

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
(E I S M V)

ANNEE : 1990



N° 11

**LES DOSAGES ENZYMATIQUES
DANS L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1990
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de DAKAR
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Jean-Jacques NDZEMBA

Né le 25 septembre 1958 à Mouyondzi (CONGO)

ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDICINE
VETERINAIRES DE DAKAR
BIBLIOTHEQUE

PRESIDENT DU JURY :

M.Dedeou SIMAGA
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
DAKAR

DIRECTEUR ET
RAPPORTEUR :

M.Théodore ALOGNINOUBA
Professeur agrégé à L'EISMV de DAKAR

MEMBRES :

M. Germain Jérôme SAWADOGO
Professeur agrégé à L'EISMV de DAKAR

M.Mamadou BADIANE
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de DAKAR

ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRE DE DAKAR

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

I. - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE-HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE

Kondi M. AGBA	† Maître de conférences Agrégé
Jacques ALAMARGOT	Assistant
Amadou NCHARE	Moniteur

2 - CHIRURGIE-REPRODUCTION

Papa El Hassane DIOP	†† Maître de Conférences Agrégé
Franck ALLAIRE	Assistant
Nahé DIOUF (Mlle)	monitrice

3 - ECONOMIE-GESTION

Cheikh LY	Assistant
-----------	-----------

4. HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES

ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE

Malang SEYDI	†† Maître de Conférences Agrégé
Ibrahima SALAMI	Moniteur

5 - MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Justin Ayayi AKAKPO	Professeur Titulaire
Rianatou ALAMBEDJI (Mme)	Assistante
Idrissou BAPETEL	Moniteur

6 - PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph PANGUI	†† Maître de Conférences Agrégé
Jean BELDT	Maître-Assistant
Charles MANDE	Moniteur

7 - PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CLINIQUE AMBULANTE

Théodore ALOGNINDOUWA	## Maître de conférences Agrégé
Roger PARENT	Maître-Assistant
Jean PARANT	Maître-Assistant
Yalacé Y. KABORET	Assistant
Lucien MBEURNODJI	Moniteur

8 - PHARMACIE-TOXICOLOGIE

François A. ABIOLA	## Maître de Conférences Agrégé
Noctar KARIMOU	Moniteur

9 - PHARMACIE-THERAPEUTIQUE-

PHARMACODYNAMIE

Alassane SERE	Professeur Titulaire
Moussa ASSANE	Maître-Assistant
Mouhamadou M. LAWANI	Moniteur
Dota Dabio TAMINI	Moniteur

10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES

ET MEDICALES

Bermain Jérôme SANADOGO	## Maître de Conférences Agrégé
Adam ABOUNA	Moniteur

11 - ZOOTECNIE-ALIMENTATION

Kodjo Pierre ABASSA	Assistant
Mouinou A. ALLY	Moniteur

- CERTIFICAT PREPARATOIRE AUX
AUX ETUDES VETERINAIRES (CPEV)

Tchala KAZIA	Moniteur
--------------	----------

* Monsieur Kondi M. ABBA
admis au grade de Maître de Conférences Agrégé
le 15 Octobre 1983

Messieurs sont admis au grade de Maître de Conférences Agrégé
le 15 Novembre 1988
Papa El Hassane DIOP
Malang SEYDI
Louis Joseph PANGUI
François Adébayo ABIOLA
Bermain Jérôme SANADOGO
Théodore ALOGNINDOUWA

II : - PERSONNEL VACATAIRE



- BIOPHYSIQUE

René NDOYE	Professeur Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. A. DIOP
Jacqueline PIQUET (Mme)	Chargée d'enseignement Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. A. DIOP
Sylvie CASSAMA (Mme)	Maître de Conférences Agrégée Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. A. DIOP

- BOTANIQUE-AGRO-PEDOLOGIE

Antoine NONGONIERMA	Professeur IFAN-Institut Ch. A. DIOP Université Ch. A. DIOP
---------------------	---

III : - PERSONNEL EN MISSION (Prévu pour 1989-1990)



- PARASITOLOGIE

Ph. DORCHIES	Professeur ENV - TOULOUSE
L. KILANI	Professeur ENV SIDI THABET (Tunisie)
S. GEERTS	Professeur Institut Médecine Vétérinaire Tropicale - ANVERS (Belgique)

- PATHOLOGIE PORCINE ANATOMIE
PATHOLOGIQUE GENERALE

A. DENAELE	Professeur Faculté Vétérinaire de BURSHEM - Université de LIEGE (Belgique)
------------	---

- PHARMACODYNAMIE

H. BRUGERE	Professeur ENV - ALFORT
------------	----------------------------

- PHYSIOLOGIE

J. FARGEAS

Professeur
ENV - TOULOUSE

- MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

J. OUDAR

Professeur
ENV - LYON

N. HADDAD (Mlle)

Maître de Conférences
Agrégée - ENV SIDI THABET
(Tunisie)

- PHARMACIE-TOXICOLOGIE

L. EL BAHRI

Professeur
ENV SIDI THABET
(Tunisie)

JEDEPIECE

TRAVAILA...

- Dieu Tout-Puissant ; le Clément, le Miséricordieux.
- Ma Mère : ton esprit de sacrifice et d'abnégation, ton amour et ta bonté ne peuvent s'évaluer.
Mère exemplaire, mère dévouée, j'ai toujours loué ta bravoure.
- Mon Père : tu as su très tôt donner le meilleur de toi à ta progéniture. Travailleur chevronné, dévoué et persévérant ; la réussite de tes enfants est la signature des gènes qu'ils ont reçu avec bonheur , telle; un elixir de "grand sorcier".
- Mes Frères et Soeurs : Ce travail est le fruit de votre patience.
Dans l'espoir que vous feriez mieux.
- Mes Neveux et Nièces, Cousins et Cousines.
- Ma Grand-mère Oumba Marie : in Mérorium.
- Mon Oncle Joseph MOUANDA : in Mérorium.
- Mon Oncle Maurice BATOUOUENI : en témoignage de ma reconnaissance.
- Mes Tantes.
- Théophile MOUSSOKI et Famille ; puisse ce travail contribuer au renforcement de nos liens.
- J. Louis KOMONO et famille.
- Au Docteur Isidore Nonguema ZOMA : en souvenir des nuits blanches à la FAC que ce modeste travail soit l'expression d'une amitié indéfectible.
- Au Professeur Agrégé Joseph L. PANGUI : en témoignage de votre soutien moral tout au long de nos études. Hommages respectueux.
- Au Docteur Alphonse BATALDU notre aîné de Dakar : franche considération.
- Ernestine Rocha TAVARES : en témoignage d'une amitié franche.
- Aux Docteurs Vétérinaires IKOLAKOUMOU, IBARA, BINDOULA, OPOYE, NDAMBA, ELENGA et GUIMBI.
- Nazaire PIKA, Roger MOELLET, Ignace QUENUM : Amicales considérations
- Aux étudiants congolais à l'EISMV de Dakar : BLOUDET, GABANGO, MBOU, MOELLET, BACHY, OLLIY, MATOUTY et BIBALOU, courage et persévérance.
- Tous les étudiants de l'Université de Dakar : courage dans les grèves, mais évitez les années blanches.
- Au Sénégal, Pays hôte : tu m'as forgé.

A NOS MAITRES

ET JUGES

Monsieur DEDEOU SIMAGA

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Malgré votre emploi du temps chargé, vous avez avec plaisir, accepté de présider ce jury de thèse.

Nous saisissons ici l'occasion pour vous exprimer notre grande admiration et nos sincères remerciements.

Monsieur Théodore ALOGNINDUWA

Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar.

Le moment tant attendu est enfin arrivé. Les mots sont vains lorsqu'il s'agit de louer votre grande disponibilité et l'attention que vous avez, tout au long de nos travaux, bien voulu prêter à notre endroit.

Votre ouverture d'esprit nous a été d'une grande utilité.

Nous avons à chaque étape de nos études, rencontré auprès de vous toute la compétence et la rigueur nécessaires à notre formation.

Nous vous prions de trouver ici, l'expression de notre vive reconnaissance ainsi que notre attachement indéfectible.

Monsieur Germain Jérôme SAWADOGO

Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar.

L'occasion nous est enfin offerte pour vous exprimer notre admiration et nos sincères remerciements.

Malgré vos innombrables occupations, vos conseils et votre soutien matériel ne nous a jamais fait défaut tout au long de nos travaux.

Nous terminons ce travail avec la conviction que demain encore nous aurons grand besoin de vous.

Monsieur Mamadou BADIANE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar.

Vous nous faites l'insigne honneur en acceptant de siéger à ce jury de thèse.

Votre enthousiasme, votre simplicité, votre infatigabilité et votre chaleur humaine font de vous un enseignant modèle, admiré et recherché.

Dussions-nous pour cela, être en marge de toute reconnaissance ?

Votre présence dans ce jury est un soulagement

NOS REMERCIEMENTS



- Au Professeur agrégé Théodore ALOGNINOUNA.
Vous avez su diriger ce travail avec brio.

- A Monsieur Amadou NDIAYE .
Pour la Dactylographie de ce travail.

- A Mademoiselle SENGHOR Khadidiatou.
Pour ton soutien matériel dans la réalisation de ce travail.

- A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

" Par délibération, la Faculté et l'Ecole ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation."

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : BASES ET PRINCIPES DE L'HEPATOLOGIE.....	4
Chapitre I : Foie et fonctions hépatiques.....	5
1. Aspect biométrique.....	6
2. Aspect fonctionnel.....	6
2.1. Pouvoir de régénération du foie.....	6
2.2. Fonction exocrine biliaire.....	6
2.3. Fonction endocrine.....	7
2.3.1. Fonction antitoxique.....	7
2.3.2. Fonction martiale.....	8
2.3.3. Les fonctions métaboliques.....	8
2.3.3.1. Métabolisme glucidique.....	8
2.3.3.2. Métabolisme des graisses.....	9
2.3.3.3. Métabolisme protidique.....	9
2.4. Principaux facteurs diminuant les capacités fonctionnelles du foie.....	12
2.4.1. Facteurs parasitaires.....	12
2.4.2. Facteurs toxiques et médicamenteux.....	12
2.4.3. Facteurs infectieux.....	12
2.4.3.1. Les infections virales.....	13
2.4.3.2. Les infections bactériennes.....	14
2.4.4. Facteurs immunologiques.....	14
2.4.5. Facteurs nutritionnels.....	14
2.4.6. Les affections diverses.....	14
2.5. Particularités métaboliques chez le chat.....	15
Chapitre II : Enzymes et Pathologie hépatique.....	18
1. Historique - Définition - Classification.....	19
2. Les bases de l'utilisation des enzymes.....	22
2.1. Les enzymes, marqueurs de lésions cellulaires.....	22
2.1.1. Origine biologique.....	22

2.1.2.	Localisation intracellulaire.....	24
2.1.3.	Modalités de la libération des enzymes cellulaires. dans le plasma.....	25
2.1.4.	Devenir des enzymes cellulaires dans le sang.....	25
2.2.	Répartition tissulaire des enzymes.....	26
2.2.1.	Identification du tissu lésé.....	26
2.2.2.	Répartition des enzymes selon les espèces : Notion de profil enzymatique.....	27
3	Principes de l'analyse enzymatique.....	30
3.1.	Les prélèvements.....	30
3.2.	Mesure de l'activité enzymatique.....	31
3.3.	Modifications de l'activité enzymatique.....	32
3.4.	Expression des résultats.....	32

**DEUXIEME PARTIE : EXPLORATION ENZYMATIQUE DES GRANDES
FONCTIONS HEPATIQUES.....** 35

**Chapitre I : schéma d'une exploration enzymologique
du foie.....** 36

1	Diminution des activités enzymatiques..... ou insuffisance hépatocellulaire.....	36
2	Augmentation des activités enzymatiques.....	37
2.1.	Enzymes évoquant l'inflammation.....	37
2.2.	Enzymes évoquant la cholestase.....	37
2.3.	Enzymes évoquant la cytolyse.....	37

Chapitre II : Choix des Enzymes..... 39

1.	Exploration de l'insuffisance hépatocellulaire.....	40
1.1.	Qu'est ce que l'insuffisance hépatique.....	40
1.2.	Enzyme recherchée : la cholinestérase plasmatique.....	41
1.2.1.	Généralités.....	41
1.2.2.	Valeurs de référence et intérêt sémiologique.....	42
2.	Apparition d'une réaction inflammatoire.....	44
3.	Mise en évidence d'une cholestase.....	44
3.1.	Enzymes recherchées.....	45
3.1.1.	Phosphatase alcaline (PAL).....	45

3.1.1.1	Généralités.....	45
3.1.1.2.	Valeurs de référence et intérêt sémiologique.....	46
3.1.2.	Gamma glutamyl-transférase (.GT).....	49
3.1.2.1.	Généralités.....	49
3.1.2.2.	Valeurs de référence et intérêt sémiologique.....	50
4.	Mise en Evidance d'une Cytolyse.....	53
4.1.	Enzymes recherchées.....	53
4.1.1.	Alanine aminotransférase (ALAT).....	54
4.1.1.1.	Généralités.....	54
4.1.1.2	Valeurs de référence et intérêt sémiologique.....	55
4.1.2.	Glutamate déshydrogenase (GLDH).....	58
4.1.2.1.	Généralités.....	58
4.1.2.2.	Valeurs de référence et intérêt sémiologique.....	58
4.1.3.	Ornithine carbamyl-transférase (OCT).....	61
4.1.3.1.	Généralités.....	61
4.1.3.2.	Valeurs de référence et intérêt sémiologique.....	61
5.	Les autres enzymes.....	64
6 .	Etude comparative en clinique humaine.....	65
6.1.	ALAT.....	65
6.2.	PAL.....	66
6.3.	.GT.....	66
6.4.	OCT.....	68

**Chapitre III : Hétérogénéité des valeurs de
référence : critique et suggestion.....70**

1.	Facteurs méthodologiques.....	71
2	Facteurs biologiques.....	74
2.1.	Variation inter-individuelle.....	74
2.1.1.	L'homogénéité génétique.....	75
2.1.2.	L'homogénéité sanitaire.....	75
2.1.3.	L'homogénéité écologique.....	75
2.2.	Variation intra-individuelle.....	76
2.2.1.	Variations selon le sexe.....	77
2.2.2.	Variations dues à l'âge.....	77
2.2.3.	Variations dues au climat.....	79
2.2.4.	Variations dues au stress.....	79

2.2.5	Variations dues à l'activité physique.....	79
2.2.6.	Variations dues au groupe sanguin.....	80
2.2.7.	Variations dues à la gestation.....	80
2.2.8.	Variations dues aux médicaments.....	80
3.	Conduite à tenir.....	81
CONCLUSION.....		82
BIBLIOGRAPHIE.....		85

INTRODUCTION

L'exercice d'une médecine vétérinaire moderne exige du vétérinaire praticien une connaissance approfondie des moyens de diagnostic, lesquels, en étant d'usage pratique, doivent se montrer aussi efficaces.

Les épreuves de laboratoire, autrefois considérées comme réservées pour la recherche sont rapidement apparues comme des auxiliaires précieux en clinique, tant chez l'homme que chez l'animal (9), surtout les carnivores domestiques qui sont l'objet de soins attentifs et fréquents pour des raisons affectives et utilitaires.

A l'heure actuelle où l'intérêt économique de nos états implique l'élevage des animaux de rente ou l'exercice de la médecine du gros bétail, il n'est pas inutile que le chien et le chat soient aussi réhabilités, du fait de leur impact réel dans la société (38). L'on ne peut nier l'importance du chien et du chat dans la vie de l'homme : comme compagnon de travail, comme refuge affectif, refuge de la libido, substitut de la richesse, enfin comme moyen de traitement de troubles de comportement chez l'enfant.

La possession du chien a engendré sur la civilisation humaine une influence certaine. C'est l'espèce qui par ses aptitudes a fait passer la société humaine de l'état primitif à l'état pastoral en lui "donnant" le troupeau (60). Sa domestication est considérée à l'heure actuelle comme une date essentielle dans l'établissement de la société.

Grâce à son format et à son caractère coopératif, le chien représente le sujet le mieux adapté à de nombreux usages expérimentaux, en particulier à la chirurgie expérimentale (68). L'atout majeur de la connaissance approfondie de l'anatomie, de la physiologie et de la sémiologie du chien fait que de nombreuses maladies spontanées du chien peuvent aujourd'hui servir de modèles expérimentaux pour l'étude des maladies humaines (37) (85) (49).

En revanche, le chat, parmi tous les animaux domestiques est l'animal auquel on s'est intéressé le moins du fait de sa nature indépendante (75). Mais cela n'enlève en rien à la question affective et utilitaire. En effet, le chat qui vit en communauté avec ses maîtres, développe une sensibilité supra-normale, une faculté de perception à l'égard de tout danger. Les chats sont en proie à une attitude anormale comme présage des événements qui surviendront (7).

Ce domaine métaphysique comporte bien des inconnues que résoudre peut être un jour, ceux qui cherchent à pénétrer les mystères de son être. Mais ces faits sont encore restés au stade de la simple constatation sur laquelle se sont établies les croyances populaires. Si nos "frères inférieurs" pouvaient nous communiquer leurs impressions, ils nous apporteraient peut être la lumière sur bien des choses que notre intelligence ignore.

Le chat mérite encore plus la réhabilitation de par son rôle usuel non moins important de lutte contre les rongeurs qui, à la ville comme à la campagne, commettent des dommages considérables tout en menaçant la santé publique. Il serait injuste, pour toutes ses raisons de lui refuser notre protection à laquelle il a droit.

Le travail que nous présentons ici, se subdivise en deux parties.

La première se rapporte à l'étape actuelle des connaissances sur le foie : organe régulateur des processus biochimiques les plus importants de l'organisme et appelé à juste titre : "le laboratoire central de l'organisme".

La seconde partie se rapporte à l'exploration proprement dite du foie chez les carnivores domestiques, par la nécessité d'un choix des enzymes, lequel est défini en fonction de l'exigence double de la spécificité et de la sensibilité, aussi bien de la nature clinique de l'atteinte hépatique.

PREMIERE PARTIE :
BASES ET PRINCIPES DE L'HEPATOLOGIE

Chapitre I : Foie et Fonctions hépatiques

Dans ce chapitre un bref rappel de la fonction hépatique sera fait pour montrer son importance dans les processus métaboliques de l'organisme et pour bien situer au niveau du foie les enzymes que nous devons sélectionner pour l'exploration fonctionnelle chez les carnivores domestiques.

1. Aspect biométrique

L'importance biologique du foie est suggérée par son volume et sa densité cellulaire ; c'est la masse viscérale la plus volumineuse de l'organisme (3p.100 en moyenne du poids vif chez le chien) (19). Il occupe une position physiologique clé; car interposé entre le courant sanguin provenant du jéjunum et le reste de l'organisme, il contrôle ainsi tout l'apport alimentaire.

Le développement du foie dans l'échelle zoologique est en relation avec l'existence du glucose dans le sang circulant. En effet, les organismes supérieurs ne recevant pas leurs aliments de façon continue, ils métabolisent incessamment les nutriments ingérés ; la grande fonction du foie est de fournir un courant continu de matériaux énergétiques.

Le métabolisme, la circulation sanguine, la respiration, la digestion et l'immunité sont, à des degrés différents dépendants d'un fonctionnement hépatique correct.

2. Aspect fonctionnel

Le foie est un organe nécessaire à la survie de l'organisme comme le montrent les expériences d'hépatectomie

C'est le seul organe possédant une multitude de fonctions, chacune des cellules du foie étant capable d'assurer différentes fonctions

2.1. Pouvoir de régénération du foie

Le foie est le seul organe capable d'une régénération en masse . Si 75 p.100 de la masse du foie est enlevée chirurgicalement, il y a reconstitution complète de la masse pondérale. Il faut pour cela un délai (20).

Chez le chien : reconstitution en 8 semaines

-"-	chat :	-"-	6	-"-
-"-	rat :	-"-	3	-"-
-"-	homme :	-"-	16	-"-

D'autres tissus de l'organisme sont susceptibles de renouvellement cellulaire, mais aucun ne présente une puissance de régénération semblable à celle du foie. Ses potentialités de multiplication cellulaire sont supérieures à la croissance du foetus (20) et au plus "malin" des cancers.

Cette régénération anatomiquement harmonieuse s'accompagne d'une régénération fonctionnelle tout aussi rapide.

La fonction hépatique la plus connue, car la plus évidente est la fonction biliaire.

2.2. La fonction exocrine biliaire

Produire et évacuer la bile est l'une des principales fonctions du foie. Cette bile contenant des sels, des pigments et des substances toxiques.

- Les sels biliaires proviennent des acides cholique, desoxycholique et lithocholique, issus de la dégradation du cholestérol. Ils permettent la digestion intestinale des graisses.

- Les pigments biliaires (bilirubine) et d'autres substances toxiques sont destinés à être éliminés.

La fonction d'élimination de la bile est mise à profit pour l'épuration d'un certain nombre de substances étrangères à l'organisme : les antibiotiques, les colorants (B.S.P), etc...

Enfin, la bile est aussi une voie d'élimination de la phosphatase alcaline (PAL).

Si la fonction exocrine du foie est la plus évidente dans l'organisme il y a en revanche, des fonctions complexes.

2.3. Fonction endocrine

Il s'agit ici des enseignements découlant des fonctions du parenchyme hépatique, le foie cellulaire.

2.3.1. Fonction antitoxique

C'est un corollaire de la fonction biliaire. Le foie intervient ici pour la détoxification et l'élimination des substances endogènes et exogènes.

La détoxification se fait par oxydation de la molécule toxique mais également par conjugaison des substances.

Après la détoxification, survient l'élimination biliaire. Ainsi, de nombreux colorants étrangers au serum sont éliminés à partir du foie : c'est la fonction chromagogue.

L'élimination de la BSP est probablement l'épreuve de fonctionnement hépatique la plus largement utilisée chez les animaux domestiques (89). Quand il est injecté en IV, ce colorant entre en compétition pour son absorption avec la bilirubine dans le foie. Le retard à l'élimination du sang de la BSP peut indiquer une nécrose ou une sclérose hépatique réduisant le volume du parenchyme hépatique.

Alors que le test de rétention de la BSP est parfois utile chez les chiens, il ne sert à rien chez les chats, les chats excrètent la BSP beaucoup plus vite que les chiens et ont un taux de rétention normal de la BSP après 30 mm, inférieur à 2 p.100, alors qu'il est de 5 p.100 chez les chiens (34)

2.3.2. Fonction martiale

Le foie joue un rôle dans l'hématopoïese : il assure le stockage de la vitamine B12, du fer, du cuivre et du Cobalt.

Il joue aussi un rôle dans la coagulation sanguine en permettant l'absorption intestinale de la vitamine K produite par les micro-organismes du tube digestif, grâce à la présence de la bile dans l'intestin.

2.3.3. Les fonctions métaboliques

Le foie est impliqué dans les trois grands métabolismes

2.3.3.1. Métabolisme glucidique

Les enseignements de l'hépatectomie expérimentale

Rien de précis n'a pu se dégager du foie jusqu'à ce qu'on ait pu enlever chirurgicalement cet organe (58). En effet, l'ablation du foie chez le chien est suivie, quelques heures après, de contractions musculaires allant jusqu'au coma. La mort peut survenir après une phase de convulsions généralisées dues à un état d'hypoglycémie. L'administration du glucose intra-veineuse ramène la glycémie à la normale et dans ces conditions, le chien retrouve de façon spectaculaire son apparence habituelle.

Ceci confirme ce qu'avait pressenti Claude BERNARD (20) : "L'un des rôles principaux du foie est de fournir le glucose sanguin", le combustible normal de toute cellule animale et végétale.

La fonction glycogénique

C'est dans le foie seul que le glucose est mis en réserve sous forme polyosidique (glycogène). Le foie synthétise son glycogène à partir non seulement du glucose, mais encore d'autres oses (Hexoses, pentoses), produits de la digestion.

La synthèse du glycogène peut se faire également à partir des protides et lipides : c'est la néoglycogénese.

Enfin, le foie possède la propriété spécifique d'effectuer la transformation du glycogène en glucose grâce à la glucose 6 phosphatase.

2.3.3.2. Métabolisme des graisses

Le foie comme le tissu adipeux réalise la synthèse des acides gras à partir des glucides et des acides aminés ; la plaque tournante entre ces métabolismes est l'acetyl coenzyme A.

Chez l'animal, le foie est le lieu principal de la dégradation des lipides. Il réalise également la synthèse du cholestérol, le stocke, l'estérifie et le dégrade pour former des acides biliaires

2.3.3.3. Métabolisme protidique

Le rôle du foie y est très important dans :

- le stockage des protéines
- la transformation des protéines
- la synthèse des protéines plasmatiques
- le catabolisme protéique : Ammoniogenèse, Uréogenèse.

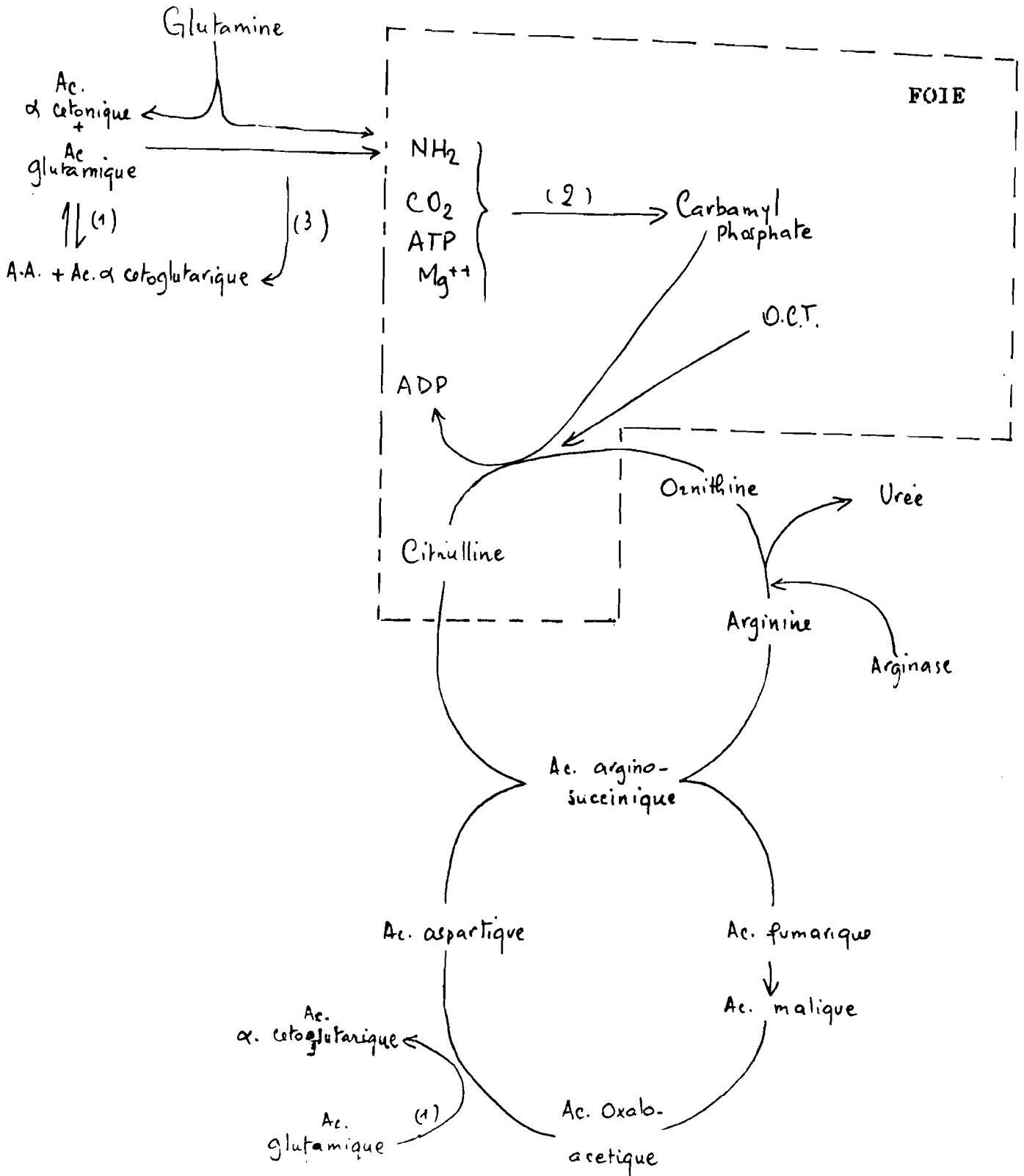


Fig. 1 : Mécanisme de l'uréogénèse.

- (1) Transamination
- (2) Carbamylphosphate synthétase
- (3) Glutamine déshydrogénase

Tableau 1 : Parasitoses principales du foie chez les carnivores domestiques
--

AFFECTIONS PARASITAIRES	AGENTS ETIOLOGIQUES	MANIFESTATIONS CLINIQUES
Amphimérose	<i>Amphimerus pseudofelineus</i>	Cirrhose hépatique
Capillariose	<i>Capillaria hepatica</i>	—
Clonorchose CN	<i>Clonorchis sinensis</i>	—
Eurytrémose CN	<i>Eurytrema procyonis</i>	Epaississement des canaux biliaires
Fasciolose*	<i>Fasciola hepatica</i>	Obstruction des canaux biliaires Anémie Ictère
Métorchose	<i>Metorchis conjunctus</i>	Cirrhose hépatique
Opistorchose	<i>Opistorchis felineus</i>	Obstruction des conduits biliaires Carcinome hépatique
Platynosomose CT	<i>Platynosomum fastosum</i>	Epaississement des canaux biliaires Hypertrophie du foie Cachexie

Source : COLLES (24) complétée

* MAC SHERRY et Coll (56)

CN : Affection courante chez les chiens

CT : Affection courante chez les chats

Le foie assure l'hydrolyse des protéines en libérant des acides aminés qui seront à leur tour dégradés au niveau du foie, pour conduire aux produits d'élimination du métabolisme azoté ; le foie limite ainsi la toxicité de certains acides aminés en les captant.

Toute une série de travaux concordent pour montrer que chez les animaux, l'urée est synthétisée à partir du groupement NH_2 des acides aminés et que cette synthèse se réalise principalement dans le foie. La participation de l'ornithine carbamyl transférase (OCT) aux seules réactions du cycle de l'urée indique que c'est une enzyme spécifique du foie, et donc particulièrement représentative de son fonctionnement.

2.4. Principaux facteurs diminuant les capacités fonctionnelles du foie

La capacité de transformation du foie peut être altérée par de nombreux facteurs qui conduisent au syndrome d'insuffisance

2.4.1. Facteurs parasitaires

Une liste non exhaustive des parasitoses du foie des carnivores domestiques est établie dans le tableau 1 page 11

Le foie, organe vulnérable est aussi très électif aux parasites ubiquitaires.

2.4.2. Facteurs toxiques et médicamenteux

C'est grâce à des agents chimiques que l'on a pu produire les lésions expérimentales du foie ; ces agents toxiques utilisés sont d'origine minérale ou organique :

- Le tétrachlorure de carbone (CCl_4) utilisé jadis comme agent douvicide provoque chez le chien une nécrose et une dégénérescence graisseuse des hépatocytes. Les injections répétées peuvent conduire à une cirrhose, voire à un cancer du foie.

- Le thallium utilisé couramment contre les rongeurs est à l'origine de l'œdème diffus et de la congestion du foie chez le chat. La DL50 est de 50 mg dans cette espèce (20).

- Autres toxiques :

- le Plomb
- le Benzène
- le selenium.

L'hépatotoxicité médicamenteuse prend de nos jours une grande importance du fait de l'utilisation fréquente des drogues qui ne sont pas toujours inoffensives : l'éther, le chloroforme,

2.4.3. Facteurs infectieux

2.4.3.1. Les infections virales

Les principales viroses connues chez le chien et le chat sont :

*** L'Adenovirus canin type 1 (CAV1).**

L'infection par voie orale chez le chien provoque une atteinte hépatique sévère. La multiplication virale dans les cellules de KUPFFER et les cellules endothéliales entraîne la lyse hépatocytaire et un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Souvent un phénomène secondaire d'hypersensibilité retardée est à l'origine d'une hépatite chronique active plusieurs mois à plusieurs années après l'infection

*** L'hépatite contagieuse Canine.**

Dûe à un Adenovirus à l'origine d'une hépatite sereuse et hémorragique, d'un œdème et épaissement de la vésicule biliaire

Les lésions endothéliales sont responsables du phénomène de CIVD à l'origine des exsudats séro-hémorragiques

* Le virus de la Péritonite infectieuse féline (P.I.F.).

Maladie due à un coronavirus à l'origine de l'ictère et des lésions inflammatoires granulomateuses du foie.

2.4.3.2. *Les infections bactériennes*

- Chez le chien , nous signalons la leptospirose à *Leptospira ictéro-hémorragiae* dont le tropisme endothélial provoque des troubles de la coagulation en liaison avec les lésions vasculaires. Il y a synthèse par les leptospires de métabolites hépatotoxiques

- Chez le chat, l'infection due à *Yersinia pseudotuberculosis*

2.4.4. *Facteurs immunologiques*

Les dépôts d'immuns complexes peuvent être à l'origine d'une cytolysse des cellules hépatiques

Par ailleurs, l'existence des auto-anticorps est quelquefois cause d'insuffisance hépato-cellulaire

2.4.5. *Les Affections diverses*

Dans la pancréatite aiguë, il y a libération de trypsine, de phospholipase, de Lysolécithine et d'autres enzymes protéolytiques pouvant détruire le parenchyme hépatique.

2.4.6. *Facteurs nutritionnels : la lipidose hépatique*

C'est une maladie dégénérative dans laquelle les triglycérides s'accumulent dans les hépatocytes, secondairement à

une perturbation du métabolisme des graisses. Les facteurs en cause sont d'une grande complexité :

- * Elle est consécutive au diabète sucré chez certains chats (56).
- * Des éléments comprenant des toxines, des substances médicamenteuses et les carences nutritionnelles ont été incriminées chez le chat et le chat (100).
- * Elle est souvent associée à certaines anorexies profondes chez le chat (94) (8).

2.5. Particularités métaboliques chez le chat

Le métabolisme hépatique du chat diffère de celui du chien ou celui de l'homme (34). En effet, toute extrapolation au chat des données rassemblées sur la pathologie hépatique canine est souvent source d'erreur pour le clinicien.

Des travaux récents ont montré que les processus métaboliques du chat carnivore domestique, différent en beaucoup de points de ceux des espèces omnivores comme l'homme et les rongeurs. La structure et la fonction du foie du chat sont à l'origine de deux causes importantes d'atteintes hépatiques dans cette espèce : la lipidose hépatique et le complexe cholangio-hépatique (C.C.H).

Structure du foie du chat

Anatomiquement, le foie du chat est très semblable à celui du chien. La principale particularité chez le chat est la réunion du canal cholédoque avec le canal pancréatique principal (de WIRSUNG) (60) avant leur entrée dans le duodénum (74).

Beaucoup de chats ont en plus un second canal pancréatique (de SANTORINI) en position distale.

Les rapports existant entre ces canaux peuvent en partie, expliquer l'existence d'une cholangiohépatite (100).

L'étiologie du C.C.H est actuellement inconnue ; THORNEURG suggère que la cholestase est la principale cause et qu'une infection ascendante de l'arbre biliaire peut aussi jouer un rôle important. A l'autopsie on note très souvent l'existence d'une boue biliaire.

Sur le plan fonctionnel

Il est noté, chez les chats une déficience relative en glycuronyl transférase, enzyme nécessaire à la conjugaison hépatique d'un certain nombre de substances endogène et exogène avec l'acide glycuronique (6) (99).

Chez le chien et autres espèces animales dont l'homme, la glycuronoconjugaison est la voie d'excrétion hépatique principale de la bilirubine. En raison de cette déficience, les chats ont des difficultés à excréter des médicaments tels que les narcotiques, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, le chloramphénicol et certains sulfamides.

Par ailleurs, du fait d'une glycuronoconjugaison lente chez les chats, il y a stockage hépatocytaire de bilirubine non-conjuguée. Ceci explique en partie pourquoi les chats atteints d'affections hépatiques ont tendance à présenter une hyperbilirubinémie plutôt dans l'évolution de l'affection et plus fréquemment que chez les chiens (34). De plus les chats ont tendance à présenter une hyperbilirubinémie légère lors d'affections autres que hépatiques ce qui les différencie des chiens (100).

TWEDT et GILBERTS (cités par GARVEY) ont établi une classification des maladies du chat associés à l'hyperbilirubinémie.

- a) Les chats dont le taux de bilirubine sérique totale élevé ne dépasse pas 30 mg/l ; ils seraient atteints

d'affections non hépatiques rénales, gastrointestinales de Panleucopennie, de pyomètre, de lymphosarcome ou de diabète sucré.

- b) En revanche, dans les affections hépatiques primitives on observe toujours un taux de bilirubine sérique supérieur à 30 mg/l.

Ce renseignement peut être utile cliniquement car il permet de distinguer à coup sûr "l'ictère clinique", dû à des désordres hépatiques primitifs et "l'ictère biochimique" dû à des affections non hépatiques.

Autre aspect métabolique particulier. Les chats sont incapables de synthétiser l'arginine (63), acide aminé nécessaire au cycle de l'ornithine, cycle dans lequel est détourné l'ammoniac pour élaborer l'urée. Un apport quotidien en arginine alimentaire est donc essentiel chez les chats (66), au risque de provoquer une hyper ammoniémie et une encephalopathie hépatique.

Il est reconnu au foie une trop grande complexité de fonctions. L'exploration de ces fonctions doit faire appel nécessairement à des moyens diagnostiques efficaces et d'usage pratique.

Chapitre II : Enzymes et pathologie hépatique

Le fonctionnement normal de l'organisme du point de vue biochimique est le résultat de l'action harmonieuse de tous les systèmes enzymatiques. Il est donc naturel de penser que l'altération d'une enzyme ou son absence totale entrainerait un trouble dans le déroulement normal du processus métabolique.

L'expérience montre en effet, que lorsqu'on introduit certains inhibiteurs spécifiques (anti-vitamines, anti-substrats, anti-enzymes), les enzymes correspondantes sont bloquées et l'organisme altéré subit des conséquences pathologiques diverses pouvant aller jusqu'à la mort (13).

Inversement, il est légitime de chercher dans le défaut d'un système enzymatique, l'origine d'un trouble pathologique naturel. Dans cette optique, tout symptôme pathologique pourra être rattaché à un processus métabolique perturbé, c'est à dire qu'il aura sa cause dans le comportement anormal d'un ou de plusieurs enzymes.

Quelle que soit l'étiologie d'une maladie (infectieuse, traumatique, congénitale), les troubles résultent de l'altération des systèmes enzymatiques, et en ce sens "toute maladie est une maladie métabolique (13). En effet, le métabolisme général, la respiration, la digestion et l'immunité sont à des degrés quelconques dépendant d'un fonctionnement hépatique correct ; lequel fonctionnement à son tour est régulé par des substances biochimiques : les enzymes.

Avant d'aborder les principaux aspects de mesure d'activités des enzymes, leur connaissance préalable est toutefois nécessaire pour leur utilisation judicieuse et efficiente

1. Historique - Définition - Classification

* Historique

La notion d'enzyme a été très longue à se dégager. Les premières recherches cohérentes sur la nature de ces activités biologiques datent de REAUMUR qui, en 1713, étudie la digestion des viandes par le suc gastrique de la buse.

En 1883, PAYEN et PERSOZ isolent à partir d'un précipité alcoolique d'orge de blé, une substance qui, remise en solution aqueuse est capable de séparer les produits solubles de l'enveloppe du grain d'amidon et d'autre part de transformer l'amidon en sucre. Ils lui donnent le nom de diastase : c'est l'amylase.

En 1860, PASTEUR affirme que les ferments sont inextricablement liés à la structure et à la vie des "cellules de la levure".

En 1878, le terme "Enzyme" fut proposé pour la première fois par Von KUHNE ; le mot vient du grec :

"En" : dans

"Zume" : Levain.

Mais il faut attendre 1897 avec les expériences célèbres des frères BUCHNER pour que les notions fondamentales se précisent. En effet, ces derniers ont réussi à extraire de la levure des enzymes responsables de la fermentation alcoolique.

C'est seulement en 1936 qu'a été acceptée l'idée de la nature protéinique des enzymes avec les travaux de NORTHOP qui isole sous forme cristalline, la Pepsine, la Trypsine et la Chymotrypsine.

* Définition

Les enzymes sont des composés de nature protéinique, produits par la cellule vivante et doués d'activité catalytique : ce sont des catalyseurs biologiques.

Le catalyseur biologique étant une substance qui sans éprouver de transformation visible, et à faible dose modifie la cinétique d'une réaction chimique. Il agit en augmentant la vitesse de la réaction et se retrouve intacte à la fin de la réaction ; c'est donc un accélérateur de la réaction biochimique.

Une même enzyme peut exister sous différentes formes appelées Iso-enzymes, de propriétés enzymatiques identiques, mais de structure chimique quelque peu différente.

* Classification

Depuis 1964, une classification des enzymes fut adoptée par l'Union internationale des Biochimistes.

Cette classification est basée sur la réaction catalysée et non sur la composition de l'enzyme, elle est donc fonctionnelle et non structurale.

On distingue six (6) groupes d'enzymes et chaque enzyme est désignée par un nombre formé de quatre chiffres séparés par un point.

Exemple : Ornithine carbamyl transférase (OCT).

E.C. 2.1.3.3.

Ce numéro de code est précédé par les lettres E.C. (Enzyme commission). Le premier chiffre indique l'appartenance à l'un des six groupes.

- Les oxydo-réductases : E.C.1

L'oxydo-réduction biologique consiste en un transfert d'électrons accompagnés ou non de protons, depuis le substrat initial donneur jusqu'à l'accepteur terminal.

- Les transférases : E.C.2

Il y a transfert d'un groupement d'une molécule à un autre.

- Les hydrolases : E.C.3

Il y a introduction d'une molécule d'eau au niveau d'une des liaisons d'un substrat, les réactions étant réversibles.

- Les lyases : E.C.4

Elles catalysent, assurent le déplacement d'un groupement à partir d'un substrat, avec apparition sur le substrat d'une double liaison.

- Les isomérases : E.C.5

Ce sont des réarrangements intra-moléculaires.

- Les ligases : E.C.6

Elles catalysent les réactions de synthèse, utilisant essentiellement l'A.T.P comme source d'énergie.

Les deuxième et troisième chiffres indiquent la sous-classe qui précise d'abord le type de réaction, puis le type de molécule sur lequel la réaction a lieu.

Enfin, le quatrième chiffre est un simple numéro d'ordre de l'enzyme dans le sous-groupe considéré et, désigne le substrat particulier sur lequel porte la réaction.

2. Les bases de l'utilisation des enzymes

2.1. Les enzymes , marqueurs de lésions cellulaires

L'origine des enzymes rencontrées dans les différents prélèvements biologiques est variée

- Les enzymes urinaires

Elles appartiennent très souvent à des tissus en contact avec l'urine (86) (3) : rein, voies urinaires, vessie. Lors de lésions rénales, ce sont principalement ces structures qui libèrent des enzymes dans l'urine (59) (29).

- Les enzymes du liquide céphalorachidien (LCR)

A priori, une augmentation d'activité des enzymes dans le LCR parait liée à une lésion des cellules du système nerveux : neurones, cellules gliales ou cellules méningées.

- Les enzymes du liquide synovial

Le taux des enzymes augmente dans le liquide synovial lors de lésions articulaires, de telles mesures sont plus facilement effectuées chez les grandes espèces et particulièrement le cheval.

Nous limiterons notre choix aux seules enzymes rencontrées dans le sérum sanguin pour réaliser l'exploration fonctionnelle du foie.

2.1.1. Origine biologique

Le sérum sanguin comporte deux types d'enzymes qui se différencient par leur origine biologique (83).

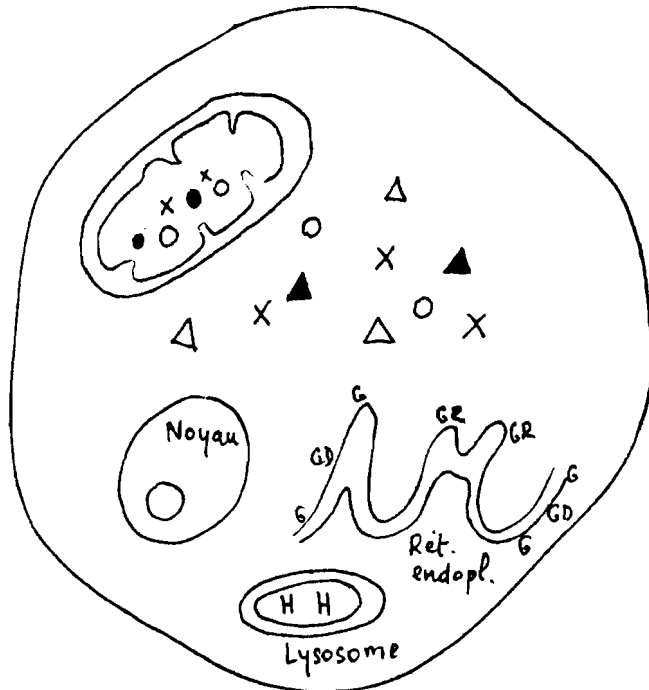


Fig. 2 : L'hépatocyte : localisation intracellulaire des enzymes.
D'après CAHN et coll

- GLD: Glutamate deshydrogénase
- ▲: ALAT: Alanine aminotransférase
- Δ: LDH: Lactate deshydrogénase (LDH)
- : ASAT: Aspartate aminotransférase
- X MDH: Malate deshydrogénase
- G Glucose 6 phosphate
- GD: Glucose 6 phosphate deshydrogenase
- GR: Glutathion réductase
- H : Hydrolases

- Les enzymes «spécifiques» du sérum : le lieu normal d'action de ces composés est le sérum sanguin. Il s'agit en particulier des enzymes intervenant dans la coagulation sanguine telle la Prothrombine ; leur dosage se fait rarement en médecine vétérinaire.

- Les enzymes «non spécifiques» du sérum qui, dans les conditions physiologiques sont presque totalement absentes du sérum sanguin ou y existent à des concentrations très faibles par rapport à celles qu'elles ont dans certains tissus. Ce groupe se subdivise en deux sous-groupes :

* Les enzymes sécrétoires (amylase, lipase et phosphatases) qui sont rapidement éliminées par les voies excrétrices intestinales, urinaires et biliaires.

* Les enzymes associées au métabolisme cellulaire. Ce sont des grosses molécules protéiques dont la synthèse se fait à l'intérieur des cellules et dont la taille s'oppose à leur diffusion vers le milieu extracellulaire. Cependant, le renouvellement physiologique se traduit chaque jour par la lyse d'un certain nombre de cellules dont le contenu s'échappe dans les espaces lacunaires de l'organisme et passe alors en partie dans le sérum. Ces enzymes constituent de ce fait des témoins de cytolysse étendue.

2.1.2. Localisation intracellulaire

Les enzymes ont des localisations intracellulaires différentes (voir figure 2).

Cette notion présente un intérêt pour la compréhension des phénomènes survenant lors de troubles cellulaires.

En effet, cette connaissance permet dans une certaine mesure d'évaluer l'intensité et l'étendue de la lésion. Il s'établit un parallèle entre l'augmentation du taux sérique des enzymes à localisation cytoplasmique et les enzymes de divers organites intracellulaires. L'accroissement de ces dernières est généralement consécutif à une atteinte plus grave de la cellule sans pour autant qu'elle soit plus étendue au niveau du tissu (88) (84).

2.1.3. Modalités de la libération des enzymes cellulaires dans le plasma.

Que l'origine soit l'anoxie, l'ischémie ou tout autre agent toxique, le phénomène de cytolysse de l'hépatocyte se traduit par la libération dans le sang de matériaux intracellulaires.

Si la quantité d'enzymes cellulaires en circulation dans le plasma est en rapport direct avec le degré de nécrose tissulaire, l'existence d'une activité accrue dans le plasma n'implique pas des lésions détectables morphologiquement. Il suffit d'une modification même légère de la membrane cellulaire pour observer une libération d'enzymes dans le plasma.

Les dosages enzymatiques pratiqués dans le sérum ou le plasma sont autant de tests de perméabilité membranaire que de nécrose ou de cytolysse (31)

CAHN et HENON ont montré qu'il existe une chronologie dans la fuite des enzymes intracellulaires, un ordre préférentiel qui paraît dépendre de la perméabilité des membranes cellulaires et de celle des organites intracellulaires.

De même, le taux sérique de ces enzymes subit des variations en fonction du temps. En effet, l'hépatite toxique expérimentale au tétrachlorure de carbone (CCL₄) montre chez l'homme comme chez l'animal des lésions de même "âge" (18).

Les Schémas A,B,C de la page 23 présentent la chronologie des atteintes enzymatiques du cytoplasme, du micrososome, de la mitochondrie et du Lysosome.

2.1.4. Devenir des enzymes cellulaires dans le sang.

Après leur libération, les enzymes disparaissent rapidement mais à des vitesses variables suivant l'enzyme considérée.

On a pu déterminer pour chaque enzyme un temps de 1/2 vie dans le plasma qui correspond à la période pendant laquelle l'activité sérique de l'enzyme diminue de moitié.

Le mode d'élimination ne semble pas être urinaire ; on pense que c'est le système réticulo-endothelial (SRE) qui catabolise ces enzymes. La voie biliaire est une voie d'élimination des phosphatases alcalines.

La connaissance de la vitesse de disparition de l'activité enzymatique est très utile pour juger de l'intérêt d'un dosage enzymatique

Une enzyme à durée de 1/2 vie longue comme la Gamma-glutamyl-transférase (GGT) peut être utile pour la recherche d'une affection en cours mais aussi pour la recherche d'une affection ancienne.

Par contre, la présence en quantité anormale d'une enzyme à durée de vie courte comme la Transaminase (ASAT), dans le sérum, signifie que l'affection persiste ou qu'elle est récente.

ESPECE	ENZYME	1/2 VIE
Chien	TGO	12 h
Chien	LDB	105 mn
Chien	TGP	149 mn
Chien	SDB	232 mn
Chien	CPE	210 mn
Chat *	PAL	6 h
Chien*	PAL	72 h
Bovin	Arginase	80 mn
Cheval	CPE	100 mn

Tableau n° 2 : Demie vie des enzymes.

Source : FREEDLAND (31) complétée

* : GARVEY (34)

2.2. La répartition tissulaire des enzymes

Largement repandues dans l'organisme animal, les enzymes n'ont pas la même localisation. L'équipement enzymatique cellulaire de différents tissus d'un même animal varie selon l'orientation dominante du métabolisme de ses cellules (47) (78) (80). Certaines enzymes apparaissent ainsi plus ou moins spécifiques de certains organes.

2.2.1. Identification du tissu lésé

Si par leur mesure on peut mettre en évidence une souffrance cellulaire, les enzymes permettent aussi d'identifier un tissu lésé.

On distingue deux groupes d'enzymes :

- Celles qui sont impliquées dans les réactions générales du métabolisme cellulaire et qui ne possèdent pas une étroite spécificité d'organe. C'est le cas des transaminases ou de la lactate deshydrogénase (LDH).
- Les enzymes qui n'interviennent que dans une chaîne métabolique caractéristique d'un organe. De telles enzymes possèdent une spécificité tissulaire étroite. L'augmentation de l'ornithine carbamyl-transférase (OCT) par exemple fait suspecter une atteinte hépatique.

Par ailleurs, les isoenzymes, variétés moléculaires d'une même enzyme peuvent aussi contribuer au diagnostic du tissu lésé (12) (51) (50) (30).

2.2.2. Répartition des enzymes selon les espèces animales : **Notion de profil enzymatique**

Pour un même tissu, la distribution des enzymes varie d'une espèce animale à une autre.

Ces enzymes ne présentent donc pas toutes, le même intérêt de dosage chez toutes les espèces.

Chez l'animal, la connaissance préalable du "profil enzymatique" sérique offre donc un intérêt majeur dans le diagnostic et le pronostic de multiples affections.

Le profil enzymatique peut se définir comme un bulletin d'analyse qui transcrit les résultats de dosages enzymatiques effectués sur un sujet.

Ce test d'analyse biochimique encore appelé "profil biochimique" ou "profil métabolique", vise à déceler toute anomalie indicatrice d'un trouble biochimique à l'origine d'une maladie.

En médecine humaine, ce type d'examens (check up) comprend des investigations qui ne sont pas toutes biochimiques (électrocardiogramme par exemple), l'objectif médical pour l'homme se situant essentiellement au niveau de l'individu.

Le mot "profil" qui évoque l'idée d'un tracé, représente en abscisse, la variable qualitative (nature du constituant étudié), et en ordonnée le niveau de celle-ci dans le sang de l'animal étudié. le but du profil étant de caractériser la situation métabolique de l'animal au moment même de l'intervention.

Devant un profil métabolique donné tenant lieu de diagnostic de laboratoire, on se trouve amené à se demander s'il est normal au plan médical.

Cette simple question amène à réfléchir sur la notion classique de "valeurs normales".

Il est clair cependant, qu'un profil biochimique quelconque ne peut être interprété que par référence à un profil normal. En effet l'anomalie d'un profil peut se porter sur un ou plusieurs constituants (enzymes).

Les animaux normaux, c'est à dire en bonne santé au plan clinique ont, pour chaque constituant sanguin une valeur par définition normale au sens clinique, et toutes les valeurs normales sont distribuées selon une loi statistique caractérisée par une moyenne et un écart-type (Loi de GAUSS).

C'est dire en fait que la valeur normale d'un constituant donné est inscrite dans un domaine (normal) de variations des concentrations trouvées chez des sujets cliniquement sains.

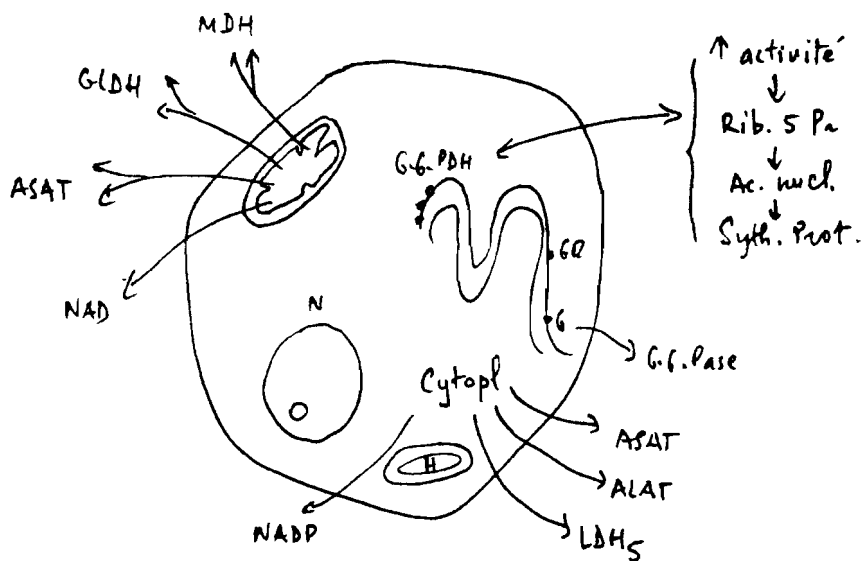
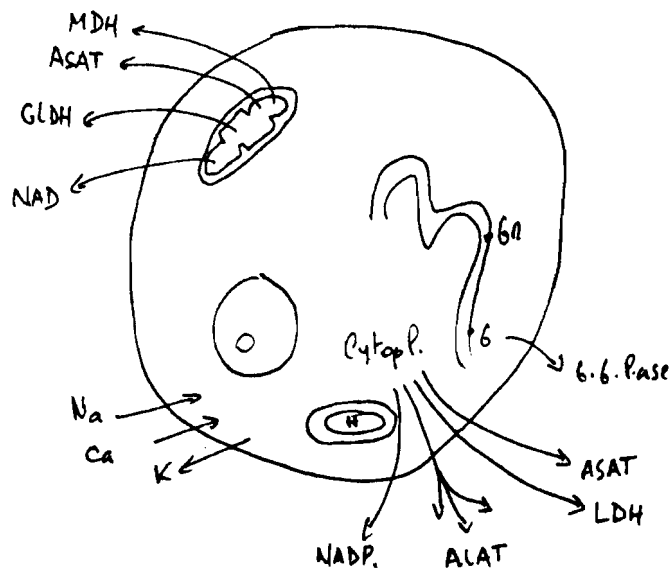
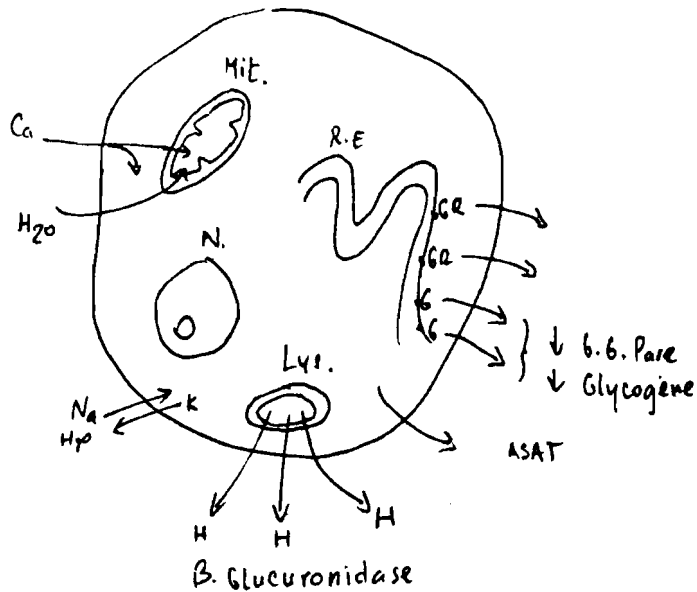


Fig. 3 : Schémas chronologiques des fuites enzymatiques de l'hépatocyte dans l'hépatite toxique expérimentale. Source : (18)

3. Principes de l'analyse enzymatique.

Dans toutes les analyses biochimiques, la bonne qualité du prélèvement garantit la fiabilité des résultats.

3.1. Les prélèvements.

* Nature du prélèvement

Pour interpréter valablement un bilan enzymatique en pathologie hépatique, il est impératif que les prélèvements aient été effectués dès l'apparition des premiers symptômes cliniques, car l'évolution des taux enzymatiques dans le sérum est souvent rapide.

Il faut un sérum et non un plasma (32). En effet, de nombreux anticoagulants manifestent un pouvoir inhibiteur vis à vis de certaines enzymes. Par contre, certains autres n'affectent aucunement l'activité de ces mêmes enzymes. Le tableau 3 page 37 montre par exemple que l'EDTA à la dose de 1 mg par ml de sang est sans interférence sur l'activité de la PAC, mais en revanche, présente une forte inhibition vis à vis de la PAL.

* Fraîcheur et propreté du prélèvement

Les enzymes étant des molécules fragiles ; la perte d'activité est considérable en 24 heures. Elle peut atteindre 50 p.100 et plus à la température ambiante, enlevant ainsi toute signification au dosage.

Il est conseillé d'effectuer les dosages immédiatement et de ne pas conserver les prélèvements plus de 6 heures à la température ambiante, ou plus de 48 heures dans le réfrigérateur sinon, il convient de congeler les liquides à -20° c dans des tubes bouchés (47) (91).

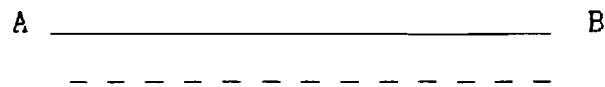
Le prélèvement doit être recueilli aseptiquement pour éviter toute interférence avec les enzymes d'origine microbienne car, les liquides biologiques sont d'excellents milieux de culture.

Le sérum ne doit présenter aucune trace d'hémolyse afin d'éviter d'éventuelles contaminations par des enzymes globulaires qu'il est par ailleurs possible de doser séparément. A titre d'exemple, on note que les globules rouges contiennent 5 fois plus de transaminases que le sérum (31) (86)

3.2. Mesure de l'activité enzymatique.

La quantité d'une enzyme est si faible dans le serum qu'il est impossible en pratique de l'isoler puis de la purifier pour la doser. En règle générale, on met à profit la très étroite spécificité des enzymes pour leur substrat et l'on mesure la vitesse de la réaction qu'elles catalysent.

Soit par exemple, l'enzyme x catalysant la réaction



A est le substrat de la réaction, B en est le produit.

En mesurant la concentration en produit (ou en substrat) avant la réaction et celle obtenue après un temps de réaction donné, on peut déterminer la quantité d'enzymes présente dans le milieu : c'est la "méthode en deux points".

Par ailleurs, il est possible de suivre l'évolution des concentrations directement par spectrophotométrie pendant 3 à 5 mm

C'est la "méthode en continu", beaucoup plus précise (80).

Les facteurs définissant les conditions expérimentales, comme la température, le pH et la concentration du substrat, sont autant de paramètres qu'il est indispensable de préciser dans l'énoncé des résultats, étant donné qu'ils ont une action sur la vitesse de la réaction.

Actuellement, la radio immunologie permet de mesurer des concentrations enzymatiques et non des activités grâce à des procédés nécessitant un matériel lourd, utilisé seulement dans les laboratoires de recherches. La radio immunologie permet notamment à l'heure actuelle, la mesure d'enzymes biologiquement inactives telles que le plasminogène, le trypsinogène, la chymotryp-sinogène.

3.3. Modification de l'activité enzymatique

L'activité enzymatique possède trois propriétés essentielles : elle est spécifique, réversible et modifiable. Ce dernier aspect est utilisé par l'action de certaines substances :

- Les unes potentialisent cette activité et sont dites activatrices. Leur action est souvent non spécifique, au moins au niveau microsomial. Parmi ces substances, nous citerons : le Phénobarbital, le DDT.

- Les autres, dépriment cette même activité : ce sont des inhibiteurs. Parmi les substances inhibitrices, certaines sont spécifiques d'un système enzymatique donné ; ce sont ces dernières qui sont les plus importantes en sémiologie. A titre d'exemple, nous citerons : le Plomb et les organophosphores.

3.4. Expression des résultats.

Depuis 1972, fut recommandé par le VIII^è Congrès mondial d'anatomie pathologique et clinique de Munich, l'expression des résultats en unités internationales (UI) (4).

L'Unité internationale d'activité enzymatique est la quantité d'enzyme qui provoque la dégradation (ou l'apparition) d'une micro-mole de substrat (ou de produit) par minute dans les conditions réactionnelles optimales.

**Tableau 3 : Effets d'anticoagulants sur l'activité de certaines enzymes
(Test Mémo BOEHRINGER).**

mg/ml de sang ou de sérum	CITRATE		OXALATE		FLUORURES		EDTA		HEPARINE	
	1	10	1	10	2	20	1	10	0,2	2,0
Aldolase Test UV	-	+	-	-	-	-	-	(+)	-	(+)
Aldolase Test colorimétrique	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Cholinestérase	-	+	+	+++	++	+++	-	-	+	++
Chymotrypsine	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-
CPK	-	-	+	++	-	++	+++	+++	-	-
GLDH	-	+	(+)	+	+	++	-	-	-	-
GOT Test UV	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
GOT Test colorimétrique	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
GPT Test UV	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
GPT Test colométrique	-	-	-	+	-	-	-	-	-	(+)
G-6-PDH	-	+	-	+	+	++	-	+	-	+
ICDH	-	+	+	++	+	++	-	-	++	+++
IAP	+	+	-	-	+	+	++	++	-	-
LDH	-	-	+	++	-	-	-	-	-	++
LDH-1-Isoenzyme	-	-	+	++	-	-	-	-	-	++
MDH	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
PAC	-	+	-	++	++	+++	-	-	-	-
PAL	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	-
SDH	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
TRYPSINE	+	+	-	-	-	-	+	++	++	+++

Source : PODA (77)

- Sans Interférence
- (+) Interférence légère
- ++ Interférence
- +++ Forte Interférence

Quelles méthodes d'investigations du foie sont offertes au clinicien ?

Il existe bien entendu de nombreuses méthodes pour évaluer les différentes fonctions du foie.

Le foie anatomiquement est mal situé pour se prêter aux méthodes habituelles de sémiologie clinique. Mais on ne peut cependant négliger les nombreux examens clinique et paraclinique (palpation, pression, échographie...).

Il nous reste donc l'exploration fonctionnelle de l'organe. La pluralité de son rôle va devenir un atout puisqu'il sera possible d'apprécier chacune de ses multiples fonctions par l'analyse des différents produits des métabolismes qu'il contrôle.

Notre choix se porte alors sur les dosages enzymatiques chez le chien et le chat, carnivores domestiques.

Dans ce travail, il sera présenté un certain nombre de valeurs de dosages enzymatiques. Valeurs indicatives, étant entendu qu'elles sont variables, qu'elles diffèrent énormément d'un laboratoire à l'autre. Il sera donc important de tenir compte de ses fluctuations.

DEUXIEME PARTIE :
EXPLORATION ENZYMATIQUE DES GRANDES
FONCTIONS HEPATIQUES

Chapitre I : Schéma d'une exploration enzymologique du foie

L'exploration enzymologique du foie pourrait se faire à partir de plusieurs milieux biologiques : urine, sucs digestifs (bile), le serum sanguin, le tissu hépatique prélevé par ponction biopsie (25).

- Les dosages de l'urine ne sont guère effectués car les enzymes intéressantes ont un poids moléculaire trop élevé pour franchir la barrière rénale (72).
- Pour le suc digestif (bile), on se heurte à des difficultés de prélèvements.
- Quant aux ponctions biopsies, leur indication semble se limiter à la mise en évidence d'un déficit congénital en telle ou telle enzyme et à la surveillance des greffes de foie.

Nous limiterons notre étude aux dosages effectués dans le serum sanguin dont la variation aux cours des hépatopathies révèle des mécanismes physiopathologiques différents.

1. Diminution des activités enzymatiques

L'insuffisance hépatocellulaire est la signification clinique d'un "foie absent" ou insuffisant (70), caractérisé par une diminution des activités enzymatiques. Les principales enzymes impliquées sont :

- La Pseudocholinestérase
- La cholestérol estérase
- La lipoprotéine kinase
- La triose phosphate isomérase.

2. Augmentation des activités enzymatiques

Le "foie présent (70), lésé, se manifeste par une élévation des activités enzymatiques sériques due soit à une cholestase, soit à une inflammation, ou une lésion hépatocellulaire.

2.1. Enzymes évoquant une cholestase.

- La B-glucuronidase
- La γ -glutamyl-transférase
- La Glucose - 6 - phosphate deshydrogénase
- La Leucine aminopeptidase
- La phosphatase alcaline
- La 5' nucléotidase

2.2. Enzyme évoquant l'inflammation

- La hyaluronidase

2.3. Enzymes évoquant une cytolyse

Le nombre des enzymes étant très important, une classification en fonction des métabolismes qu'elles contrôlent nous a paru nécessaire pour mieux situer le dysfonctionnement hépatique. Ces enzymes figurent ainsi dans le tableau n° 4.

Ce tableau donc, dégage un certain nombre d'enzymes qui sont classées en fonction des mécanismes physiopathologiques et de l'appartenance métabolique des enzymes.

Le second aspect du choix des enzymes réside en leur nombre. En effet, l'emploi d'un nombre limité de dosages suffit à assurer le diagnostic de la plupart des hépatopathies, et qu'il est inutile de multiplier les examens dont les résultats ont la même signification physiopathologique et la même valeur pratique.

Tableau 4 : Mise en évidence d'une cytolyse : classification biochimique des enzymes

ORIGINES	METABOLIQUES	ENZYMES
METABOLISME GLUCIDIQUE	Voie de la glycolyse d'EMBDEN-MEYERHOF	- Fructose-diphosphate isomérase - Fructose-monophosphate aldolase - Glucose-phosphate isomérase - Glucose-6-phosphate - Lactate déshydrogénase
	Voie des Pentoses de DICKENS-HORECKER	- Glucose-6-phosphate-déshydrogénase - Phosphogluconate-déshydrogénase
	Cycle critique de KREBS	- Isocitrate-déshydrogénase - Malate-déshydrogénase - Succinate-déshydrogénase
	Divers	- Sorbitol-déshydrogénase
METABOLISME PROTEIQUE	Cycle de l'urée de KREBS-HENSELEIT	- Ornithine carbamyl transférase - Arginase - Arginosuccinate-lyase
	Bases puriques	- Guanine-amino hydrolase - Xanthine oxydase
	Divers	- Glutathion réductase - Aspartate amino-transférase - Alamine amino-transférase - Urocanase

Chapitre II : Choix des enzymes

Dans l'éventail des activités enzymatiques de signification clinique, un choix s'impose pour l'application clinique, choix qui sera guidé par la double exigence (commune à toutes les épreuves fonctionnelles) de spécificité et de sensibilité.

- La spécificité du dosage est la première qualité exigée par le clinicien. Les recherches actuelles s'orientent non seulement vers les dosages des enzymes qui évoquent d'emblée une atteinte de la sphère hépato-bilaire, mais surtout vers ceux qui constituent une indication pour un type particulier d'affection ou d'atteinte lésionnelle.

-La sensibilité elle, est aussi envisagée pour une double raison : la fréquence des modifications rencontrées dans les diverses affections et surtout l'amplitude de ses modifications. Il est capital en effet, de disposer d'un test sensible qui donne l'alerte.

Cependant, certaines enzymes répondant parfaitement aux critères de spécificité et de sensibilité ne sont pas dosées en pratique courante, en raison du prix prohibitif du substrat nécessaire à leur détermination ou encore parce qu'elles font appel à des mesures isotopiques qui ne sont pas à la portée de tous les laboratoires ; enfin, parce qu'elles sont victimes des aléas de "l'enzymologie de routine". En effet, certaines enzymes ont connu au cours des dernières années leur "heure de gloire" (55), car une spécificité d'organe ou de maladie leur avait été attribuée à la légère : leur valeur sémiologique n'étant pas supérieure à celle d'un autre système enzymatique plus facile à doser, ces enzymes, sont d'intérêt sémiologique restreint.

Nous envisagerons tour à tour, les différents systèmes explorés en clinique.

1. Exploration de l'insuffisance cellulaire

1.1. Qu'est ce que l'insuffisance hépatique ?

Raisonné en terme d'insuffisance hépatique lors d'atteinte hépatique quelconque est une source de confusion tout à fait regrettable pour le patient, une excuse pour le clinicien lorsque ses possibilités diagnostiques se révèlent insuffisantes .

Cependant, ce terme se justifie quand il s'agit d'une conséquence d'altération à des degrés variables, d'une ou de plusieurs fonctions de la cellule hépatique.

Les manifestations cliniques de l'insuffisance hépatique sont encore hélas peu spécifiques, témoignant de la diversité du rôle du foie. Toutefois, il est observé :

- . De l'ictère : qui peut faire défaut dans une hépatite suraigüe, et qui par ailleurs peut ne pas être dû à une lésion du parenchyme hépatique.
- . Les symptômes nerveux : Caractérisés par l'hyperexcitabilité, le coma et la somnolence, traduisant souvent l'atteinte de la fonction antitoxique et glycogénique.
- . Les œdèmes et la cachexie : sont le fait de l'insuffisance de la synthèse des protéines provoquant une diminution de la pression oncotique.
- . Les hémorragies , consécutives à l'insuffisance de la synthèse des facteurs de la coagulation.

- . Les Diarrhée et constipation par diminution des sels biliaires qui ont un rôle laxatif, antiseptique.
- . Les accidents de photosensibilisation : Le foie ne pouvant arrêter certains toxiques et ne pouvant les éliminer, ceux-ci provoquent une photosensibilisation de la peau aux rayons solaires.

Ces symptômes non spécifiques, ne sont pas constants ; ils sont mêmes totalement absents lors d'insuffisance hépatique modérée. C'est donc à l'exploration enzymatique qu'il est nécessaire de recourir pour déceler les symptômes subcliniques.

1.2. Enzyme recherchéé : La cholinesterase plasmatique

1.2.1. Généralités.

Il existe une cholinesterase dite vraie, à l'opposé de la cholinestérase plasmatique (Pseudocholinestérase) qui nous intéresse.

La Pseudocholinestérase (E.C. 3.1.1.8) est synthétisée par le foie (31) (42) (80). Elle hydrolyse les esters de la choline, l'acétylcholine en particulier.

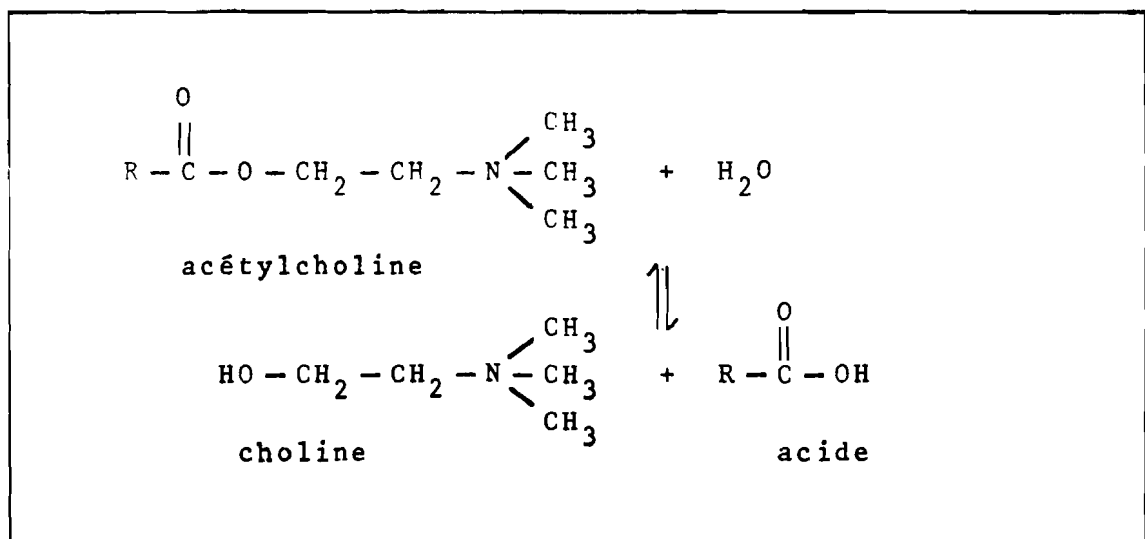


Fig. 4 : Schéma de la réaction catalysée par les Pseudocholinestérases

1.2.2. Valeurs de référence et intérêt sémiologique

Les valeurs expérimentales chez le chien sont résumées dans le tableau n° 5.

Le taux de pseudocholinestérase s'abaisse de manière significative lors d'atteinte du parenchyme hépatique qui, dans les conditions normales, réalise sa synthèse. Ainsi, lors de nécrose hépatique aigue, lors de poussées évolutives de cirrhose et hépatite chronique, lors d'intoxication par les organophosphores, il y a diminution de l'activité cholinestérasique (84).

L'intoxication aiguë entraîne une inhibition de l'activité cholinestérasique de 57 p.100 le premier jour chez le chien, et il faut 5 jours pour que cette enzyme soit synthétisée par le foie, pour retrouver son taux habituel (96) (98) (90).

La détermination de la pseudocholinestérase chez le chien et le chat est considérée comme l'élément de diagnostic de laboratoire le plus efficace lors d'intoxication par les organophosphores (83) (1). En revanche, lors de cholestase intrahépatique ou d'ictère par obstruction l'activité cholinestérasique est inchangée (101).

Tableau 5 : Valeurs de référence plasmatiques des cholinestérases chez les carnivores domestiques

Espèce	Moyenne	Unité	Méthode	Référence
CN	0,16	$\Delta\text{pH} / \text{h}$	AW	KRUCKENBERG
CN	1000	U / l	BU	TAMARELLE
CN (7 - 9 mois)	0,82	$\Delta\text{pH} / 2\text{h}$	AU	MEINECKE
CN (13 - 15 mois)	1,07	$\Delta\text{pH} / 2\text{h}$	AU	MEINECKE
CN (19-21 mois)	1,18	$\Delta\text{pH} / 2\text{h}$	AU	MEINECKE
CNm	10,3	Ua	AQ	WARD
CNf	12,1	Ua	AQ	WARD

Source : TAMARELLE (92) complétée.

(m) = mâle

(f) = femelle

Annexe : Lexique des Unités utilisées dans les tableaux

U = Unité Internationale

Ua = Unité arbitraire

UKa = Unité Kamen

USF = Unité Sigma Frankel

URF = Unité Reitman Frankel

UW = Unité Wroblewski

UB = Unité Badansky

UKA = Unité King Armstrong

URB = Unité Roe-Byler

UWa = Unité Wacker

US = Unité Sigma

UBL = Unité Bessey Lowry

2. Apparition d'une réaction inflammatoire

Ici, la place dévolue à l'exploration enzymatique est nulle, tant chez les carnivores domestiques que chez l'homme. Les enzymes que l'on pourrait déterminer ont une répartition trop ubiquitaire, et aucune ne saurait évoquer une atteinte du parenchyme hépatique (68).

Cependant, d'autres épreuves biologiques peuvent être mises en oeuvre, en l'occurrence le dosage des gammaglobulines plasmatiques et les réactions de floculation, dont la plus fidèle est celle de MAC LAGAN (test au thymol) (65) (73).

3. Mise en évidence d'une cholestase

La cholestase est l'ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. Deux (2) mécanismes différents contribuent à son existence :

- L'obstruction des voies biliaires (ou cholestase extra-hépatique)
- L'arrêt de la formation de la bile par les hépatocytes (cholestase intra-hépatique).

Les conséquences de la cholestase sont multiples :

- . L'absence de bile dans le tube digestif entraîne une malabsorption des graisses (stéatorrhée) et des vitamines A, D et K.
- . Les selles sont décolorées, les urines foncées
- . La bilirubine conjuguée, les acides biliaires refluent dans l'organisme, d'où l'ictère.

La biologie du foie cardiaque est à peu près comparable à celle d'une cholestase, mais très souvent il existe en plus un syndrome hépato-rénal.

3.1. Enzymes recherchées

Pour la mise en évidence d'une cholestase chez ces animaux ; deux enzymes sont dignes d'intérêt :

- La PAL, de valeur pratique.
- La .GT, dont la sensibilité et la précocité sont de premier ordre, lors d'atteintes hépatiques d'étiologies diverses.

3.1.1. Phosphatase alcaline

3.1.1.1. Généralités

La phosphatase alcaline (PAL) ou phosphohydrolase de monoesters orthophosphoriques (E.C. 3.1.3.1.) est une enzyme qui scinde une liaison ester-phosphorique à partir de substrats très variés et libère ainsi de l'acide phosphorique. Son pH optimum est voisin de 10.

Il existe une autre phosphatase dite acide (PAC) qui agit à un pH voisin de 5.

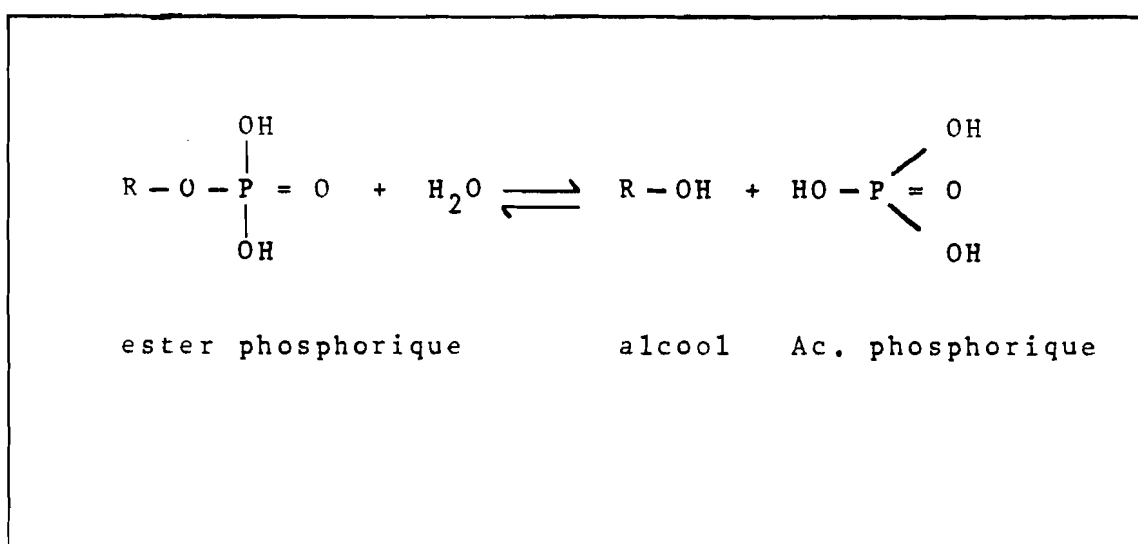


Fig. 5 : Schéma de réaction catalysée par les phosphatases.

La phosphatase alcaline est essentiellement présente dans le foie, le cerveau, la muqueuse intestinale, la glande mammaire, les zones de croissance des os et le cortex renal (86).

L'élimination des PAL se fait par voie biliaire chez le chien, par voie renale chez le chat. L'augmentation de l'activité sérique pourra provenir soit d'un trouble cellulaire des tissus qui en sont riches, soit d'un trouble de l'excrétion biliaire ou renale.

3.1.1.2. Valeurs de référence et intérêt sémiologique

Les normes référentielles sont données dans le tableau 6 page 48

Le dosage de la PAL sérique est demandé, lorsque le clinicien soupçonne un syndrome cholestatique, le tissu osseux étant normal.

Les indications cliniques de la PAL intéressent :

- L'obstruction des voies biliaires . Peu repandue chez le chien. Cependant, les compressions tumorales du cholédoque (79), les cholélithiases importantes entraînent une élévation de l'activité dès le 2^e jour (23).

- L'hépatite non toxique : on note une augmentation légère (30) (95), mais en corrélation avec la gravité de l'affection.

- L'hépatite toxique aigue : Lors d'aflatoxicose (97), le taux est 10 fois la normale chez le chien.

* Lors d'intoxication par le CCL4 : on note une augmentation lente de la PAL dès la 7^e heure (23).

- La rupture accidentelle du canal cholédoque : l'augmentation de la PAL est très forte pouvant atteindre 50 x la valeur normale (12).

- La cirrhose : l'activité enzymatique augmente graduellement de la 1^{ère} à la 7^e semaine puis se stabilise à un niveau élevé (26).

- Chez les chats, la PAL sérique est un indicateur moins sensible de l'atteinte hépatique. Pour une atteinte hépatique similaire, l'élévation de la PAL est considérablement moins importante chez le chat que chez le chien (34). Des élévations modérées en PAL seront donc significatives chez le chat.

En effet, dans cette espèce, la concentration en PAL par gramme de foie est égale au 1/3 de celle du chien (39) ; de plus la 1/2 vie des PAL est plus courte (6 h) que chez le chien (72 h) (41), il faudrait donc une grande production de PAL pour obtenir des élévations détectables dans le sérum.

Ce dosage utile pour distinguer l'ictère post-hépatique et l'ictère hépatique est sans grande signification dans l'espèce féline, en raison aussi de l'élimination rénale de la PAL dans cette espèce.

- Chez le chien, la répartition tissulaire trop ubiquitaire des PAL est à l'origine de nombreuses affections autres qu'hépatiques.

**Tableau 6 : Valeurs de référence sériques de la PAL
chez les carnivores domestiques**

Espèce	Moyenne	Unité	Méthode	Référence
CN	11	UKA /100m l	BV	TEGERIS
CN	0,8	UKA	AN	HARVEY
CNm	7,2	UKA /100m l	B	LITCHFIELD
CNf	7,0	UKA /100m l	B	LITCHFIELD
CN	2,43	US	BN	HAMILTON
CN	1,7	USF / ml	BN	VAN VLEET
CN	27,7	U / l	CB	SZABO
CN	105	U / l	BQ	SNOW
CN	133,0	Ua	AA	ELLIS
CN	> 130	mU / ml	-	KRAFT
CT	> 70	mU / ml	-	KRAFT

Source : KRAFT (59) complétée

3.1.2. Gamma glutamyl-transférase

3.1.2.1. Généralités

La Gamma glutamyl-transférase (E.C. 2.3.2.2.) est une enzyme qui catalyse les réactions de transfert et d'hydrolyse schématisée par la figure 8.

Encore peu utilisée chez nos animaux domestiques, elle a néanmoins fait l'objet d'expérience comme test sensible et de grande simplicité des maladies du foie et des voies biliaires (22).

Le rôle de la .GT est encore peu connu, on sait cependant qu'elle agit au niveau de la synthèse protéique dans le transport d'acides aminés (de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule), au moyen d'un cycle métabolique énergie-dépendant : le cycle .GT, compatible avec les particularités métaboliques du foie du chat.

En effet, le besoin alimentaire en protéines est plus élevé chez le chat que chez le chien (63).

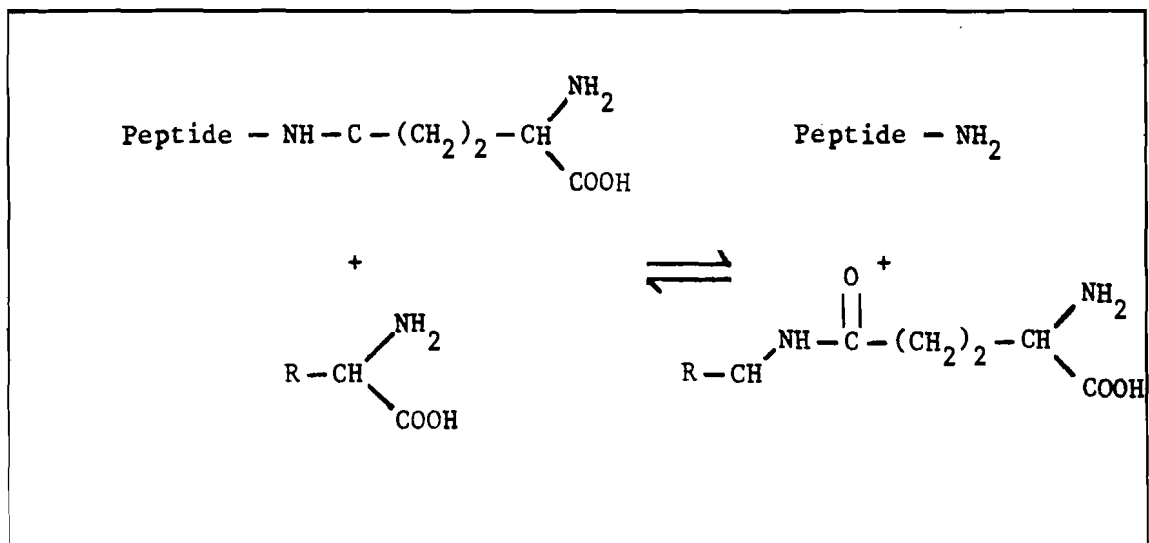


Fig. 6 : Schéma de la réaction catalysée par la .GT

La .GT est présente essentiellement dans le rein, et accessoirement dans le foie, la rate, l'intestin (55).

NAPHTALIN a également observé, à la suite de recherches histochimiques et biochimiques que la .GT se trouvait dans les canaux biliaires, au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse.

3.1.2.2. Valeurs de référence et intérêt sémiologique

Bien que le foie ne soit pas, et de très loin l'organe le plus riche en .GT, l'intérêt sémiologique de celle-ci est réel. On l'exploite dans les affections suivantes :

- Hépatites virales aiguës
- Hépatites chroniques
- Ictères par obstruction
- Cancers primitifs du foie, tout comme dans les métastases hépatiques.

Enzyme d'actualité en clinique vétérinaire, peu d'expérimentations ont été jusque là réalisées chez nos animaux domestiques.

- . Chez le chien et le chat, la .GT permet de confirmer l'origine hépatique de certaines élévations de PAL (62) (61) (22).
- . Chez le chien toutefois, la .GT a une très faible activité.
- . Chez le chat, elle s'élève uniquement dans des cas exceptionnels. KREBS cité par MANFRED et coll (1985) a observé une élévation dans la cholestase post-hépatique expérimentale chez le chat.

En bilan, il apparaît que l'exploration enzymatique de la cholestase chez les carnivores domestiques peut s'effectuer à partir du couple enzymatique (PAL, .GT).

Figure 7 : Phosphatase alcaline et γ - Glutamyl - transférase dans les principaux organes du chien et du chat

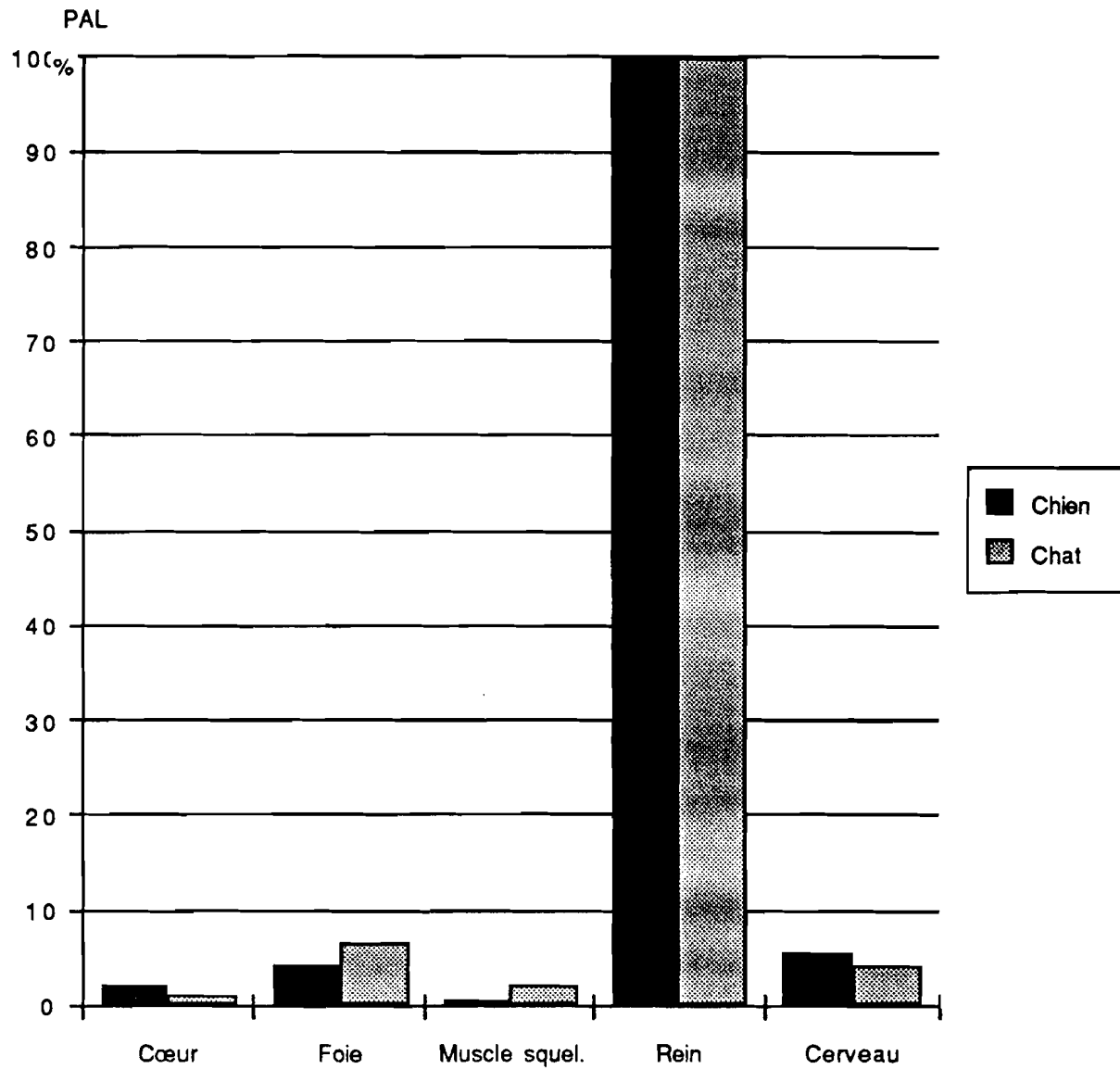
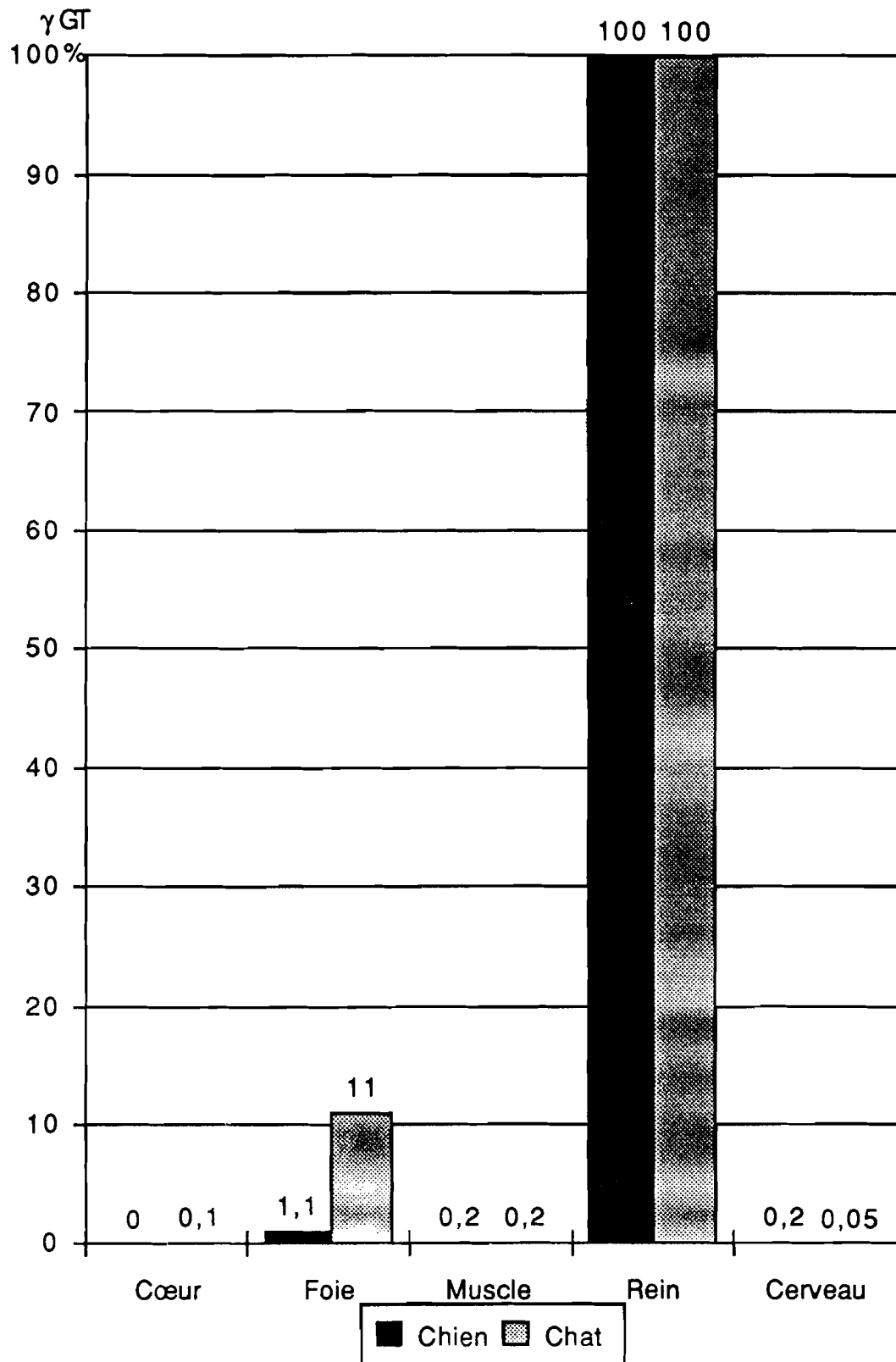


Fig. 7a : Concentration de la PAL
Source : MANFRED et FOSTNER (74)



Source : MANFRED et FOSTNER (74)
 Fig. 7b : Concentration de la γ GT

. Mise en évidence d'une cytolyse

Il n'est pas exagéré de dire que le diagnostic d'une cytolyse hépatique repose en grande partie sur les examens de laboratoire, parmi lesquels, l'exploration enzymatique a une part prépondérante.

En effet, on assiste lors d'une destruction cellulaire à la libération dans le sang de toutes les substances stockées dans l'hépatocyte et, en particulier les enzymes.

4.1. Enzymes recherchées

Plusieurs qualités doivent être simultanément réunies pour qu'une enzyme mérite de figurer dans le bilan de cytolyse hépatique.

- L'étroite spécificité hépatique est primordiale :

Si l'enzyme est absente (ou presque) du sérum, son apparition évoquera d'emblée une cytolyse hépatique. C'est le cas de l'OCT, la GLDH et la SDH.

- La précocité d'apparition dans le sang périphérique, liée à une localisation cellulaire cytoplasmique sera un atout majeur pour le diagnostic d'une hépatite ; c'est le cas de l'OCT, l'ALAT et la SDH.

- Enfin une très grande sensibilité qui permettra de déceler de petites poussées évolutives cytolytiques ; c'est le cas de l'OCT.

Chez les carnivores domestiques, les enzymes que nous devons sélectionner, susceptibles de figurer dans le bilan hépatique, répondent à cette triple exigence.

4.1.1. Alanine amino-transférase

4.1.1.1. Généralités

Les transaminases ou aminotransférases sont des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des acides aminés pour catalyser l'échange de la fonction aminée d'un acide alpha-aminé donneur avec la fonction carbonyle d'un acide alpha - cétonique receveur.

Dans l'organisme, l'acide aminé donneur est souvent l'acide glutamique ainsi transformé en acide alpha-cétoglutarique pouvant lui, s'insérer dans le cycle de KREBS.

De nombreuses transaminases sont connues :

. l'Aspartate aminotransférase (ASAT) ou TGO.

. l'Alanine aminotransférase (ALAT) ou TGP., laquelle retiendra notre attention.

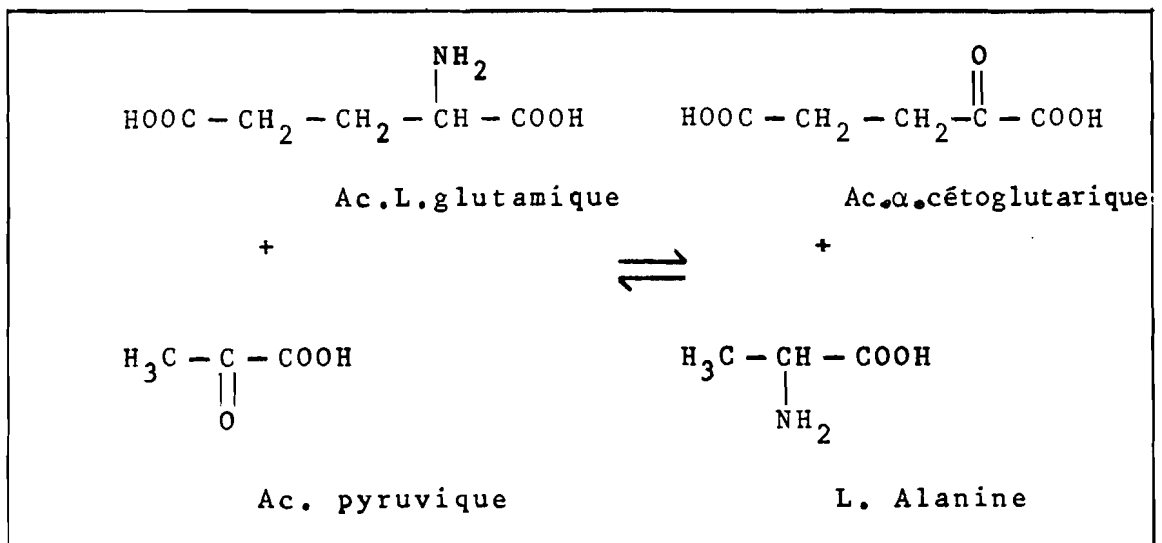


Fig. 7 : Réaction catalysée.

L'ALAT (EC.2.6.1.2.) est une enzyme à localisation cytoplasmique. Elle est considérée comme spécifique de l'hépatocyte chez le chien et chez le chat, mais on la retrouve aussi dans le coeur et les reins (2) (11).

4.1.1.2. Valeurs de référence et intérêt sémiologique

L'alanine amino-transférase (ALAT) ou TGP est une enzyme classique de fuite hépatique.

* Chez le chien, il y'a augmentation du taux sérique :

- En cas de nécrose hépatique non toxique (65)
- En cas de rupture du canal cholédoque
- Dans la nécrose hépatique toxique (CCL4, HCC) (76)
- Dans l'hépatite contagieuse (de RUBATH) :
l'augmentation est importante (x 15) entre le 3^e et le 5^e jour ; et retour à la normale dans un délai de 10 jours (30).
- Dans les hépatites par rétention (cholélithiases et ligature du canal cholédoque).
- Dans les hépatites chroniques et cirrhose (45).

* Chez les chats, l'interprétation d'une augmentation en ALAT est la même que chez les chiens. Cependant, les chats présentent habituellement des élévations moins importantes que les chiens (34).

**Tableau 7 : Valeurs de référence sériques de l'ALAT
chez les carnivores domestiques**

Espèce	Moyenne	Unité	Méthode	Référence
CN	19	U/l	BE	COLL
CN	4,1	U/l	BZ	SZABO
CN	64,14	U/l	CL	MARJANOVIC
CN	< 30	USF	AG	HOE
CNm	11,0	U/l	BE	LITCHFIELD
CNf	9,8	U/l	BE	LITCHFIELD
CN(4-12 mois)	21,4	Ua	BN	CRAWLEY
CN (1-5ans)	21,2	Ua	BN	CRAWLEY
CN> 5ans	21,9	Ua	BN	CRAWLEY
CN	20,6	URF	BE	LINDBLAD
CN	23	UWD	-	ELLIS
CN	36000	U/l	BE	HENRY
CN	3,8	U/ml	362	ZINKL
CN	21,8	USF	BY	CORNELIUS
CN	17	UKa/ml	BV	LANE
CN	> 50	mU/ml	-	KRAFT
CT	> 50	mU/ml	-	KRAFT
CT	21	USF	BE	MORAILLON
CT	36,5	USF	-	LOEB
CT	16	USF	BN	LOEB

Source : SAUTET (86) complétée

Figure 10 : Alanine et Aspartate aminotransférases dans les principaux organes du chien et du chat

Fig 10a

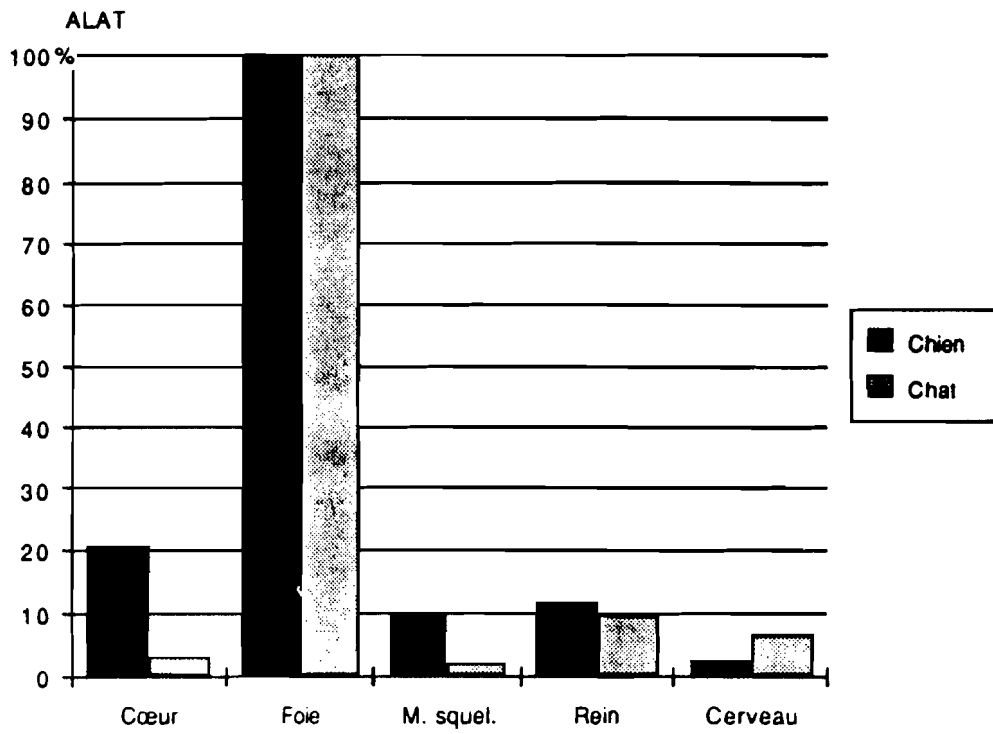


Fig 10b

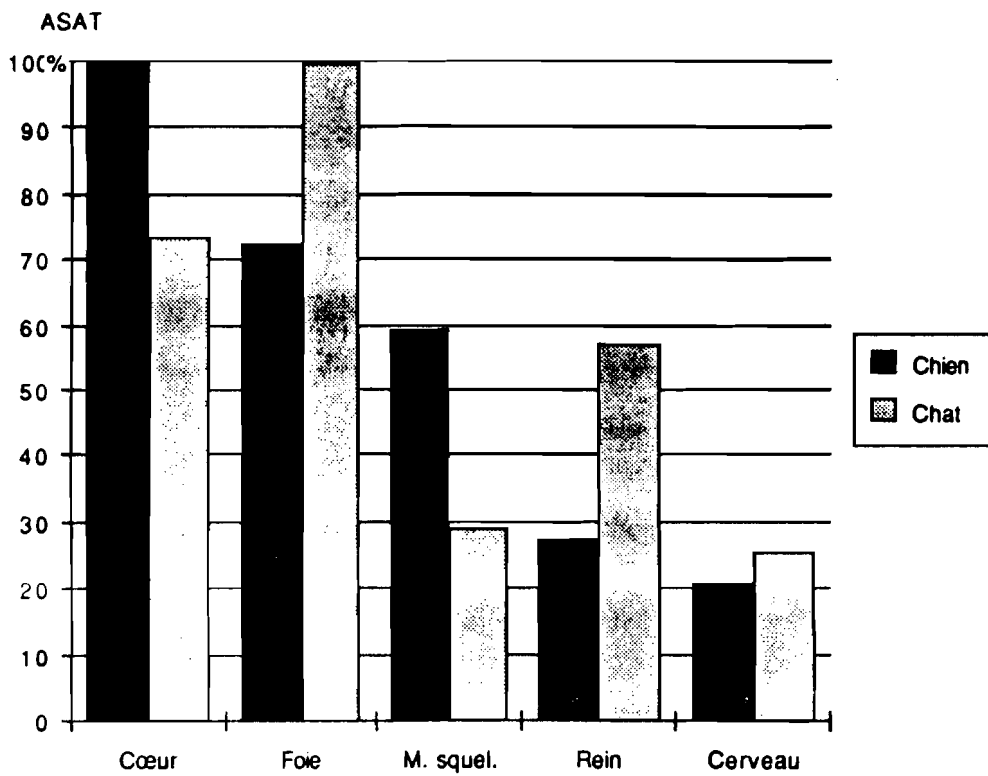


Fig. 10a : Concentration de l'ALAT
Fig. 10b : Concentration de l'ASAT
Source : KELLER (58)

4.1.2. Glutamate déshydrogenase

4.1.2.1. Généralités

La GLDH : E.C. 1.4.1.3. est une enzyme qui catalyse la réaction de désamination oxydative du L-Glutamate en alpha-cétoglutarate après hydrolyse du dérivé intermédiaire alpha-amino-acide. C'est une enzyme mitochondriale et spécifique de l'hépatocyte (83) (57).

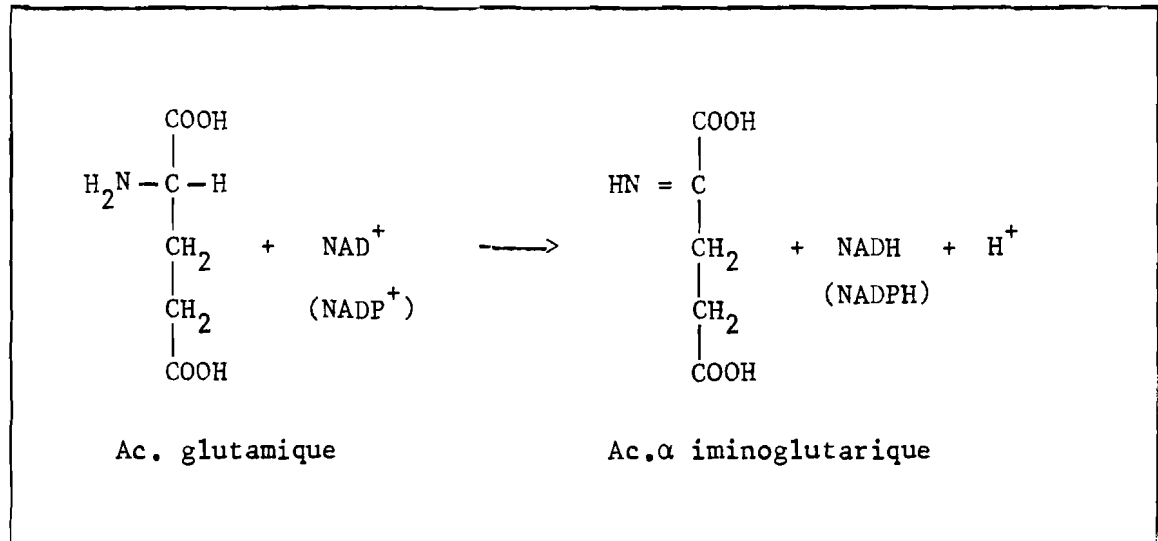


Fig. 7 : Schéma de la réaction catalysée par la GLDH

4.1.2.2. Valeurs de référence et intérêt sémiologique

Toutes les hépatites se traduisent par un accroissement de l'activité de la GLDH sérique.

- Hépatites aiguë et toxique (83) (33) ; avec forte élévation
- Hépatites chroniques et anoxie rénale d'activité modérée (101).

GLDH est plus concentrée au niveau du foie que dans les autres organes, sa localisation mitochondriale explique que seules des lésions hépatocytaires graves sont à l'origine de son apparition dans le sérum sanguin.

Chez le chien et le chat, la GLDH est l'enzyme la plus caractéristique dans les affections hépatiques sévères (KRAFT 1983).

**Tableau 8 : Valeurs de référence sériques de la GLDH
chez les carnivores domestiques**

Espèce	Moyenne		Méthode	Référence
CN	2,79		BJ	CATARSINI
CN	0,4		BI	HENRY
CN	3,4		BJ	SZABO
CN	2,6		362	ZINKL
CN	>6,0		-	KRAFT
CT	>6,0		-	KRAFT

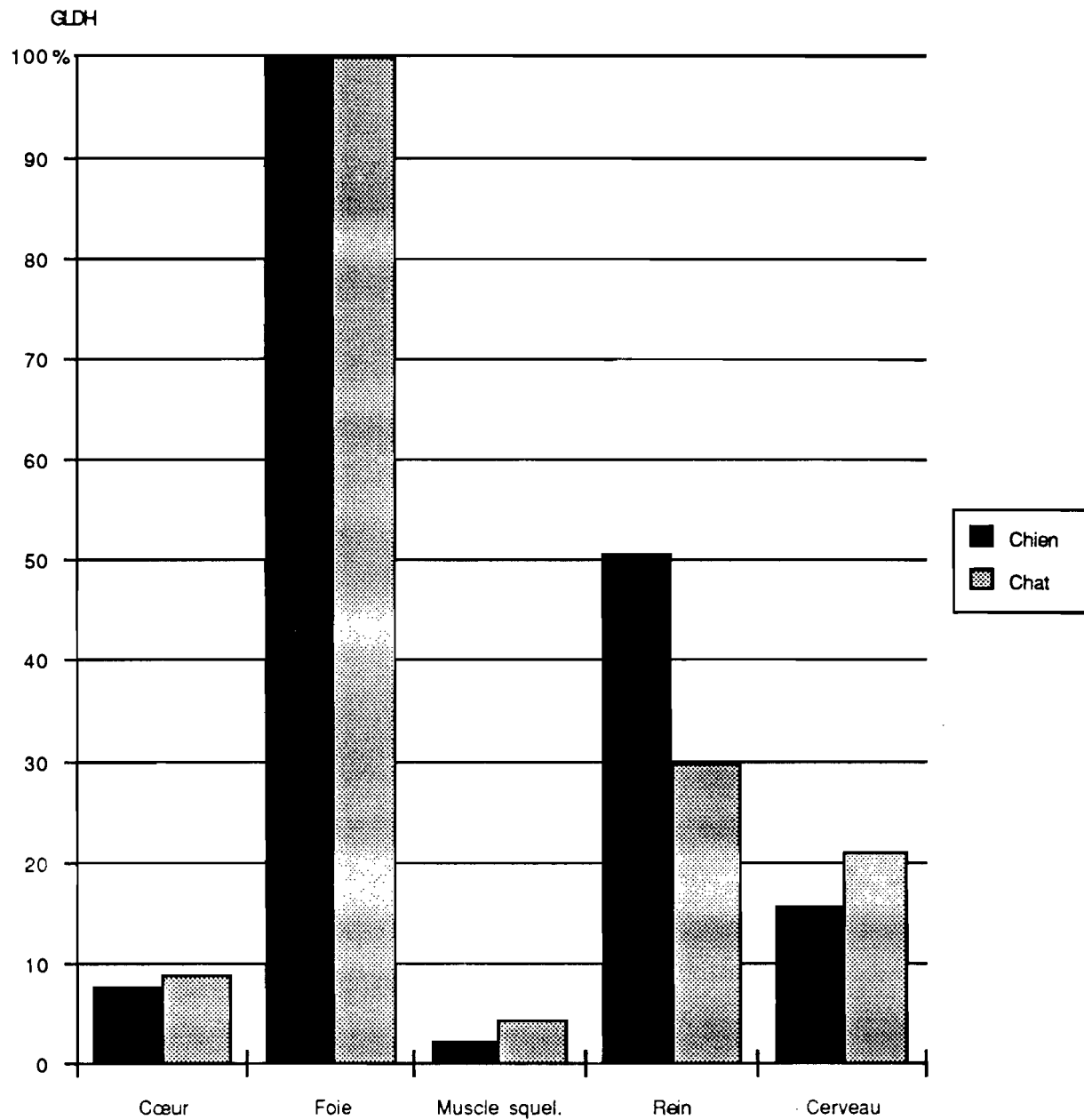
Source : KRAFT (44) complétée

**Tableau 9 : Valeurs de référence sériques de l'OCT
chez les carnivores domestiques**

Espèce	Moyenne	Unité	Méthode	Référence
CN	350	U / l	AX	HENRY
CN	29,2	U / l	V	DOTTA
CNm	0,06	U / l	BP	LITCHFIELD
CNf	0,06	U / l	BP	LITCHFIELD
CN	102,8	US	BC	CHALIFOUX
CN	0,2	U / l	BV	TEGERIS
CT	100	US	-	MORAILLON

Source : SAUTET (86) complétée

Figure 12 : Glutamate déshydrogénase dans les principaux organes du chien et du chat



Concentration de la GLDH

Source : MANFRED et FOSTNER (74)

4.1.3. Ornithine carbamyl-transférase

4.1.3.1. Généralités

L'ornithine carbamyl-transférase (OCT) ou carbamyl phosphate (E.C. 2.1.3.3.), est une enzyme qui catalyse la réaction de condensation du carbamyl-phosphate sur la L-Ornithine dans le cycle de KREBS-HENSELEIT, réaction au cours de laquelle l'ornithine est transformée en citrulline.

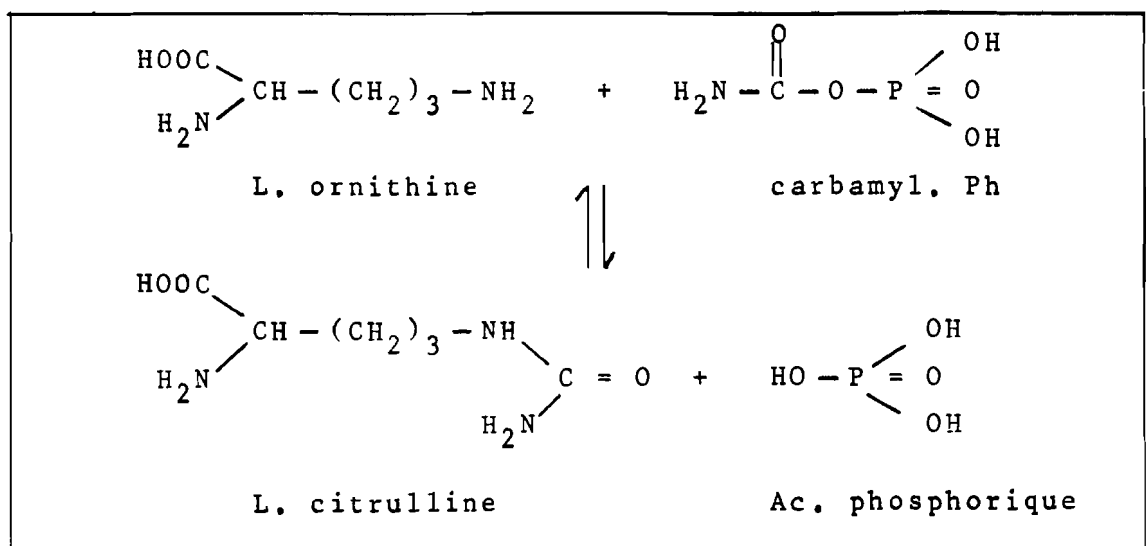


Fig. 8 : Schéma de la réaction catalysée par l'OCT

4.1.3.2. Valeurs de référence et intérêt sémiologique

L'OCT, exclusivement liée aux seuls processus d'uréogenèse et normalement localisée au sein du seul hépatocyte (79), ne peut être présente dans le plasma qu'à la faveur d'une souffrance de la cellule hépatique.

Sa détermination revêt un intérêt considérable car dans de nombreux cas, ses variations sont plus sensibles et plus précoces que celles des autres tests d'exploration (35).

Chez le chien, toutes les hépatites aiguës se traduisent par une augmentation de l'activité de l'OCT.

- Les hépatites aiguës cytolytiques, infectieuses ou toxiques déterminent une élévation de l'activité de l'OCT 10 à 30 fois la normale (83).

- Les ictères par obstruction se traduisent par une lente augmentation de l'activité sérique.

- Dans les tumeurs tels que les carcinomes hépatiques, leur taux est multiplié par 20 (86).

- Enfin les hépatites expérimentales toxiques au CCL4 ou par rétention (ligature du canal cholédoque), s'accompagnent d'une augmentation d'activité sérique pouvant atteindre plusieurs milliers de fois la normale (23) (64) (76).

La cytolyse hépatique chez les carnivores domestiques sera mise en évidence à partir de deux enzymes : ALAT + (GLDH ou OCT).

. ALAT + GLDH ; pour une cytolyse grave

. ALAT + OCT ; pour une cytolyse modérée, légère.

**Tableau 10 : Répartition tissulaire des enzymes (ALAT, GDLH, OCT, PAL)
chez le chien normal**

	ALAT (1)	GLDH	O.C.T.	P.A.L. (2)
Foie	100	100	100	<1
Rein	26	75	<1	3
Pancréas	13	7	<1	<1
Cœur	30	34	<1	<1
Muscle squelettique	10	9	<1	<1
Diaphragme	-	9	-	-
Poumons	1	10	<1	<1
Rate	-	7	-	-
Estomac	1	-	1	-
Intestin	<1	-	1	100
Ganglion lymphatique	<1	6	<1	-
Encéphale	-	7	-	-

Source : ZINKL et Coll (102) complétée

(1) : LINDBLAD et Coll (52)

(2) : NAGODE et Coll (69)

5. Les autres enzymes

Les enzymes que nous venons d'étudier ne sont pas les seules dosées chez le chien et le chat. D'autres enzymes peuvent également être exploitées en pathologie hépatique, mais ne répondant que partiellement aux critères de choix énoncés dans les chapitres précédents.

En effet, nous distinguons dans ce groupe : des enzymes ubiquitaires, des enzymes dont le dosage est limité à cause du coût des réactifs correspondants, enfin les enzymes dont les renseignements bibliographiques sont insuffisants. Dans ce groupe nous citons :

- L'aspartate aminotransférase (ASAT) : EC 2.6.1.1
- La lactate déshydrogenase (LDH) : EC 1.1.1.27
- La Sorbitol deshydrogenase (SDH) : EC 1.4.1.12
- La leucine aminopeptidase (LAP) : EC 3.4.1.1
- L'aldolase (ALD) : EC 4.1.2.1

Tableau 11 : Activités enzymatiques tissulaires chez le chien.

	TSO	LDH	SDH	LAP
<i>Cerveau</i>	31.6	16.2	-	-
<i>Coeur</i>	40.3	41.7	9	1
<i>Muscle</i>	100	100	3	1
<i>Rate</i>	13.4	26.9	5	-
<i>Foie</i>	36.0	91.1	100	6
<i>Pancréas</i>	23.9	20.6	3	4
<i>Rein</i>	55.2	22.9	56	32

Sources : (77) (86)

6. Etude comparative en clinique humaine

En clinique humaine, les enzymes sériques exploitées à des fins sémiologiques répondent aux mêmes critères de spécificité et de sensibilité exigés dans l'enzymologie clinique animale.

Parmi les enzymes sériques utiles en clinique humaine nous citerons: -
Les transaminases(ASAT, ALAT)

- La LDH
- La CPK
- Les Phosphatases (PAC, PAL)
- La 5' nucléotidase
- L'amylase
- La .GT
- L'aldolase

L'étude comparative se limitera aux seules enzymes du chien et du chat ayant fait l'objet d'une étude analytique au chapitre précédent.

6.1. ALAT.

Le sérum humain possède une activité transaminasique faible 5 à 25 mUI/ml (55).

Pratiquement toutes les affections hépatiques imposent un dosage de l'ALAT ; les plus importantes sont :

- Les hépatites aiguës
- Les hépatites chroniques
- Les obstructions des voies biliaires (l'augmentation du taux de l'ALAT se situe aux environs de 100 mUI/ml.

En conclusion, l'ALAT est une enzyme qui doit être demandée dans le bilan de cytolysé hépatique tant chez l'homme que chez les carnivores domestiques (14).

6.2. P.A.L.

Chez l'homme et chez les carnivores domestiques, les PAL se trouvent largement réparties dans l'organisme .Toutefois, c'est dans les pathologies osseuse et hépatique que l'exploitation de leur évaluation paraît intéressante.

Les PAL, enzymes ubiquitaires posent souvent un problème d'interprétation des dosages. En effet, chez l'homme (55) toutes les affections hépatiques même cholestatiques ne donnent lieu qu'à de petites augmentations de phosphatasémie.

Par contre, bon nombre d'affections osseuses telles que ostéomalacie et rachitisme s'accompagnent d'une augmentation du taux sérique de l'enzyme, et dans la maladie de PAGET, on a signalé des augmentations atteignant 20 x la valeur normale (70).

Par ailleurs, au cours des derniers mois de grossesse chez la femme, il a été signalé une légère augmentation des PAL, ce qui est sans signification pathologique.

En conclusion, les PAL du fait de leur manque de spécificité vis-à-vis des atteintes hépato-biliaires, sont souvent délaissées au profit des enzymes qui paraissent dignes d'intérêt : la .GT et la 5' nucléotidase.

6.3. γ GT.

Dans les conditions de mesure à 25°C, l'activité de la .GT dans le serum normal est de :

15 mUI/ml (5 à 25) chez l'homme (55)

10 mUI/ml (5 à 15) chez la femme

Chez l'homme comme chez l'animal, l'intérêt sémiologique de l'enzyme concerne avant tout la pathologie du foie et de ses annexes (55).

- Hépatites virales aiguës : Le taux de γ GT chez l'homme se situe au niveau de 50-100 mUI/ml.

- Hépatites chroniques : Le taux sérique atteint 100 à 200 mUI/ml. Par ailleurs, toute élévation rapide au dessus de 100 mUI/ml amène à suspecter un carcinome hépatique.

- Hépatites toxiques d'origine éthylique : L'alcool produit sur le foie deux effets importants :

- . Stimulation de la production d'enzymes dans les microsomes des hépatocytes ; c'est le processus d'induction enzymatique.
- . Ensuite, libération des enzymes dans le torrent circulatoire consécutive à l'hépatotoxicité de l'alcool.

Le taux de γ GT s'élève jusqu'à 500 mUI/ml (55). Cependant, comparativement aux autres enzymes, le signe le plus intéressant dans le diagnostic et le pronostic est représenté par le retour à une valeur presque normale lors du sevrage.

Les récents travaux de LAMY, WEIL et ARON montrent par ailleurs que la γ GT est un marqueur d'abstinence chez le cirrhotique alcoolique (17).

- Les Ictères par obstruction : L'augmentation du taux sérique est nette (300-1000 mUI/ml), constante, rapide et plus importante que celle de la PAL (55).

- Les cancers du foie : La γ GT apparait être un témoin plus précoce et plus sensible que la PAL (55).

Au total, la γ GT, test de grande simplicité technique (17) est un élément de choix du bilan biologique en hépatologie, cancérologie hépatique), dans l'étude de l'induction thérapeutique et pour le dépistage et la surveillance du buveur excessif.

<p><i>Protocole d'utilisation de la GAMA GT comme test de triage du baveur excessif</i></p> <p><i>1. Gama GT élevée ; causes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cholestase, hépatopathies diverses - métastases, - Induction : alcool, barbituriques, anticonvulsivants, oestroprogestatifs. <p><i>--) Examens complémentaires éventuels (Ex. Bilirubine, phosphatase alcaline) et interrogatoire précis du sujet</i></p> <p><i>2. Si l'inducteur est l'alcool éthylique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eliminer autre cause d'induction (médicaments) - Ne pas oublier que 15 à 20% des sujets ne répondent pas ou mal - Induction clairement établie si consommation importante sur plusieurs mois - vérifier la décroissance (chute du taux de gama gt lors d'un deuxième prélèvement entre 4 et 8 jours après le premier <p><i>3. contrôle de l'évolution dans le temps (remotée de la gt si présence a nouveau de l'inducteur).</i></p> <p><i>4. Autres examens</i></p> <p><i>Macrocytose ; IgA, Transferrine ; Alcoolémie à certaines heures ; alcoolurie.</i></p>

Tableau 12: La γ GT, Test de triage en clinique humaine
D'après BRETON et FERON.

6.4. O.C.T.

L'augmentation de son taux sérique est le stigmate d'une lésion cellulaire hépatique quelle qu'elle soit, sans préjuger de son étiologie.

Chez l'homme, les valeurs les plus élevées sont notées dans les hépatites aiguës (3 à 8 x le taux normal (55)).



En bilan, le chien est tributaire des recherches effectuées chez l'homme, les localisations des enzymes chez l'homme et chez le chien étant superposables (77).

Il apparait cependant que si les principes généraux d'utilisation des enzymes en biologie clinique animale sont les mêmes qu'en biologie humaine, quelques particularités méritent d'être connues pour éviter les erreurs analytiques ou de mauvaises interprétations. Ces quelques limitations étant connues, l'enzymologie diagnostique reste, en biochimie clinique animale tout comme en clinique humaine, l'un des moyens les plus utilisés et les plus riches d'enseignement.

Quoi qu'il en soit, l'évaluation des activités enzymatiques n'est jamais un acte isolé ou gratuit. Les valeurs des enzymes présentées en référence dans ce chapitre, si variables selon les auteurs et selon les méthodes, est une matière à réflexion certaine. Ces valeurs indicatives sont-elles exploitées dans nos différentes cliniques ?

Chapitre III : L'hétérogénéité des valeurs de référence : critique et suggestion

Les différents résultats des dosages enzymatiques sériques présentés dans ce travail, soulignent une grande diversité d'expression. Malgré les recommandations de l'union internationale de biochimie ou le VII^e congrès mondial de Pathologie (Munich 1972) sur l'application du système international d'unité, trop d'auteurs utilisent encore leur propre définition de l'unité choisie, il en résulte une floraison de mode d'expression.

De même, au sein d'un système d'unité choisi, la comparaison des valeurs fournies par différents laboratoires reste délicate et parfois impossible, du fait de la multiplicité des techniques de dosages utilisées.

Cette double hétérogénéité est une source de confusion tout à fait regrettable :

- dans la reproduction des valeurs (de référence), nécessaire à la conception des profils enzymatiques chez nos animaux domestiques.
- dans l'interprétation clinique d'une valeur isolée, comparée à un intervalle de référence.

L'interprétation des dosages enzymatiques à partir des valeurs de référence des différents laboratoires serait donc très délicate et cela nous invite à très grande prudence pour nos animaux domestiques. En général, deux grands facteurs sont à l'origine de l'hétérogénéité des résultats d'analyses enzymatiques :

- les facteurs méthodologiques
- les facteurs biologiques.

Il importe donc ici, de définir une stratégie qui permettra le contrôle de ces facteurs de variations, considérés en général comme parasites des mesures biochimiques effectuées sur nos animaux domestiques.

1. Facteurs méthodologiques

Les facteurs méthodologiques sont d'ordre technique ou instrumental, dus le plus souvent à certaines négligences techniques.

* Sur la nature du type d'examen.

Le dosage d'une enzyme est fondamentalement différent de celui d'une substance minérale ou organique. Les enzymes étant des molécules protéiniques fragiles. Leur perte d'activité enlève toute signification au dosage.

En effet, lorsque l'on examine les variations physiologiques totales, on peut distinguer trois catégories de composants (5) :

- ceux qui ne subissent que de faibles variations : les électrolytes, l'albumine.
- ceux qui ne subissent que des variations de moyenne amplitude : le glucose, le cholestérol, impliqués en partie dans les mécanismes de synthèse.
- Enfin, ceux qui subissent des variations importantes : les enzymes libérées par les tissus.

Il est recommandé d'effectuer les dosages aussitôt après le prélèvement car, la conservation de ce dernier est sujette à une perte de l'activité des enzymes.

Le tableau 12 page 73 nous renseigne sur la stabilité de certaines enzymes après prélèvement.

* La précision et la reproductibilité des résultats d'analyses dépendent du soin avec lequel le prélèvement est recueilli et la manipulation effectuée. En effet, le sang recueilli ne doit provenir d'un animal traumatisé. La peur et l'exercice physique pouvant influencer sur les déterminations enzymatiques.

MANFRED et FOSTNER conseillent de prélever le sang 12 heures après la dernière ingestion alimentaire.

* Le sérum sanguin doit être exempt de trace d'hémolyse. On écarte ainsi une éventuelle contamination par des enzymes erythrocytaires. Plusieurs facteurs peuvent occasionner l'apparition de

l'hémolyse :

- Une centrifugation trop rapide.
- Une aspiration excessivement vigoureuse
- L'interférence de l'hémoglobine avec certaines substances chimiques.
- La congestion
- Froid ou chaleur excessif
- La contamination avec certains détergents.

* La diversité des méthode et technique de dosage est l'une des principales sources de variations des mesures biochimiques, d'où la nécessité d'adopter des appareils standardisés et des techniques codifiées.

* La stérilité du matériel ressort plus de l'hygiénique que du technique. Il est préférable d'utiliser des instruments (seringues, aiguilles...) à usage unique.

* Une bonne technique de manipulation des pipettes garantit la fiabilité des mesures effectuées.

* Une source importante d'erreurs est la mauvaise utilisation des standards pour vérifier la précision du matériel. En spectrophotométrie, le vieillissement des standards agit particulièrement sur la source lumineuse.

* Les erreurs d'enregistrement (mauvaise lecture de l'appareil) sont aussi à prendre en compte.

En conclusion ; Les principales sources d'erreurs techniques déjà connues, interviennent souvent par négligence et inattention dans les manipulations. Leur contrôle est donc possible.

Tableau 12 : Stabilités de certaines enzymes en fonction de la température de conservation du sérum

ENZYME	Conditions de conservation du sérum		
	+ 4 ° C	+ 20° C - 25° C	-20° C
PAC +5 NaHSO ₄ / ml	(0) après 7 j.	-	6 mois
PAL	Unchanged après 7 j.	↓ 10% après 7 j.	7 jours
Cholinestérase	(0) après 7 j.	(0) après 7 j.	3 mois
GLDH	↓ 5% après 3 jours	↓ 15% après 3 jours	7 jours
ASAT	↓ 8% après 3 j.	↓ 10% après 3 j.	7 jours
ALAT	↓ 10% après 3 j.	↓ 17% après 3 j.	7 jours
γGT	(0) après 7 j.	(0) après 7 j.	-
LAP	(0) après 7 j.	(0) après 7 j.	7 jours
SDH	Dosage immédiat	Dosage immédiat	2 jours

Source : MANFRED et FOSTNER (1986)

↓ = perte d'activité
(0) = pas de changement

2. Facteurs biologiques

L'étude des facteurs biologiques suppose que les facteurs méthodologiques soient connus et maîtrisés.

Les variations biologiques concernent essentiellement celles dues à la physiologie animale et à l'environnement.

Bien qu'il soit difficile chez l'homme comme chez l'animal de classer les sources de variations biologiques (5), nous proposons dans les grandes lignes, la décomposition schématique suivante.

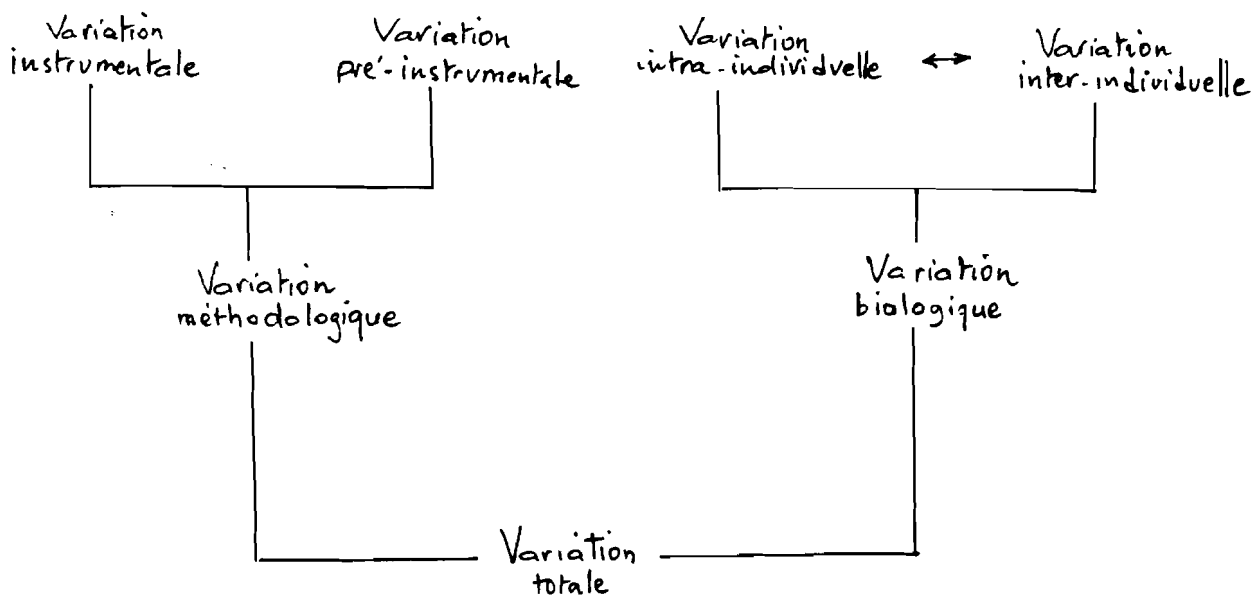


Fig. 9 : Schéma simplifié des facteurs de variations

2.1. Variation inter-individuelle

Les variations à l'intérieur d'une population animale donnée peuvent être importantes si le lot est hétérogène.

Dans ce cas, la recherche d'une population animale homogène s'impose. Dans le cadre de la biologie de l'animal sain, travailler sur un lot homogène revient à fixer les facteurs de variabilité considérés comme parasites par rapport à l'objectif poursuivi. La notion d'homogénéité est pluridisciplinaire.

2.1.1. L'homogénéité génétique

Elle est à envisager pour produire des animaux standardisés, destinés aux expérimentations. Cela consiste à rechercher des lots d'animaux présentant non seulement une communauté de race, mais éventuellement un certain degré de consanguinité. Mais le chien et le chat, contrairement aux rongeurs de laboratoire font l'objet de peu d'expériences de génétique pure.

2.1.2. L'homogénéité sanitaire

C'est un facteur de première importance qui milite contre les dispersions des réponses expérimentales. En effet, l'utilisation fréquente d'animaux de «ramassage», souvent âgés, pose le problème de multiples affections frappant les carnivores domestiques. Les résultats des dosages effectués sur de tels sujets sont souvent aléatoires en raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des animaux.

Le rôle des déparasitages préliminaires trouve ici toute son importance. Il est nécessaire de séparer les animaux «standardisés» et les sujets de ramassage.

A l'heure actuelle, on sait produire des chiots axéniques (10), obtenus par césarienne aseptique et élevés en isolateurs. Mais le facteur limitant réside dans le prix et entretien de ces animaux.

2.1.3. L'homogénéité écologique

L'influence des facteurs sociaux (relations des animaux avec leur micro-milieu entre eux et avec l'homme) est mieux connue dans les différentes espèces domestiques et les animaux de laboratoire. En effet, les aptitudes psychologique et affective du chien ou du chat les rendent particulièrement sensibles à l'isolement, au conditionnement et à la douceur des manipulations (gentling)

2.2. Variation intra-individuelle.

Cette notion s'applique essentiellement à la variation due à l'animal lui même en tant qu'individu. Elle inclut donc tous les phénomènes physiologiques : régulation, rythme biologique, les tendances comme la croissance et le vieillissement.

S'il y a des difficultés dans le classement des sources de variations, c'est parceque les facteurs intra et inter-individuels ne sont pas indépendants.

Ainsi, sous forme de mots clés, nous avons rassemblé dans le tableau 14, des facteurs qui à notre connaissance peuvent influencer les examens de laboratoire. A titre d'exemple, nous décrirons certains d'entre-eux.

Tableau 14 : Liste non-exhaustive des facteurs de variations biologiques.

Source : (5) modifiée.

<i>Accouplement</i>	<i>Jeune</i>
<i>Activité physique</i>	<i>Lumière</i>
<i>Age</i>	<i>Médicament (drug interférence)</i>
<i>Agression (stress)</i>	<i>Morphologie</i>
<i>Aliment</i>	<i>Pli cutané</i>
<i>Allaitement (Lactation)</i>	<i>Poaction (localisation)</i>
	<i>Position debout</i>
<i>Bruit</i>	<i>Position couchée (décubitus)</i>
<i>Chaleur</i>	<i>Puberté</i>
<i>Cycle oestral</i>	<i>Race</i>
<i>Déficit en vit B6</i>	<i>Régime alimentaire (diète)</i>
<i>Eau d'alimentation</i>	
<i>Environnement</i>	<i>Rythmes circadiens (variation)</i>
<i>Froid</i>	<i>Rythmes saisonniers</i>
<i>Génétique</i>	<i>Sang artériel, veineux, capillaire</i>
	<i>Sédentarité</i>
<i>Gestation</i>	<i>Sexe</i>
<i>Groupe sanguin</i>	<i>Sommeil</i>
<i>Hyperthermie</i>	<i>Surface corporelle</i>
<i>Hypothermie</i>	<i>Taille</i>
<i>Hypoxie</i>	<i>Température de l'habitat</i>
<i>Immobilisation</i>	

2.2.1. Variations dues au sexe

La corrélation enzyme-sexe fut déjà démontrée chez nos animaux domestiques. SAWADOGO et coll (1987) ont montré des variations chez le zébu Gobra du Sénégal (87).

Chez l'homme, les PAL, la CPK, l'ASAT et l'ALAT sont plus élevées que chez la femme. En revanche, l'amylase est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

2.2.2. Variations selon l'âge

Ces variations sont déjà bien connues. Il est nécessaire de séparer les variations dues au développement, c'est à dire celles observables chez les animaux nouveaux-nés et les jeunes de celles observées chez les adultes.

Ainsi, dans la plus part des espèces, l'activité des PAL osseuses décroît-elle avec la maturation du squelette, entraînant une diminution des PAL plasmatiques.

Dans d'autres cas, certaines enzymes n'ont une activité notable que pendant la vie foétale ou néonatale, disparaissent presque totalement chez l'adulte mais pouvant être de nouveau induites. L'exemple le plus frappant est probablement celui de la .GT hépatique de la souris. Cette enzyme presque totalement absente du parenchyme hépatique chez les adultes apparaît précocement dans les cellules transformées lors de cancérogenèse chimique expérimentale (15). La détection des modules "γGT + " est même devenue un test de routine en cancérologie expérimentale.

La figure 10 montre les variations des transaminases chez le chien normal. Il est absolument nécessaire de tenir compte de l'âge pour chaque dosage.

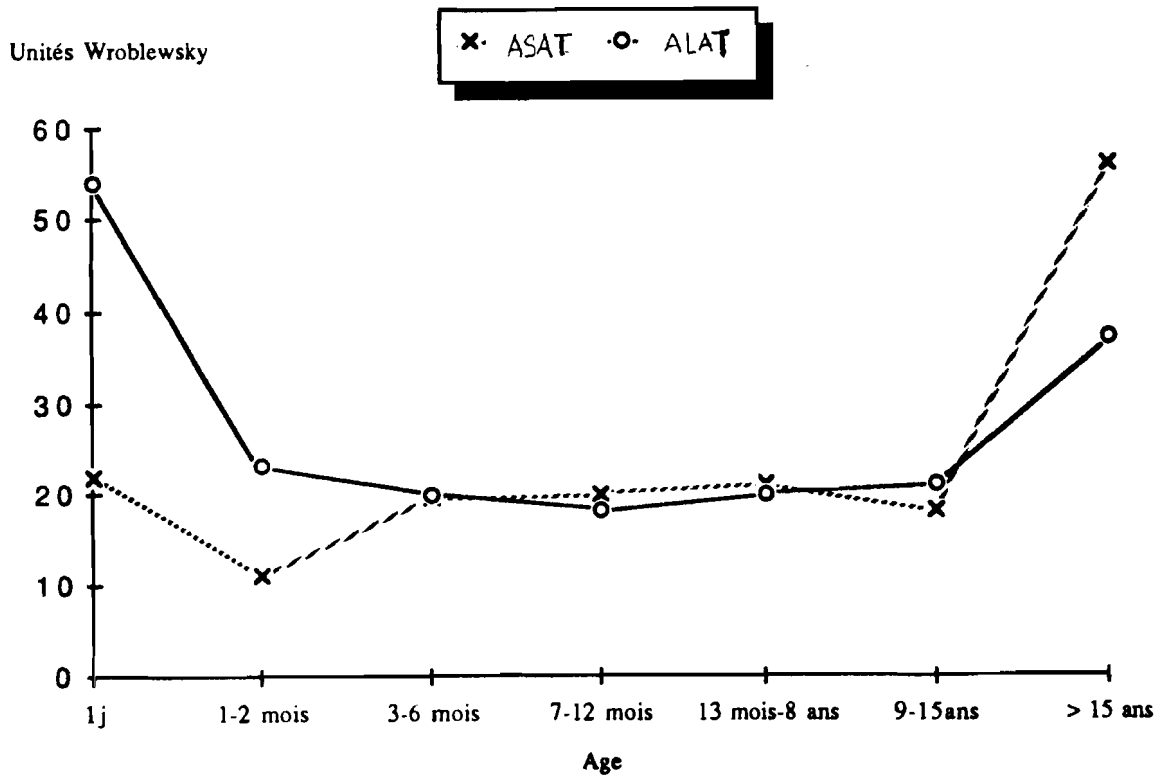
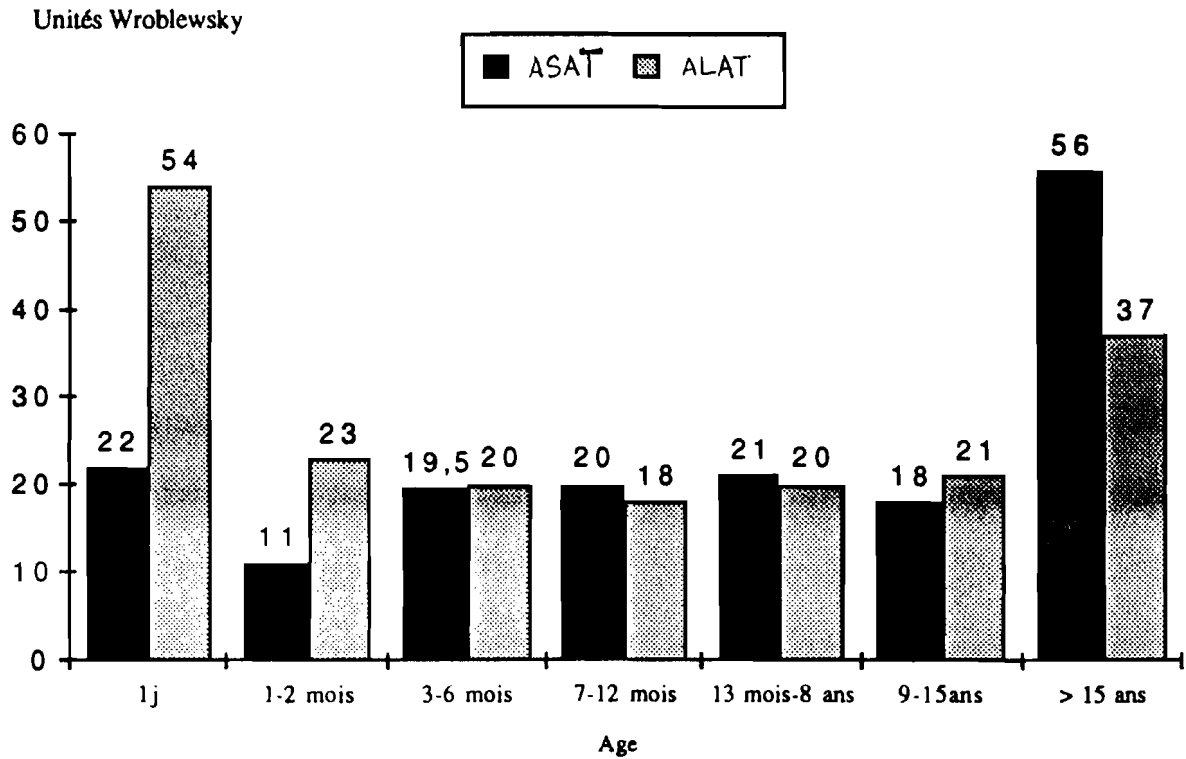


Fig. 10 : Les transaminases chez le chien normal.
 Ses variations avec l'âge.

2.2.3. Variations dûes au climat

VALGE (1971) cité par MOUTHON observe une activité PAL plus élevée l'été que l'hiver dans les sérums de vaches.

HOPES et coll (1973) cités par le même auteur, montrent une évolution inverse des PAL et du phosphore sanguin. De plus, une pluie pendant la saison humide fait varier le taux de ces enzymes. Enfin, ROUSSEL et coll (1967) cité par MOUTHON mettent en évidence des différences d'activité LDH dans le sérum de bovins selon la saison, avec un maximum l'hiver.

Chez les carnivores domestiques une telle corrélation demande à voir le jour.

2.2.4. Variations dûes au stress

L'influence de l'agression est plus nette chez le chat, sujet adrenergique. Le stress est responsable de l'augmentation dans le plasma sanguin (5), des constituants tels que les triglycérides, cholestérol, acide urique, cortisol, glucose, hormone de croissance, iode proteique, acides gras non-estérifiés.

L'agression ou stress est donc un facteur de variation à prendre en compte, en particulier au moment du prélèvement sanguin.

2.2.5. Variations selon l'activité physique

L'exercice musculaire, même modéré, fait varier certaines enzymes sanguines. Si l'exercice est important, on peut observer une augmentation d'enzymes telles que la LDH, l'aldolase, l'OCT.

MOUTHON et coll (67) observent des variations de la créatine-phosphokinase (CPK) et de l'ASAT avec l'exercice. Ils concluent à une possibilité d'utilisation de la CPK comme reflet de l'intensité d'un exercice et l'ASAT comme signe de surentrainement. En effet, le même auteur a noté dans un cas de tétanos chez le boeuf, une activité sérique 10 x plus élevée que la normale.

2.2.6. Variations dues au groupe sanguin.

Chez l'homme, deux exemples illustrent les corrélations de certains constituants plasmatiques avec les groupes sanguins (5).

- Le cholestérol est plus élevé chez les sujets masculins du groupe A.
- Les phosphatases alcalines (PAL) sont plus élevées chez les sujets du groupe O.9

Chez nos mammifères domestiques, de telles corrélations ne sont pas encore signalées dans la littérature.

2.2.7. Variations dues à la gestation

Lors de cet état physiologique, on observe des augmentations en particulier des PAL sériques qui s'élèvent de 2 à 3 fois par l'apport de la PAL d'origine placentaire.

D'autres enzymes sont aussi augmentées : la Beta-glucuronidase, l'amylase, la leucine aminopeptidase.

2.2.8 Variations dues aux médicaments

Les interférences qu'ils provoquent sont très importantes et mieux connues des biologistes et des cliniciens (5), tant chez l'homme que chez l'animal. Ce sont les paramètres liés au fonctionnement hépatique qui sont les plus souvent perturbés : Bilirubine, PAL, ALAT, ASAT et .GT ; variant dans le sens d'une augmentation.

De même, diminution de la bilirubine sous l'effet d'un traitement par le phénobarbital, aussi que les PAL sous l'effet des traitements par les dérivés du Clofibrate.

3. Conduite à tenir

La dispersion des réponses expérimentales en enzymologie animale est un problème réel qui laisse au clinicien aucune marge de sûreté pour un diagnostic qui se veut efficace.

La notion de valeur de référence n'a de sens que lorsqu'elle est évaluée par le même laboratoire d'analyse.

Il serait illusoire en effet d'interpréter cliniquement une valeur isolée à partir d'un intervalle de référence quelconque ; le choix des facteurs de variations étant ignoré chez le clinicien. Chaque laboratoire s'efforcera donc d'établir ses normes référentiels propres. La reproductibilité ou la précision de ceux-ci n'étant obtenue que par l'utilisation répétée de la même méthode pour la même analyse.

Il est évident que le nombre de facteurs biologiques nécessaires à contrôler est très grand et qu'il est difficile en pratique de les atteindre tous. Un choix de ces facteurs s'imposera ; lequel dépendra, de leur importance relative par rapport à la variation méthodologique. Il sera donc inutile, de contrôler un facteur dont l'importance est très inférieure à la variation méthodologique (instrumentale).

En d'autres termes, la biologie de l'animal prime sur la méthode d'analyse.

CONCLUSION

Branché entre le flux sanguin provenant du jejunum et le reste de l'organisme, le foie constitue le receptacle biochimique de tout apport exogène ; physiologiquement donc, l'organe le plus important sur le plan vital (58).

Le foie possède par excellence, une multiplicité de fonctions assurées par chacune de ses cellules constitutives. Toutefois, l'un des rôles essentiels de l'organe est son pouvoir régulateur de la glycémie (20).

Le foie des carnivores domestiques contrairement à celui de l'homme a un métabolisme différent, surtout celui du chat (déficiency relative en glycuronyl-transférase, incapacité de synthèse de l'arginine nécessaire au cycle de l'ornithine, élimination renale de bilirubine neuf fois plus élevée que celui des chiens).

Dans tous les cas chez les carnivores domestiques, les facteurs de variation de l'activité métabolique du foie sont en général de plusieurs ordres : facteurs parasitaires, toxiques, infectieux et nutritionnels.

Parmi les méthodes d'investigation qui sont offertes au clinicien, le profil enzymatique sérique est l'une des meilleures conduites en clinique vétérinaire.

Certes, l'intérêt de la détermination des activités enzymatiques sanguines chez les animaux tout comme chez l'homme, n'est plus à démontrer dans la confirmation ou la détection d'états pathologiques. Lors de souffrance cellulaire, on assiste presque toujours à la fuite des enzymes cellulaires dans les liquides circulants. Lorsque ces enzymes sont spécifiques du tissu atteint, la mise en évidence de leur taux anormal permet de localiser précisément la nature des cellules malades et parfois même d'en préciser l'étiologie.

L'exploration fonctionnelle du foie chez les carnivores domestiques passe par l'étude d'un nombre restreint d'enzymes dont le choix des dosages sera dicté par l'examen clinique préalable.

- La cholestase chez les carnivores sera révélée par le dosage de la PAL corrélié avec celui de la .GT.

Chez le chat, le dosage de la GLDH peut se substituer à celui des PAL qui est sans grande signification pathologique dans cette espèce.

- L'insuffisance hépatocellulaire sera évaluée par le dosage de la pseudocholinestérase, surtout, lors d'intoxication par les organophosphores.

- La cytolysé hépatique sera mise en évidence à partir de deux enzymes : l'ALAT, enzyme classique de fuite hépatique.

GLDH ou OCT, dont la présence dans le plasma sanguin reflète à coup sûr la souffrance cellulaire hépatique.

ALAT + GLDH, pour une cytolysé grave, sévère.

ALAT + OCT, lors d'atteinte modérée.

Cependant, la réalisation pratique d'une évaluation enzymatique n'est jamais un acte isolé ou gratuit. Technique qui diffère fondamentalement du dosage d'une substance minérale ou organique, elle s'inspire étroitement des connaissances cliniques, autant qu'elle en assure le progrès constant.

L'hétérogénéité des résultats d'analyses est un problème réel qui nous invite à très grande prudence dans le diagnostic de multiples affections rencontrées chez nos animaux domestiques.

L'établissement des valeurs de référence doit être pour chaque laboratoire un objectif à atteindre. L'essentiel en ce domaine est de connaître l'ordre de grandeur des valeurs normales, de la méthode utilisée dans l'espèce considérée.

Le profil enzymatique normal tenant lieu de référentiel de laboratoire, ne peut se définir que sur des animaux "standardisés", destinés aux expérimentations. Un contrôle des facteurs de variations demeure indispensable pour la fiabilité des dosages enzymatiques effectués.



BIBLIOGRAPHIE

1. ABDELSALAM E.B.
Toxicity in domestic animals in organophosphorous
Compounds.
Vet. Res. Comm., 1987, vol II, 3, 211-220.
2. ABDERHALDEN J.
Intérêt clinique du dosage des transaminases sériques chez
le chien.
Th. Med.Vet., Alfort, 1972
3. ANDOUEINEIX M.
Examen biochimique rapide de l'urine du chat
Th. Med. Vet., Toulouse 1982, n° 81.
4. ANONYME.
Enzyme nomenclature. Recommendations of the international
Union of Pure and Applied chemistry and the International
Union of Biochemistry.
Elsevier 1973, Amsterdam. 1 vol. 446 p.
5. ANONYME.
Notions de base sur la variation biologique des examens
de Laboratoire.
Le technicien biologiste, 1980, 5, 269-274
6. BAGGOT J.D.
Principles of drugs disposition in domestic animals.
Philadelphia, W.B. Sanders Co, 1977, 73-90.
7. BARAT M.
Les chats et les hommes
Paris, Fasquelle, 1949, 195 p.
8. BARSANTI J.A., JONES B.D. et SPANO J.S.
Prolonged anorexia associated with hepatic lipidosis in
three cats.
Feline pract., 1977, 7, 52-57.

9. BENOIT E. et GARNIER F.
Le Labo du Vétérinaire : Etude raisonnée du besoin
d'analyse des laboratoires ; I.- Besoins en biochimie
clinique.
Pract. Med; Chir. An. Comp., 1987, 3, 187-190.
10. BERTRAND M., PITON Y. et DESCHANEL J.P.
Le chien : réactif biologique
Rev. Med. Vét., 1973, 124, 1201-1210.
11. BLOOD D.C. et HENDERSON J.A.
Médecine vétérinaire
Ed. Vigot Paris, 1976, 1100 p.
12. BORTH R., Mc KENZIE C.P., LEWIS N.D. et GREGOR W.W.
Rupture of the bile duct in a dog.
Vet. Rec., 1973, 72, 356-359.
13. BOULANGER P., POLONOVSKI J. et TAYEAU F.
Biochimie médicale : Enzymes et Métabolismes
Ed. Masson et Cie, Paris, 1967, 337 p.
14. BOYD. J.W.
Serum enzymes in the diagnosis of diseases in Man and
Animals Jour; Comp. Pathol., 1988, Vol 98, 4, 381-404.
15. BRAUN J.P.
Gamma glutamyl-transférase et cancer
Ann. Biol. clin., 1981, 39, 53-59.
16. BRAUN J.P., BENARD P., BURGAT V. et RICO A.G.
Gamma glutmyl transférase in domestic animals
Vet. Res. Comm., 1983, 6, 77-90
17. BRETON J.F. et FERON M.
La Gamma glutamyl-transférase : enzyme de choix en
hépatologie.
Le technicien biologiste., 1978, 5, 232-238.

18. CAHN J. et HENON C.
Biologie de l'hépatocyte.
Animal de comp., 1974, 1er trim, 45-51.
19. CARNIEL P.
Echographie du foie du chien
Point Vet., 1987, 19, 107, 415-419
20. CAROLI J. et HECHT. J.
Le foie et ses maladies.
Que sais-je ed., n° 1260, 1967.
21. CATARSINI O. et MELI F.
Malic deshydrogenase, Sorbitol deshydrogenase,
Leucine aminopeptidase, Lactate deshydrogenase,
Glutamate deshydrogenase, ATP in cerebrospinal fluid
and Spinal fluid and serum of healthy dogs.
Nuova Vét., 1972, 48, 89-93.
22. CENTER S.A., BALDWIN B.H. DILLINGHAM S., ERB H.N. et
TENNANT B.C.
Diagnosis value of Serum .glutamyl-transferase and
alkaline phophatase activities in hepatobiliary disease
in the cat.
Journ. Am. Vet. Med. Ass., 1986, 188, 55, 507-510.
23. CHALIFOUX A. et LAGACE A.
Enzymes sériques pour le diagnostic de la nécrose aigüe
expérimentale
Can. J. comp. Med, 1969, 33, 178-186.
24. COLLES E.H.
Le Laboratoire en clinique vétérinaire
Ed. Vigot., Paris, 1979, 641 p.
25. COURTOIS J.E.
L'enzymologie dans la recherche Médicale, quelques
perspectives de son évolution.
Gaz. Med. Fr., 1971, 17, 2647-2651.

26. DOIGE C.E. et FURNEAUX R.W.
Liver disease and intrahepatic portal hypertension in the dog.
Can. Vet. Jour., 1975, 16, 209-214.
27. DOTA U. et ABATE O.
La Determinazione della ornitina carbamiltransferase nei bovini e nei cane.
Nuova Vet., 1973, 49, 14-25.
28. ELLIS B.G., PRICE R.G. et TOPHAN J.C.
The effect of tubular damage by mercuric chloride on kidney function and some urinary enzymes in the dog.
Chim. biol. interactions., 1973, 7, 101-113.
29. FERRANDO R.
Signification clinique des principales données de l'analyse d'urine des animaux domestiques.
Bull. Acad; Vet., 1982, 3, 432-434.
30. FLORIO R., LESCURE F., GUELFY J.F., RICO A.G. et LORGUE G.
Renseignements fournis par l'examen biochimique du sang chez les carnivores et les Equidés domestiques.
Rev. Med. vet., 1971, 2, 95-117.
31. FREEDLAND R.A., KRAMER J.W. et RICHARD
Use serum enzymes as aids to diagnosis
Ad. Vet. Sc., 1970, 14, 61-105.
32. FRENDELY T.W., HOCHOLZER J.M. et FRINGS C.S.
Effect of various diluants on the activity of several enzymes present in serum
Clin. Chem., 1973, 19, 1079-1080.
33. FREUDIGER U.
Leberkrankheiten be Hund und Katze
Kkeubtuer Prax., 1970, 15, 89-120.

34. GARVEY M.S.
Les affections hépatiques du chat
Le Point Vet., Vol. 19, 107, Sept 1987, 459-467.
35. GENTIL F.
L'ornithine carbamyl transferase : Méthodes de dosage,
intérêt en pathologie
Th. Méd., Lille, 1965.
36. GROULADE P. et PEKER J.
Les transaminase chez le chien normal ses variations avec
l'âge
Bull. Acad. Vet., XLVI, Juin 1973, Ed. Vigot-frères.
37. GUENET J.
Les modèles animaux des maladies métaboliques humaines
génétiquement déterminées.
Biol. prospect., 1983, 1, 1081-1083.
38. GUINCHARD D.
Le Comportement du chien : Analyse et étude générale
Th. Med. Vet., Alfort 1975, n° 56
39. HARDY R.M.
Diseases of liver
Textbook of Veterinary international Medecine.,
Ed.2. Philadelphia W.B. Sanders Co.1983, 1372-1434
40. HARVEY D.G. et HOE C.M.
Simple laboratory aids in diagnosis
J. Small Anim. Pract., 1967, 8, 467-471.
41. HOFFMAN W.E., RENGAR W.E. et DORNER J.L.
Sérum half life of intravenously injected intestinal and
hepatic alkaline phophatases isoenzymes in the cat.
Am. J. Vet. Res., 1977, 38, 1637-1639.

42. KANEKO J.J.
Standard values in domestic animals.
Department of chemical pathology. University of
California, Davis, 1973. 3rd Ed.
43. KELLER P.
Enzymes activities in the dog : tissues analyses, plasma
Values and intracellular distribution.
Am. J. Vet. Res., 1981, 42, 575-582.
44. KRAFT W.U.
Mitarb. berl. Münch. tierärztl.
Wochr 96, 1983, 12, 421-431.
45. KREUZER W. EDMUND M.D. et SCHENK J.R.
Hemodynamic studies of cirrhosis in the dog.
Surgery gynec. obstet., USA, 1972, 135, 89-93.
46. KRUCKENBERG J.M. et WESTWEBER J.G.E.
Whole blood cholinesterase activity of laboratory and
domestic animals : Contribution of erythrocyte and
serum enzymes.
Vet. Méd. Small Anim. Clin, 1973 68, 54-55.
47. LABADIE A.
Les enzymes. Notions théoriques et pratiques.
Rev. du Praticien., 1971, 8, 1276-1299.
48. LANE D.R. et ROBINSON R.
The utility of biochemical screening in dogs : I - Normal
ranges.
Br. Vet. J., 1970, 126, 230 p.
49. LAPRAS M. et OUDAR J.
Connaissances actuelles sur les maladies auto-immunes des
animaux.
Infs. Méd. Vet., 1971, 236, 2-3.

50. LECLERC M. et COSSON G.
Les isoenzymes en biologie clinique
Gaz. Med. Fr., 1971, 78, 2683-2690
51. LEHNINGER A.L.
Biochimie
Paris Flammarion, 1979, 1088 p.
52. LINDBLAD G. et PERSON F.
Transaminase and transferase activities in blood plasma
and tissues in dogs.
Acta. Vet. Scand., 1962, 3, 367-377.
53. LITCHFIELD M.H. et GARTLAND C.J.
Plasma enzymes activity and hepatocellular changes in the
beagle dog after single or repeated administration of
carbon tetrachloride
Toxicol. Appl. pharmacol., 1974, 30, 117-128.
54. LOEB W.F.
Procédés de laboratoire
Médecine et chirurgie féline., 1970, Ed Vignot frères
Paris, 574 p.
55. LOUISOT P.
Biochimie générale et Médicale structurale, métabolique
et semiologique
Ed. Sinep, Paris, 1983, 1008 p.
56. MAC SHERRY B.J. et VALLI V.E.O.
Veterinary clinical Pathology : 1888-1988.
Jour. Comp. Pathol., 1988, vol 99, 1, 27-40.
57. MANFRED S. et FOSTNER V.
Laboratory testing in Veterinary Medecine diagnosis and
clinical Monitoring
Boehringer Mannheim GmbH, German edition 1985.

58. MARCUSOT C.
Contribution à l'histoire de la physiologie du foie.
Th. Med., Tours 1972, n° 14
59. MATTENHEIMER H.
Enzymes in the Urine
Med. Clin. N. Amer., 1971, 55, 1493-1508
60. MERRY F.
Le Chien
Ed. Larousse Paris, 1959, 384 p.
61. MEYER D. J.
Sérum Gamma glutamyl-transferase as liver test in cats
with toxic and obstructive hepatic disease.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1983, 19, 1023-1026.
62. MEYER D.J. et BURROWS C.F.
The liver
Comp. cont. Ed. Vet. Med., 1982, 4, 663-713.
63. MILLER S.A. et ALLISON J.A.
The dietary nitrogen requirement of the cat
J. Nut., 1958, 64, 493-501.
64. MORAILLON R.
Principaux examens biochimiques utilisés en médecine
Vétérinaire du cheval et des carnivores domestiques.
Bull. Assoc. Franç. Vet. Microbiol. immunol., 1973, 12,
39-49.
65. MORAILLON R.
Normes et interprétations des examens biochimiques du
sang en Médecine des carnivores.
Ann. de comp., 1974, 1er trim, 9, 65-74.
66. MORRIS J.G. et ROGERS Q.R.
Arginine : an essential amino-acid for the cat.
J. Nut., 1978, 108, 1944-1953.

67. MOUTHON G.
Etude des profils enzymatiques chez les grands animaux
Rev. de Med. Vet., 1977, 128, 874-878.
68. MURAT J.
Précis de chirurgie expérimentale abdominale et
thoracique chez le chien.
Ed. Masson, Paris, 1972.
69. NAGODE L.A., FRAJOLA W.J. et LOEB W.F.
Enzyme activities of Canine tissues
Am. J. Vet. Res., 1966, 27, 1385-1393.
70. NYSSSEN M. et DORCHE J.
Enzymes et Foie
Gaz. Med. Fr., 1971, 78, 2683-2690
71. OBRASKA P.
Hepathologie.
Enseignements des centres hospitaliers universitaires.
tomes VII, 1973, 431 p
72. OGURA T.
Essay of Urinary enzymes in the dog and cat.
Jap. J. Vet. Res., 1986, 34, 2, 149 p.
73. OLIVIER H.R.
Traité de biologie appliquée
Ed Maloine, Tome V, 1973, Paris.
74. OWENS J.M., DRAZNER F.H. et GILBERTSON S.R.
Pancreatic disease in cat.
JVMA., 1975, 11, 83-89.
75. PATRIER G.
Contribution à l'établissement des valeurs de référence
sanguines chez le chat.
Th. Med. Vet., Toulouse 1975, n° 113

76. PIA J.L.
Toxicologie du Tétrachlorure de carbone chez les animaux :
mise au point bibliographique.
Th. Med. Vet., Alfort 1971, 28, 41 p
77. PODA G.
Enzymologie sémiologique du foie des animaux domestiques.
Etude bibliographique chez le chien, le cheval, bovins et
les petits ruminants
Th. Med. Vet., 1984, Dakar, n° 8.
78. POLONOVSKI M.
Biochimie Médicale : Sang, humeurs, tissus et organes.
Ed. Masson Paris, 1973, Fasc. 3, 739 p.
79. RICH L.J. et SPANO J.S.
Biochemical profiles in Small animals diseases of
pancreas , Kidney, and liver.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1974, 10, 349-356.
80. RICO A.G., BRAUN J.P. et BENARD P.
Activités enzymatiques sériques en sémiologie biochimique
Ann. de Com., 1976, 1, 31-40.
81. RICO A.G., GODFRAIN J.C. et BRAUN J.P.
Dosages enzymatiques en clinique bovine
Rev. Med. Vet., 1975, 1, 53-68.
82. RICO A.G., GODFRAIN J.C. et BRAUN J.P.
Dosages enzymatiques sériques en clinique équine.
Rev. Med. Vet., 1974, 125, 781-794.
83. RICO A.G., GODFRAIN J.C., BRAUN J.P., BENARD P. et
BURGAT-SACAZE V.
Dosages enzymatiques sériques en clinique canine
Rev. Méd. Vet., 1973, 124, 10, 1299-1310.

84. ROUSSEAU P.A.J.
Intérêt diagnostique du dosage de certaines enzymes
plasmatiques en pathologie hépatique.
Th. Med. vét., Alfort, 1978, n° 89.
85. SABOURDY M.
Les mutants pathologiques chez l'animal, leur intérêt
dans la recherche biomédicale.
CNRS Paris, 1970.
86. SAUTET J.Y.
Enzymologie sémiologique canine
Th. Med. Vet., Toulouse, 1976.
87. SAWADOGO G. et THOUVENOT J.P.
Enzymes, principaux constituants minéraux et organiques
chez le zébu Gobra du Sénégal. Effet de l'âge et du sexe.
Rev. Med. Vet., 1987, 138, 5, 443-446.
88. SCHMIDT E. et SCHMIDT F.W.
Guide practical enzyme diagnosis
Boehringer und Soöhne GmbH., 1967. vol 1.
89. SERVANT D.
Utilisation des matières colorantes en Méd. Vet. pour
l'exploration de la fonction hépatique.
Th. Med. Vet., Lyon, 1972, n° 14.
90. SNOW D.H.
The effects of Dichlorvos on several blood enzyme levels
in the greyhound.
Austr. Vet. Journ., 1971, 47, 468-471.
91. SUGIYAMA M.
A study on Serum transaminase activity in dogs
Bull of the Azalm. Vet. coll., 1974, 27, 105-125.

92. TAMARELLE C., QUINTON A., BANCONS J. et DUBARRY J.J.
La cholinesterase sérique, test d'insuffisance cellulaire
hépatique
Sem. Hop. Paris, 1973, 49, 859-864.
93. TEGERIS A.S., SMALLEY H.E., EARL F.L. et CURTIS J.M.
Ornithine carbamyl transferase as a liver function test
comparative studies in the dog swine and man.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1969, 14, 54-66.
94. THORNEBURG L.P.
Diseases of the liver in the dog and cat
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 1982, 4, 536-547
95. VAN VLEET J.F. et ALBERTS J.O.
Evaluation of liver function tests and liver biopsy in
experimental carbon tetrachloride intoxication and
extrahépatique bile obstruction in the dog.
Am. J. Vét. Res., 1968, 29, 3119-3131.
96. WARD F.P. et GLICKSBERG C.L.
Effects of dichlorvos on blood cholinesterase activity in
dogs.
J. Am. Vet. Med. Ass., 1971, 158, 457-461.
97. WATSON A.D.J. et FORGES W.L.
Rupture bile duct in a dog
Austr., Vet. J., 1971, 47, 340-342
98. WESTBEWER J.G. et KRUCKENBERG S.M.
The effect of selected organophosphorus compounds on plasma
and red blood cell cholinesterase in the dog.
Vet. Med. Small Anim. clin., 1972, 67, 802-806.
99. WILCKE J.R.
Idiosyncrasies of drugs métabolism in cat.
Vet. clin. North. Am. (Small Animal Practice)., 14, 1984
1345-1354

100. ZAWIE D.A. et GARVEY M.S.
 Feline hepatic disease
 Vet. clin. North. Am. (Small Animal practice).., 1984, 14
 1201-1230
101. ZIMMERMAN H.H., B.
 Serum enzyme measurement in experimental hepatotoxicity
 Israel J. Med. Sci., 1974, 10, 328-332.
102. ZINKL J.G., BUSH R.M., CORNELIUS C.E. et FREEDLAND R.A.
 Comparative studies on plasma and tissues SDH, GLD, LDH,
 and transaminase activities in the dog.
 Res. Vet. Sci., 1971, 12, 211-214.

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

" Fidèlement attaché aux directives de CLAUDE BOURGELAT, Fondateur
de l'Enseignement vétérinaire dans le monde, je promets et je jure
devant mes maîtres et mes aînés :

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la
dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire.
- D'observer en toutes circonstances les principes de
correction et de droiture fixés par le code déontologique
de mon pays.
- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune
consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que
l'on peut faire.
- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à
la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux
qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

QUE TOUTE CONFIANCE ME SOIT RETIREE
S'IL ADVIENNE QUE JE ME PARJURE."

Le Candidat

VU

LE DIRECTEUR

de l'Ecole Inter-Etats des
Sciences et Médecine Vétérinaires

LE PROFESSEUR RESPONSABLE

de l'Ecole Inter-Etats des Sciences et
Médecine Vétérinaires



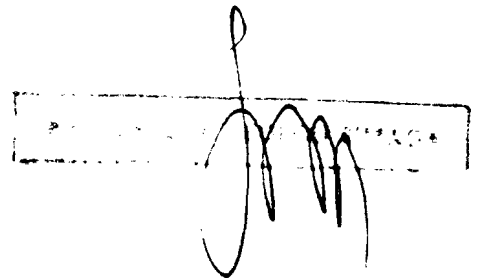
Professeur Th. ALOGNINOUIWA
E.I.S.M.V. DAKAR

VU

LE DOYEN

de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie

LE PRESIDENT DU JURY



VU et permis d'imprimer _____

DAKAR, le _____

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE DE L'UNIVERSITE DE DAKAR