

# ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE HÉPATIQUE, RÉNALE ET MUSCULAIRE DE L'ARA 3000 BETA CHEZ LE CHIEN AGÉ ARTHROSIQUE

D. GROUSSON (1), G. KECK (2), F. GARNIER (3).

Même après la mise sur le marché, il est intéressant d'étudier, en particulier dans certains groupes de sujets à risques, la tolérance générale et locale d'un médicament, dans les conditions de la pratique.

Dans le cas de l'ARA 3000 BETA, spécialité à base de polymères d'acides gras saturés et insaturés sodés utilisée dans le traitement symptomatique de l'arthrose, le chien âgé arthrosique représente une de ces populations sensibles.

Une étude de tolérance chez le chien Beagle jeune et en bonne santé a été réalisée dans le cadre du dossier d'enregistrement, complétée par une étude chez le chien adulte arthrosique dans les conditions de la pratique (résultats non publiés).

Le présent travail étudie la tolérance locale et générale de l'ARA 3000 BETA chez le chien âgé, arthrosique, en clientèle.

## OBJECTIFS

L'étude a pour objectifs d'évaluer la tolérance hépatique, rénale et musculaire à court et moyen terme (1 mois) sur la population a priori la plus sensible, sur le plan hépatique et rénal, relevant du traitement ARA 3000 BETA : les chiens âgés atteints d'arthrose.

## Méthodologie

### RECRUTEMENT DES CAS ET TRAITEMENT

Les patients ont été recrutés par six praticiens de la région lyonnaise ; il s'agit de chiens âgés de huit ans au minimum, atteints d'arthrose (confirmée par la radiologie dans 50 % des cas), exempts de maladie intercurrente pouvant interférer avec le suivi biochimique.

L'ARA 3000 BETA était la seule médication autorisée par l'essai (3 injections IM à 7 jours d'intervalle à la dose de 1 ml/4 kg sans dépasser 10 ml par sujet et 5 ml par point d'injection ; à chaque injection, il a été adjoint 1 ml de xylocaïne suivant les recommandations du fabricant).

## RÉSUMÉ

Une étude de tolérance générale et locale de l'ARA 3000 BETA a été effectuée dans les conditions de la pratique sur 17 chiens âgés atteints d'arthrose, pendant 30 jours.

Les observations cliniques et les analyses biochimiques (ASAT, ALAT, urée, CK) indiquent une bonne tolérance générale et locale.

Une amélioration fonctionnelle musculaire traduite par la diminution des concentrations plasmatiques de CK pourrait être liée à l'effet du traitement sur les symptômes de l'arthrose.

**Mots clés :** tolérance générale et locale, suivi biochimique, chien âgé arthrosique, clientèle, ARA 3000 BETA, pharmacovigilance.

(1) Laboratoires SEXMOOR, 13210 Saint-Rémy-de-Provence.

(2) Service de Pharmacie-Toxicologie, Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires, ENV LYON, 69280 Marcy-l'Étoile.

(3) Service de Physique et Chimie biologiques et médicales, ENV LYON, 69280 Marcy-l'Étoile.

## SUIVI CLINIQUE

Les animaux ont été mis en observation durant 30 jours après la première injection d'ARA 3000 BETA.

Les observations cliniques, effectuées à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>30</sub> ont été répertoriées sur une fiche d'observation standard, concernant les signes fonctionnels (boiterie, difficultés à gravir un obstacle, etc.), les signes cliniques (douleur à la manipulation, craquements articulaires, etc.), les signes radiologiques de l'arthrose.

## SUIVI BIOCHIMIQUE

### a) Prélèvements

Quatre prises de sang ont été effectuées : la première à J<sub>0</sub> (juste avant la première injection d'ARA 3000 BETA) constituait le témoin avant traitement pour chaque animal ; les trois suivantes à J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>30</sub>, chaque fois avant l'injection d'ARA 3000 BETA.

Les analyses biochimiques ont été réalisées par le Laboratoire d'analyses biologiques vétérinaires D. Watrelot-Virieux, 69813 Tassin.

### Les critères biochimiques

Les critères biochimiques étaient les suivants :

- transaminases : **Alanine Amino Transférase** ou **ALAT** témoin de l'intégrité hépatique, **Aspartate Amino Transférase** ou **ASAT** témoin de l'intégrité musculaire et hépatique,
- **urée** pour l'exploration fonctionnelle du rein,
- **Créatine Kinase (CK)** pour l'intégrité musculaire.

### Analyse statistique

Chaque animal étant son propre témoin, l'évolution des critères biochimiques dans le temps a été analysée par la méthode des séries appariées adaptée aux petits échantillons [5].

## Résultats

### POPULATION ÉTUDIÉE

17 chiens ont été suivis de façon conforme au protocole. De races

variées, de sex-ratio équilibré, cette population avait pour moyenne d'âge 11 ans (de 8 à 14 ans). Les données concernant ces animaux figurent dans le tableau n° 1.

Tableau n° 1 : Description de l'échantillon

Age moyen :	11 ans (de 8 à 14 ans)
Sexe :	9 femelles (dont 2 castrées) 8 mâles
Races :	6 bergers allemands 2 beaucerons 2 bergers croisés 1 briard 1 colley 1 épagneul 1 griffon 1 lévrier 2 races communes
Localisation de l'affection :	lombes : 5 train postérieur : 9 coude : 2

## SUIVI CLINIQUE

Les résultats cliniques ne constituant pas le sujet de cet article, ne sont donnés qu'en résumé. Ils sont comparables aux résultats publiés antérieurement [2], [1].

Malgré une durée de suivi clinique relativement courte, les résultats cliniques ont été les suivants : sur la base des signes fonctionnels et cliniques, l'amélioration a été jugée très bonne dans 6 cas, bonne dans 9 cas et nulle dans 2 cas sur 17.

Tableau n° 2 : Concentrations plasmatiques d'ASAT, ALAT, urée et CK : évolution au cours du suivi.

Critère biochimique	Valeurs moyennes (coefficient de variation de la moyenne)			
	J <sub>0</sub>	J <sub>7</sub>	J <sub>14</sub>	J <sub>30</sub>
ASAT en U/l	54 (0,12)	36 (0,16)	31 (0,11)	31 (0,14)
ALAT en U/l	87 (0,35)	70 (0,23)	73 (0,35)	62 (0,41)
urée en mmol/l	5,1 (0,07)	5,0 (0,09)	5,1 (0,12)	5,4 (0,08)
CK en U/l	322 (0,14)	212 (0,18)	179 (0,15)	220 (0,16)

(1)  $p \leq 0,01$

(2)  $p \leq 0,001$

(3)  $p \leq 0,05$

seuil de significativité, test t de Student

comparaison aux valeurs témoins à J<sub>0</sub> avant traitement

$$CV \text{ (coefficient de variation de la moyenne)} = \frac{\text{écart-type}}{\text{moyenne}} \times \frac{1}{\sqrt{n}}$$

## SUIVI BIOCHIMIQUE

(voir tableau n° 2)

### Valeurs à J<sub>0</sub> (avant traitement ARA 3000 BETA)

- les moyennes se situent dans les valeurs usuelles [4] pour l'ASAT (54 U/l), l'urée (5,1 mmol/l) et la CK (322 U/l), malgré l'âge des animaux.

- l'ALAT se situe à la limite des valeurs usuelles avec une variance importante (87 U/l).

### Évolution des paramètres en cours et après traitement ARA 3000 BETA

- l'étude des transaminases (figures nos 1 et 2) montre, pour la concentration d'ALAT, une diminution (qui n'est toutefois pas significative) et pour la concentration d'ASAT une diminution significative à J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub> et J<sub>30</sub>.

- l'urémie reste stable (figure n° 3).

- la concentration plasmatique de CK montre une diminution significative à J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub> (figure n° 4).

## DISCUSSION

### Tolérance générale et locale

Aucun effet indésirable clinique n'a été observé sur les animaux traités,

que ce soit au niveau général ou local, au point d'injection.

Sur le plan biochimique, il est intéressant de remarquer qu'à J<sub>0</sub>, les valeurs de l'ASAT, de l'urée et de la CK se situent dans les valeurs usuelles, malgré l'âge des animaux et leur état arthrosique.

L'ALAT présente une variabilité plus importante, du fait de quelques animaux possédant des concentrations très supérieures à la moyenne.

En cours de traitement, les concentrations plasmatiques d'ALAT et d'ASAT suivent une nette diminution, ce qui indique que l'intégrité hépatique est conservée.

L'urémie reste stable, témoin de la bonne tolérance rénale au traitement.

Les concentrations plasmatiques de CK montrent une diminution significative à J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub>. L'évolution est parallèle pour les concentrations plasmatiques d'ASAT, qui diminuent significativement à J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub> et J<sub>30</sub> : ces résultats indiquent l'absence d'agressivité de l'ARA 3000 BETA vis-à-vis du muscle ; ils suggèrent au contraire que l'amélioration des signes fonctionnels et cliniques de l'arthrose s'accompagne d'un meilleur état fonctionnel musculaire.

Dans une autre étude (résultats non publiés), portant sur la tolérance de l'ARA 3000 BETA chez des chiens arthrosiques de tous âges, les prises de sang avaient été effectuées après chaque injection (et non avant comme dans la présente étude). Des augmentations notables de CK avaient été observées, en particulier chez les chiens âgés, traduisant une réaction d'intolérance musculaire consécutive à l'injection ; ces modifications confirment certaines observations cliniques concernant de possibles réactions douloureuses consécutives à l'injection d'ARA 3000 BETA.

Au contraire, les résultats obtenus au cours de la présente étude, sur des prises de sang effectuées avant chaque injection, montrent que les concentrations de CK diminuent au cours du traitement.

La tolérance musculaire au traitement par l'ARA 3000 BETA comporte donc deux aspects :

a) une réaction d'irritation, à court terme, se traduisant par une augmentation rapide et transitoire de CK après l'injection ainsi que, parfois, une dou-

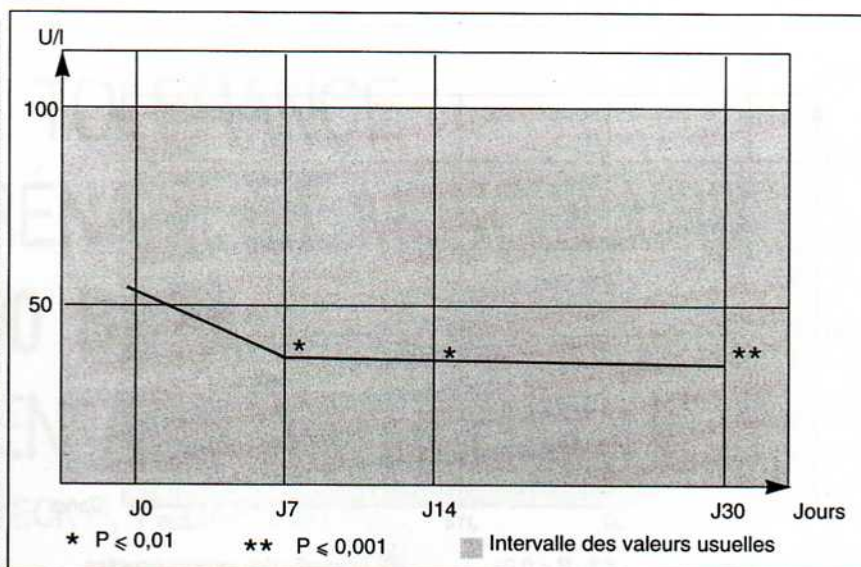


Figure n° 1 : Évolution de la concentration plasmatique d'ASAT.

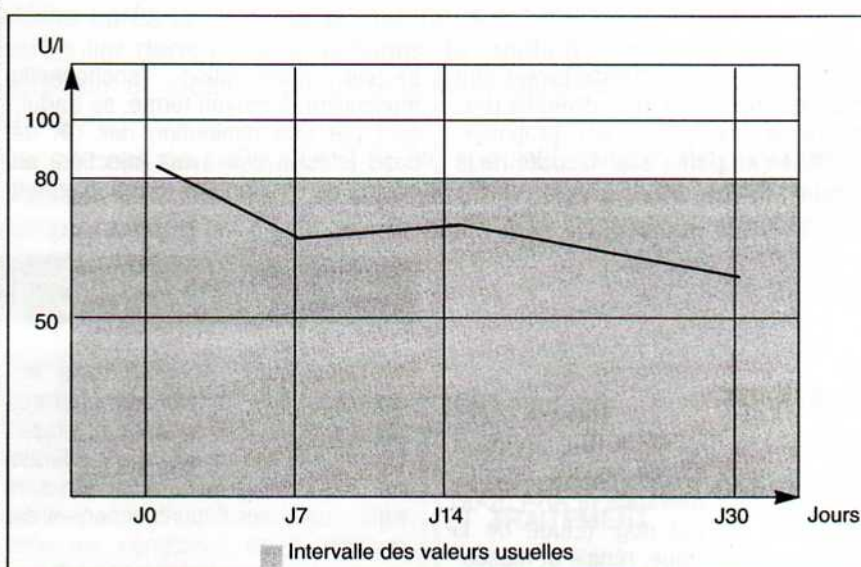


Figure n° 2 : Évolution de la concentration plasmatique d'ALAT.

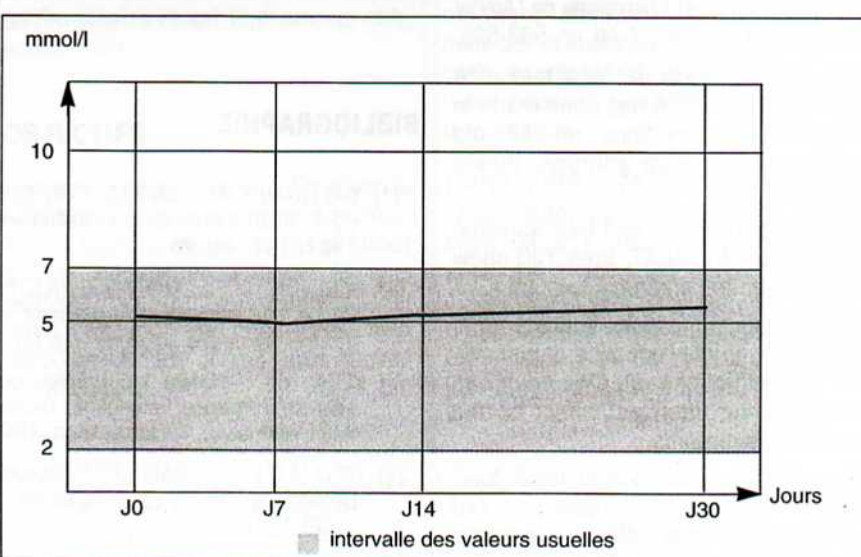


Figure n° 3 : Évolution de la concentration plasmatique d'urée.

## SUIVI CLINIQUE

Les animaux ont été mis en observation durant 30 jours après la première injection d'ARA 3000 BETA.

Les observations cliniques, effectuées à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>30</sub> ont été répertoriées sur une fiche d'observation standard, concernant les signes fonctionnels (boiterie, difficultés à gravir un obstacle, etc.), les signes cliniques (douleur à la manipulation, craquements articulaires, etc.), les signes radiologiques de l'arthrose.

## SUIVI BIOCHIMIQUE

### a) Prélèvements

Quatre prises de sang ont été effectuées : la première à J<sub>0</sub> (juste avant la première injection d'ARA 3000 BETA) constituait le témoin avant traitement pour chaque animal ; les trois suivantes à J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>30</sub>, chaque fois avant l'injection d'ARA 3000 BETA.

Les analyses biochimiques ont été réalisées par le Laboratoire d'analyses biologiques vétérinaires D. Watrelot-Virieux, 69813 Tassin.

### Les critères biochimiques

Les critères biochimiques étaient les suivants :

- transaminases : **Alanine Amino Transférase** ou **ALAT** témoin de l'intégrité hépatique, **Aspartate Amino Transférase** ou **ASAT** témoin de l'intégrité musculaire et hépatique,
- **urée** pour l'exploration fonctionnelle du rein,
- **Créatine Kinase (CK)** pour l'intégrité musculaire.

### Analyse statistique

Chaque animal étant son propre témoin, l'évolution des critères biochimiques dans le temps a été analysée par la méthode des séries appariées adaptée aux petits échantillons [5].

## Résultats

### POPULATION ÉTUDIÉE

17 chiens ont été suivis de façon conforme au protocole. De races

variées, de sex-ratio équilibré, cette population avait pour moyenne d'âge 11 ans (de 8 à 14 ans). Les données concernant ces animaux figurent dans le tableau n° 1.

Tableau n° 1 : Description de l'échantillon

Age moyen :	11 ans (de 8 à 14 ans)
Sexe :	9 femelles (dont 2 castrées) 8 mâles
Races :	6 bergers allemands 2 beaucerons 2 bergers croisés 1 briard 1 colley 1 épagneul 1 griffon 1 lévrier 2 races communes
Localisation de l'affection :	lombes : 5 train postérieur : 9 coude : 2

## SUIVI CLINIQUE

Les résultats cliniques ne constituant pas le sujet de cet article, ne sont donnés qu'en résumé. Ils sont comparables aux résultats publiés antérieurement [2], [1].

Malgré une durée de suivi clinique relativement courte, les résultats cliniques ont été les suivants : sur la base des signes fonctionnels et cliniques, l'amélioration a été jugée très bonne dans 6 cas, bonne dans 9 cas et nulle dans 2 cas sur 17.

Tableau n° 2 : Concentrations plasmatiques d'ASAT, ALAT, urée et CK : évolution au cours du suivi.

Critère biochimique	Valeurs moyennes (coefficient de variation de la moyenne)			
	J <sub>0</sub>	J <sub>7</sub>	J <sub>14</sub>	J <sub>30</sub>
ASAT en U/l	54 (0,12)	36 (0,16)	31 (0,11)	31 (0,14)
ALAT en U/l	87 (0,35)	70 (0,23)	73 (0,35)	62 (0,41)
urée en mmol/l	5,1 (0,07)	5,0 (0,09)	5,1 (0,12)	5,4 (0,08)
CK en U/l	322 (0,14)	212 (0,18)	179 (0,15)	220 (0,16)

(1)  $p \leq 0,01$

(2)  $p \leq 0,001$

(3)  $p \leq 0,05$

seuil de significativité, test t de Student

comparaison aux valeurs témoins à J<sub>0</sub> avant traitement

$$CV \text{ (coefficient de variation de la moyenne)} = \frac{\text{écart-type}}{\text{moyenne}} \times \frac{1}{\sqrt{n}}$$

## SUIVI BIOCHIMIQUE

(voir tableau n° 2)

### Valeurs à J<sub>0</sub> (avant traitement ARA 3000 BETA)

– les moyennes se situent dans les valeurs usuelles [4] pour l'ASAT (54 U/l), l'urée (5,1 mmol/l) et la CK (322 U/l), malgré l'âge des animaux.

– l'ALAT se situe à la limite des valeurs usuelles avec une variance importante (87 U/l).

### Évolution des paramètres en cours et après traitement ARA 3000 BETA

– l'étude des transaminases (figures n°s 1 et 2) montre, pour la concentration d'ALAT, une diminution (qui n'est toutefois pas significative) et pour la concentration d'ASAT une diminution significative à J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub> et J<sub>30</sub>.

– l'urémie reste stable (figure n° 3).

– la concentration plasmatique de CK montre une diminution significative à J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub> (figure n° 4).

## DISCUSSION

### Tolérance générale et locale

Aucun effet indésirable clinique n'a été observé sur les animaux traités,