une gestion efficace. L'approche nutritionnelle est à considérer dès le diagnostic. Effectivement, il s'agit de palier aux conséquences délétères de l'insuffisance organique primitive (rétention hydrominérale), de compenser les pertes (en vitamines et en certains minéraux) et d'introduire très rapidement des nutriments protecteurs (arginine, EPA, DHA, probiotiques). Le mode de vie de l'animal doit comporter des phases d'activité adaptée, sous peine de potentialiser la fonte musculaire. Ainsi, l'incidence du syndrome anorexie-cachexie des maladies cardiaques et rénales pourrait diminuer ou, tout du moins, cette approche multimodale pourrait en retarder l'apparition.

Une thérapeutique adjuvante est théoriquement pertinente. Il s'agit d'introduire des agents pharmacologiques à valence anabolique comme les stéroïdes anabolisants et à valence anti-inflammatoire. Sur ce point, il semble difficile d'avoir, pour l'heure, une proposition plus intéressante que la supplémentation en acide gras oméga-3 à longue chaîne. Ceci, parce que les anti-inflammatoires classiquement utilisés en médecine vétérinaire peuvent être à l'origine d'effets secondaires délétères, pour les fonctions cardiaque et rénale, et que l'usage de la thalidomide n'a montré aucun intérêt, chez l'Homme. Enfin, l'apport de molécules orexigènes permet de palier à l'augmentation des dépenses énergétiques et donc, renforcer l'efficacité des thérapeutiques suscitées. Chez le chat, des molécules ont montré leurs propriétés orexigènes, il s'agit de la capromoréline, de la cyproheptadine, de la mirtazapine et de la gabapentine.

Des études expérimentales sont en cours pour évaluer l'intérêt de certaines stratégies immunomodulatrices ciblées (antagonistes du TNF_{α} , antagonistes des récepteurs à l' IL_1 entre

autres). Les résultats, pour l'heure, sont aléatoires et très coûteux. Enfin, et tout particulièrement s'agissant des maladies rénales, les expérimentateurs ont montré que l'injection périphérique d'un antagoniste de haute affinité pour le MC4-R atténue le syndrome anorexie-cachexie : l'appétit est favorisé, le poids augmente en corrélation avec un gain de masse maigre et de masse grasse et une diminution de la dépense énergétique de base (Cheung *et al.*, 2007). Une forme orale d'antagonistes du MC4-R a été développée et testée sur des rats cachectiques, promesse d'une thérapeutique potentielle (Dallmann *et al.*, 2011).

3.2 Les conditionnements alimentaires aversifs

Le comportement alimentaire comprend de nombreuses phases, depuis la recherche de nourriture, sa reconnaissance, son acceptation jusqu'à son ingestion. Il commence donc avec l'exploration et se termine avec la déglutition. Si le comportement alimentaire est très bien étudié chez les animaux de rente, les données relatives aux animaux domestiques restent parcellaires.

Le comportement ingestif découle d'une interaction entre des facteurs sensoriels (odeur, goût, texture), des facteurs environnementaux et des conséquences post-ingestives. L'odorat est un déterminant majeur du choix des aliments, car il conditionne l'appétence. Il s'agit d'un système qui perçoit, reconnaît et mesure les odeurs à l'aide de récepteurs nerveux ciliés situés dans la cavité nasale. Cette fonction sensorielle est très développée chez les carnivores domestiques, mais avec une certaine variabilité. D'une part, le chat est moins sensible aux odeurs que le chien, la surface de sa muqueuse olfactive est moindre, de l'ordre de 20 cm², par rapport à celle de l'espèce canine qui est évaluée entre 75 et 150 cm², et la densité de récepteurs équivalente. Son renouvellement demande 4 à 5 jours (Horwitz *et al.*, 2008). D'autre part, l'acuité olfactive est variable selon la race de l'animal puisqu'elle est sous la dépendance de l'anatomie faciale qui détermine le courant aérien entrant : les races brachycéphales sont moins sensibles aux odeurs que les autres (Bourgeois *et al.*, 2004). Enfin, l'âge, l'état de santé, la satiété et le degré d'exposition à l'odeur, modifie l'acuité olfactive (Veterinary Nutrition Academy, 2011).

L'animal ayant pris et introduit l'aliment dans sa gueule en évalue les sensations produites par sa forme, sa texture, sa consistance puis sa saveur. La perception somesthésique est importante pour apprécier les caractéristiques physiques de l'aliment, sa granulométrie, sa température. Les sensations buccales peuvent être modifiées par des lésions gingivales ou dentaires, affectant ainsi l'appétence d'un aliment (Veterinary Nutrition Academy, 2011). La perception des saveurs est provoquée par la stimulation de récepteurs sensoriels spécifiques, les

bourgeons du goût. Ceux-ci sont regroupés en structures macroscopiquement visibles, les papilles gustatives, qui sont situés dans le palais, la gorge et sur la langue. Les bourgeons gustatifs sont reliés à des nerfs sensitifs, permettant la traduction du message chimique en un influx nerveux. L'intensité du signal est fonction de la concentration de l'élément chimique et dépend de sa nature. La perception du goût est influencée par le sexe (la chienne est plus sensible que le mâle au goût sucré par exemple), l'âge (du fait d'une kératinisation de l'épithélium lingual et d'une diminution de la sensibilité des cellules gustatives au cours du vieillissement), l'état du patient, car l'hypothyroïdie, le diabète, les traumatismes crâniens, les brûlures, et l'utilisation de certains médicaments (tétracyclines) peuvent provoquer une hypoguesie ou aguesie (Veterinary Nutrition Academy, 2011).

Le comportement alimentaire amène à la recherche de nourriture et de boisson pour satisfaire ses besoins métaboliques. Ceci implique d'éviter les aliments nuisibles ou toxiques et de préférer les aliments riches en énergie. Ainsi, la prise alimentaire ne s'initie pas ou s'arrête rapidement si les caractéristiques de l'aliment ne présentent pas d'intérêt majeur ou si des sensations désagréables apparaissent. En particulier, la saveur d'un aliment est rapidement associée à ses conséquences post-ingestives. Ce phénomène appelé « l'adaptation anticipatoire » peut mener un individu à refuser de consommer un aliment lorsqu'une ingestion précédente a été associée à une expérience négative. Cette régulation, présente chez tous les mammifères y compris chez l'Homme, nécessite des capacités d'apprentissage et de mémorisation. Ces apprentissages associatifs participent à la régulation des choix alimentaires et à l'expression d'une aversion alimentaire conditionnée.

3.2.1 Un mécanisme d'apprentissage efficace

Une personne ou un animal, dès sa première expérience alimentaire, apprend à associer l'ensemble des caractéristiques d'un aliment à ses effets, positifs ou négatifs, puissants ou faibles. Une base de données se constitue, permettant à l'individu de savoir, en percevant l'aliment, s'il faut en manger ou non, beaucoup ou peu, pour répondre à la situation alimentaire et aux besoins. Lorsque la prise d'un aliment est suivie d'un malaise et/ou se déroule dans des conditions déplaisantes, stressantes (hospitalisation, gavage alimentaire, médication *per os*...), l'animal peut apprendre à éviter de consommer à nouveau cet aliment, ou un autre aliment présentant des caractéristiques sensorielles similaires (Horwitz *et al.*, 2008). Ce comportement ancestral représente un mécanisme de défense contre les poisons et est communément appelé aversion alimentaire conditionnée (AAC). Ce mécanisme joue un rôle important dans la

survie des espèces, leur création implique la mémorisation des caractéristiques sensorielles propres à l'aliment, principalement les composantes olfactives et gustatives.

3.2.1.1 Les aversions gustatives conditionnées

Les aversions gustatives conditionnées (AGC) représentent la forme de mémoire alimentaire aversive la plus étudiée. Elle a été mise en évidence, outre les carnivores domestiques (Fox *et al.*, 1990 ; Tobajas *et al.*, 2020), chez l'agneau (Launchbaugh, 1994), le mouton (Burrit et Provenza, 1990), le cheval (Pfister *et al.*, 2007), les bovins (Kronberg *et al.*, 1993), l'Homme (Lin *et al.*, 2014) et même la limace (Gelperin, 1975) et l'abeille (Wright *et al.*, 2010). L'AGC peut intervenir très tôt au cours du développement. Il est ainsi possible d'induire une AGC pour un goût sucré (saccharine) dès le premier jour de vie, chez le raton (Mickley *et al.*, 1998). Cette capacité à développer une AGC semble ne pas diminuer avec l'âge, contrairement à d'autres formes de mémoire (Moron *et al.*, 2002). Ces aversions ont été reproduites en laboratoire sur différentes espèces animales, principalement chez les rongeurs. L'AGC résulte de l'exposition d'un animal à un aliment nouveau (le *stimulus* conditionné, SCo) suivi d'un trouble induit, d'intensité variable (le malaise expérimentalement provoqué, MEP). Lorsque le même aliment est présenté de nouveau à l'animal quelque temps après, une baisse significative de sa consommation est observée. Cette diminution d'ingestion est la manifestation comportementale de l'AGC.

L'AGC est un apprentissage particulier de par sa grande rapidité de mise en place, une seule association suffit à induire une aversion (Yamamoto *et al.*, 1994). Ses effets sont durables, certaines aversions perdurent toute une vie. Une caractéristique remarquable de cet apprentissage aversif est qu'il supporte un délai SCo-MEP important. Ceci, parce que plusieurs étapes successives sont obligatoires à l'instauration d'une AGC. Il s'agit tout d'abord de la mémorisation des caractéristiques sensorielles du nouvel aliment suite à son ingestion, ensuite du traitement du message viscéral toxique apparu au moment de la digestion et, enfin, l'association des deux qui assigne au nouvel aliment une valeur négative (Lin *et al.*, 2014). Les différentes études ont mis en évidence que cet apprentissage aversif supporte des délais SCo-MEP allant de deux à six heures (Ferreira, 2004), voire 12 heures dans l'espèce bovine (Kronberg *et al.*, 1993). Toutefois, l'amplitude de l'AGC sera fonction de la durée de l'intervalle SCo-MEP : l'AGC est d'autant plus important que le malaise survient au plus près de l'ingestion.

3.2.1.2 Les aversions olfactives potentialisées par le goût

Il existe une théorie de l'aversion olfactive potentialisée par le goût (AOPG). Trois associations se feraient durant l'apprentissage de l'AOPG : une association goût/malaise, une association odeur/malaise et une dernière association goût/odeur. Des odeurs, comme la vanille, la banane ou l'amande, mélangées à l'eau de boisson, peuvent devenir aversives, chez le rat, si elles ont été associées plusieurs fois avec le goût amer de la quinine. Il en résulte que les animaux diminuent la consommation de la solution odorisée lorsqu'elle leur est présentée de nouveau, sans le goût amer. Lors du rappel, la présentation de l'odeur seule réactive les associations odeur/malaise et odeur/goût. L'aversion pour l'odeur renforce l'aversion pour le goût (Desgranges, 2009). Néanmoins très peu de travaux se sont intéressés à ce modèle.

3.2.2 Nature du malaise

Caractériser l'élément déclencheur est important pour prédire, éviter ou gérer l'apparition d'une AAC. Il est généralement admis qu'elle est principalement déclenchée lors de troubles digestifs à symptomatologie variable comme une diarrhée, des vomissements, une colique, une douleur liée à l'ingestion. Si des chocs électriques sur les pattes de l'animal de laboratoire sont utilisés comme *stimuli* douloureux par exemple, aucune AAC ne se développe. L'association de *stimuli* intéroceptifs et de la flaveur d'un aliment est indispensable à l'instauration de l'AAC (Garcia et Koelling, 1966). Les diarrhées sont surtout à l'origine d'un évitement momentané. Les états nauséux et les vomissements jouent un rôle tout particulier (Bellisle, 1997) : ces états constituent des *stimuli* efficaces pour déclencher une AAC et sont nécessaires pour le développement d'une répugnance envers un aliment, modifiant ainsi les préférences alimentaires sur le long terme. Expérimentalement, différents éléments ont été utilisés pour déclencher le malaise. Il s'agit principalement du chlorure de lithium ou de l'apomorphine, injectés par voie intra-péritonéale, mais aussi d'irradiations par les rayons gamma ou X. Quelle qu'en soit l'origine, plus le malaise déclenché est intense, plus forte et tenace est l'aversion (Houpt et Berlin, 1999). En pratique courante, les états nauséux sont rencontrés lors de maladies affectant le tube digestif tels que des affections tumorales, infectieuses, inflammatoires, ou l'ingestion de toxique...mais aussi lors de troubles extra-digestives telles qu'une insuffisance rénale, une pancréatite, une maladie endocrinienne (diabète acido-cétosique, hyperthyroïdie), une affection hépatique, une maladie infectieuse systémique ou des troubles de l'équilibre...Ces états nauséux peuvent être aussi consécutifs à

l'administration de certains médicaments. Les agents de chimiothérapie, quelle que soit la voie d'injection, sont à l'origine d'états nauséux chez 50 à 75% des chiens et chats traités (Bergman, 2007). Des nausées et des vomissements peuvent aussi être des effets secondaires des AINS et des morphiniques. Certaines autres molécules sont citées comme la digoxine (Erichsen *et al*, 2001) et certains antibiotiques tels que l'amoxicilline, la céphalexine, l'érythromycine, la doxycycline, la clindamycine (Index des Médicaments Vétérinaires autorisés en France, 2015).

3.2.3 Nature du *stimulus* conditionné

La capacité d'un aliment à induire une AAC dépend d'un certain nombre de ses caractéristiques, principalement, son goût, son odeur, sa texture, sa température et son apparence. Ces caractéristiques peuvent agir indépendamment ou se potentialiser (Smith *et al.*, 2009), ils constituent le *stimulus* conditionné, SCo. Plus le goût d'un aliment est prononcé plus l'aversion est forte et durable (Nowlis, 1974). Les aversions, sous dépendance de la composition nutritionnelle de l'aliment, sont quasiment et exclusivement dirigées contre les sources riches en protéines et rarement contre les hydrates de carbone. Le goût et l'odeur exacerbés des sources protéiques jouent un rôle primordial dans le développement des AAC, surtout si cette source n'est pas un composant habituel de la ration (Burrit et Provenza, 1989). De fait, la première caractéristique est la nouveauté du goût d'un aliment dans une ration.

Lorsque la première présentation d'un aliment est suivie d'un malaise gastrique, le sujet considère ensuite l'aliment comme toxique. Par contre, lorsqu'un aliment est présenté plusieurs fois et qu'il n'est suivi d'aucune conséquence négative, il sera ensuite plus difficile d'obtenir une aversion. Ce phénomène dit d'inhibition latente traduit le fait que le sujet a préalablement appris que l'aliment était sans danger et qu'il sera alors plus difficile de le considérer comme toxique (Ferreira, 2004). Le dernier facteur à prendre en considération sera la quantité ingérée, l'AAC sera d'autant plus forte et durable que la quantité ingérée a été importante (Bond et Di Giusto, 1975). Ainsi, l'introduction d'un nouvel aliment doit se faire très progressivement.

De nombreuses espèces animales sont capables de se protéger des conséquences nocives dues à la consommation d'un aliment nouveau en activant des mécanismes de discrimination par le goût et par l'odeur. L'apprentissage des AAC est rapide et robuste. Les carnivores domestiques, quel que soit leur âge ou leur état corporel, peuvent développer une AAC, à la suite d'une médication ou d'une maladie induisant des douleurs viscérales ou un état

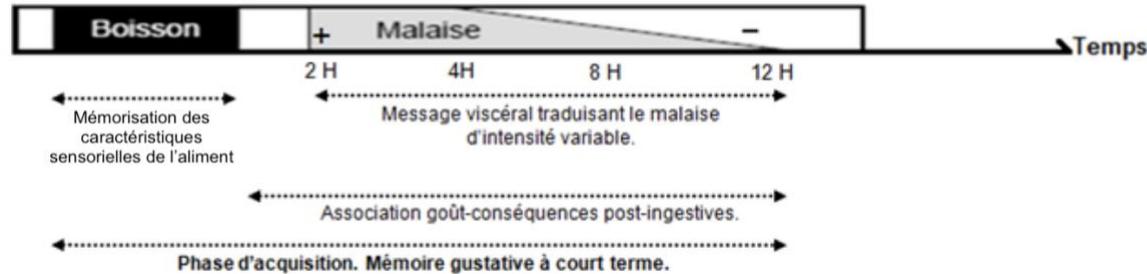
de malaise. Ainsi, le contrôle volontaire de la prise alimentaire se retrouve dépassé. Du fait des caractéristiques des conditionnements aversifs, ceux-ci constituent un véritable challenge pour le praticien, l'hyporexie ou l'anorexie engendrée, pouvant être à l'origine de conséquences graves, altérant le pronostic vital.

3.2.4 Mécanismes neurobiologiques des comportements alimentaires aversifs

Le développement d'une aversion se décompose en trois étapes indispensables.

La phase d'**acquisition** correspond à la perception et la représentation à l'étage neuronal des caractéristiques sensorielles de l'aliment et du message viscéral. Ainsi, se forme une mémoire à court terme et un éventuel lien négatif entre l'aliment et le malaise. La phase de **consolidation** permet le stockage de la mémoire à long terme de l'association goût/aliment-malaise. La présentation ultérieure du *stimulus* conditionné conduit au **rappel** de cette association. (Chapuis, 2009). Les différentes étapes sont présentées sur la figure 14.

A. 1^{ère} étape AAC.

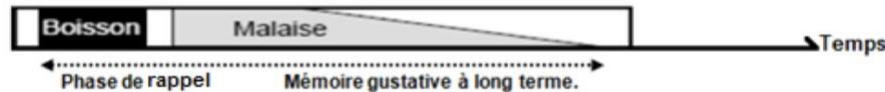


B. 2^{ème} étape AAC : 3 possibilités.

B1 : Message viscéral suffisant lors de la phase d'acquisition : refus d'ingestion quelque soit le temps de contact avec la boisson.



B2 : Acquisition incomplète du message aversif : diminution de la quantité d'ingestion quelque soit le temps de contact avec la boisson. Une/ des associations ultérieures goût-malaise finiront par consolider sur le long terme le message aversif.



B3 : Résistance au message aversif : malgré le malaise, aucune AAC.



Figure 14: Mécanisme comportemental du développement d'une aversion alimentaire conditionnée (AAC) : point de vue comportemental (D'après Ferreira, 2004).

Le comportement alimentaire résulte de l'expérience que l'individu acquiert tout au long de sa vie. Cet apprentissage lui permet de reconnaître un bon d'un mauvais aliment. Les aversions alimentaires conditionnées sont primitivement un mécanisme de défense où un sujet assigne à un aliment des conséquences digestives négatives. Ainsi, il apprend à éviter de consommer à nouveau cet aliment potentiellement toxique.

(A) L'acquisition d'une aversion est la conséquence d'une association entre la mémoire du goût et l'apparition d'un malaise ultérieur à l'ingestion.

(B) Lorsque le goût est à nouveau présenté (phase de rappel), différents cas de figure peuvent se présenter :

- B1 : L'aversion est acquise. La force et la durée de celle-ci sera variable, la représentation du goût aversif ne sera suivi d'aucune ingestion
- B2 : L'aversion est acquise mais de force limitée.
- B3 : Résistance à l'aversion. Si l'ingestion de ce goût n'est suivie d'aucune conséquence négative ou si une des étapes de l'acquisition est perturbée, cela se traduira par une absence d'aversion pour ce goût qui sera ingéré au niveau habituel de consommation (le goût n'étant pas devenu aversif).

3.2.4.1 Voies neuroanatomiques des informations gustatives et viscérales

Il ne s'agit pas de faire une liste exhaustive des structures et mécanismes de l'AGC, mais de mettre en lumière les voies principalement d'acheminement des informations sensorielles gustatives et viscérales jusqu'aux premières zones d'intégration au sein du cerveau. Par cette revue, nous mettrons en avant les structures cérébrales et les neuromédiateurs permettant ces conditionnements. Leur identification pourra nous suggérer des thérapeutiques évitant l'établissement de tels phénomènes.

La transduction des informations gustatives et somesthésiques buccales fait appel aux nerfs crâniens trijumeau (V), facial (VII), glossopharyngien (IX) et vague (X). La sensibilité gustative des deux tiers antérieurs de la langue est recueillie par la corde du tympan, branche du nerf VII alors que le nerf lingual, branche du nerf mandibulaire issu du nerf V assure l'innervation somesthésique. Le tiers postérieur de la langue est innervé par le nerf IX. Celui-ci contient des fibres gustatives et somesthésiques.

La sensibilité gustative du voile du palais, de l'épiglotte et de l'œsophage est recueillie par les nerfs VII, IX et X. Ce dernier nerf assure aussi l'innervation somesthésique en arrière de la langue. La corde du tympan, les nerfs IX et X, après un relais ganglionnaire, gagnent la partie rostrale du bulbe rachidien pour se terminer dans le NTS, qui reçoit aussi les afférences somesthésiques buccales (Serratrice et Serratrice, 2013).

La transduction des informations viscérales emprunte les voies du système nerveux autonome. L'innervation parasympathique, assurée par le nerf X, est principalement impliquée dans le processus physiologique de la digestion mais achemine aussi une partie de l'information viscéro-sensible. C'est la composante orthosympathique, *via* les nerfs splanchniques, qui est majoritairement impliquée dans la transduction des sensations d'inconfort et de douleur (Grundy, 2002). En parallèle, l'*area postrema*, organe circumventriculaire chémosensible situé sur le plancher du IV^{ème} ventricule, outre ses afférences vagales, détecte la présence de messagers circulants dont la présence peut induire un malaise (cytokines, hormones ou toxines). L'ensemble de ces informations convergent vers le NTS pour être ensuite relayé aux étages supérieurs du SNC. À cet effet, le NTS envoie des projections directes et indirectes, *via* le NPB, vers l'hypothalamus (Critchley et Harrison, 2013). Le NPB se projette ventralement sur l'amygdale (Am), structure du système limbique intervenant dans l'apprentissage associatif et, dorsalement, sur le thalamus, zone relais de l'information gustative et viscérale. Le NPB reçoit des afférences de l'*area postrema* (Rinaman, 2007). L'information parvient ensuite au dernier

relais, le cortex insulaire (CI). Chacune de ses aires cérébrales possèdent des connexions réciproques tout particulièrement le CI et Am grâce à un important réseau neuronal bidirectionnel (Bermúdez-Rattoni, 2004). La figure 15 schématise les voies d'intégration des informations gustatives et viscérales.

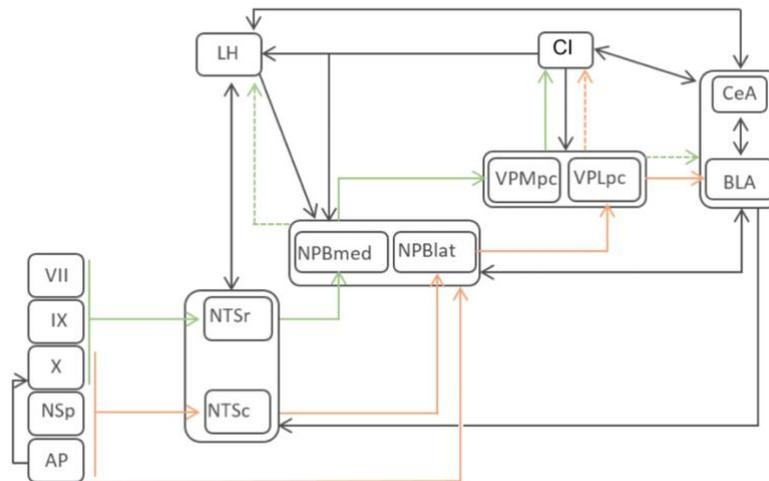


Figure 15: Schéma simplifié montrant les principales projections et structures cérébrales impliquées dans l'aversion gustative (D'après Bermúdez-Rattoni, 2004 ; Critchley et Harrison, 2013).

Le message gustatif (projections de couleur verte), en provenance des nerfs crâniens VII, IX et X, converge sur la partie rostrale du NTS (NTSr) et se projette ensuite sur la partie dorsolatérale du NPB (NPBmed). L'information parvient ensuite jusqu'à l'hypothalamus latéral (LH), le noyau ventropostéromédian du thalamus (VPMpc) pour se projeter ensuite sur le cortex insulaire (CI) et l'amygdale.

Le message viscéral (projections de couleur orange) active la partie caudale du NTS (NTSc) via le nerf vague (X), les nerfs splanchniques (NSp) et l'area postrema (AP), se projette sur la partie latérale du NPB (NPBlat), le noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) et la partie ventroposterolatérale du thalamus (VPLpc). Notons que les projections viscérales et gustatives cheminent en parallèle.

Un important réseau de connexions réciproques lie entre elles les différents acteurs (projections noires). Les connexions entre le cortex insulaire et l'amygdale sont de première importance dans l'acquisition et le maintien de la mémoire aversive ; les connexions entre le noyau central de l'amygdale (CeA) et l'hypothalamus latéral, le NPB et le NTS sont impliquées dans la réponse comportementale et la mémoire à long terme des AAC.

Les structures du tronc cérébral sont primordiales à la perception et l'apprentissage des goûts, car des lésions à ce niveau empêchent ou diminuent la force de l'apprentissage associatif (Yamamoto *et al.*, 1994). Toutefois, l'intégration des conséquences post-ingestives négatives, leur association et leur mémorisation nécessitent la participation du CI et de l'Am, qui constituent un système neuro-anatomique interdépendant dont l'intégrité permet la modulation du comportement ingestif.

3.2.4.2 Substrats neurobiologiques de l'aversion alimentaire conditionnée

Caractériser les circuits neuronaux qui sous-tendent les apprentissages associatifs est une étape cruciale dans la compréhension des phénomènes régulant les choix alimentaires. De nombreuses études se sont attachées à définir les rôles respectifs des substrats de l'AGC.

Pour mieux étudier les circuits impliqués dans la mise en place de la mémoire aversive, les expérimentateurs ont procédé en deux temps, d'abord en étudiant le message gustatif puis en étudiant le message viscéral.

On considère schématiquement, qu'après le relais pontique, l'information gustative est intégrée par le CI alors que la tâche dédiée à l'Am est l'intégration de l'information viscérale. Il a été établi que la consommation d'un nouveau *stimulus* gustatif induit, lors de sa première présentation, une libération importante d'acétylcholine (ACh) et de dopamine au sein du CI (Clark et Bernstein, 2009). Ferreira (2004) a démontré que la mise en mémoire initiale du caractère nouveau du *stimulus* gustatif implique l'activation spécifique des récepteurs cholinergiques muscariniques. Il a été récemment démontré que les afférences cholinergiques sont sous contrôle inhibiteurs GABAergique (Rodríguez-García et Miranda, 2016).

La signalisation du message viscéral douloureux est traitée par l'Am et, plus spécifiquement, par le complexe basolatéral (BLA), *via* ses afférences glutaminergiques en provenance du NPB et du thalamus. Toutefois, l'activation des neurones viscérosensibles de l'Am est sous la dépendance du caractère nouveau du SC. Effectivement, Barot *et al.* (2008) ont démontré que la présentation d'un nouveau *stimulus* gustatif induit une libération de noradrénaline dans l'Am. Cette imprégnation préalable augmenterait la sensibilité des neurones du BLA au message viscéral (Bernstein et Koh, 2007). Miranda *et al.* (2002) ont démontré que le message viscéral douloureux induisait une libération modeste de glutamate dans le CI.

Ainsi, les synthèses de neuromédiateurs sont la traduction des informations sensorielle et viscéro-sensible, permettant leurs représentations à l'étage neuronal.

Après l'intégration de ces informations, il s'agit de procéder à leur association et à leur mise en mémoire afin d'assujettir au nouveau goût, dans le cas d'un malaise suffisant, une valeur aversive sur le long terme. Les mécanismes neurobiologiques et leurs importances relatives ne sont pas encore bien connus. Il est toutefois établi que le CI et l'Am y participent. L'Am envoie des projections glutaminergiques du BLA vers le CI, qui sont primordiales dans l'acquisition de la mémoire aversive et de son maintien sur le long terme (Ferreira *et al.*, 2005). La stimulation électrique de ces projections renforce la mise en mémoire et la rétention de l'AAC et cet effet peut être atténué par l'infusion préalable dans le CI d'antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs au glutamate impliqués dans la mémoire et la plasticité synaptique (Escobar *et al.*, 2002). La mise en mémoire est d'autant plus perturbée que le blocage intéresse les récepteurs NMDA et dopaminergique du CI, ce qui suggère que le

système dopaminergique potentialise l'activité du système glutaminergique dans l'élaboration et le maintien de la trace mnésique.

Le système noradrénergique du BLA semble aussi être un acteur majeur. Le blocage de ses récepteurs empêche la mémorisation, l'infusion d'agonistes adrénergiques favorise sa consolidation et l'infusion d'antagonistes adrénergiques bloque l'effet facilitateur de la mise en mémoire aversive de l'infusion d'agonistes muscariniques injectés dans le CI (Miranda *et al.*, 2003 ; Miranda et McGaugh, 2004). Ainsi, l'influence réciproque qu'exercent l'Am et le CI déterminent, tout du moins en partie, la mise en mémoire de l'association, sa force, et participent à la consolidation et au stockage sur le long terme de la mémoire aversive.

La force et la durée de la représentation de la trace mnésique découlent de changements à l'étage moléculaire des circuits neuronaux ayant intégré les différents messages. Leurs signalisations intracellulaires sont à l'origine de l'expression de gènes qui induisent des modifications fonctionnelles et structurelles au niveau synaptique (Bermúdez-Rattoni, 2014). Dans le cas des AAC, il a été démontré que l'activité électrique du BLA augmente graduellement depuis l'acquisition, pour atteindre un pic d'activité, en 30 à 45 minutes, permettant la réactivation du CI, ceci suggère que ce couplage initial induit une activation durable de ces structures (Guzmán-Ramos et Bermúdez-Rattoni, 2011). L'augmentation de l'activité du BLA s'accompagne d'une augmentation concomitante des concentrations en noradrénaline et glutamate en ce site (Guzmán-Ramos *et al.*, 2012a), et de glutamate et de dopamine dans le CI (Guzmán-Ramos *et al.*, 2010). L'efficacité de la transmission synaptique est modifiée sur le long terme, ce phénomène est appelé « potentialisation à long terme » (LTP). Ceci amène à des réactions biochimiques en chaîne induisant la synthèse de facteurs de transcription et de protéines nécessaires à la consolidation de la mémoire. L'infusion d'inhibiteurs de la synthèse protéique perturbe cette phase de consolidation (García-DeLaTorre *et al.*, 2009). Ainsi, la consolidation de la mémoire repose sur une réactivation des structures impliquées dans l'encodage initial de l'association aversive permettant de stabiliser cette représentation sur le long terme. La signalisation viscérale réactivée, en provenance de l'Am, assujettit au goût nouveau, dans le CI, une représentation familière de sa valeur hédonique négative, sur le long terme. La figure 16 montre la succession des séquences en phase d'acquisition et en post-acquisition immédiat.

La présentation ultérieure du goût, désormais aversif, s'accompagne d'une modification de l'activité électrique enregistrée au sein de l'Am, du CI, du THA, du NPB, et de l'hypothalamus (Yamamoto *et al.*, 1994, Yasoshima et Yamamoto, 1998). Il s'agit de l'augmentation des interactions fonctionnelles réciproques entre, d'une part, l'Am et le CI et

d'autre part, entre le CeA et la partie médiale du NPB (NPBmed). Ces flux descendants modifient alors l'activité de ces neurones qui sont les premiers centres intégrateurs de l'information gustative (Tokita *et al.*, 2004). Ainsi, s'initie une boucle de régulation permettant d'augmenter la sensibilité de ces neurones au SC aversif et leurs capacités de discrimination. En parallèle, le BLA envoie des influx inhibiteurs sur le LH, induisant l'arrêt de l'ingestion (Yamamoto et Yasoshima, 2007). Aussi, l'amygdale fonctionne comme un système d'alerte, les CeA et BLA pourraient être à l'origine de l'évocation du malaise et des émotions associées (Phelps et LeDoux, 2005).

Ces structures constituent un réseau interconnecté dont l'activité est modifiée par l'apprentissage. Dès lors, l'individu produit la réponse comportementale d'évitement associée.

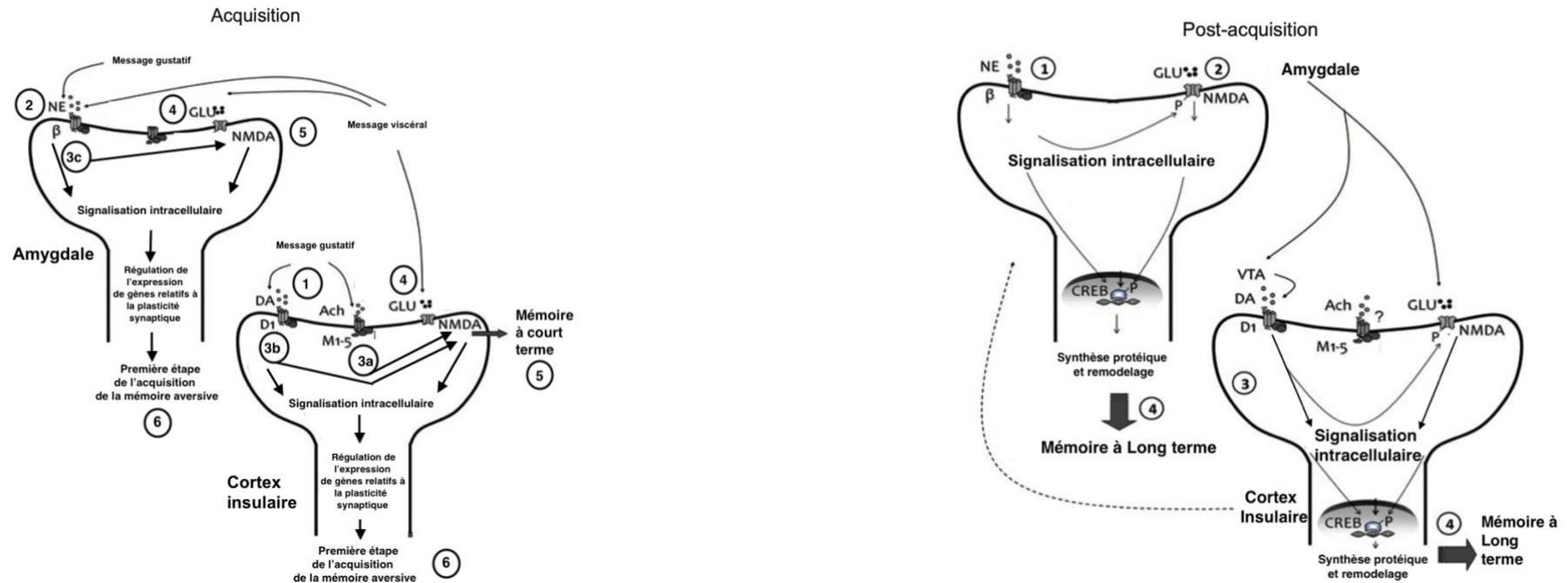


Figure 16: Représentation schématique de l'intégration des informations gustatives et viscérales par le cortex insulaire et l'amygdale en phase d'acquisition et de post-acquisition immédiate de la mémoire aversive (Guzmán-Ramos et Bermúdez-Rattoni, 2012b)

PHASE D'ACQUISITION : L'exposition à un goût nouveau induit la libération d'acétylcholine et de dopamine dans le cortex insulaire (1) et de noradrénaline dans l'amygdale (2). L'acétylcholine interagit avec ses récepteurs muscariniques (3a) et la dopamine avec ses récepteurs D1 (3b), dans le même temps, la noradrénaline libérée dans l'amygdale se fixe sur ses récepteurs β (3c). Cette signalisation induit la phosphorylation des récepteurs NMDA (ce qui augmente leur sensibilité), à l'origine de la formation de la mémoire à court terme. La stimulation viscérale induit la libération de glutamate dans le cortex insulaire et l'amygdale ; ceux-ci se fixent sur les récepteurs NMDA, dont la conductance a été augmentée par le message gustatif (4), favorisant l'efficacité postsynaptique. La signalisation intracellulaire induite est à l'origine de l'expression de gènes en lien avec la plasticité synaptique, permettant l'intégration de l'association goût/malaise.

PHASE DE POST-ACQUISITION IMMÉDIATE : 30 à 45 minutes après l'intégration des stimuli gustatif et viscéral, l'activité de l'amygdale atteint un pic (1), (2) ce qui permet la réactivation du cortex insulaire (3). La même signalisation intracellulaire est à l'origine de synthèses protéiques et du remodelage synaptique. Ainsi, des vagues d'activité neuronales récurrentes se créent en ces structures, ce qui entraîne des vagues de synthèses protéiques à l'origine de la consolidation de la mémoire. Le système cholinergique pourrait agir en synergie avec les terminaisons glutaminergiques pour provoquer et réguler la plasticité synaptique.

3.2.5 Quelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre les aversions alimentaires conditionnées ?

À la suite de tout conditionnement, la présentation répétée du SCo en l'absence de malaise induit une diminution en fréquence et/ou en intensité de la réponse conditionnée. Il s'agit du phénomène d'extinction (Myers et Davis, 2002). Dans un contexte d'AAC, l'extinction réduit le comportement de défense, d'évitement à l'encontre de l'aliment précédemment aversif. Ainsi, s'initie, dans un laps de temps variable, la reprise de l'ingestion, fonction du nombre de présentation ultérieure du SCo et fonction de la force de l'association aversive (Berman *et al.*, 2003). L'extinction résulte d'un nouvel apprentissage, au cours duquel l'individu apprend que le SCo n'est plus suivi de conséquences négatives, sans toutefois effacer complètement l'apprentissage aversif initial (Bouton, 2002). Les mémoires aversive et d'extinction coexistent en des sites identiques ; l'extinction des AAC nécessite la participation conjointe du CI et du BLA (Mickley *et al.*, 2004). Ainsi, ces mémoires interagissent entre-elles pour réguler le comportement ingestif. Il en résulte que la réponse conditionnée peut resurgir, avec le temps ou lorsque le malaise renforceur se manifeste à nouveau (Bouton, 2004). Faciliter l'apparition de ce nouvel apprentissage qu'est l'extinction et éviter la résurgence de la réponse conditionnée est une première approche dans la gestion des AAC.

Mickley *et al.* (2009) ont démontré l'intérêt de la procédure d'extinction par désassociation du SCo et du MEP. Il s'agit d'intégrer un nouvel apprentissage où le SCo est suivi, par intermittence, d'un malaise. Ainsi, la présentation du SCo ne peut plus prédire l'apparition de conséquences négatives. Par ce biais, l'extinction survient plus rapidement et de façon plus efficace, et cela diminue la probabilité d'une résurgence. De fait, une extinction durable peut être induite ou accélérée par la mise en place rapide d'une thérapeutique adéquate (Lin *et al.*, 2012). Les traitements symptomatiques, avec des anti-vomitifs, des antispasmodiques, des anti-diarrhéiques, des analgésiques..., sont donc d'une importance capitale. En pratique courante, on est dans le cadre de la désassociation puisque ces traitements vont réduire, dans un premier temps, l'amplitude et la fréquence des manifestations nauséuses et douloureuses pour ensuite les voir disparaître.

Le système de contrôle de la faim, motivé par des nécessités internes d'ordre énergétique en situation physiologique, est court-circuité par le réseau neuronal activé lors de l'apprentissage associatif. La mémorisation d'une expérience alimentaire négative et sa persistance impliquent une suite ordonnée de séquences. Ainsi, on peut s'attendre à pouvoir diminuer, inhiber ou empêcher la réponse conditionnée, en perturbant au moins une des séquences impliquées dans l'AAC. Des expérimentations de blocage pharmacologique en des sites spécifiques ont permis de faire avancer les connaissances (Camarota *et al.*, 2007).

La première séquence correspond à la perception puis à la représentation à l'étage neuronal des caractéristiques sensorielles de l'aliment, c'est-à-dire le message gustatif, en parallèle du message viscéral post-ingestif. À la condition de forces suffisantes, un lien négatif se créera entre ces deux identités. Le caractère nouveau d'un aliment est crucial pour l'instauration d'une aversion alimentaire. La signalisation de la nouveauté du goût a lieu en deux sites : (1) le CI est le centre de transduction spécifique, *via* l'activation de ces récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, (2) l'activation du système noradrénergique du BLA qui permet d'augmenter la sensibilité au message viscéral des neurones glutaminergiques. Le CI et le BLA activés s'influencent réciproquement, pour créer et consolider la trace mnésique. Moduler l'activité de ces réseaux neuronaux influence donc la force associative. Effectivement, il a été démontré qu'altérer la fonction cholinergique au sein du CI perturbe l'encodage de l'information gustative, que bloquer le système noradrénergique du BLA empêche la mémorisation, qu'altérer l'activité des projections glutaminergiques du BLA vers le CI limite les capacités de rétention (Escobar *et al.*, 2002 ; Gutiérrez *et al.*, 2003, Miranda *et al.*, 2003 ; Naor et Dudai, 1996 ; Ying et Goldstein, 2005). Il en résulte une nette perturbation de l'apprentissage associatif. Parmi les molécules étudiées, certaines pourraient prévenir la signalisation du message gustatif au sein du CI et ainsi perturber l'**acquisition**. Naor et Dudai (1996) ont montré que l'infusion de 30 µg de **scopolamine** au sein du CI avant la présentation du SC empêchait la mise en mémoire, chez le rat. **La cyproheptadine**, de par ses propriétés anticholinergiques, pourrait prévenir la signalisation du message.

Les afférences cholinergiques du CI, les système noradrénergique et glutaminergique du BLA sont sous contrôle GABAergique. Les récepteurs GABA jouent effectivement un rôle dans les différentes étapes de la mémoire associative, de l'acquisition à la consolidation, et modulent ainsi les capacités de rétention ou d'extinction. Plus particulièrement, l'utilisation de GABA agonistes perturbe la mise en mémoire et la rétention quand l'utilisation de GABA antagonistes les facilite (Makkar *et al.*, 2010). Il a été démontré que le thalamus subit un rétrocontrôle majeur

GABAergique. Le GABA s'oppose aussi à l'activité des neurones glutaminergiques, impliqués dans la plasticité synaptique à l'origine de la réponse conditionnée (Myers et Davis, 2002). Les GABA_A agonistes altèrent le relargage de noradrénaline, notamment dans l'Am (Makkar *et al.*, 2010). Il en résulte que l'activation des récepteurs GABA modifie l'activité des neurones impliqués dans l'acquisition et la consolidation de la trace mnésique. Ainsi, l'intensité des signaux d'apprentissage, de même que la force des interactions nécessaires à la mise en mémoire, sont amoindries. De fait, l'utilisation précoce (ou en prétraitement) de GABA agonistes perturbe la mise en mémoire et facilite l'extinction. Ces effets ont été constatés expérimentalement, suite à l'utilisation, par micro-injection dans l'Am, par voie intrapéritonéale ou par voie systémique, de GABA_A agonistes comme les BZD dans plusieurs types de comportements associatifs (Dickinson-Anson et McGaugh, 1993 ; Ishitobi *et al.*, 2009 ; Jensen *et al.*, 1979 ; Pain *et al.*, 2002). Il en est de même pour le propofol qui affecte l'acquisition, la rétention de la mémoire aversive et favorise la survenue de l'extinction, et ceci, de façon dose-dépendante (Ishitobi *et al.*, 2003 ; Pang *et al.*, 1993 ; Ren *et al.*, 2008). Il est important de noter que l'utilisation de GABA agonistes lors de l'extinction ne fait que la perturber puisque l'extinction est une nouvelle mémoire (Hart *et al.*, 2009). Ainsi, les **BZD** ou le **propofol** pourraient être envisagés. Toutefois, les différentes expérimentations menées ont nécessité l'emploi de doses anesthésiques, ce qui les rend inutilisables en pratique (Callaerts-Vegh *et al.*, 2009 ; Ishitobi *et al.*, 2009 ; Roache et Zabich, 1986 ; Ying et Goldstein, 2005). Il est à noter qu'il a été démontré que dans le cadre des aversions alimentaires conditionnées, l'administration de **ghréline** dans le BLA 20 minutes avant l'induction du malaise empêchait l'acquisition de la mémoire aversive, chez le rat et la souris (Zhu *et al.*, 2013).

Ainsi, il faut considérer l'usage exclusif de la cyproheptadine (2-4 mg/chat/12-24 h, 0,5 à 2 mg/12h) pour moduler négativement la force de la représentation centrale des informations, en complément d'une thérapeutique spécifique de l'affection causale. La scopolamine et la butylscopolamine sont des molécules disponibles en médecine vétérinaire mais celles-ci ne montrent pas un passage suffisant de la BHM pour être indiquées. La ghréline est intéressante mais non disponible en France.

La mémoire de l'association nouvellement acquise se stabilise puis est stockée sur le long terme en phase de **consolidation**. Le bon déroulement de cette phase de consolidation est à l'origine de modification à l'étage neuronal, induisant une réponse comportementale d'évitement à l'ingestion, la réponse conditionnée. Cette séquence repose sur l'augmentation

graduelle de l'activité des systèmes noradrénergique et glutaminergique du BLA, à l'origine de la réactivation des systèmes glutaminergique et dopaminergique du CI, en l'absence du SC.

Par infusion intra-BLA ou par voie systémique de molécules qui modifient l'activité des voies noradrénergiques, des précisions ont pu être établies. Les récepteurs β -adrénergiques sont primordiaux dans la persistance de la trace mnésique : l'utilisation de β -agonistes facilite la consolidation mnésique, à l'inverse, le blocage de ces récepteurs entraîne un effet amnésiant (Kroes *et al.*, 2010). Les récepteurs α -adrénergiques, bien que moins denses dans le BLA, interviennent aussi. Les antagonistes α_2 facilitent la mémorisation de façon dose-dépendante (Ferry et McGaugh, 2008) et l'utilisation d'agonistes α_1 potentialise l'activation des récepteurs β (Ferry *et al.*, 1999). Ainsi, faciliter le système noradrénergique lorsque l'extinction survient facilite sa mise en mémoire (Berlau et McGaugh, 2006).

Le système sérotoninergique influe sur toutes les étapes de l'apprentissage, de l'acquisition à la consolidation. Il a été démontré que la concentration en 5-HT augmente dans l'amygdale lors des conditionnements aversifs, et plus généralement, en réponse à un stress (Bauer, 2015). Le système sérotoninergique est en mesure de moduler l'activité des systèmes cholinergique, dopaminergique et GABAergique (Buhot *et al.*, 2000) et de faciliter l'activité des récepteurs NMDA et la plasticité synaptique au sein du BLA (Zhang et Stackman Jr, 2015).

Parmi les molécules étudiées, la **cyproheptadine**, de par ses propriétés anticholinergique et antisérotonine, pourrait moduler négativement la plasticité synaptique. Les **progestatifs de synthèse** possèdent une activité anti-sérotonine. Aucune étude publiée à ce jour n'a envisagé cette option pour moduler la mémoire aversive. Il est toutefois établi que la MA réduit de façon significative la mémoire déclarative chez de jeunes volontaires mais ceci a plutôt été mis en lien avec la baisse de la cortisolémie (Mason *et al.*, 2018). Les **agonistes GABAergiques** ne sont pas envisageables pour limiter la force de la mémoire du fait des hautes posologies nécessaires.

Pour favoriser l'**extinction** et éviter la **reconsolidation**, phénomène qui renforcerait la mémoire aversive, la gestion de la séquence de rappel est très importante. Le premier frein à l'ingestion est le malaise déclencheur, digestif. Le **traitement symptomatique** en rapport avec le trouble est nécessaire. Le deuxième frein à l'ingestion découle d'une sensibilité des premiers centres intégrateurs au SC, ceux-ci sont capables d'une fine discrimination, notamment NTS, NPB et THA (Nishijo *et al.*, 2000 ; Yasoshima *et al.*, 2005). À ceci, s'ajoute l'inhibition exercée sur les voies orexigènes du LH. La perception de la palatabilité et la motivation à l'ingestion sont deux déterminants de l'**extinction** (Berman *et al.*, 2003). Les structures impliquées sont

sous l'influence du GABA, qui réduit leurs activités et leurs interactions avec le CI et le BLA (Ehrlich *et al.*, 2009 ; Söderpalm et Berridge, 2000).

Ainsi, **les agonistes GABAergiques** augmentent l'attrait pour la nourriture *via* leur action sur le LH et pourraient interférer à *minima* avec les circuits qui maintiennent la trace de l'association. Aux doses orexigènes décrites, les agonistes GABAergiques ne devraient pas nuire à la persistance de cette nouvelle mémoire. En complément, la mirtazapine, la miansérine et la cyproheptadine peuvent apparaître pertinentes pour favoriser l'ingestion.

Les CC modulent l'activité des structures impliquées dans la consolidation et le stockage de la mémoire (Miranda *et al.*, 2008). Ceci, parce que le système limbique et tout particulièrement l'Am, est riche en récepteurs aux CC (Wirth, 2015). Ces molécules influencent l'activité de la voie noradrénergique au sein du BLA (Quirarte *et al.*, 1997) et interagissent avec les récepteurs au glutamate et la cascade de signalisation induite par leur activation (Sandi, 2011). Les CC ont un rôle complexe et contradictoire sur la mémoire aversive. En phase d'acquisition, des doses physiologiques ou intermédiaires favorisent la mise en mémoire alors que des doses élevées ou très basses diminuent la force de l'association. *A contrario*, les CC montrent une relation linéaire positive en phase de consolidation de la mémoire aversive (Conrad, 2005).

Différentes expérimentations ont été menées chez l'animal de laboratoire pour évaluer l'effet des corticoïdes sur la mémoire aversive. Miranda *et al.* (2008) ont évalué l'effet de la corticostérone, aux doses de 1 et 3 mg/kg, injectée en SC immédiatement après l'induction du MEP, cette molécule a induit une augmentation dose-dépendante de l'AAC sur 96 h. Gonçalvez *et al.* (2019) ont montré que l'injection intra-péritonéale de 5 mg/kg de méthylprednisolone à la dose de 5 mg/kg, une heure avant le MEP ou deux heures et quatre heures après le MEP favorisait la rétention mnésique sur 21 jours. Flood et al (1978) ont démontré que la dexaméthasone à la dose de 4 mg/kg était la dose optimale pour renforcer la mémoire lors de conditionnement d'évitement actif, chez le rat. Newcomer *et al.* (1999) ont suggéré que pour avoir un effet délétère sur l'apprentissage, la dose de corticostérone utilisée devait être très élevée (160 mg/jour) et ce, sur plusieurs jours (4 jours), chez l'Homme sain. L'utilisation des CC aux doses usuelles démontrent un effet facilitateur de la mise en mémoire et de sa rétention, propriétés qui, associée au « coup de fouet », pourraient être mis à profit en phase d'extinction.

CONCLUSION

Ce travail détaille les connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques du risque nutritionnel de la maladie cancéreuse et des insuffisances organiques chroniques du cœur et des reins. Ces trois maladies au long cours mènent l'organisme vers un état de cachexie puis vers la mort lorsque 50% de la masse protéique est perdue. L'effecteur central est le statut pro-inflammatoire, auto-entretenu. Il est établi que la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, tout particulièrement le TNF_{α} , l' INF_{γ} , l' IL_1 , l' IL_6 débute rapidement en réponse à la présence de cellules cancéreuses ou de l'insuffisance organique primitive. La persistance de ces anomalies mène à l'emballement du système immunitaire de l'individu malade, amplifié par la synthèse de facteurs spécifiques, PIF et LMF, chez les patients cancéreux et l'activation chronique du système orthosympathique et du SRAA, chez les patients ICC ou IRC. Ces phénomènes exercent une action favorable sur la croissance et l'extension tumorale et/ou nuit à l'organe déjà déficient. Cet état pro-inflammatoire exerce une action délétère, toxique, sur la masse musculaire et la masse graisseuse tout en favorisant l'activité du MC4-R, facilitant ainsi la voie anorexigène et les dépenses énergétiques. Ces aberrations métaboliques sont amplifiées par l'action des cytokines sur les voies neuroendocriniennes, favorisant l'activité des facteurs cataboliques, tout en réduisant l'activité des facteurs anaboliques. Des altérations endogènes affectant les capacités d'alimentation telles que des problèmes bucco-dentaires (modification de la perception du goût et des odeurs, maladie parodontale, masse), une satiété précoce, des modifications des capacités de digestion, des modifications de la capacité d'absorption intestinale (œdème pariétal, masse) coexistent fréquemment. Les états nauséux, douloureux ou de fatigue intense se manifestent, souvent en lien avec le trouble initial et/ou l'arsenal thérapeutique déployé, médical et/ou chirurgical, et aggrave alors l'état nutritionnel. L'ensemble de ces facteurs, état inflammatoire chronique, anorexie et maladies concomitantes, amènent l'organisme vers un état de dénutrition inévitable.

Le risque nutritionnel, même s'il tend à être de mieux en mieux caractérisé, reste peu considéré. L'objectif de ce travail a donc été de porter un intérêt, d'une part, aux stratégies thérapeutiques mise en œuvre ou en cours de développement, chez l'Homme, dans la gestion du risque nutritionnel de certains troubles cachectisants et d'autre part, de caractériser leurs effets sur l'état corporel, dans la gestion du syndrome anorexie-cachexie. L'analyse de la littérature, principalement de la médecine humaine, indique que la prise en charge thérapeutique des patients se doit d'être systématiquement multimodale et ce, dès le diagnostic, quel que soit le stade de la maladie. À un soutien nutritionnel spécifique, des valences immunomodulatrices,

anti-catabolique, anabolique et orexigène doivent être envisagées tout en considérant l'entretien ou la réhabilitation physique.

Dès lors, il faut évaluer et suivre les capacités d'alimentation du patient ; sont inclus uniquement ceux présentant un tractus digestif fonctionnel. Une évaluation chiffrée de la consommation alimentaire spontanée et des besoins nutritionnels doit être effectuée. Des « objectifs alimentaires qualitatifs et énergétiques » théoriques spécifiques à la maladie initiale et à l'état nutritionnel du patient sont une base à partir de laquelle se structure la prise en charge nutritionnelle. Celle-ci doit être adaptée à chaque situation clinique en termes de rythme d'administration. Plusieurs mesures de bon sens peuvent être recommandées, selon le degré ou le risque de dénutrition. Il s'agit d'augmenter la fréquence des prises alimentaires orales en fractionnant les repas, en privilégiant des produits riches en énergie permettant d'augmenter la densité énergétique sans en augmenter le volume. Ensuite, un traitement spécifique à la pathologie initiale doit être mis en place, ceci constitue la première étape de la gestion médicamenteuse du risque nutritionnel. Effectivement, de la prolifération continue de cellules atypiques au sein d'un tissu découle la réponse inflammatoire et la synthèse de PIF et LMF. Éliminer les cellules cancéreuses chirurgicalement ou limiter leur prolifération par chimiothérapie est logiquement la première étape. Il en est de même pour les maladies cardiaques et rénales qui voient la mise en place d'un état inflammatoire, et ce en rapport direct avec la sévérité de la maladie. La mise en place d'un traitement spécifique permet de limiter la souffrance organique et l'impact des mécanismes compensatoires neuro-hormonaux et rénaux, délétères sur le moyen terme. Toutefois, quel que soit le traitement, médical et/ou chirurgical, il peut être à l'origine d'un état de stress, de réaction inflammatoire, d'altérations des tissus traités (stomatites, nausées, diarrhée, dysphagie, dysgueusies, dysosmie, ...), de phénomènes douloureux, de fatigue d'intensité variable ou d'AAC. Ce sont autant de facteurs tendant à aggraver le statut nutritionnel. Les traitements symptomatiques (anti-émétiques, laxatif, analgésiques...) ont toute leur importance et seront à introduire, si besoin. Le cas échéant, il pourra être nécessaire de lutter contre la mise en place et la mémorisation des comportements aversifs. Pour ceux présentant une diminution significative des ingesta et pour lutter ou anticiper l'atteinte de l'état corporel, une gestion plus agressive est recommandée.

Malgré les nombreuses cibles thérapeutiques qu'offrent les mécanismes du syndrome anorexie-cachexie, aucun traitement médicamenteux ou gestion alimentaire n'a fait, pour l'heure, la preuve d'une réelle efficacité pour améliorer l'état nutritionnel ou le pronostic vital. Toutefois, il est à noter que les essais ont été réalisés sur des patients en situation palliative ou terminale ; il est difficile de traiter efficacement les patients déjà cachectiques. Aujourd'hui, il y a du sens

à vouloir plutôt prévenir que guérir. Il est donc impératif d'anticiper, de se pencher sur des protocoles prophylactiques permettant de prévenir ou de retarder le développement du syndrome anorexie-cachexie, chez les patients à risque. L'utilisation combinée de certaines options thérapeutiques et ce, de façon plus précoce dans l'évolution de la maladie pourrait permettre d'obtenir des résultats plus significatifs. D'autant que des avancées sont attendues du fait du développement de nouvelles molécules plus spécifiques.

Ainsi, des expérimentations évaluant l'intérêt de l'adjonction de stratégies immunomodulatrices peu toxiques pourraient être envisagées, sur des patients malades, bien avant le stade de la cachexie. Celles-ci, sur le modèle des protocoles étudiés chez l'Homme, combindraient des acides gras oméga 3, de la L-carnitine ; la thalidomide et les inhibiteurs sélectifs COX-2 devant être réservés aux maladies cancéreuses. À ce stade, les antioxydants, sélénium, vitamines E, vitamine C et coenzyme Q₁₀, n'ont de pertinence que chez les malades ICC et IRC. L'utilisation de probiotiques est particulièrement pertinente mais des études évaluant leurs sécurités d'utilisation restent nécessaires. Une valence anabolisante pourra être apportée par la supplémentation en acides aminés, mais les doses, dans cette indication, ne sont pour l'heure, pas déterminées.

Dès le stade de la pré-cachexie, qui montre une perte de poids inférieure à 5% et une baisse d'appétit, des valences orexigènes doivent être introduites *en sus*. Parmi les molécules actuellement disponibles en médecine vétérinaire, il faut plus considérer la mirtazapine qui montre empiriquement un effet orexigène net, un effet antidouleur et anti-inflammatoire tout particulièrement chez le chat, mais la gabapentine, la miansérine, la cyproheptadine et le midazolam, dans un cadre hospitalier, restent théoriquement pertinents. Les solutions thérapeutiques sont plus limitées chez le chien, qui outre le propofol, a à sa disposition les historiques CC et progestatifs de synthèse même si ceux-ci sont largement plus toxiques et inutilisables sur le long terme. La commercialisation en Europe de la capromoreline pourrait palier à cette insuffisance thérapeutique d'autant que, outre sa valence orexigène, elle exerce des effets anabolisant, cardio et réno-protecteurs et antioxydants. Enfin, chez l'Homme, Il est établi que le maintien d'une activité physique entretient la faim et favorise le maintien de la force musculaire tout en réduisant la sensation de fatigue et en améliorant la qualité de vie. Ces actions simples ont pour but de prévenir la dégradation physique donc d'améliorer la tolérance et l'efficacité du traitement, de réduire les complications et de favoriser la guérison ou la stabilisation de la maladie.

La fréquence de la dénutrition chez des patients à risque justifie un dépistage systématique de sa présence et de son intensité. Ceci doit permettre la mise en place et

l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique de re-nutrition et sa correction éventuelle. Ce consensus se heurte néanmoins à des insuffisances qui devront être corrigées dans le futur. Effectivement, que ce soit chez l'Homme ou encore plus chez l'animal, cette prise en charge souffre du manque d'outils diagnostiques objectifs. Le suivi du poids, de l'état corporel et la mesure du niveau d'ingestion, quoi qu'il en soit, manquent de spécificité. Cette prise en charge est donc soumise, pour l'heure, à l'appréciation des professionnels de santé qui doivent prendre la mesure autant de sa prévalence que de ses conséquences. D'autant qu'il existe encore aujourd'hui une gradation des soins qui peuvent ne pas être en cohérence les uns avec les autres (nécessité d'être à jeun pour des chirurgies par exemple). Un long chemin reste encore à parcourir avant que les maladies chroniques ne soient plus synonymes de cachexie.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Nathalie PRIYMENKO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Géraldine PIERRON** intitulée « **GESTION DU SYNDROME ANOREXIE - CACHEXIE : DE L'HOMME A L'ANIMAL** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

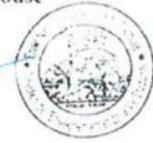
Fait à Toulouse, le 24/06/2021
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Docteur Nathalie PRIYMENKO



Vu :
La Présidente du jury
Professeure Bettina COUDERC



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul
Sabatier
Monsieur Jean-Marc BROTO
Par délégation, le Doyen de la faculté de
Médecine de Toulouse-Rangueil
Monsieur Elie SERRANO



Mme Geraldine PIERRON
a été admise(e) sur concours en : 2000
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 16/09/2004
a validé son année d'approfondissement le: 12/07/2005
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



BIBLIOGRAPHIE

Agence Européenne des Médicaments, 2019. [En ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/macimorelin-aeterna-zentaris-epar-medicine-overview_en.pdf] [Consulté le 10 juillet 2021].

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Soins palliatifs (AFSSSP), Spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques, 2002. [En ligne : <http://www.sfap.org/system/files/argumentaire-specificites-utilisation-medicaments-courants-hors-antalgiques.pdf>] [Consulté le 8 juin 2014].

Agudelo CF, Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats. A review, *Vet Q*, 2005, Vol 27, pp 173-182.

Aguilera A, Selgas R, Codoceo R *et al.*, Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis, *Perit Dial Int*, 2000, Vol 20, pp 810-816.

Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C *et al.*, Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting, *Nature* 1996, Vol 382, pp 250-252.

Ahmed S, Bachu R, Kotapati P *et al.*, Use of Gabapentin in the Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders: A Systematic Review, *Front Psychiatry*, 2019, Vol 10, Art 228. [En ligne : [10.3389/fpsy.2019.00228](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00228)] [Consulté le 26 juin 2021].

Akalu Y, Molla MD, Dessie G *et al.*, Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems, *Int J Endocrino*, 2020, Art 1385138. [En ligne : [10.1155/2020/1385138](https://doi.org/10.1155/2020/1385138)] [Consulté le 13 juillet 2021].

Akchurin O, Kaskel F, Update on inflammation in chronic kidney disease, *Blood Purif*, 2015, Vol 39, pp 84-92.

Alemán MR, Santolaria F, Batista N *et al.*, Leptin role in advanced lung cancer, a mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition ?, *Cytokine*, 2002, Vol 19, pp 21-26.

Amaral M, Barbuio R, Milanski M *et al.*, Tumor necrosis factor- α activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of pro-inflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters, *J Neurochem*, 2006, Vol 98, pp 203-212.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management ; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, *Anesthesiol*, 2010, Vol 112, pp 810-833.

Anand BK, Brobeck JR, Hypothalamic control of food intake in rats and cats, *Yale J Biol Med*, 1951, Vol 24, pp 123-140.

Andress JL, Day TK, Day D, The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells, *Vet Surg*, 1995, Vol 24, pp 277-282.

Anker SD, Von Haehling S, Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview, *Heart*, 2004, Vol 90, pp 464-470.

Anttila SAK, Leinonen EVJ, A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine, *CNS Drug Rev*, 2001, Vol 7, pp 249-264.

Aoyagi T, Matsui T, The cardiomyocytes as a source of cytokines in cardiac injury, *J Cell Sci Ther*, 2011, Art S5:003. [En ligne : 10.4172/2157-7013.s5-003][Consulté le 10 octobre 2014].

Aoyagi T, Terracina KP, Raza A *et al.*, Cancer cachexia, mechanism and treatment, *W J Gastr Oncol*, 2015, Vol 7, pp 17-29.

Appelhans BM, Pagoto SL, Peters EN *et al.*, HPA axis response to stress predicts short-term snack intake in obese women, *Appetite*, 2010, Vol 54, pp 217-227.

Archer SEH, Scratcherd T, Taylor W, Steroid Metabolism in the Cat: Biliary and urinary excretion of metabolites of [4-¹⁴C]-Testosterone, *Biochem J*, 1965, Vol 94, pp 778-782.

Argilés JM, Busquets S, Moore-Carrasco R *et al.*, Targets in clinical oncology: the metabolic environment of the patient, *Front Biosci*, 2007, Vol 12, pp 3024-3051.

Argilés JM, Anguera A, Stemmler B, A new look at an old drug for the treatment of cancer cachexia: megestrol acetate, *Clin Nutr*, 2013, Vol 32, pp 319-324.

Arora N, Sandford J, Browning GF *et al.*, A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch, *Theriogenology*, 2006, Vol 66, pp 1530-1536.

Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie animales, Évaluation de la douleur post-opératoire du chien/du chat. [En ligne : https://www.lepointveterinaire.fr/upload/media/complements_biblio/pv/pv330/grille_4avet_chien.pdf]/[https://www.lepointveterinaire.fr/upload/media/complements_biblio/pv/pv330/grille_4avet_chat.pdf][Consulté le 15 juin 2021].

Avendaño-Carrillo H, Rangel-Capitillo A, Delgado-Fausto R *et al.*, Immediately Appetite Stimulation an Anorexic Dogs with the use Propofol (2,6 Dihydropropilfenol), 28th world congress of the World small animal veterinary association, 24-27 octobre 2003, Bangkok Thailand. [En ligne : <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=8768&catId=18833&id=385030>] [Consulté le 23 avril 2021].

Axelsson J, Carrero JJ, Lindholm B *et al.*, Malnutrition in Patients with End-Stage Renal Disease - Anorexia, Cachexia and Catabolism, *Cur Nutr Food Sci*, 2007, Vol 3, pp 37-46.

Azcona C, Castro L, Crespo E *et al.*, Megestrol acetate therapy for anorexia and weight loss in children with malignant solid tumours, *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, Vol 10, pp 577-586.

Azhar G, Wei JY, New Approaches to Treating Cardiac Cachexia in the Older Patient, *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, Vol 7, pp 480-484.

Baik JH, Dopaminergic Control of the Feeding Circuit, *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, Vol 36, pp 229-239.

Banks WA, Tschop M, Robinson SM *et al.*, Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure, *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, Vol 302, pp 822-827.

Barazzoni R, Zhu XX, DeBoer M *et al.*, Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease, *Kidney Int*, 2010, Vol 77, pp 23-28.

Barbier M, Attoub S, Galmiche JP, La leptine : aspects physiologiques et implication en gastro-entérologie, *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, Vol 24, pp 504-519.

Baron R, Binder A, Wasner G, Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment, *Lancet Neurol*, 2010, Vol 9, pp 807-819.

Barot SK, Kyono Y, Clark EW *et al.*, Visualizing *stimulus* convergence in amygdala neurons during associative learning, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, Vol 105, pp 20959-20963.

Base de données publique des médicaments. [En ligne : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61490985&typedoc=N#Ann3bEffetsIndesirables>][Consulté le 23 juin 2021].

Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS, Anabolic-Androgenic Steroid Therapy in the Treatment of Chronic Diseases, *J Clin Endocrinol Metabol*, 2001, Vol 86, pp 5108-5117.

Batterham RL, Heffron H, Kapoor S *et al.*, Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation, *Cell Metab*, 2006, Vol 4, pp 223-233.

Bauer EP, Serotonin in fear conditioning processes, *Behav Brain Res*, 2015, Vol 277, pp 68-77.

Baxter MG, Miller AA, Soroko FE, The effect of Cyproheptadine on food consumption in fasted rat, *Br J Pharmac*, 1970, Vol 39, pp 229-230.

Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ, Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover, *Can Res*, 1991, Vol 51, pp 6089-6093.

Bellisle F, La « flaveur » des aliments : réponses de l'enfant aux *stimuli* chimiosensoriels et leurs effets sur les choix ingestifs, *Enfance*, 1997, Vol 50, pp 112-121.

Benson KK, Zajic LB, Morgan PK *et al.*, Drug exposure and clinical effect of transdermal mirtazapine in healthy young cats: a pilot study, *J Feline Med Surg*, 2017, Vol 19, pp 998-1006.

Bergman PJ, Side Effects of Chemotherapy, The Latin American Veterinary Conference, 2007, Lima, Perou. [En Ligne : <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman6.pdf>][Consulté le 16 novembre 2014].

Berlau DJ, McCaugh JL, Enhancement of extinction memory consolidation: The role of the noradrenergic and GABAergic systems within the basolateral amygdala, *Neurobiol learn Mem*, 2006, Vol 86, pp 123-132.

Berman DE, Hazvi S, Stehberg J *et al.*, Conflicting Processes in the Extinction of Conditioned Taste Aversion: Behavioral and Molecular Aspects of Latency, Apparent Stagnation, and Spontaneous Recovery, *Learn Mem*, 2003, Vol 10, pp 16-25.

Bermúdez-Rattoni F, Molecular mechanisms of taste-recognition memory, *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, Vol 5, pp 209-217.

Bermúdez-Rattoni F, The forgotten insular cortex: Its role on recognition memory formation, *Neurobiol Learn Mem*, 2014, Vol 109, pp 207-216.

Bernstein IL, Koh MT, Molecular Signaling during Taste Aversion Learning, *Chem Senses*, 2007, Vol 32, pp 99-103.

Berridge KC, Treit D, Chlordiazepoxide directly enhances positive ingestive reactions in the rat, *Pharmacol Biochem Behav*, 1986, Vol 24, pp 217-221.

Berthoud, HR, Carlson NR, Powley TL, Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract, *Am J Physiol*, 1991, Vol 260, pp 200-207.

Berthoud HR, Powley TL, Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: morphological characterization of the gastric tension receptor, *J Comp Neurol*, 1992, Vol 319, pp 261-276.

Besnier E, Clavier T, Tonon MC *et al.*, Anesthetic drugs modulate feeding behavior and hypothalamic expression of the POMC polypeptide precursor and the NPY neuropeptide, *BMC Anesthesiol*, 2018, Vol 18, Art 96. [En ligne : [10.1186/s12871-018-0557-x](https://doi.org/10.1186/s12871-018-0557-x)][Consulté le 22 avril 2021].

Besson C, Verwaerde P, Bret-Bennis L *et al.*, Effets métaboliques de la dénutrition chez les carnivores domestiques, *Revue Médicale Vétérinaire*, 2006, Vol 157, N°5, pp 285-292.

Bing C, Taylor S, Tisdale MJ *et al.*, Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide Y, *J Neurochem*, 2001, Vol 79, pp 1004-1012.

Bleuer-Elsner S, Medam T, Masson S, Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial, *Vet Rec*, 2021 May, Art e453. [En ligne : [10.1002/vetr.453](https://doi.org/10.1002/vetr.453)][Consulté le 26 juin 2021].

Bley CR, Roos M, Price J *et al.*, Clinical assessment of repeated propofol-associated anesthesia in cats, *J Am Vet Med Asso*, 2007, Vol 231, pp 1347-1353.

Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizarri P *et al.*, La ghréline, un exemple saisissant de pléiotropie des peptides neuroendocriniens, *Revue Médecine/Sciences (MS)*, 2005, N°8-9, pp 715-721.

Blundell JE, Stubbs RJ, High and low carbohydrate and fat intakes: limits imposed by appetite and palatability and their implications for energy balance, *Eur J Clin Nutr*, 1999, Vol 53, Suppl 1, pp 148-165.

Boguszewski CL, Boguszewski MCDS, Growth Hormone's Links to Cancer, *Endocr Rev*, 2019, Vol 40, pp 558-574.

Bond N, Di Giusto E, Amount of solution drunk Is a factor in the establishment of taste aversion, *Anim Learn Behav*, 1975, Vol 3, pp 81-84.

Borgeat A, Wilder-Smith O, Forni M *et al.*, Adjuvant propofol enables better control of nausea and emesis secondary to chemotherapy for breast cancer, *Can J Anaesth*, 1994, Vol 41, pp 1117-1119.

Bortolami E, Love EJ, Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review, *J Feline Med Surg*, 2015, Vol 17, pp 283-311.

Bourget P, Zazzo JF, Jullien P *et al.*, Incidence d'une hypoalbuminémie sévère sur la pharmacocinétique du diazépam (Valium®), *Nutr Clin Met*, 1992, Vol 6, pp 19-25.

Bourgeois H, Elliott D, Marniquet P *et al.*, Les préférences alimentaires du chien et du chat, Aniwa Publishing, Paris, 2004, 55 pages.

Bouton ME, Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction, *Biol Psychiatry*, 2002, Vol 52, pp 976-986.

Bouton ME, Context and Behavioral Processes in Extinction, *Learn Mem*, 2004, Vol 11, pp 485-494.

Boyle CN, Lorenzen SM, Compton D *et al.*, Dehydration-anorexia derives from a reduction in meal size, but not meal number, *Physiol Behav*, 2012, Vol 105, pp 305-314.

Braun TP, Marks DL, Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010, Vol 1, pp 135-145.

Bray JP, Orbell G, Cave N *et al.*, Does thalidomide prolong survival in dogs with splenic haemangiosarcoma ?, *J Small Anim Pract*, 2018, Vol 59, pp 85-91.

Brown SA, Finco DR, Brown CA, Is there a role for dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in canine renal disease ?, *J Nutr*, 1998, Vol 128, Suppl 12, pp 2765S-2767S.

Brown JA, Woodworth HL, Leininger GM, To ingest or rest ? Specialized roles of lateral hypothalamic area neurons in coordinating energy balance, *Front Syst Neurosci*, 2015, Vol 9, Art 9. [En ligne : 10.3389/fnsys.2015.00009][Consulté le 12 mai 2014].

Bruera E, Roca E, Cedaro L, *et al.*, Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study, *Cancer Treat Rep*, 1985, Vol 69, pp 751-754.

Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, *et al.*, A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer, *Cancer*, 1990, Vol 66, pp 1279-1282.

Buhles W, Quimby JM, Labelle D *et al.*, Single and multiple dose pharmacokinetics of a novel mirtazapine transdermal ointment in cats, *J Vet Pharmacol Ther*, 2018, Vol 41, pp 644-651.

Buhot MC, Martin S, Segu L, Role of serotonin in memory impairment, *Ann Med*, 2000, Vol 32, pp 210-221.

Burritt EA, Provenza FD, Food aversion learning: ability of lambs to distinguish safe from harmful foods, *J Anim Sci*, 1989, Vol 67, pp 1732-1739.

Burritt EA, Provenza FD, Food aversion learning in sheep: persistence of conditioned taste aversions to palatable shrubs (*Cercocarpus montanus* and *Amelanchier alnifolia*), *J Anim Sci*, 1990, Vol 68, pp 1003-1007.

Busquets S, Serpe R, Sirisi S *et al.*, Megestrol acetate: its impact on muscle protein metabolism supports its use in cancer cachexia, *Clin Nutr*, 2010, Vol 29, pp 733-737.

Cai K, Nanga RP, Lamprou L *et al.*, The impact of gabapentin administration on brain GABA and glutamate concentrations: a 7T ¹H-MRS study, *Neuropsychopharmacology*, 2012, Vol 37, pp 2764-2771.

Callaerts-Vegh Z, Hoyer D, Kelly PH, Selective effects of benzodiazepines on the acquisition of conditioned taste aversion compared to attenuation of neophobia in C57BL/6 mice, *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, Vol 206, pp 389-401.

Cammarota M, Bevilaqua LRM, Vianna MRM *et al.*, The extinction of conditioned fear: structural and molecular basis and therapeutic use, *Rev Brasil Psiquiatr*, 2007, Vol 29, pp 80-85.

Camussi G, Albano E, Tetta C *et al.*, The molecular action of tumor necrosis factor- α , *Eur J Biochem*, 1991, Vol 202, pp 3-14.

Cariuk P, Lorite MJ, Todorov PT *et al.*, Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients, *Br J Cancer*, 1997, Vol 76, pp 606-613.

Carpino PA, Lefker BA, Toler SM *et al.*, Pyrazolinone-piperidine dipeptide growth hormone secretagogues (GHSs). Discovery of capromorelin, *Bioorg Med Chem*, 2003, Vol 11, pp 581-590.

Chakrabarty AS, Pillai RV, Anand BK *et al.*, Effect of cyproheptadine on the electrical activity of the hypothalamic feeding centres, *Brain Res*, Nov, Vol 6, pp 561-569.

Champetier A, Nutrition et cancer chez les carnivores domestiques : création d'un guide sur la prise en charge nutritionnelle, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, VetAgroSup, 2018, 203 pages.

Chan HN, Fam J, Ng BY, Use of Antidepressants in the Treatment of Chronic Pain, *Ann Acad Med Singapore*, 2009, Vol 38, pp 974-979.

Chapuis J, Les circuits neuronaux de l'aversion olfactive conditionnée, Thèse Université Claude Bernard-Lyon 1, École Doctorale Neurosciences et cognition, 2009, 216 pages.

Chen J, Scott KA, Zhao Z *et al.*, Characterization of the feeding inhibition and neural activation produced by dorsomedial hypothalamic cholecystokinin administration, *Neuroscience*, 2008, Vol 152, pp 178-188.

Chen JA, Splenser A, Guillory B *et al.*, Ghrelin prevents tumor- and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015, Vol 6, pp 132-143.

Cheng JK, Chiou LC, Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin, *J Pharmacol Sci*, 2006, Vol 100, pp 471-486.

Chertoff J, Alam S, Clark V, Cyproheptadine-induced acute liver failure, *ACG Case Rep J*, 2014, Vol 1, pp 212-213.

Chesters JK, Quarterman J, Effects of zinc deficiency on food intake and feeding patterns of rats, *J Nutr*, 1970, Vol 24, pp 1061-1070.

Chetboul V, Biourge V, Recommandations diététiques lors de cardiopathie chez le chat In : Pibot P, Biourge V, Elliot D Ed, *Encyclopédie de la nutrition clinique féline*, 2008. Aimargues: Aniwa SAS, pp 325-354.

Cheung W, Yu PX, Little BM *et al.*, Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia, *J Clin. Invest*, 2005, Vol 115, pp 1659-1665.

Cheung WW, Kuo HJ, Markison S *et al.*, Peripheral Administration of the Melanocortin-4 Receptor Antagonist NBI-12i Ameliorates Uremia-Associated Cachexia in Mice, *J Am Soc Nephrol*, 2007, Vol 18, pp 2517-2524.

Chlebrowski RT, Herrold J, Ali I *et al.*, Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer, *Cancer*, 1986, Vol 58, pp 183-186.

Chow SA, Fischer LJ, Metabolism and disposition of cyproheptadine and desmethylcyproheptadine in pregnant and fetal rats, *Drug Metab Dispos*, 1987, Vol 15, pp 740-748.

Cicoira M, Anker SD, Ronco C, Cardio-renal cachexia syndromes (CRCS): pathophysiological foundations of a vicious pathological circle, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, Vol 2, pp 135-142.

Clark EW, Bernstein IL, Boosting Cholinergic Activity in Gustatory Cortex Enhances the Saliency of a Familiar CS in Taste Aversion Learning, *Behav Neurosci*, 2009, Vol 123, pp 764-771.

Clément-Guercia, Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, ENVA, 2003, 187 pages.

Clineschmidt BV, Hanson HM, McGuffin JC *et al.*, Appetite stimulant activity of 3-carboxy-10,11-dihydrocycloheptadine, *Arch Int Pharmacodyn*, 1976, Vol 223, pp 287-300.

ClinicalTrial.gov, 2021. [En ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614990>] [Consulté le 10 juillet 2021].

Collén G, Tschöp MH, Müller TD, Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway, *Int J Mol Sci*, 2017, Vol 18, Art 798. [En ligne : [10.3390/ijms18040798](https://doi.org/10.3390/ijms18040798)][Consulté le 14 juillet 2021].

Conrad CD, The relationship between acute glucocorticoids levels and hippocampal function depends upon tasks aversiveness and memory processing stage, *Nonlinearity Biol Toxicol Med*, 2005, Vol 3, pp 57-78.

Cooper SJ, Moores WR, Chlordiazepoxide-induced hyperphagia in non-food-deprived rats: Effects of RO15-1788, CGS 8216 and ZK 93 426, *Eur J Pharmacol*, 1985, Vol 112, pp 39-45.

Cooper SJ, Benzodiazepines and appetite: Recent pre-clinical advances and their clinical implications, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 1989, Vol 4, pp 81-89.

Cooper SJ, Barber DJ, The benzodiazepine receptor partial agonist bretazenil and the partial inverse agonist Ro 15-4513: effects on salt preference and aversion in the rat, *Brain Research*, 1993, Vol 612, pp 313-318.

Coppack SW, Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue, *Proc Nutr Soc*, 2001, Vol 60, pp 349-356.

Couluris M, Mayer JLR, Freyer DR *et al.*, The effect of cyproheptadine hydrochloride (Periactin®) and megestrol acetate (Megace®) on weight in children with cancer treatment-related cachexia, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, Vol 30, pp 791-797.

Courouge C, Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et chez le chat, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, ENVL, 2004, 259 pages.

Cowley MA, Cone RD, Integration of NPY, AGRP, and Melanocortin Signals in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Evidence of a Cellular Basis for the Adipostat, *Neuron*, Vol 24, pp 155-163.

Cray C, Zaias J, Altman NH, Acute Phase Response in Animals: A Review, *Comp Med*, 2009, Vol 59, pp 517-526.

Crenn P, Utilisation des orexigènes pour le traitement de l'anorexie au cours du cancer, *La Lettre de l'Hépto-Gastroentérologue*, 2012, Vol 15, pp 39-40.

Critchley HD, Harrison NA, Visceral Influences on Brain and Behavior, *Neuron*, 2013, Vol 77, pp 624-638.

Dailey MJ, Moran TH, Glucagon-like peptide 1 and appetite, *Trends Endocrinol Metab*, 2013, Vol 24, pp 85-91.

Dallmann R, Weyermann P, Anklin C *et al.*, The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: a promising candidate for the treatment of cancer cachexia, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, Vol 2, pp 163-174.

Darling G, Fraker DL, Jensen JC *et al.*, Cachectic Effects of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor in Rats, *Cancer Res*, 1990, Vol 50, pp 4008-4013.

Davidson E, Androgenic and anabolic steroids, *Br Med J*, 1964, Vol 11, pp 105-107.

Davidson CD, Pettifer GR, Henry JD Jr, Plasma fentanyl concentrations and analgesic effects during full or partial exposure to transdermal fentanyl patches in cats, *J Am Vet Med Assoc*, 2004, Vol 224, pp 700-705.

Davis M, Lasheen W, Walsh D *et al.*, A phase II dose titration study of thalidomide for cancer-associated anorexia, *J Pain Symptom Manage*, 2012, Vol 43, pp 78-86.

De Berardis D, Conti CM, Serroni N *et al.*, The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature, *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, Vol 23, pp 417-422.

De Boer T, The pharmacologic profile of mirtazapine, *J Clin Psychiatry*, 1996, Vol 57, pp 19-25.

DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR *et al.*, Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile, *Endocrinol*, 2008, Vol 149, pp 827-835.

DeBoer MD, Animal models of anorexia and cachexia, *Expert Opin Drug Discov*, 2009, Vol 4, pp 1145-1155.

DeBoer MD, The use of ghrelin and ghrelin receptor agonists as a treatment for animal models of disease: efficacy and mechanism, *Curr Pharm Des*, 2012, Vol 18, pp 4779-4799.

Delaney SJ, Fascetti AJ, Elliott DA, Alimentation des chiens en soins intensifs, In : Pibot P, Biourge V and Elliott DA Ed, *Encyclopédie de la Nutrition Clinique Canine*, 2006. Aimargues: Aniwa SAS, pp 426-450.

De la Puente-Redondo VA, Siedek EM, Benchaoui HA *et al.*, The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe, *J Small Anim Pract*, 2007, Vol 48, pp 93-98.

Delgado JM, Anand BK, Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus, *Am J Physiol*, 1953, Vol 1, pp 162-168.

Delitala AP, Fanciulli G, Maiolo M *et al.*, Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate, *Neth J Med*, 2013, Vol 71, pp 17-21.

Della-Fera MA, Baile CA, McLaughlin CL, Feeding elicited by benzodiazepine-like chemicals in puppies and cats: structure-activity relationships, *Pharmacol Biochem Behav*, 1980, Vol 12, pp 195-200.

Delporte C, Structure and physiological actions of ghrelin, *Scientifica (Cairo)*, 2013, Art 518909. [En ligne : [10.1155/2013/518909](https://doi.org/10.1155/2013/518909)][Consulté le 11 juillet 2021].

Desgranges B, Etude des apprentissages olfactifs alimentaires : importance de l'amygdale basolatérale et du cortex insulaire chez le rat, Thèse de sciences de la vie/neurosciences de l'Université François Rabelais de Tours, École Doctorale Santé, Sciences, Technologie, Équipe Comportement, Neurobiologie et Adaptation, 2009, 190 pages.

Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G *et al.*, Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation des médicaments orexigènes en cancérologie, 2002, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, 30 pages. [En ligne : http://asperalsace.free.fr/Asper%20site%20frontpage/RECOMMANDATIONS/SOR_pour_utilisation_des_medicaments_orexigenes_en_cancerologie.pdf][Consultée le 8 septembre 2014].

Diamond JR, Bonventre JV, Karnovsky MJ, A role of oxygen free radicals in progressive renal injury, *Kidney Int*, 1986, Vol 29, pp 478-483.

Dickinson-Anson H, McGaugh JL, Midazolam administered into the amygdala impairs retention of an inhibitory avoidance task, *Behav Neural Biol*, 1993, Vol 60, pp 84-87.

Dieli-Conwright CM, Parmentier JH, Sami N *et al.*, Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention, *Breast Cancer Res Treat*, 2018, Vol 168, pp 147-157.

Dinarelo CA, The history of fever, leukocytic pyrogen and interleukin-1, *Temperature (Austin)*, 2015, Vol 2, pp 8-16.

Disse E, La ghréline : physiologie et perspectives thérapeutiques - Un acteur primordial de la régulation alimentaire, Diabète et Obésité, 2011, Vol 6, pp 357-364.

Dogteur, 2021. [En ligne : <https://www.dogteur.com>][Consulté le 26 juillet 2021].

Donohoe CL Ryan AM Reynolds JV, Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications, Gastroenterol Res Pract, 2011, Art 601434. [En ligne : 10.1155/2011/601434][Consulté le 12 septembre 2014].

Donovan MH, Tecott LH, Serotonin and the regulation of mammalian energy balance, Front Neurosci, 2013, Vol 7, pp 7-36.

Douglas RG, Shaw JHF, Metabolic effects of cancer, Br J Surg, 1990, Vol. 77, pp 246-254.

Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, *et al.*, Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory, Neuron, 2009, Vol 62, pp 757-771.

Ellacott KL, Cone RD, The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006, Vol 361, pp 1265-1274.

Ellis AG, Zeglinski PT, Brown DJ *et al.*, Pharmacokinetics of the ghrelin agonist capromorelin in a single ascending dose Phase-I safety trial in spinal cord-injured and able-bodied volunteers, Spinal Cord, 2015, Vol 53, pp 103-108.

Elliot J, Elliot DA, Traitement diététique de l'insuffisance rénale chronique féline, In : Pibot P, Biourge V, Elliot D, Encyclopédie de la nutrition clinique féline, 2008. Aimargues : Aniwa SAS, pp 252-283.

Elliot D, Lefebvre H, Insuffisance rénale chronique : importance de la nutrition, In: Encyclopédie de la Nutrition Clinique Canine, Pibot P, Biourge V, Elliott DA Ed, 2006. Aimargues: Aniwa SAS, pp 252-282.

Engineer DR, Garcia JM, Leptin in Anorexia and Cachexia Syndrome, *Int J Pept*, 2012, Vol 2012, Art 287457. [En ligne: 10.1155/2012/287457][Consulté le 15 octobre 2014].

Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G *et al.*, Pain Management Guidelines for Dogs and Cats, *J Am Anim Hosp Assoc*, 2015, Vol 51, pp 67-84.

Erichsen DF, Harris SG, Upson DW, Therapeutic and toxic plasma concentrations of digoxin in the cat, *Am J Vet Res*, 1980, Vol 1, pp 2049-2058.

Escobar ML, Alcocer I, Bermúdez-Rattoni F, In vivo effects of intracortical administration of NMDA and metabotropic glutamate receptors antagonists on neocortical long-term potentiation and conditioned taste aversion, *Behav Brain Res*, 2002, Vol 129, pp 101-106.

Esper DH, Harb WA, The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations, *Nutr Clin Pract*, 2005, Vol 20, pp 369-376.

Espie M, Megestrol acetate in advanced breast carcinoma, *Oncology*, 1994, Vol 51, pp 8-12.

European Pet Food Industry Federation (FEDIAF), Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs, 2020, 96 pages. [En ligne : https://fediaf.org/images/FEDIAF_Nutritional_Guidelines_2020_20200917.pdf][Consulté le 27 avril 2021].

Evans WJ, Morley JE, Argiles J *et al.*, Cachexia : A new definition, *Clinical Nutrition*, 2008, Vol 27, N°6, pp 793-799.

Ezrin C, Current drug therapy : anabolic agents, *Canad Mes Ass J*, 1965, Vol 92, pp 529-530.

Fantinati M, Trnka J, Signor A *et al.*, Appetite-stimulating effect of gabapentin vs mirtazapine in healthy cats post-ovariectomy, *J Feline Med Surg*, 2020, Vol 22, pp 1176-1183.

Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S *et al.*, Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease, *Med Sci Sports Exerc*, 2010, Vol 42, pp 1809-1818.

FDA, Freedom of information summary NADA141-157 (EntyceND). [En ligne: <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/home/previewsearch/141-457>]. Freedom of information summary NADA141-536 (EluraND). [En ligne : <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/home/previewsearch/141-536>] [Consultés le 10 juillet 2021].

Ferguson LE, McLean MK, Bates JA *et al.*, Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006-2011), *J Feline Med Surg*, 2016, Vol 18, pp 868-874.

Fernández-Lucas M, Teruel JL, Burguera V *et al.*, Treatment of uraemic anorexia with megestrol acetate, *Nefrologia*, 2010, Vol 30, pp 646-652.

Ferran A, Chapitre 7 : Physiologie de l'estomac, In : Physiologie digestive, ENVT, Cours en ligne 2018. [En ligne : <http://physiologie.envt.fr/physiologie-digestive-cours-2017-2018/>] [Consulté le 18 mai 2018].

Ferreira G, Apprentissages alimentaires : mécanismes neurobiologiques impliqués dans le développement de l'aversion gustative chez le rat, *Science des Aliments*, 2004, Vol 24, pp 53-69.

Ferreira G, Miranda MI, De la Cruz V *et al.*, Basolateral amygdala glutamatergic activation enhances taste aversion through NMDA receptor activation in the insular cortex, *Eur J Neurosci*, 2005, Vol 22, pp 2596-2604.

Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL, Basolateral Amygdala Noradrenergic Influences on Memory Storage Are Mediated by an Interaction between β - and α_1 -Adrenoceptors, *J of Neurosci*, 1999, Vol 19, pp 5119-5123.

Ferry B, McGaugh JL, Involvement of basolateral amygdala α_2 -adrenoceptors in modulating consolidation of inhibitory avoidance memory, *Learn Mem*, 2008, Vol 15, 238-243.

Fields HL, State-dependent opioid control of pain, *Nat Rev Neurosci*, 2004, Vol 5, pp 565-575.

Finn E, Freeman LM, Rush JE *et al.*, The relationship between body weight, body condition, and survival in cats with heart failure, *J Vet Intern Med*, 2010, Vol 24, pp 1369-1374.

Finotello R, Henriques J, Sabattini S *et al.*, A retrospective analysis of chemotherapy switch suggests improved outcome in surgically removed, biologically aggressive canine haemangiosarcoma, *Vet Comp Oncol*, 2017, Vol 15, pp 493-503.

Firth AM, Haldane SL, Development of a scale to evaluate post-operative pain in dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 1999, Vol 214, pp 651-659.

Fitzpatrick RL, Quimby JM, Benson KK *et al.*, In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver disease, *J Vet Intern Med*, 2018, Vol 32, pp 1951-1957.

Flood JF, Vidal D, Bennett EL *et al.*, Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids, *Pharmacol Biochem Behav*, 1978, Vol 8, pp 81-87.

Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF, Food intake in baboons: effects of diazepam, *Psychopharmacol*, 1989, Vol 97, pp 443-447.

Fouladiun M, Ko U, Bosaeus I *et al.*, Body Composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care - Correlations with Food Intake, Metabolism, Exercise Capacity, and Hormones, *Cancer*, 2005, Vol 103, pp 2189-2198.

Fox RA, Corcoran M, Brizzee KR, Conditioned taste aversion and motion sickness in cats and squirrel monkeys, *Can J Physiol Pharmacol*, 1990, Vol 68, pp 269-278.

Francis J, Chu Y, Johnson AK *et al.*, Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokine synthesis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, Vol 286, pp H2264-H2671.

Fredley V, Kreisler R, Miller K, Subhypnotic dose of intravenous propofol stimulates appetite in cats with stress-induced anorexia, *Vet Rec*, 2020, Vol 187, Art e58. [En ligne : 10.1136/vr.105740][Consulté le 22 avril 2021].

Freed D, Banks AJ, Longson D, Anabolic steroids in athletics: crossover double-blind trial on weightlifters, *Br Med J*, 1975, Vol 2, p 471-473.

Freedman MR, Horwitz BA, Stern JS, Effect of adrenalectomy and glucocorticoid replacement on development of obesity, *Am J Physiol*, 1986, Vol 250, pp 595-607.

Freeman LS, Rush JE, Kehayias JJ *et al.*, Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure, *J Vet Intern Med*, 1998, Vol 12, pp 440-448.

Freeman LM, Brown DJ, Rush JE, Assessment of degree of oxidative stress and antioxidant concentrations in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy, *J Am Vet Med Assoc*, 1999, Vol 215, pp 644-646.

Freeman LM, Rush JE, Markwell PJ, Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease, *J Vet Intern Med*, 2006a, Vol 20, pp 1116-1126.

Freeman LM, Rush JE, Maladies cardiovasculaires : influences de l'alimentation, In : Pibot P, Biourge V, Elliott DA Ed, *Encyclopédie de la Nutrition Clinique Canine*, 2006b. Aimargues : Aniwa SAS, pp 316-347.

Freeman LM, Cachexia and Sarcopenia: Emerging Syndromes of Importance in Dogs and Cats, *J Vet Int Med*, 2012, Vol 26, N°1, pp 3-17.

Freeman LM, Lachaud MP, Matthews S *et al.*, Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease, *J Vet Intern Med*, 2016, Vol 30, pp 1661-1666.

Fu B, Wen SN, Wang B *et al.*, Gabapentin regulates dopaminergic neuron firing and theta oscillation in the ventral tegmental area to reverse depression-like behavior in chronic neuropathic pain state, *J Pain Res*, 2018, Vol 11, pp 2247-2256.

Fukushima N, Hanada R, Teranishi H *et al.*, Ghrelin directly regulates bone formation, *J Bone Miner Res*, 2005, Vol 20, pp 790-798.

Fukuyama T, Ichiki Y, Yamada S *et al.*, Cytokine production of lung cancer cell-lines: Correlation between their production and the inflammatory/immunological responses both *in vivo* and *in vitro*, *Cancer Sci*, 2007, Vol 98, pp 1048-1054.

Gabellec MM, Griffais R, Fillion G *et al.*, Expression of interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta and interleukin 1 receptor antagonist mRNA in mouse brain: regulation by bacterial lipopolysaccharide (LPS) treatment, *Brain Res Mol Brain Res*, 1995, Vol 31, pp 122-130.

Gangadharan A, Choi SE, Hassan A *et al.*, Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care, *Oncotarget*, 2017, Vol 8, pp 24009-24030.

Garcia J, Koelling RA, Relation of cue to consequence in avoidance learning, *Psychonomic Science*, 1966, Vol 4, pp 123-124.

Garcia-DeLaTorre P, Rodriguez-Ortiz CJ, Arreguin-Martinez JL *et al.*, Simultaneous but not independent anisomycin infusions in insular cortex and amygdala hinder stabilization of taste memory when updated, *Learn Mem*, 2009, Vol 16, pp 514-519.

Garg R, Dehran M, Convulsions with propofol: a rare adverse event, *J Postgrad Med*, 2009, Vol 55, pp 69-71.

Gautron L, Layé S, Neurobiology of inflammation-associated anorexia, *Front Neurosci*, 2010, Vol 3, Art 59. [En ligne : 10.3389/neuro.23.003.2009][Consulté le 4 février 2014].

Gautron L, Elmquist JK, Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance, *J Clin Invest*, 2011, Vol 121, pp 2087-2093.

Gelperin A, Rapid food-aversion learning by a terrestrial mollusk, *Science*, 1975, Vol 189, pp 567-570.

Genazzani AD, Strucchi C, Malavasi B *et al.*, Effects of cyproheptadine clorhydrate, a serotonin receptor antagonist, on endocrine parameters in weight-loss related amenorrhea, *Gynecol Endocrinol*, 2001, Vol 15, pp 279-285.

Genth-Zotz S, Von Healing S, Bolger AP *et al.*, Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure, *Am J Cardiol*, 2002, Vol 90, pp 1226-1230.

Gershon MD, Review article: Serotonin receptors and transporters - Roles in normal and abnormal gastrointestinal motility, *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, Vol 20, pp 3-14.

Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE *et al.*, Clarifying concepts about macronutrients effects on satiation and satiety, *J Am Diet Assoc*, 2004, Vol 104, pp 1151-1153.

Gibbs J, Smith GP, Cholecystokinin and satiety in rats and rhesus monkeys, *Am J Clin Nutr*, 1977, Vol 30, pp 758-761.

Gill JG, Piskounova E, Morrison SJ, Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2016, Vol 81, pp 163-175.

Giordano J, Schulte T, Serotonin 5-HT₃ Receptor Mediation of Pain and Anti-Nociception: Implications for Clinical Therapeutics, *Pain Physician*, 2004, Vol 7, pp 141-147.

Giorgi M, Owen H, Mirtazapine in Veterinary Medicine a Pharmacological Rationale for its Application in Chronic Pain, *Am J Anim Vet Sci*, 2012a, Vol 7, pp 42-47.

Giorgi M, Yun H, Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: a pilot study, *Vet J*, 2012b, Vol 192, pp 239-241.

Golbidi S, Badran M, Laher I, Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients, *Exp Diabetes Res*, 2012, Art 941868. [En ligne : [10.1155/2012/941868](https://doi.org/10.1155/2012/941868)][Consulté le 26 juillet 2021].

Gomasca M, Banfi G, Lombardi G, Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone, *Adv Clin Chem*, 2020, Vol 94, pp 155-218.

Gonçalves R, de Vargas LDS, Mello-Carpes PB, A Single Dose of Methylprednisolone Improves Aversive Memory Consolidation and Extinction in Rats, *Front Neurosci* (e-collection), 2019, Vol 13, article 1167. [En ligne : 10.3389/fnins.2019.01167][Consulté le 12 mai 2021].

Gooden YJ, Takahashi PY, Mirtazapine treatment of diabetic gastroparesis as a novel method to reduce tube-feed residual: a case report, *J Med Case Rep*, 2013, Vol 7, p 38.

Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD *et al.*, Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial, *Gut*, 2005, Vol 54, pp 540-545.

Gould DW, Lahart I, Carmichael AR *et al.*, Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013, Vol 4, pp 111-124.

Goy-Thollot I, Elliot DA, Alimentation des chats en soins intensifs, In : Pibot P, Biourge V, Elliott DA Ed, *Encyclopédie de la nutrition Clinique Féline*, 2008. Aimargues : Aniwa SAS, pp 405-437.

Graudins A, Stearman A, Chan B, Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine, *J Emerg Med*, 1998, Vol 16, pp 615-619.

Grill HJ, Norgren R, The taste-reactivity test: I. Mimetic response to gustatory *stimuli* in neurologically normal rats, *Brain Res*, 1978, Vol 143, pp 263-279.

Grill HJ, Hayes MR, Hindbrain neurons as an essential hub in the neuroanatomically distributed control of energy balance, *Cell Metab*, 2012, Vol 16, pp 296-309.

Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL, Hypothalamic Mechanisms in Cachexia, *Physiol Behav*, 2010, Vol 100, pp 478-489.

Grouzmann E, Borgeat A, Fathi M *et al.*, Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anesthesia, *Can J Physiol pharmacol*, 2000, Vol 78, pp 100-107.

Grundy D, Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent, *Gut*, 2002, Vol 51, pp 2-5.

Grunfeld C, Kotler DP, Dobs A *et al.*, Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, Vol 41, pp 304-314.

Gutiérrez R, Téllez LA, Bermúdez-Rattoni F, Blockade of cortical muscarinic but not NMDA receptors prevents a novel taste from becoming familiar, *Eur J Neurosci*, 2003, Vol 17, pp 1556-1562.

Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME, Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells, *Int J Mol Sci*, 2019, Vol 20, Art 5028. [En ligne : [10.3390/ijms20205028](https://doi.org/10.3390/ijms20205028)][Consulté le 10 mai 2021].

Gutierrez-Mariscal FM, Arenas-de Larriva AP, Limia-Perez L *et al.*, Coenzyme Q₁₀ supplementation for the reduction of oxidative stress: clinical implications in the treatment of chronic diseases, *Int J Mol Sci*, 2020, Vol 21, article 7870. [En ligne : [10.3390/ijms21217870](https://doi.org/10.3390/ijms21217870)][Consulté le 23 mai 2021].

Guy-Grand B, Rapport de mission à Monsieur Le Ministre chargé de la santé, Alimentation en milieu hospitalier, 1997, 237 pages. [En ligne : <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/974060600.pdf>][Consulté le 14 avril 2021].

Guzmán-Ramos K, Osorio-Gómez D, Moreno-Castilla P *et al.*, Off-line concomitant release of dopamine and glutamate involvement in taste memory consolidation, *J Neurochem*, 2010, Vol 110, pp 226-236.

Guzmán-Ramos K, Bermúdez-Rattoni F, Post-learning molecular reactivation underlies taste memory consolidation, *Front Syst Neurosci*, 2011, Vol 5, Art 79. [En ligne : [10.3389/fnsys.2011.00079](https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00079)][Consulté le 2 novembre 2014].

Guzmán-Ramos K, Osorio-Gómez D, Moreno-Castilla P *et al.*, Post-acquisition release of glutamate and norepinephrine in the amygdala is involved in taste-aversion memory consolidation, *Learn Mem*, 2012a, Vol 19, pp 231-238.

Guzmán-Ramos K, Bermúdez-Rattoni F, Interplay of amygdala and insular cortex during and after associative taste aversion memory formation, *Rev Neurosci*, 2012b, Vol 23, pp 463-471.

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO *et al.*, Le stress oxydant, *Rev Med Liege*, 2007, Vol 62, pp 628-638.

Hansen BD, Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies, *ILAR J*, 2003, Vol 44, pp 197-205.

Hara Y, Szurszewski JH, Effect of potassium and acetylcholine on canine intestinal smooth muscle, *J Physiol*, 1986, Vol 372, pp 521-537.

Harkin KR, Cowan LA, Andrews GA *et al.*, Hepatotoxicity of stanozolol in cats, *J Am Vet Med Assoc*, 2000, Vol 217, pp 681-684.

Hart G, Harris JA, Westbrook RF, Systemic or intra-amygdala injection of a benzodiazepine (midazolam) impairs extinction but spares re-extinction of conditioned fear responses, *Learn Mem*, 2009, Vol 16, pp 53-61.

Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ *et al.*, Integrative biology of exercise, *Cell*, 2014, Vol 159, pp 738-749.

Hayashida KI, Obata H, Strategies to Treat Chronic Pain and Strengthen Impaired Descending Noradrenergic Inhibitory System, *Int J Mol Sci*, 2019, Vol 20, Art 822. [En ligne : 10.3390/ijms20040822][Consulté le 29 juin 2021].

He M, Deng C, Huang XF, The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain, *CNS Drugs*, 2013, Vol 27, pp 423-434.

Heber D, Pathophysiology of Malnutrition in the Adult Cancer Patient, *Cancer*, 1986, Vol 58, Suppl 8, pp 1867-1873.

Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, *et al.*, Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake, *Neuron*, 2006, Vol 51, pp 239-249.

Hellyer PW, Ulrig SR, Robinson NG, Canine/Feline Acute Pain Scale, Colorado State University Veterinary Medical Center, 2006. [En ligne : <https://www.veterinarypracticenews.com/download-these-pain-scales/>][Consulté le 13 mai 2014].

Hellyer P, Rodan I, Brunt J *et al.*, AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats, *J Feline Med Surg*, 2007, Vol 9, pp 466-480.

Henquin JC, Triggering and Amplifying Pathways of Regulation of Insulin Secretion by Glucose, *Diabetes*, 2000, Vol 49, pp 1751-1760.

Herremans KM, Riner AN, Cameron ME *et al.*, The Microbiota and Cancer Cachexia, *Int J Mol Sci*, 2019, Vol 20, Art 6267. [En ligne: 10.3390/ijms20246267][Consulté le 30 juillet 2021].

Hickman MA, Cox SR, Mahabir S *et al.*, Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia) for the prevention of emesis and motion sickness in cats, *J Vet Pharmacol Ther*, 2008, Vol 31, pp 220-229.

Hill JW, Paraventricular nucleus pathways controlling energy homeostasis, *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, Vol 16, Suppl 3, pp S627-S636.

Hirai K, Hussey HJ, Barber MD *et al.*, Biological evaluation of a lipid mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients, *Cancer Res*, 1998, Vol 58, pp 2359-2365.

Holst JJ, Incretin hormones and the satiation signal, *Int J Obes*, 2013, Vol 37, pp 1161-1168.

Horvath TL, Diano S, Van Den Pol AN, Synaptic Interaction between Hypocretin (Orexin) and Neuropeptide Y Cells in the Rodent and Primate Hypothalamus: A Novel Circuit Implicated in Metabolic and Endocrine Regulations, *J of Neurosci*, 1999, Vol 19, pp 1072-1087.

Horwitz D, Soulard Y, Junien-Castagna A, Le comportement alimentaire du chat, In : Pibot P, Biourge V, Elliott DA Eds, *Encyclopédie de la Nutrition Clinique Féline*, 2008. Aimargues : Aniwa SAS, pp 441-477.

Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Biological, Physiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin, *J Pharmacol Sci*, 2006, Vol 100, pp 398-410.

Houpt TA, Berlin RA, Rapid, labile, and protein synthesis-independent short-term memory in conditioned taste aversion, *Learn mem*, 1999, Vol 6, pp 37-46.

Hulligan HD, Tisdale MJ, Metabolic substrate utilization by tumor and host tissues in cancer cachexia, *Biochem J*, 1991, Vol 277, Pt 2, pp 321-326.

Idorn M, Thor Straten P, Exercise and cancer: from "healthy" to "therapeutic" ?, *Cancer Immunol Immunother*, 2017, Vol 66, pp 667-671.

Ikeda H, Yonemochi N, Ardianto C *et al.*, Pregabalin increases food intake through dopaminergic systems in the hypothalamus, *Brain Res*, 2018, Vol 1701, pp 219-226.

Ilkiw JE, Suter CM, Farver TB *et al.*, The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam, *J Vet Pharmacol Ther*, 1996, Vol 19, pp 205-216.

Index des médicaments vétérinaires autorisés en France (IRCP). [En ligne : <http://www.ircp.anmv.anses.fr>]

Inui A, Asakawa A, Bowers CY *et al.*, Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ, *FASEB J*, 2004, Vol 18, pp 439-456.

Institut national de la santé et de la recherche médicale, Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques, Expertise collective Inserm. Montrouge : EDP Sciences, 2019, 824 p. [En ligne : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques>][Consulté le 26 juillet 2021].

Ishida J, Saitoh M, Ebner N *et al.*, Growth hormone secretagogues: history, mechanism of action and clinical development, *JCSM Rapid communications*, 2020, Vol 3, pp 25-37.

Ishitobi S, Miyamoto T, Oi K *et al.*, Subhypnotic doses of propofol accelerate extinction of conditioned taste aversion, 2003, Vol 141, pp 223-228.

Ishitobi S, Ayuse T, Yoshida H *et al.*, Effects of midazolam on acquisition and extinction of conditioned taste aversion memory in rats, *Neurosci Lett*, 2009, Vol 450, pp 270-274.

Islam-Ali BS, Tisdale MJ, Effect of a tumour-produced lipid-mobilizing factor on protein synthesis and degradation, *Br J Cancer*, 2001, Vol 84, pp 1648-1655.

Jacobs TM, Hoppe BR, Poehlmann CE *et al.*, Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006), *J Feline Med Surg*, 2010, Vol 12, pp 169-174.

Jensen RA, Martinez JL Jr, Vasquez BJ *et al.*, Benzodiazepines alter acquisition and retention of an inhibitory avoidance response in mice, *Psychopharmacol (Berl)*, 1979, Vol 64, pp 125-126.

Johansen KL, Mulligan K, Schambelan M, Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis: a randomized controlled trial, *JAMA*, 1999, Vol 281, pp 1275-1281.

Jordan SD, Könnner AC, Brüning JC, Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis, *Cell Mol Life Sci*, 2010, Vol 67, pp 3255-3273.

Jouzeau JY, Daouphars M, Benani A *et al.*, Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, *Gastroenterol Clin Biol*, 2004, Vol 28, pp C7-C17.

Kalantar-Zadeh KD, Anker SD, Horwich TB *et al.*, Nutritional and Anti-Inflammatory Interventions in Chronic Heart Failure, *Am J Cardiol*, 2008, Vol 101, pp 89-103.

Kanzaki M, Soda K, Gin PT *et al.*, Erythropoietin attenuates cachectic events and decreases production of interleukin-6, a cachexia-inducing cytokine, *Cytokine*, 2005, Vol 32, pp, 234-239.

Kapadia SR, Oral H, Lee J *et al.*, Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium, *Circ Res*, 1997, Vol 8, pp 187-195.

Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ *et al.*, A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia, *Cancer*, 1990, Vol 65, pp 2657-2562.

Karim M, McCormick K, Kappagoda CT, Effects of cocoa extracts on endothelium dependent relaxation, *J Nutr*, 2000, Vol 130, pp 2105S-2109S.

Karra E, Chandarana K, Batterham RL, The role of peptide YY in appetite regulation and obesity, *J Physiol*, 2009, Vol 587, pp 19-25.

Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD *et al.*, ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs, *J Vet Intern Med*, 2019, Vol 33, pp 1127-1140.

Khan S, Tisdale MJ, Catabolism of adipose tissue by a tumour-produced lipi-mobilising factor, *Exp Cancer*, 1999, Vol 80, pp 443-447.

Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT *et al.*, Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass, *Alim Pharmacol Ther*, 2003, Vol 17, pp 677-682.

Khatib MN, Simkhada P, Gode D, Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: From gut to heart, *Heart Views*, 2014, Vol 15, pp 74-76.

Khojasteh-Bakht SC, O'donnell JP, Fouda HG *et al.*, Metabolism, pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of [14C]CP-424391 in rats, *Drug Metab Dispos* 2005, Vol 33, pp 190-199.

Kieffer TJ, Habener JF, The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, Vol 278, pp E1-E14.

Kim SW, Shin IS, Kim JM *et al.*, Mirtazapine for severe gastroparesis unresponsive to conventional prokinetic treatment, *Psychosomatics*, 2006, Vol 47, pp 440-442.

Kimmel PL, Philips TM, Simmens SJ *et al.*, Immunologic function and survival in hemodialysis patients, *Kidney Int*, 1998, Vol 54, pp 236-244.

Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA *et al.*, Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomised controlled pilot study, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, Vol 5, pp 199-207.

Kitada S, Hays EF, Mead JF, A lipid mobilizing factor in serum of tumor-bearing mice, *Lipids*, 1980, Vol 15, pp 168-174.

Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK *et al.*, Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism, *J Vet Intern Med*, 1990, Vol 4, pp 58-62.

Kojima M, Kangawa K, Ghrelin: Structure and Function, *Physiol Rev*, 2005, Vol 85, pp 495-522.

Kornek GV, Schenk T, Ludwig H *et al.*, Placebo-controlled trial of medroxyprogesterone acetate in gastrointestinal malignancies and cachexia, *Onkologie*, 1996, Vol 19, pp 164-168.

Krasner DL, Belcher AE, Oxandrolone restores appetite. An increase in weight helps heal wounds, *Am J Nurs*, 2000, Vol 100, p 53.

Kreeger TJ, Levine AS, Seal US *et al.*, Diazepam-induced feeding in captive gray wolves (*Canis lupus*), *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, Vol 39, pp 559-561.

Kroes MCW, Strange BA, Dolan RJ, β -adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement, *J Neurosci*, 2010, Vol 30, pp 3959-3963.

Kronberg SL, Muntifering RB, Ayers EL, Feed aversion learning in cattle with delayed negative consequences, *J anim Sci*, 1993, Vol 71, pp 1767-1770.

Kundu S, Rogal S, Alam A *et al.*, Rapid improvement in post-infectious gastroparesis symptoms with mirtazapine, *World J Gastroenterol*, 2014, Vol 20, pp 6671-6674.

Kuwasawa-Iwasaki M, Io H, Muto M *et al.*, Effects of L-Carnitine Supplementation in Patients Receiving Hemodialysis or Peritoneal Dialysis, *Nutrients*, 2020, Vol 12, Art 3371. [En ligne : 10.3390/nu12113371][Consulté le 17 juillet 2021].

Lai V, George J, Richey L *et al.*, Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract, *Head Neck*, 2008, Vol 30, pp 67-74.

Landa L, Pain in domestic animals and how to assess it: a review, *Veterinari Medicina*, 2012, Vol 57, pp 185-192.

Landskron G, De La Fuente M, Thuwajit P *et al.*, Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment, *J Immunol Res*, 2014, Vol 24, Art 149185. [En ligne : 10.1155/2014/149185][Consulté le 18 septembre 2014].

Langlet F, Etude de l'interface sang-noyau arqué hypothalamique au cours d'un déséquilibre énergétique : plasticité de l'éminence médiane et impact sur la régulation de la prise alimentaire, Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Lille II, 2014, 347 pages.

Larsen PJ, Jessop DS, Chowdrey HS *et al.*, Chronic administration of glucocorticoids directly upregulates prepro-neuropeptide Y and Y1-receptor mRNA levels in the arcuate nucleus of the rat, *J Neuroendocrinol*, 1994, Vol 6, pp 153-159.

Launchbaugh KL, Provenza FD, The Effect of Flavor Concentration and Toxin Dose on the Formation and Generalization of Flavor Aversions in Lambs, *J Anim Sci*, 1994, Vol 72, pp 10-13.

Laviano A, Inui A, Marks DL *et al.*, Neural control of the anorexia-cachexia syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, Vol 295, pp E1000-E1008.

Layé S, Parnet P, Goujon E *et al.*, Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice, *Brain Res Mol Brain Res*, 1994, Vol 27, pp 157-162.

Lenox CE, Bauer JE, Potential adverse effects of omega-3 Fatty acids in dogs and cats, *J Vet Intern Med*, 2013, Vol 27, pp 217-226.

Levine B, Kalman J, Mayer L *et al.*, Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure, *N Engl J Med*, 1990, Vol 323, pp 236-241.

Levine B, Green-Johnson D, Hogan S *et al.*, A cyproheptadine fatality, *J Anal Toxicol*, 1998, Vol 22, pp 72-74.

Lieber RL, Jacks TM, Mohler RL *et al.*, Growth hormone secretagogue increases muscle strength during remobilization after canine hindlimb immobilization, *J Orthop Res*, 1997, Vol 15, pp 519-527.

Lieverse RJ, Jansen JBMJ, Masclee AAM *et al.*, Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans, *Gut*, 1995, Vol 36, pp 176-179.

Lin PY, Fang YY, Wang SP *et al.*, Different mechanisms of extinction of conditioned taste aversion are dependent on time intervals of extinction following conditioning, *Nature*, 2012, Vol 99, pp 185-189.

Lin JY, Arthurs J, Reilly S, Conditioned taste aversion, drugs of abuse and palatability, *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, Vol 45, pp 28-45.

Lin TC, Hsiao M, Ghrelin and cancer progression, *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, Vol 1868, pp 51-57.

Linehan V, Rowe TM, Hirasawa M, Dopamine modulates excitatory transmission to orexin neurons in a receptor subtype-specific manner, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, Vol 316, pp R68-R75.

Lira FS, Yamashita AS, Rosa JC *et al.*, Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats, *Nutr Metab (Lond)*, 2011, Vol 8, Art 60. [En ligne : 10.1186/1743-7075-8-60][Consulté le 26 juillet 2021].

Loncar G, Springer J, Anker M *et al.*, Cardiac cachexia: hic et nunc, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, Vol 7, pp 246-260.

Londhe P, Guttridge DC, Inflammation induced loss of skeletal muscle, *Bone*, 2015, Vol 80, pp 131-142.

Long JP, Greco SC, The effect of propofol administered intravenously on appetite stimulation in dogs, *Contemp Top Lab Anim Sci*, 2000, Vol 39, pp 43-46.

Lorite MJ, Cariuk P, Tisdale MJ, Induction of muscle protein degradation by a tumour factor, *Br J Cancer*, 1997, Vol 76, pp 1035-1040.

Lotarski SM, Donevan S, El-Kattan A *et al.*, Anxiolytic-like activity of pregabalin in the Vogel conflict test in $\alpha 2\delta$ -1 (R217A) and $\alpha 2\delta$ -2 (R279A) mouse mutants, *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, Vol 338, pp 615-621.

Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES *et al.*, Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats, *J Neurosci*, 2001, Vol 21, pp 1868-1875.

MacCarthy HD, Crowder RE, Dryden S *et al.*, Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations, *Europ J Pharmacol*, 1994, Vol 265, p 99-102.

MacDougall LD, Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate, *Can Vet J*, 2003, Vol 44, pp 227-229.

MacFarlane DP, Forbes S, Walker BR, Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fueling fat redistribution in the metabolic syndrome, *J Endocrinol*, 2008, Vol 197, pp 189-204.

Madeddu C, Dessì M, Panzone F *et al.*, Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome, *Clin Nutr*, 2012, Vol 31, pp 176-182.

McMichael MA, Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats, *J Am Vet Med Assoc*, 2007, Vol 231, pp 714-720.

MacMillan DC, Wigmore SJ, Fearin KC *et al.*, A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss, *Br J Cancer*, 1999, Vol 79, pp 495-500.

Macy DW, Gasper PW, Diazepam induced eating in anorectic cats, *J Am Anim Hosp Assoc*, 1985, Vol 21, pp 17-20.

Majchrzak K, Pawłowski KM, Orzechowska EJ *et al.*, A role of ghrelin in canine mammary carcinoma cells proliferation, apoptosis and migration, *BMC Vet Res*, 2012, Vol 8, Art 170. [En ligne : [10.1186/1746-6148-8-170](https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-170)][Consulté le 15 juillet 2021].

Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP *et al.*, Wasting in chronic kidney disease, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, Vol 2, pp 9-25.

Makkar SR, Zhang SQ, Cranney J, Behavioral and Neural Analysis of GABA in the Acquisition, Consolidation, Reconsolidation, and Extinction of Fear Memory, *Neuropsychopharmacol*, 2010, Vol 35, pp 1625-1652.

Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD *et al.*, The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, Vol 89, pp 3313-3318.

Maltoni M, Nanni O, Scarpi E *et al.*, High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials, *Ann Oncol*, 2001, Vol 12, pp 289-300.

Mamiya H, Noma T, Fukuda K *et al.*, Pain Following Intravenous Administration of Sedative Agents: A Comparison of Propofol with Three Benzodiazepines, *Anesth Prog*, 1998, Vol 45, pp 18-21.

Mansbach RS, Stanley JA, Barrett JE, Ro 15-1788 and β -CCE selectively eliminate diazepam-induced feeding in the rabbit, *Pharmacol Biochem Behav*, 1984, Vol 20, pp 763-766.

Mantle D, Hargreaves I, Coenzyme Q10 and Degenerative Disorders Affecting Longevity: An Overview, *Antioxidants (Basel)*, 2019, Vol 8, Art 44. [En ligne: 10.3390/antiox8020044][Consulté le 30 juillet 2021].

Mantovani G, Maccio A, Esu S *et al.*, Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients, *Eur J Canc*, 1997, Vol 33, pp 602-607.

Mantovani G, Macciò A, Lai P *et al.*, Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms, *Crit Rev Oncog*, 1998, Vol 9, pp 99-106.

Mantovani G, Macciò A, Madeddu C *et al.*, A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, Vol 15, 1030-1034.

Mantovani A, Allavena P, Sica A *et al.*, Cancer-related inflammation, *Nature*, 2008, Vol 454, pp 436-444.

Mantovani G, Macciò A, Madeddu C *et al.*, Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia, *Oncologist*, 2010, Vol 15, pp 200-211.

Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X *et al.*, Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis, *Crit Care*, 2012, Vol 16, Art R66. [En ligne : 10.1186/cc11316][Consulté le 27 mai 2021].

Marshall RJ, The pharmacology of mianserin - An update, *Br J Clin Pharmacol*, 1983, Vol 15, pp S263-S268.

Marteau P, Shanahan F, Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, Vol 17, pp 725-740.

Martinez-Bello VE, Sanchis-Gomar F, Romagnoli M *et al.*, Three weeks of erythropoietin treatment hampers skeletal muscle mitochondrial biogenesis in rats, *J Physiol Biochem*, 2012, Vol 68, pp 593-601.

Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT *et al.*, Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors, *Cancer Res*, 2000, Vol 60, pp 1306-1311.

Mason BL, Ivleva EI, Van Enkevort E *et al.*, Megestrol Acetate Induces Declarative Memory Changes and Cortisol Suppression in Healthy Volunteers, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018, Vol 46, pp 186-192.

Matthys P, Heremans H, Opdenakker G *et al.*, Anti-interferon-gamma antibody treatment, growth of Lewis lung tumours in mice and tumour-associated cachexia, *Eur J Cancer*, 1991, Vol 27, pp 182-187.

Mathur N, Mehdi SF, Anipindi M *et al.*, Ghrelin as an Anti-Sepsis Peptide: Review, *Front Immunol*, 2021, Vol 11, Art 610363. [En ligne : 10.3389/fimmu.2020.610363][Consulté le 13 juillet 2021].

Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L *et al.*, Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions, *Molecules*, 2013, Vol 18, pp 3292-3311.

Mereu GP, Fratta W, Chessa P *et al.*, Voraciousness induced in cats by benzodiazepines, *Psychopharmacol*, 1976, Vol 47, pp 101-103.

Meyer K, Samek L, Schwaibold M *et al.*, Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training, *Eur Heart J*, 1996, Vol 17, pp 1040-1047.

Mickley GA, Schaldach. A, Snyder KJ *et al.*, Ketamine Blocks a Conditioned Taste Aversion (CTA) in Neonatal Rats, *Physiol Behav*, 1998, Vol. 64, pp. 381-390.

Mickley GA, Kenmuir CL, McMullen CA, *et al.*, Dynamic processing of taste aversion extinction in the brain, *Brain Res*, 2004, Vol 1016, pp 79-86.

Mickley GA, DiSorbo A, Wilson GN *et al.*, Explicit dissociation of a conditioned *stimulus* and unconditioned *stimulus* during extinction training reduces both time to asymptotic extinction and spontaneous recovery of a conditioned taste aversion, *Learn Motiv*, 2009, Vol 40, pp 209-220.

Middleton DJ, Watson ADJ, Howe CJ *et al.*, Suppression of Cortisol Responses to Exogenous Adrenocorticotrophic Hormone, and the Occurrence of Side Effects Attributable to Glucorticoid Excess, in Cats during Therapy with Megestrol Acetate and Prednisolone, *Can J Vet Res*, 1987, Vol 51, pp 60-65.

Minghella E, Benmansour P, Iff I *et al.*, Pain after injection of a new formulation of propofol in six dogs, *Vet Rec*, 2010, Vol 167, pp 866-867.

Miranda MI, Ferreira G, Ramirez-Lugo L *et al.*, Glutamatergic activity in the amygdala signals visceral input during taste memory formation, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, Vol 99, pp 11417-11422.

Miranda MI, LaLumiere RT, Buen TV *et al.*, Blockade of noradrenergic receptors in the basolateral amygdala impairs taste memory, *Eur J Neurosci*, 2003, Vol 18, pp 2605-2610.

Miranda MI, McGaugh JL, Enhancement of Inhibitory Avoidance and Conditioned Taste Aversion Memory with Insular Cortex Infusions of 8-Br-cAMP: Involvement of the Basolateral Amygdala, *Learn Mem*, 2004, Vol 11, pp 312-317.

Miranda MI, Quirarte GL, Rodriguez-Garcia G, *et al.*, Glucocorticoids enhance taste aversion memory via actions in the insular cortex and basolateral amygdala, *Learn Mem*, 2008, Vol 15, pp 468-476.

Mitek AE, Clark-Price SC, Boesch JM, Severe propofol-associated dystonia in a dog, *Can Vet J*, 2013, Vol 54, pp 471-474.

Mochamat, Cuhls H, Marinova M *et al.*, A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, Vol 8, pp 25-39.

Moghadam-Kia S, Werth VP, Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects, *Int J Dermatol*, 2010, Vol 49, pp 239-248.

Molon-Noblot S, Laroque P, Prahalada S *et al.*, Effect of chronic growth hormone administration on skeletal muscle in dogs, *Toxicol Pathol*, 1998, Vol 26, pp 207-212.

Moore SA, Managing Neuropathic Pain in Dogs, *Front Vet Sci*, 2016, Vol 3, Art 12. [En ligne : 10.3389/fvets.2016.00012][Consulté le 29 juin 2021].

Montesano A, Senesi P, Luzi L *et al.*, Potential therapeutic role of L-carnitine in skeletal muscle oxidative stress and atrophy conditions, *Oxid Med Cell Longev*, 2015, Vol 2015, Art 646171. [En ligne : 10.1155/2015/646171][Consulté le 17 juillet 2021].

Moran TH, Kinzig KP, Gastrointestinal satiety signals : II. Cholecystokinin, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, Vol 286, pp 183-188.

Morimoto M, Aikawa K, Hara T *et al.*, Prevention of body weight loss and sarcopenia by a novel selective androgen receptor modulator in cancer cachexia models, *Oncol Lett*, 2017, Vol 14, pp 8066-8071.

Moron I, Ballesteros MA, Candido A *et al.*, Taste Aversion Learning and Aging: A Comparison with the Effect of Dorsal Hippocampal Lesions in Rats, *Physiol Res*, 2002, Vol 51, pp S21-S27.

Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML *et al.*, Ghrelin, *Mol Metab*, 2015, Vol 4, pp 437-460.

Mwamburi DM, Gerrior J, Wilson IB *et al.*, Comparing Megestrol Acetate Therapy with Oxandrolone Therapy for HIV-Related Weight Loss: Similar Results in 2 Months, *Clin Infect Dis*, 2004, Vol 38, pp 895-902.

Myers KM, Davis M, Behavioral and Neural Analysis of extinction, *Neuron*, 2002, Vol 36, pp 567-584.

Nakano J, Hashizume K, Fukushima T *et al.*, Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis, *Integr Cancer Ther*, 2018, Vol 17, pp 1048-1058.

Naor C, Dudai Y, Transient impairment of cholinergic function in the rat insular cortex disrupts the encoding of taste in conditioned taste aversion, *Behav Brain Res*, 1996, Vol 79, pp 61-67.

Nelson LW, Weikel JH Jr, Reno FE, Mammary nodules in dogs during four years treatment with megestrol acetate or chlormadinone acetate, *J Natl Cancer Inst*, 1973, Vol 51, pp 1303-1311.

Nematia M, Asld BH, Sharifia K, Effect of Ketotifen and Cyproheptadine on Appetite and Weight Changes in Mice, *Iran J Pharm Sci*, 2006, Vol 2, pp 123-128.

Némorin C, Évaluation nutritionnelle des chiens et des chats admis au centre hospitalier vétérinaire Frégis, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, ENVA, 2010, 118 pages.

Newcomer JW, Selke G, Melson AK *et al.*, Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment, *Arch Gen Psychiatry*, 1999, Vol 56, pp 527-533.

Ni J, Zhang L, Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments, *Cancer Manag Res*, 2020, Vol 12, pp 5597-5605.

Niebauer J, Volk HD, Kemp M *et al.*, Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study, *Lancet*, 1999, Vol 353, pp 1838-1842.

Nilsson MB, Langley RR, Fidler IJ, Interleukin-6 by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine, *Cancer Res*, 2005, Vol 65, pp 10794-10800.

Nishijo H, Ono T, Uwano T *et al.*, Hypothalamic and Amygdalar Neuronal Responses to Various Tastant Solutions during Ingestive Behavior in Rats, *J Nutr*, 2000, Vol 130, pp 954S-959S.

Norris CR, Boothe DM, Esparza T *et al.*, Disposition of cyproheptadine in cats after intravenous or oral administration of a single dose, *Am J Vet Res*, 1998, Vol 59, pp 79-81.

Nowlis GH, Conditioned *stimulus* intensity and acquired alimentary aversions in the rat, *J Comp Physiol Pshycol*, 1974, Vol 86, pp 1173-1184.

Obata H, Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain, *Int J Mol Sci*, 2017 Nov, Vol 18, Art 2483. [En ligne : [10.3390/ijms18112483](https://doi.org/10.3390/ijms18112483)][Consulté le 8 mai 2014].

Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallickrodt CH *et al.*, Effect of fish oil, arginine and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study, *Cancer*, 2000, Vol 99, pp 1916-1928.

Ohinata K, Takemoto M, Kawanago M *et al.*, Orally Administered Zinc Increases Food Intake via Vagal Stimulation in Rats, *J Nutr*, 2009, Vol 139, pp 611-616.

Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SAR *et al.*, Heart Failure-Induced Cachexia, *Arq Bras Cardiol*, 2013, Vol 100, pp 476-482.

Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG *et al.*, Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment, *Arq Bras Cardiol*, 2017, Vol 108, pp 74-80.

Olianas MC, Dedoni S, Onali P, The atypical antidepressant mianserin exhibits agonist activity at κ -opioid receptors, *Br J Pharmacol*, 2012, Vol 167, pp 1329-1341.

O'Neill DG, Elliott J, Church DB *et al.*, Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival, *J Vet Intern Med*, 2013, Vol 27, pp 814-821.

Orth DN, Cushing's syndrome, *N Eng J Med*, 1995, Vol 332, pp 791-803.

Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC, Vitamin C revisited, *Crit Care*, 2014, Vol 18, Article 460. [En ligne : 10.1186/s13054-014-0460-x][Consulté le 24 mai 2021].

Overall KL, Natural animal models of human psychiatric conditions: Assessment of mechanism and validity, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*, 2000, Vol 24, pp 727-776.

Pae CU, Low-dose mirtazapine may be successful treatment option for severe nausea and vomiting, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, Vol 30, pp 1143-1145.

Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD *et al.*, Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats, *Cell Physiol Biochem*, 2015, Vol 36, pp 61-74.

Pain L, Launoy A, Fouquet N, Oberling P, Mechanisms of action of midazolam on expression of contextual fear in rats, *Br J Anaesth*, 2002, Vol 89, pp 614-621.

Palmiter RD, Reduced levels of neurotransmitter-degrading enzyme PRCP promote obesity, *J Clin Invest*, 2009, Vol 119, pp 2130-2133.

Pang R, Quartermain D, Rosman E *et al.*, Effect of propofol on memory in mice, *Pharmacol Biochem Behav*, 1993, Vol 44, pp 145-151.

Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K *et al.*, Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans, *Neuroimage*, 2007, Vol 35, pp 511-517.

Parker VJ, Freeman LM, Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease, *J Vet Inter Med*, 2011, Vol 25, pp 1306-1311.

Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V, Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study), *J Vet Cardiol*, 2015, Vol 17, S244-S257.

Pederson HD, Koch J, Poulsen K *et al.*, Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic, mitral valvular insufficiency, *J Vet Int Med*, 1995, Vol 9, pp 328-331.

Peet M, Behagel H, Mianserin: a decade of scientific development, *Br J Clin Pharm*, 1978, Vol 5, pp S5-S9.

Penna F, Busquets S, Toledo M *et al.*, Erythropoietin administration partially prevents adipose tissue loss in experimental cancer cachexia models, *J Lipid Res*, 2013, Vol 54, pp 3045-3051.

Perboni S, Inui A, Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, Vol 361, pp 1281-1289.

Pfister JA, Stegelmeier BL, Cheney CD *et al.*, Effect of previous locoweed (*Astragalus* and *Oxytropis* species) intoxication on conditioned taste aversions in horses and sheep, *J Anim Sci*, 2007, Vol 85, pp 1836-1841.

Phelps EA, LeDoux JE, Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior, *Neuron*, 2005, Vol 48, pp 175-187.

Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M *et al.*, Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling, *Front Cell Neurosci*, 2014, Vol 8, Art 170. [En ligne : [10.3389/fncel.2014.00170](https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00170)][Consulté le 26 juillet 2021].

Pieper K, Perioperative pain therapy in dogs and cats - an overview, *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 2016, Vol 44, pp 200-208.

Pierini A, Sartini I, Giorgi M *et al.*, Pharmacokinetics of thalidomide in dogs: can feeding affect it? A preliminary study, *J Vet Sci*, 2020, Vol 21, Art e60. [En ligne : [10.4142/jvs.2020.21.e60](https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e60)][Consulté le 18 juillet 2021].

Pires J, Greathouse RL, Quach N *et al.*, The effect of the ghrelin-receptor agonist capromorelin on glucose metabolism in healthy cats, *Domest Anim Endocrinol*, 2021, Vol 74, Art 106484. [En ligne: [10.1016/j.domaniend.2020.106484](https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106484)][Consulté le 15 juillet 2021].

Pitossi F, Del Rey A, Kabiersch A *et al.*, Induction of cytokine transcripts in the central nervous system and pituitary following peripheral administration of endotoxin to mice, *J Neurosci Res*, 1997, Vol 48, pp 287-298.

Plata-Salamán CR, Oomura Y, Kai Y, Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system, *Brain Res*, 1988, Vol 448, pp 106-114.

Plumb's Veterinary Drugs (2019). [En ligne : <https://northcarolinastate.plumbsveterinarydrugs.com/#!/search>].

Poitte, Douleur cancéreuse et antiCox-2, CAP Douleur, 2021. [En ligne : <https://www.capdouleur.fr/app/uploads/2021/01/Douleurs-cancéreuses-et-AINS-anti-COX-2-2021-.pdf>][Consulté le 16 juillet 2021].

Poletti V, Les intoxications médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques : présentation des données épidémiologiques du CNITV d'Alfort et analyse des intoxications les plus fréquentes, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, ENVA, 1996, 129 pages.

Polton G, Finotello R, Sabbatini S *et al.*, Survival analysis of dogs with advanced primary lung carcinoma treated by metronomic cyclophosphamide, piroxicam and thalidomide, *Vet Comp Oncol*, 2018, Vol 16, pp 399-408.

Poole M, Quimby JM, Hu T *et al.*, A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats with unintended weight loss, *J Vet Pharmacol Ther*, 2019, Vol 42, pp 179-188.

Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW, Insulin Signaling in the Central Nervous System. A Critical Role in Metabolic Homeostasis and Disease, from *C. elegans* to Humans, *Diabetes*, 2005, Vol 54, pp 1264-1276.

Porter JP, Potratz KR, Effect of intracerebroventricular angiotensin II on body weight and food intake in adult rats, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, Vol 287, pp 422-428.

Prado BL, Qian Y, Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia, *Ann Palliat Med*, 2019, Vol 8, pp 67-79.

Prodam F, Filigheddu N, Ghrelin gene products in acute and chronic inflammation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2014, Vol 62, pp 369-384.

Prujijm MT, Battegay E, Burnier M, Hypertension artérielle et insuffisance rénale, *Forum Med Suisse*, 2009, Vol 9, pp 497-502.

Pukay BP, A hyperglycemia glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy, *Can Vet J*, 1979, Vol 20, p 117.

Puzatian T, Mirtazapine, an antidepressant, *Am J Health Syst Pharm*, 1998, Vol 55, pp 44-49.

Pypendop B, Gabapentin, *Plumb's Therapeutics Brief*, 2017. [En ligne : https://files.brief.vet/migration/article/42381/ptb_ts_gabapentin-42381-article.pdf][Consulté le 29 juin 2021].

Quimby JM, Gustafson DL, Samber BJ *et al.*, Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats, *J Vet Pharmacol Ther*, 2011a, Vol 34, pp 388-396.

Quimby JM, Gustafson DL, Lunn KF, The pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats, *J Vet Intern Med*, 2011b, Vol 25, pp 985-989.

Quimby JM, Lunn KF, Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: A masked placebo-controlled crossover clinical trial, *Vet J*, 2013, Vol 197, pp 651-655.

Quimby JM, Benson KK, Summers SC *et al.*, Assessment of compounded transdermal mirtazapine as an appetite stimulant in cats with chronic kidney disease, *J Feline Med Surg*, 2020, Vol 22, pp 376-383.

Qin C, Zhou S, Xiao Y *et al.*, Erythropoietin enhances mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes exposed to chronic hypoxia through Akt/eNOS signalling pathway, *Cell Biol Int*, 2014, Vol 38, pp 335-342.

Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL, Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, Vol 94, pp 14048-14053.

Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A *et al.*, Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys, *Drug Metab Dispos*, 1995, 23, pp 441-448.

Raffa R, Pharmacological aspects of successful long-term analgesia, 2006, *Clin Rheumatol*, Vol 25, pp 9-15.

Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A *et al.*, Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients, *J Ren Nutr*, 2005, Vol 15, pp 345-355.

Rangel-Captillo A, Avendaño-Carrillo H, Reyes-Delgado F *et al.*, Immediate Appetite Stimulation of Anorexic Cats with Midazolam, *Nestle Purina Nutrition Forum*, 2003. [En ligne : <http://www.hungarovet.com/?p=1619>][Consulté le 12 juin 2014].

Raybould HE, Nutrient sensing in the gastrointestinal tract: possible role for nutrient transporters, *J Physiol Biochem*, 2008, Vol 64, pp 349-356.

Reddy DS, An enigmatic role of tonic inhibition in gabapentin therapy, *EBioMedicine*, 2019, Vol 42, pp 14-15.

Redman MG, Ward EJ, Phillips RS, The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review, *Ann Oncol*, 2014, Vol 25, pp 1919-1929.

Reid J, Nolan AM, Hughes jML *et al.*, Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score, *Animal Welfare*, 2007, Vol 16(S): pp 97-104.

Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C *et al.*, Effect of Glucocorticoid Therapy on Energy Intake in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, Vol 86, pp 3742-3745.

Rein D, Paglieroni TG, Pearson DA *et al.*, Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function, *J Nutr*, 2000, Vol 130, pp 2120S-2126S.

Remy DC, Orexigenic use of pyrrolo [2,1-b] [3]benzazepines, Brevet cité N° US 4242349 A, date de publication: 30 Dec 1980, déposant Merck & Co. Inc. [En ligne : <http://www.google.fr/patents/US4242349#backward-citations>][Déposé le 1 octobre 1979].

Remy DC, Britcher SF, Anderson PS *et al.*, Synthesis and orexigenic activity of some 1-methyl-4-piperidylidene-Substituted pyrrolo[2,1-g] [3] benzazepine and dibenzocycloheptene derivatives, *J Med Chem*, 1982, Vol 25, pp 231-234.

Ren Y, Zhang FJ, Xue QS *et al.*, Bilateral inhibition of gamma-aminobutyric acid type A receptor function within the basolateral amygdala blocked propofol-induced amnesia and activity-regulated cytoskeletal protein expression inhibition in the hippocampus, *Anesthesiol*, 2008, Vol 109, pp 775-781.

Rhodes L, Zollers B, Wofford JA *et al.*, Capromorelin: a ghrelin receptor agonist and novel therapy for stimulation of appetite in dogs, *Vet Med Sci*, 2017, Vol 4, pp 3-16.

Ribas JW, Carlos Ribeiro Teotonio P, Zotarelli-Filho IJ, State-of-the-Art Clinical Results of Growth Hormone Secretagogues, SARM and Antagonists, IJDR, 2020, Vol 6, pp 37229-37237.

Ricardo JA, Koh ET, Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat, 1978, Brain Res, Vol 153, pp 1-26.

Richard D, Le rôle du système à corticolibérine dans la régulation du bilan énergétique, Revue Médecine/Sciences (MS), 1998, Vol 14, pp 877-888.

Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF *et al.*, Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia, Am J Hosp Palliat Care, 2010, Vol 27, pp 106-110.

Rinaman L, Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus, Front Neuroendocrinol, 2007, Vol 28, pp 50-60.

Rivera S, Azcon-Bieto J Lopez-Soriano FJ *et al.*, Amino Acid metabolism in tumour-bearing mice, Biochem J, 1988, Vol 249, pp 443-449.

Roache JD, Zabik JE, Effects of benzodiazepines on taste aversions in a two-bottle choice paradigm, Pharmacol Biochem Behav, 1986, Vol 25, pp 431-437.

Rodríguez-García G, Miranda MI, Opposing Roles of Cholinergic and GABAergic Activity in the Insular Cortex and Nucleus Basalis Magnocellularis during Novel Recognition and Familiar Taste Memory Retrieval, J Neurosci, 2016, Vol 36, pp 1879-1789.

Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LAM *et al.*, Gastrointestinal Changes Associated to Heart Failure, Arq Bras Cardiol, 2012, Vol 98, pp 273-277.

Rossi F, Sabattini S, Vascellari M *et al.*, The impact of toceranib, piroxicam and thalidomide with or without hypofractionated radiation therapy on clinical outcome in dogs with inflammatory mammary carcinoma, Vet Comp Oncol, 2018, Vol 16, pp 497-504.

Roudebush P, Davenport DJ, Novotny BJ, The use of nutraceuticals in cancer therapy, *Vet Clin North Samll Anim Pract*, 2004, Vol 34, pp 249-269.

Routh VH, Glucose Sensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamus, *Sensors*, 2010, Vol 10, pp 9002-9025.

Ruiz Garcia V, Lopez Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Martí S, Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome, *Cochrane Database Of Systemic Reviews*, 2013, Art CD004310. [En ligne : 10.1002/14651858.CD004310.pub3][Consulté le 28 mai 2021].

Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, *et al.*, Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases - Expanding the Field, *Hypertension*, 2001, Vol 38, pp 1382-1387.

Rüster C, Wolf G, Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 2006, Vol 17, pp 2985-2991.

Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J *et al.*, Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology, *Pharmacol Rev*, 2011, Vol 53, pp 243-267.

Sadovsky E, Pfeifer Y, Polishuk WA *et al.*, The use of antiserotonin-cyproheptadine HCL in pregnancy: an experimental and clinical study, *Adv Exp Med Biol*, 1972, Vol 27, pp 399-405.

Sainsbury A, Zhang L, Role of the arcuate nucleus of the hypothalamus in regulation of body weight during energy deficit, *Mol Cell Endocrinol*, 2010, Vol 316, pp 109-119.

Saitoh M, Hatanaka M, Konishi M *et al.*, Erythropoietin improves cardiac wasting and outcomes in a rat model of liver cancer cachexia, *Int J Cardiol*, 2016, Vol 218, pp 312-317.n

Sakamoto A, Tsukahara Y, Gomi D *et al.*, Plasma L-carnitine levels in terminally ill cancer patients receiving only palliative care, *Ann Palliat Med*, 2017, Vol 6, Suppl 1, pp S52-S57.

Sakata T, Fukagawa K, Fujimoto K *et al.*, Feeding induced by blockade of histamine H1-receptor in rat brain, *Experientia*, 1988, Vol 44, pp 216-218.

Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R *et al.*, Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes, *J Exp Med*, 1991, Vol 173, pp 699-703.

Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A *et al.*, The influence of thalidomide on the clinical and immunological manifestation of *erythema nodosum leprosum*, *J Infect Dis*, 1993, Vol 168, pp 408-414.

Sanders PM, Tisdale MJ, Role of lipid-mobilising factor (LMF) in protecting tumour cells from oxidative damage, *Br J Cancer*, 2004, Vol 90, pp 1274-1278.

Sandi C, Glucocorticoids act on glutamatergic pathways to affect memory processes, *Trends Neurosci*, 2011, Vol 34, pp 165-176.

Sano T, Nishimura R, Mochizuki M *et al.*, Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats, *J Vet Med Sci*, 2003, Vol 65, pp 641-643.

Saper RB, Rash R, Zinc: An Essential Micronutrient, *Am Fam Physician*, 2009, Vol 79, pp 768-772.

Sarraf P, Frederich RC, Turner EM *et al.*, Multiple Cytokines and Acute Inflammation Raise Mouse Leptin Levels: Potential Role in Inflammatory Anorexia, *J Exp Med*, 1997, Vol 185, pp 171-175.

Sato T, Laviano A, Meguid MM *et al.*, Involvement of plasma leptin and free tryptophan in cytokine-induced anorexia, *Clin Nutr*, 2003, Vol 22, pp 139-146.

Schoenfeld BJ, Contreras B, Krieger J *et al.*, Resistance Training Volume Enhances Muscle Hypertrophy but Not Strength in Trained Men, *Med Sci Sports Exerc*, 2019, Vol 51, pp 94-103.

Schreiber S, Rigai T, Katz Y *et al.*, The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms, *Brain Res Bull*, 2002, Vol 58, pp 601-615.

Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T *et al.*, Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions, *J Leuko. Biol*, 2004, Vol 75, pp 163-189.

Schüle C, Baghai T, Zwanzger P *et al.*, Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine, *Psychopharmacol*, 2003, Vol 166, pp 271-275.

Schwartz MD, Jacobsen PB, Bovbjerg DH, Role of nausea in the development of aversions to a beverage paired with chemotherapy treatment in cancer patients, *Physiol Behav*, 1996, Vol 59, pp 659-663.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr *et al.*, Central nervous system control of food intake, *Nature*, 2000, Vol 404, pp 661-671.

Sciatti E, Lombardi C, Ravera A *et al.*, Nutritional Deficiency in Patients with Heart Failure, *Nutrients*, 2016, Vol 8, Art 442. [En ligne : 10.3390/nu8070442][Consulté le 27 juillet 2021].

Sclafani A, Ackroff K, Role of gut nutrient sensing in stimulating appetite and conditioning food preferences, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, Vol 302, pp 1119-1133.

Scollan KF, Sisson DD, Section XVI: Cardiovascular disease – Pathophysiology of heart failure In : Ettinger SJ, Feldman EC, Côte E eds, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 8th ed, 2017. Saint Louis (Mo): Saunders WB, pp 1153-1163.

Scott DW, Miller WH Jr, Decker GA *et al.*, Failure of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic dogs: results of a double-blinded, placebo-controlled study, *Cornell Vet*, 1992, Vol 82, pp 247-251.

Scott DW, Rothstein E, Beningo KE *et al.*, Observations on the use of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic cats, *Can Vet J*, 1998, Vol 39, pp 634-637.

Serratrice J, Serratrice G, Olfaction et gustation, EMC-Neurologie, 2013, Vol 10, pp 1-11.

Shami M, Elliot HL, Kelman AW *et al.*, the pharmacokinetics of mianserin, Br J Clin Pharmac, 1983, Vol 15, pp 313S-322S.

Shay NF, Mangian HF, Neurobiology of Zinc-Influenced Eating Behavior, J Nutr, May, Vol 130, 1493S-1499S.

Sibilia V, Cocchi D, Pagani F *et al.*, Hexarelin, a growth hormone releasing peptide, counteracts bone loss in gonadectomized male rats, Growth Horm IGF Res, 1999, Vol 9, pp 219-227.

Silverstone T, Schuyler D, The effect of cyproheptadine on hunger, calorie intake and body weight in man, Psychopharmacologia, 1975, Vol 40, pp 335-340.

Simioni C, Zauli G, Martelli AM *et al.*, Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging, Oncotarget, 2018, Vol 9, pp 17181-17198.

Simons JP, Schols AM, Hoefnagels JM *et al.*, Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer: a randomized, placebo controlled trial, Cancer, 1998, Vol 82, pp 553-560.

Slupe JL, Freeman LM, Rusj JE, Association of body weight and body composition with survival in dogs with heart failure, J Vet Intern Med, 2008, Vol 33, pp 561-565.

Smith KL, Tisdale MJ, Increased protein degradation and decreased protein synthesis in skeletal muscle during cancer cachexia, Br J Cancer, 1993, Vol 67, pp 680-685.

Smith CE, Freeman LM, Rush JE *et al.*, Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, J Vet Intern Med, 2007, Vol 21, pp 265-273.

Smith PL, Smith JC, Houpt TA, Interactions of temperature and taste in conditioned aversions, Physiol Behav, 2009, Vol 99, pp 324-333.

Smith HS, Cox LR, Smith EJ, 5-HT₃ receptor antagonists for the treatment of nausea/vomiting, *Ann Palliat Med*, 2012, Vol 1, pp 115-120.

Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur, Les douleurs neuropathiques chroniques. Diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire, *Neurologie*, 2010, Vol 13, Art 124. [En ligne : <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2020/04/Recos-DN-Neurologies.pdf>][Consulté le 23 juin 2021].

Söderpalm AH, Berridge KC, The hedonic impact and intake of food are increased by midazolam microinjection in the parabrachial nucleus, *Brain Res*, 2000, Vol 877, pp 288-297.

Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR *et al.*, A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, Vol 8, pp 778-788.

Solomon LR, Hendler ED, Androgen therapy in haemodialysis patients. II. Effects on red cell metabolism, *Br J Haematol*, 1987, Vol 65, pp 223-230.

Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ *et al.*, Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications, *Sex Med Rev*, 2019, Vol 7, pp 84-94.

Song X, Qu H, Yang Z *et al.*, Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Biomed Res Int*, 2017, Vol 12, Art 6274854. [En ligne : [10.1155/2017/6274854](https://doi.org/10.1155/2017/6274854)][Consulté le 17 juillet 2021].

Spraul M, Ravussin E, Fontvielle AM *et al.*, reduced sympathetic nervous activity- A potential mechanism predisposing to body weight gain, *J Clin Invest*, 1993, Vol 92, pp 1730-1735.

Steffen F, Grasmueck S, Propofol for the treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders, *J Small Anim Pract*, 2000, Vol 41, pp 496-499.

Steinborn W, Anker SD, Cardiac Cachexia: Pathophysiology and Clinical Implications, *Basic Appl Myol*, 2003, Vol 13, pp 191-201.

Stenvinkel P, Ketteler M, Jonhson RJ *et al.*, IL₁₀, IL₆ and TNF- α : central factors in the altered cytokine network in uremia-the good, the bad and the ugly, *Kidney Int*, 2005, Vol 67, pp 1216-1233.

Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM, Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects, *Pharmacotherapy*, 1997, Vol 17, pp 10-21.

Stone CA, Wenger HC, Ludden CL *et al.*, Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine, *J Pharmacol Exp Ther*, 1961, Vol 131, pp 73-84.

Strassmann G, Fong M, Kenney JS *et al.*, Evidence for the Involvement of Interleukin 6 in Experimental Cancer Cachexia, *J Clin Invest*, 1992, Vol 89, pp 1681-1684.

Stuber GD, Wise RA, Lateral Hypothalamic Circuits for Feeding and Reward, *Nature Neuroscience*, 2016, Vol 19, pp 198-205.

Suh SU, Choi YS, Yeom CH *et al.*, Interleukin 6 but not tumor necrosis factor-alpha predicts survival in patients with advanced cancer, *Support Care Cancer*, 2013, Vol 21, pp 3071-3077.

Suliman ME, Stenvinkel P, Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients, *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2008, Vol 19, pp 329-345.

Sutton SC, Companion animal physiology and dosage form performance, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, Vol 56, pp 1383-1398.

Suzuki H, Asakawa A, Li JB *et al.*, Zinc as an appetite stimulator - the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia, *Recent Pat Food Nutr Agric*, 2011, Vol 3, pp 226-231.

Suzuki H, Asakawa A, Amitani H *et al.*, Cancer-cachexia pathophysiology and management, *J Gastroenterol*, 2013, Vol 48, pp 574-594.

Tanaka T, Kishimoto T, The biology and medical implication of interleukine-6, *Can Immunol Res*, 2014, Vol 2, pp 288-294.

Tataranni PA, Larson DE, Snitker S *et al.*, Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans, *Am J Physiol*, 1996, Vol 271, pp E317-E325.

Tayek JA, A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer, *J Am Coll Nutr*, 1992, Vol 11, pp 445-456.

Teo S, Evans M, Ehrhart J *et al.*, Lack of peripheral neuropathy in Beagle dogs after 53 weeks oral administration of thalidomide capsules, *Hum Exp Toxicol*, 2000, Vol 19, pp 615-622.

Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ *et al.*, Flaxseed meal and its lignin and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis, *Carcinogen*, 1996, Vol 17, pp 1373-1376.

Tijerina AJ, The Biochemical Basis of Metabolism in Cancer Cachexia, *Dimens Crit Care Nurs*, 2004, Vol 23, pp 237-243.

Timmer CJ, Sitsen JMA, Delbressine LP, Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine, *Clin Pharmacokinet*, 2000, Vol 38, pp 461-474.

Tisdale MJ, Mechanisms of Cancer Cachexia, *Physiol Rev*, 2009, Vol 89, pp 381-410.

Tobajas J, Gómez-Ramírez P, Ferreras P *et al.*, Conditioned food aversion in domestic dogs induced by thiram, *Pest Manag Sci*, 2020, Vol 76, pp 568-574.

Todorov P, McDevitt T, Cariuk P *et al.*, Induction of muscle protein degradation and weight loss by a tumor product, *Can Res*, 1996, Vol 56, pp 1256-1261.

Todorov P, McDevitt TM, Meyer DJ *et al.*, Purification and Characterization of a Tumor Lipid-mobilizing Factor, *Cancer Res*, 1998, Vol 58, pp 2353-2358.

Tokita K, Karádi Z, Shimura T *et al.*, Centrifugal inputs modulate taste aversion learning associated parabrachial neuronal activities, *J Neurophysiol*, 2004, Vol 92, pp 265-279.

Tokunaga A, Saika M, Semba E, 5-HT_{2A} receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery, *Pain*, 1998, Vol 76, pp 349-355.

Toledo M, Marmonti E, Massa D *et al.*, Megestrol acetate treatment influences tissue amino acid uptake and incorporation during cancer cachexia, *E-Spen Journal*, 2012, Vol 7, N°4, pp 135-138.

Tomé D, Schwarz J, Darcel N *et al.*, Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain, *Am J Clin Nutr*, 2009, Vol 90, pp 838S-843S.

Tracey KJ, Wei H, Manogue KR *et al.*, Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation, *J Exp Med*, 1988, Vol 167, pp 1211-1227.

Treit D, Berridge KC, A comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm, *Pharmacol Biochem Behav*, 1990, Vol 37, pp 451-456.

Trepanier LA, Applying pharmacokinetics to veterinary clinical practice, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2013, Vol 43, pp 1013-1026.

Turner NA, Das A, Warburton P *et al.*, Interleukin-1 alpha stimulates pro-inflammatory cytokine expression in human cardiac myofibroblasts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, Vol 297, pp H1117-H1127.

Vadell C, Seguí MA, Giménez-Arnau JM *et al.*, Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia, *Am J Clin Oncol*, 1998, Vol 21, pp 347-351.

Van Den Broek AHM, O'Farrel V, Suppression of adrenocortical function in dogs receiving therapeutic doses of megestrol acetate, *J Small Anim Pract*, 1994, Vol 3, pages 285-288.

Van de Worp WRPH, Schols AMWJ, Theys J *et al.*, Nutritional Interventions in Cancer Cachexia: Evidence and Perspectives From Experimental Models, *Front Nutr*, 2020, Vol 22, Art 601329. [En ligne : [10.3389/fnut.2020.601329](https://doi.org/10.3389/fnut.2020.601329)][Consulté le 27 juillet 2021].

Van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHMJ *et al.*, The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review, *Nutrients*, 2019, Vol 11, Art 977. [En ligne: 10.3390/nu11050977][Consulté le 30 juillet 2021].

Van Haaften KA, Forsythe LRE, Stelow EA *et al.*, Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination, *J Am Vet Med Assoc*, 2017, Vol 251, pp 1175-1181.

Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P *et al.*, A bench to bedside view of uremic toxins, *JASN*, 2008, Vol 19, pp 863-870.

Van Houdenhove L, Kindt S, Vos R *et al.*, Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man, *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, Vol 28, pp 1326-1333.

Van Mieghem W, La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique, *Vaisseaux, Cœur et Poumons*, 2009, pp 6-12.

Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA, Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013, Vol 4, pp 95-109.

Vegiopoulos A, Herzig S, Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases, *Mol Cell Endocrinol*, 2007, Vol 275, pp 43-61.

Veselis RA, Pryor KO, Reinsel RA *et al.*, Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers, *Anesthesiology*, 2009, Vol 110, pp 295-312.

Veterinary Nutrition Academy (VNA), Taste The difference, 2011. [En ligne :https://protrain.hs.llnwd.net/e1/sitefiles/642/Documents/en_VNAChapter4_MAS.pdf].

VIDAL 2011 : Le dictionnaire des médicaments, Vidal Eds, Paris, 2591 pages.

Wakshlag JJ, Kallfelz FA, Wakshlag RR *et al.*, Effects of branched chain amino acids on canine neoplastic cell proliferation and death, *J Nutr*, 2006, Vol 136, pp 2007S-2010S.

Wang YY, Lo GH, Lai KH *et al.*, Increased Serum Concentrations of Tumor Necrosis Factor- α Are Associated with Disease Progression and Malnutrition in Hepatocellular Carcinoma, *J Chin Med Assoc*, 2003, Vol 66, pp 593-598.

Wang XH, Mitch WE, Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease, *Nat Rev nephrol*, 2014, Vol 10, pp 504-516.

Warburg O, Wind F, Negelein E, The metabolism of tumors in the body, *JGP*, 1927, Vol 8, p 519.

Warne JP, Tumour necrosis factor α : a key regulator of adipose tissue mass, *J Endocrinol*, 2003, Vol 177, pp 351-355.

Watchorn TM, Dowidar N, Dejong CH *et al.*, The cachectic mediator proteolysis inducing factor NF-kappaB and STAT3 in human kupfer-celles and monocytes, In *J Oncol*, 2005, Vol 27, pp 1105-1111.

Waterhouse C, Jeanpretre N, Kellson J, Glucogenesis from alanine in patients with progressive malignant disease, *Cancer Res*, 1979, Vol 39, pp 1968-1972.

Waters DJ, Shen S, Cooley DM *et al.*, Effects of dietary selenium supplementation on DNA damage and apoptosis in canine prostate, *J Natl Cancer Inst*, 2003, Vol 95, pp 237-241.

Watson AD, Church DB, Emslie DR *et al.*, Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats, *Res Vet Sci*, 1989, Vol 47, pp 374-376.

Wei M, Wang Z, Liu H *et al.*, Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* Bi-07 alleviates bacterial translocation and ameliorates microinflammation in experimental uraemia, *Nephrology*, 2014, Vol 19, pp 500-506.

Weiner ID, Wingo CS, Hypokalemia - Consequences, causes and correction, *J Am Soc Nephrol*, 1997, Vol 8, pp 1179-1188.

Wen HS, Li X, Cao YZ *et al.*, Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide, *Chemotherapy*, 2012, Vol 58, pp 461-467.

White BD, Dean RG, Edwards GL *et al.*, Type II corticosteroid receptor stimulation increases NPY gene expression in basomedial hypothalamus of rats, *Am J Physiol*, 1994, Vol 266, pp R1523-R1529.

White HK, Petrie CD, Landschulz W *et al.*, Capromorelin Study Group. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults, *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, Vol 94, pp 1198-1206.

Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, Ibuprofen reduces expenditure and acute phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients, *Br J Can*, 1995, Vol 72, pp 185-188.

Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA *et al.*, Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer, *Nutr Can*, 2000, Vol 36, pp 177-184.

Willesen MG, Kristensen P, Rømer J, Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat, *Neuroendocrinology*, 1999, Vol 70, pp 306-316.

Williams KW, Scott MM, Elmquist JK, Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: coordinated actions in a dispersed neuronal network, *Eur J Pharmacol*, 2011, Vol 660, pp 2-12.

Willox JC, Corr J, Shaw J *et al.*, Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer, *Br J Med (Clin Res J)*, 1984, Vol 288, p 27.

Wirth MM, Hormones, stress and cognition: The effects of glucocorticoids and oxytocin on memory, *Adapt Human Behav Physiol*, 2015, Vol 1, pp 177-201.

Wofford JA, Zollers B, Rhodes L *et al.*, Evaluation of the safety of daily administration of capromorelin in cats, *J Vet Pharmacol Ther*, 2018, Vol 41, pp 324-333.

Woodford-Williams E, Webster D, An anabolic study with norethandrolone in four elderly underweight males, *Br Med J*, 1958, Vol 13, pp 1447-1450.

Wright GA, Mustard JA, Simcock NK *et al.*, Parallel Reinforcement Pathways for Conditioned Food Aversions in the Honeybee, *Curr Biol*, 2010, Vol 20, pp 2234-2240.

Wu G, Bazer FW, Davis TA *et al.*, Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease, *Amino Acids*, 2009, Vol 37, pp 153-168.

Wu C, Zhu M, Lu Z *et al.*, L-Carnitine Ameliorates the Muscle Wasting of Cancer Cachexia through the AKT/FOXO3a/MaFbx Axis, 2021, Article en preparation. [En ligne : 10.21203/rs.3.rs-541040/v1][Consulté le 17 juillet 2021].

Yamamoto T, Shimura T, Sako N *et al.*, Neural substrates for conditioned taste aversion in the rat, *Behav Brain Res*, 1994, Vol 65, pp 123-137.

Yamamoto T, Yasoshima Y, Chapter 6: Electrophysiological Representation of Taste Memory In: Bermúdez-Rattoni F ed, *Neural Plasticity and Memory: From Genes to Brain Imaging*, 2007. Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis. [En ligne : NBK3911] [Consulté le 15 décembre 2014].

Yasoshima Y, Yamamoto T, Short-term and long-term excitability changes of the insular cortical neurons after the acquisition of taste aversion learning in behaving rats, *Neuroscience*, 1998, Vol 84, pp 1-5.

Yasoshima Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Amygdala-dependent Mechanisms Underlying Memory Retrieval of Conditioned Taste Aversion, *Chem Senses*, 2005, Vol 30, pp 158-159.

Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T, Reversal of COPD-Associated Weight Loss Using the Anabolic Agent Oxandrolone, *Chest*, 2002, Vol 122, pp 421-428.

Yeh SS, Schuster MW, Megestrol acetate in anorexia and cachexia, *Int J Nanomed*, 2006, Vol 1, pp 411-416.

Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW, Usage of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome in the elderly, *J Nutr Health Aging*, 2009, Vol 13, pp 448-454.

Yin J, Song J, Lei Y *et al.*, Prokinetic effects of mirtazapine on gastrointestinal transit, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, Vol 306, pp 796-801.

Ying SW, Goldstein PA, Propofol supresses synaptic responsivness of somatosensory relay neurons to excitatory input by potentiating GABAA receptor chloride channels, *Mol Pain*, 2005, Vol 1, Art 2. [En ligne : 10.1186/1744-8069-1-2][Consulté en ligne le 29 novembre 2014].

Yip GMS, Chen ZW, Edge CJ *et al.*, A propofol binding site on mammalian GABA-A receptors identified by photolabeling, *Nat Chem Biol*, 2013, Vol 9, pp 715-720.

Yonemochi N, Ardianto C, Yang L *et al.*, Dopaminergic mechanisms in the lateral hypothalamus regulate feeding behavior in association with neuropeptides, *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, Vol 519, pp 547-552.

Yoshida T, Semprun-Prieto L, Wainford RD *et al.*, Angiotensin II Reduces Food Intake by Altering Orexigenic Neuropeptide Expression in the Mouse Hypothalamus, *Endocrinol*, 2012, Vol 153, pp 1411-1420.

Yoshida T, Tabony AM, Galvez S *et al.*, Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia, *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, Vol 45, pp 2322-2332.

Yoshida T, Delafontaine P, Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States, *Am J Med Sci*, 2015, Vol 350, pp 250-256.

Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A *et al.*, Plasma ghrélin and decasyll ghrélin concentrations in renal failure, *J Am Soc Nephrol*, 2002, Vol 13, pp 2748-2752.

Younes RN, Nogushi Y, Pathophysiology of cancer cachexia, *Rev Hosp Clin*, 2000, Vol 55, pp181-193.

Yu J, Wang DS, Bonin RP *et al.*, Gabapentin increases expression of δ subunit-containing GABA_A receptors, *EBioMedicine*, 2019, Vol 42, pp 203-213.

Yuri T, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Dietary docosahexaenoic acid suppresses N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats more effectively than eicosapentaenoic acid, *Nut Can*, 2003, Vol 45, pp 211-217.

Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A *et al.*, Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance, 1997, Vol 46, pp 717-719.

Zhang G, Stackman RW Jr, The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition, *Front Pharmacol*, 2015, Vol 6, article 225. [En ligne : [10.3389/fphar.2015.00225](https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00225)][Consulté le 16 mai 2021].

Zhu Q, Xiao K, Yu M, *et al.*, Ghrelin but not nesfatin-1 affects certain forms of learning and memory in both rats and mice, *Brain Res*, 2013, Vol 1541, pp 42-51.

Zimmermann M, Behavioural investigations of pain in animals In : Duncan IJH, Molony V eds, 1986, *Assessing Pain in Farm Animals*. Brussels: Commission of The European Communities, pp 16-29.

Zmigrodzka M, Rzepecka A, Krzyzowska M, *et al.*, The cyclooxygenase-2/prostaglandin E₂ pathway and its role in the pathogenesis of human and dog hematological malignancies, *J Physiol Pharmacol*, 2018, Vol 69, Art 5.[En ligne : [10.26402/jpp.2018.5.01](https://doi.org/10.26402/jpp.2018.5.01)][Consulté le 16 juillet 2021].

Zollers B, Allen J, Kennedy C *et al.*, Capromorelin, an orally active ghrelin agonist, caused sustained increases in IGF-1, increased food intake and body weight in cats, *J Vet Int Med*, 2015, Vol 29, pp 1122-1256.

Zollers B, Wofford JA, Heinen E *et al.*, A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of Capromorelin in Dogs with Reduced Appetite, *J Vet Intern Med*, 2016, Vol 30, pp 1851-1857.

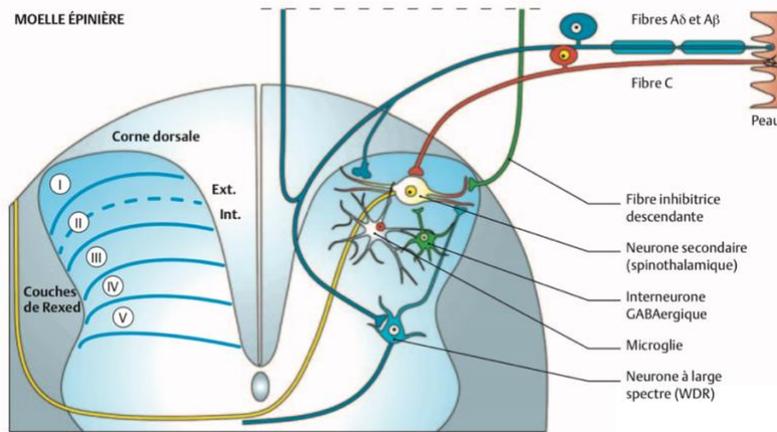
Zollers B, Huebner M, Armintrout G *et al.*, Evaluation of the safety in dogs of long-term, daily oral administration of capromorelin, a novel drug for stimulation of appetite, *J Vet Pharmacol Ther*, 2017a, Vol 40, pp 248-255.

Zollers B, Rhodes L, Heinen E, Capromorelin oral solution (ENTYCE®) increases food consumption and body weight when administered for 4 consecutive days to healthy adult Beagle dogs in a randomized, masked, placebo controlled study, *BMC Vet Res*, 2017b, Vol 13, Art 10. [En ligne : 10.1186/s12917-016-0925-z][Consulté le 14 juillet 2021].

Zollers B, Rhodes L, Smith RG, Capromorelin increases food consumption, body weight, growth hormone, and sustained insulin-like growth factor 1 concentrations when administered to healthy adult Beagle dogs, *J Vet Pharmacol Ther*, 2017c, Vol 40, pp 140-147.

Zoran DL, The carnivore connection to nutrition in cats, *J Am Vet Med Assoc*, 2002, Vol 221, pp 1559-1567.

Annexe 1: Les voies de la nociception.



Nocicepteur ou neurone afférent primaire et ses connexions au niveau de la corne dorsale de la moelle (Baron *et al.*, 2010).

Les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses libres disséminées sur toute la surface du corps, dans les muscles, les tendons et les viscères. Les noyaux de ces neurones sont situés dans les corps cellulaires qui forment les ganglions rachidiens. Une stimulation conduit l'information jusqu'à la corne postérieure de la moelle. Au niveau de la corne dorsale de la moelle, se fait le relais avec les neurones secondaires, spinothalamiques qui se projettent ensuite vers le cerveau. Une modulation du signal nerveux peut s'effectuer au niveau spinal par l'intermédiaire d'interneurones excitateurs ou inhibiteurs, de la microglie ou des fibres inhibitrices descendantes.

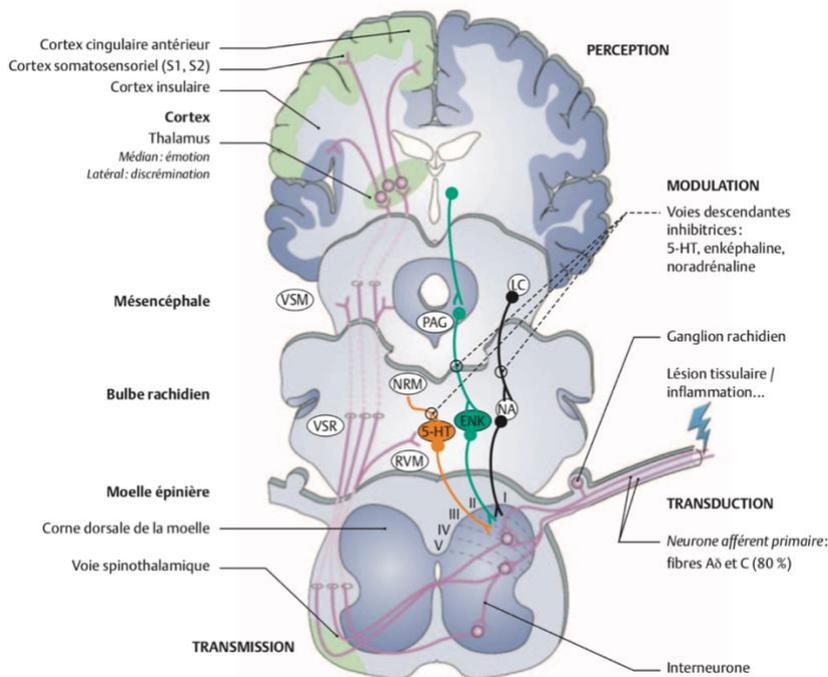


Schéma général des voies de la douleur (D'après Fields, 2004).

5-HT : sérotonine ; ENK : enképhaline ;
 LC : locus cœruleus ; NA : noradrénaline ;
 NRM : noyau du raphé magnus ;
 PAG : substance grise périaqueducule ;
 RVM : moelle rostroventromédiale ;
 VSM : voie spinomésencéphalique ;
 VSR : voie spinoréticulée.

La TRANSDUCTION est le codage du message sensoriel. L'information douloureuse engendre la dépolarisation des nocicepteurs permettant la création et la propagation d'un potentiel d'action. Celui-ci provoque la libération de nombreux médiateurs de signalisation dans la corne dorsale. Il existe à ce niveau une modulation, excitatrice ou inhibitrice, via des interneurones.

La TRANSMISSION est le passage du potentiel d'action vers les neurones de second ordre, spinothalamique. L'information sera conduite vers le thalamus.

La MODULATION regroupe les mécanismes spinaux et centraux qui modulent le message douloureux. En particulier, il existe des contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral s'exerçant sur la transmission spinale mettant en jeu des voies noradrénergiques, sérotoninergiques et enképhalinergiques.

La PERCEPTION est effective quand le message atteint le cerveau.

Annexe 2: Canine Acute Pain Scale (D'après Hellyer et al., 2006)



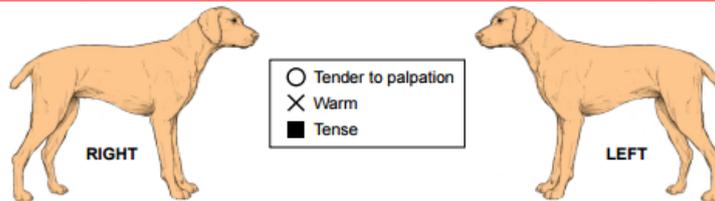
Date _____

Time _____

Colorado State University
Veterinary Medical Center
Canine Acute Pain Scale

Rescore when awake Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain
 Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		<input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Happy, content <input type="checkbox"/> Not bothering wound or surgery site <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Nontender to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Content to slightly unsettled or restless <input type="checkbox"/> Distracted easily by surroundings	<input type="checkbox"/> Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		<input type="checkbox"/> Looks uncomfortable when resting <input type="checkbox"/> May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended <input type="checkbox"/> Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) <input type="checkbox"/> Reluctant to respond when beckoned <input type="checkbox"/> Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Unsettled, crying, groaning, biting or chewing wound when unattended <input type="checkbox"/> Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) <input type="checkbox"/> May be unwilling to move all or part of body	<input type="checkbox"/> May be subtle (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic <input type="checkbox"/> May be dramatic, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Constantly groaning or screaming when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to surroundings <input type="checkbox"/> Difficult to distract from pain	<input type="checkbox"/> Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan



Comments _____

© 2006/PW Hellyer, SR Uhrig, NG Robinson

Supported by an Unrestricted Educational Grant from Pfizer Animal Health

Annexe 3: Feline Acute Pain Scale (D'après Hellyer *et al.*, 2006).

Your Clinic
Name Here

Date _____

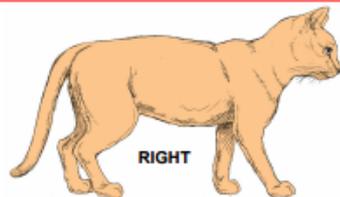
Time _____



Feline Acute Pain Scale

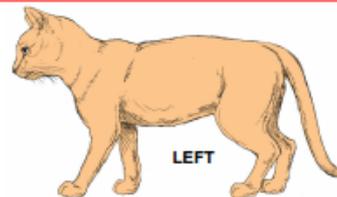
Rescore when awake Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain
 Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		<input type="checkbox"/> Content and quiet when unattended <input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Not bothered by palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Signs are often subtle and not easily detected in the hospital setting; more likely to be detected by the owner(s) at home <input type="checkbox"/> Earliest signs at home may be withdrawal from surroundings or change in normal routine <input type="checkbox"/> In the hospital, may be content or slightly unsettled <input type="checkbox"/> Less interested in surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> May or may not react to palpation of wound or surgery site	Mild
2		<input type="checkbox"/> Decreased responsiveness, seeks solitude <input type="checkbox"/> Quiet, loss of brightness in eyes <input type="checkbox"/> Lays curled up or sits tucked up (all four feet under body, shoulders hunched, head held slightly lower than shoulders, tail curled tightly around body) with eyes partially or mostly closed <input type="checkbox"/> Hair coat appears rough or fluffed up <input type="checkbox"/> May intensively groom an area that is painful or irritating <input type="checkbox"/> Decreased appetite, not interested in food	<input type="checkbox"/> Responds aggressively or tries to escape if painful area is palpated or approached <input type="checkbox"/> Tolerates attention, may even perk up when petted as long as painful area is avoided	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Constantly yowling, growling, or hissing when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move if left alone	<input type="checkbox"/> Growls or hisses at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> Reacts aggressively to palpation, adamantly pulls away to avoid any contact	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Prostrate <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to or unaware of surroundings, difficult to distract from pain <input type="checkbox"/> Receptive to care (even aggressive or feral cats will be more tolerant of contact)	<input type="checkbox"/> May not respond to palpation <input type="checkbox"/> May be rigid to avoid painful movement	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan



RIGHT

○ Tender to palpation
 X Warm
 ■ Tense



LEFT

Comments _____

Annexe 4: Évaluation clinique de la douleur chez le chien - 4AVet (D'après Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'analgésie animales).

		Date et heure			
		:	:	:	:
Appréciation globale subjective	Pas de douleur	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
		Douleur intolérable			
Attitude générale	Parmi les symptômes suivants :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• présente des modifications respiratoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• gémit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• vousse le dos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• reste figé en posture antalgique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• s'agite ou est abattu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• perd l'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• regarde, mordille ou lèche la zone opératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	- Aucun signe présent	0	0	0	0
	- 1 seul présent	1	1	1	1
	- 2 à 4 présents	2	2	2	2
	- 5 à 8 présents	3	3	3	3
Comportement interactif	Est attentif et répond aux caresses, à la voix	0	0	0	0
	Répond timidement	1	1	1	1
	Ne répond pas immédiatement	2	2	2	2
	Ne répond pas ou répond de façon agressive	3	3	3	3
Fréquence cardiaque valeur initiale :	≤ 10 % augmentation	0	0	0	0
	11-30 % augmentation	1	1	1	1
	31-50 % augmentation	2	2	2	2
	> 50% augmentation ou non évaluable	3	3	3	3
Réaction à la manipulation de la zone opératoire	Pas de réaction visible ou audible	0	0	0	0
	- après 4 manipulations				
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s)				
	- à la 4 ^e manipulation	1	1	1	1
- à la 2 ^e et 3 ^e manipulation	2	2	2	2	
- à la 1 ^{re} manipulation ou non évaluable	3	3	3	3	
Intensité de cette réaction	Aucune réponse	0	0	0	0
	Répond faiblement, essaye de se soustraire	1	1	1	1
	Tourne la tête ou vocalise	2	2	2	2
	Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	3	3	3	3
SCORE TOTAL	1 à 5 : douleur légère 6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 : douleur sévère				
TRAITEMENT					

Annexe 5: Évaluation clinique de la douleur chez le chat - 4AVet (D'après Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'analgésie animales)

 ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR Identification : _____  _____ _____ _____		Date et heure			
Appréciation globale subjective	Pas de douleur	0	0	0	0
	↓ Douleur intolérable	1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
	Attitude générale	Parmi les symptômes suivants :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• présente des modifications respiratoires		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vousse le dos		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• reste figé en posture antalgique		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• s'agite, se plaint ou reste prostré au fond de la cage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ne se toilette plus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• regarde, mordille ou lèche sa plaie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• urine ou défèque sous lui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• perd l'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	- Aucun signe présent	0	0	0	0
	- 1 seul présent	1	1	1	1
	- 2 à 4 présents	2	2	2	2
	- 5 à 8 présents	3	3	3	3
Comportement interactif	Est attentif et répond aux caresses, à la voix	0	0	0	0
	Répond timidement	1	1	1	1
	Ne répond pas immédiatement	2	2	2	2
	Ne répond pas ou répond de façon agressive	3	3	3	3
	Fréquence cardiaque Valeur initiale <input type="text"/>	≤ 10 % augmentation	0	0	0
11-30 % augmentation		1	1	1	1
31-50 % augmentation		2	2	2	2
> 50 % augmentation ou non évaluable		3	3	3	3
Réaction à la manipulation de la zone opératoire		Pas de réaction visible ou audible	0	0	0
	- après 4 manipulations				
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s)	1	1	1	1
	- à la 4 ^e manipulation	2	2	2	2
	- à la 2 ^e et 3 ^e manipulation	3	3	3	3
- à la 1 ^{re} manipulation ou non évaluable					
Intensité de cette réaction	Aucune réponse	0	0	0	0
	Répond faiblement, essaye de se soustraire	1	1	1	1
	Tourne la tête ou vocalise	2	2	2	2
	Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	3	3	3	3
	Score total	1 à 5 : douleur légère			
6 à 10 : douleur modérée					
11 à 18 : douleur sévère					

Annexe 6: Melbourne Pain Scale (D'après Firth et Haldane, 1999).

Category	Descriptor	Score
<u>Physiological data</u>		
a)	Physiological data within reference range	0
b)	Dilated pupils	2
c) <i>Choose only one:</i>	Percentage increase in heart rate relative to baseline	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d) <i>Choose only one:</i>	Percentage increase in respiratory rate relative to baseline	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e)	Rectal temperature exceeds reference range	1
d)	Salivation	2
<u>Response to palpation</u>		
a) <i>Choose only one:</i>	No change from preprocedural behavior	0
	Guards/reacts ^a when touched	2
	Guards/reacts ^a before touched	3
<u>Activity</u>		
a) <i>Choose only one:</i>	At rest- sleeping or semiconscious	0
	At rest- awake	1
	Eating	0
	Restless (pacing/getting up and down)	2
	Rolling, thrashing	3
<u>Posture</u>		
a)	Guarding or protecting affected area (includes fetal position)	2
b) <i>Choose only one:</i>	Lateral recumbency	0
	Sternal recumbency	1
	Sitting/standing, head up	1
	Standing, head hanging down	2
	Moving	0
	Abnormal posture (prayer position, hunched)	2
<u>Vocalization^b</u>		
a) <i>Choose only one:</i>	Not vocalizing	0
	Vocalizing when touched	2
	Intermittent vocalization	2
	Continuous vocalization	3
<u>Mental status</u>		
a) <i>Choose only one:</i>	Submissive	0
	Overtly friendly	1
	Wary	2
	Aggressive	3

^aTurning head toward affected area, biting, licking, scratching at the wound; snapping at handler; or tense muscles and a protective (guarding) posture.

^bDoes not include alert barking.

Melbourne score (TOTAL)

Annexe 7: Glasgow Composite Measure Pain Scale (D'après Reid *et al.*, 2007).

The Glasgow Composite Measure Pain Scale

The questionnaire is made up of a number of sections each of which have several possible answers. Please tick the answer that you feel is appropriate to the dog you are assessing. Approach the kennel, ensure you are not wearing a laboratory coat or theatre 'greens' as the dog may associate these with stress and/or pain. While you approach the kennel look at the dog's behaviour and reactions. From outside the dog's kennel look at the dog's behaviour and answer the following questions.

Look at the dog's posture, does it seem...

- Rigid
- Hunched or Tense
- Neither of these

Does the dog seem to be...

- Restless
- Comfortable

If the dog is vocalising is it...

- Crying or Whimpering
- Groaning
- Screaming
- Not vocalising/none of these

If the dog is paying attention to its wound is it...

- Chewing
- Licking or Looking or Rubbing
- Ignoring its wound

Now approach the kennel door and call the dog's name. Then open the door and encourage the dog to come to you. From the dog's reaction to you and behaviours when you were watching him/her assess his/her character.

Does the dog seem to be...

- Aggressive
- Depressed
- Disinterested
- Nervous or Anxious or Fearful
- Quiet or Indifferent
- Happy and Content
- Happy and Bouncy

Now look at the dog's response to stimuli. If the mobility assessment is possible then open the kennel and put a lead on the dog. If the animal is sitting down encourage it to stand and then come out of the kennel. Walk slowly up and down the area outside the kennel. If the dog was standing up in the kennel and has undergone a procedure which may be painful in the perianal area, ask the animal to sit down.

During this procedure did the dog seem to be...

- Stiff
- Slow or Reluctant to rise or sit
- Lame
- None of these
- Assessment not carried out

The next procedure is to assess the dog's response to touch. If the animal has a wound, apply gentle pressure to the wound using two fingers in an area approx. 2 inches around it. If the position of the wound is such that it is impossible to touch, then apply the pressure to the closest point to the wound. If there is no wound then apply the same pressure to the stifle and surrounding area.

When touched did the dog...

- Cry
- Flinch
- Snap
- Growl or Guard wound
- None of these

Nom : Pierron

Prénom : Géraldine

Titre: Gestion du syndrome anorexie-cachexie : de l'Homme à l'animal

Les maladies graves et chroniques, comme la maladie cancéreuse et les insuffisances chroniques cardiaque et rénale, s'accompagnent d'un syndrome nutritionnel aboutissant à un état cachectique. Cet état est lié au développement de ces maladies : en premier lieu, car les perturbations métaboliques et neuroendocriniennes mènent à l'augmentation du catabolisme et au déclin de l'anabolisme ; deuxièmement, cela se conjugue avec une réduction de l'ingestion alimentaire volontaire, voire de l'absorption dans un contexte d'augmentation de la demande énergétique. Cette composante nutritionnelle a une valeur pronostique négative et doit être combattue, chez les carnivores domestiques.

L'objet de ce travail est de proposer une revue de la littérature, avec l'analyse bénéfice-risque de l'introduction de différentes solutions thérapeutiques à visée nutritionnelle, dans la stratégie thérapeutique globale de la prise en charge de ces maladies. Par exemple, l'adjonction à la ration journalière d'acides gras polyinsaturés omega-3, l'ajout d'antioxydants, comme les vitamines C et E, le coenzyme Q₁₀, montrent un réel intérêt, chez le chien et le chat. Lorsqu'une valence orexigène doit être intégrée, la cyproheptadine, la miansérine et la mirtazapine semblent être les molécules plus adaptées aux carnivores domestiques.

Mots-clés : Nutrition, Vitamine E, Vitamine C, Coenzyme Q10, orexigène, cancer, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque, chien, chat.

Title: Management of anorexia-cachexia syndrome: From Humans to animals.

Serious and chronic illnesses, such as cancer disease and chronic heart and kidney failures, are accompanied by nutritional syndrome resulting in a wasting state. This condition is linked to the development of these diseases: first, because metabolic and neuroendocrine disturbances lead to increased catabolism and declined anabolism; second, it is combined with a reduction in voluntary food intake, or even absorption in a context of increased energy expenditure. This nutritional component has a negative prognostic value and must be fought in domestic carnivores.

The objective of this work is to provide a review of the literature, with a risk-benefit analysis of the introduction of different nutritional therapeutic solutions, in the overall therapeutic strategy against these diseases. For example, the addition to the daily ration of omega-3 polyunsaturated fatty acids, the addition of antioxidants, such as vitamins C and E, coenzyme Q₁₀, show real interest in dogs and cats. When an orexigenic valence needs to be integrated, cyproheptadine, mianserin, and mirtazapine appear to be the most suitable molecules for domestic carnivores.

Key-words: Nutrition, Vitamin E, Vitamin C, Coenzyme Q10, orexigenic medications, cancer, chronic kidney disease, heart failure, dog, cat.