

Conception et réalisation : Pr M. Gogny, Pr J-D Puyt, Octobre 1989
25^{ème} édition : Pr J-C Desfontis, Pr Y. Mallem, Pr M. Gogny, janvier 2025

Nombre de pages : 91

Imprimé au Service Reprographie, Oniris Nantes
Site Atlanpole La Chantreterie, BP 40706, 44307 Nantes Cédex 03

Toute reproduction, même partielle, est interdite sans l'accord écrit du (des) auteur (s).

Objectifs d'apprentissage

Les objectifs d'apprentissage de rang A

L'étudiant doit être capable de :

- Définir les termes suivants : pharmacocinétique, pharmacodynamie, contre-indications absolue et relative, indice thérapeutique, effets secondaires, effets indésirables, effets indésirables graves, effets toxiques
- Présenter et expliciter la classification des médicaments utilisée dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, incluant les sous-classifications.

Pour chaque classe pharmacologique ci-après, l'étudiant doit être capable :

- de citer la ou les principales molécules qui s'y rattachent (à l'inverse, étant donné une molécule, de dire à quelle classe elle appartient), et analyser les choix thérapeutiques associés à leur usage
- de décrire leurs principales caractéristiques structurales et physico-chimiques communes lorsqu'elles permettent de comprendre leur comportement biologique,
- d'exposer les grandes étapes de leur devenir dans l'organisme (pharmacocinétique), en fonction des voies par lesquelles on les administre,
- de citer les grandes lignes de leur mode d'action,
- de préciser leurs effets, y compris les effets secondaires et toxiques,
- de citer et évaluer leurs principales indications et contre-indications éventuelles.

On veillera à bien distinguer les **effets principaux** d'une molécule de ses **effets secondaires ou latéraux** et de ses **effets toxiques**.

Les **effets principaux** sont ceux qui motivent son utilisation thérapeutique première. Les **effets secondaires ou latéraux**, observés aux doses thérapeutiques usuelles, accompagnent avec une forte probabilité les effets principaux ; s'ils sont néfastes, on parle alors d'effets **indésirables**. Ceux-ci peuvent être **graves**, lorsqu'ils entraînent la mort ou des séquelles graves. Enfin les **effets toxiques** surviennent lors de surdosage ou dans des conditions d'administration inappropriées.

L'**indice thérapeutique** d'une substance est défini expérimentalement comme le rapport entre la DL50 et la DE50. Plus il est élevé, meilleure est sa sécurité d'emploi. Lorsque l'indice thérapeutique est faible (inférieur à 3), on doit toujours chercher,

en fonction de l'état du patient, à faire la **balance** entre les **risques** et les **bénéfices** attendus de l'emploi du médicament. C'est la raison pour laquelle l'ensemble de ses propriétés doit être parfaitement connu.

Les classes pharmacologiques concernées par ces objectifs de rang A sont : corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pansements gastro-intestinaux, vomitifs, antivomitifs, purgatifs, antidiarrhéiques, antisécrétoires gastriques, salidiurétiques, médicaments de l'arrêt cardiaque, analeptiques respiratoires, digitaliques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bronchodilatateurs, antitussifs, anesthésiques volatils, anesthésiques dissociatifs, sédatifs analgésiques, barbituriques, anticonvulsivants, neuroleptiques, benzodiazépines, analgésiques centraux, anesthésiques locaux, hormones sexuelles (incluant anti-androgènes et anti-progestagènes), prostaglandines, tocolytiques.

Parmi ces classes, il ne sera pas pardonné de défaillance sur les molécules suivantes (objectifs "A+") :
méthylprednisolone et dexaméthasone sous leurs différents formes chimiques (esters de mono- ou de poly-acides), aspirine, atropine, furosémide, adrénaline, isoflurane, kétamine, xylazine, acépromazine, morphine, lidocaïne.

Les objectifs d'apprentissage de rang B

Dans les classes ci-dessus, les notions plus secondaires sont mentionnées dans une taille de caractères plus petite. Ce sont alors des objectifs de rang B.

Sont en outre inscrits en objectifs de rang B les classes suivantes : inhibiteurs des phosphodiesterases, inhibiteurs de l'absorption des lipides, cholérétiques, modificateurs des sécrétions bronchiques, promoteurs de croissance, hormones gonadotropes et facteurs de contrôle, utérokinétiques.

Dans plusieurs chapitres sont présentées des notions de physiopathologie, lorsqu'elles permettent de comprendre les effets biologiques des principes actifs concernés. Ces notions sont de rang B. Il s'agit des bases physiopathologiques :

- de l'inflammation ;
- du vomissement ;
- de la diarrhée ;
- de l'insuffisance rénale chronique ;
- de l'insuffisance cardiaque par surcharge en volume (endocardiose mitrale) ;
- de l'arrêt cardiorespiratoire ;
- de l'obstruction bronchique ;
- de la toux ;
- des syndromes convulsifs ;
- de la nociception.

Les objectifs d'apprentissage de rang C

Certaines notions ne sont pas à apprendre dans le cadre de cette unité de valeur. Elles correspondent soit à des informations très secondaires, soit à des classes pharmacologiques étudiées dans une autre unité de valeur, ou peu employées en médecine vétérinaire, ou encore utilisées par le vétérinaire spécialiste.

Ainsi par exemple, ne seront pas abordés :

- les anticancéreux ;
- les antidépresseurs ;
- les anti-arythmiques cardiaques ;
- les médicaments à visée métabolique (antidiabétiques, hypocholestérolémiants, etc.) ;
- les solutions de remplissage vasculaire.

La forme

Les styles utilisés pour la rédaction du document visent à aider l'étudiant dans sa démarche de sélection des informations en vue des objectifs évoqués plus haut.



Parfois, l'**importance particulière** d'une notion est mise en évidence en caractères gras, ou, si tout le paragraphe est important, par un trait vertical dans la marge, ou un symbole représentant un index pointé.

Les tableaux et illustrations peuvent correspondre soit à des données fondamentales, soit à des informations spécialisées qui ne sont pas à retenir, lorsqu'elles s'insèrent dans un paragraphe secondaire (caractères de taille inférieure). Les doses, lorsqu'elles sont indiquées, ne sont données qu'à titre indicatif ; elles ne font pas partie des objectifs immédiats de cet enseignement.

La méthode de travail

Les cours magistraux sont très réduits. Ils ont été remplacés par des séances de travaux dirigés interactifs, et par un système d'apprentissage et d'auto-évaluation en ligne.

Le polycopié doit d'abord être lu une première fois avant le cours magistral. Chaque cours présente la méthode de travail d'ensemble, les objectifs et les points importants pour les classes pharmacologiques concernées. Les deux semaines suivantes doivent être ensuite consacrées à l'étude approfondie de ces chapitres. La séance de travaux dirigés qui s'ensuit vient alors compléter l'apprentissage, en suscitant le questionnement, en vérifiant les acquisitions et en corrigeant les erreurs éventuelles.

Le système d'apprentissage en ligne permet à tout moment à l'étudiant de réviser, de se tester, de s'auto-évaluer et de se corriger, grâce à de très nombreuses questions couvrant l'ensemble des objectifs de rang A.

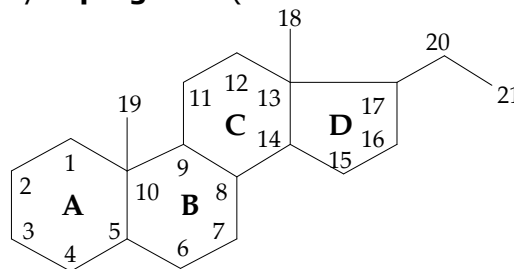
1

LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS

	Introduction - Importance
1.	PHARMACIE CHIMIQUE
1.1.	Structure et classification
1.2.	Origine et préparation
1.3.	Propriétés physiques et chimiques
2.	PHARMACOLOGIE
2.1.	Pharmacocinétique
2.2.	Pharmacodynamie
2.2.1.	Effets anti-inflammatoires
2.2.2.	Autres effets biologiques
2.2.3.	Relations structure-activité
3.	THÉRAPEUTIQUE
3.1.	Indications
3.2.	Formes pharmaceutiques
3.3.	Effets indésirables ou toxiques
3.4.	Critères de choix et modalités d'emploi`
3.5.	Résidus
3.6.	Durée de détection chez le cheval de course

Les anti-inflammatoires stéroïdiens, encore dénommés corticoïdes ou corticostéroïdes, sont :

- représentés par les deux hormones **glucocorticoïdes** (cortisol et cortisone), et surtout par leurs analogues artificiels,
- caractérisés par une structure **stéroïdique** dérivée du noyau **prégnane** (21 atomes de carbone),



- doués de propriétés **anti-inflammatoires, anti-allergiques** et **immunodépresseives**,
- doués d'une toxicité aiguë faible,
- mais susceptibles de provoquer des **effets indésirables graves** surtout à moyen et long terme, notamment d'origine métabolique, d'où leur inscription sur la **liste I** des substances vénéneuses.

Ils représentent une classe thérapeutique majeure en médecine vétérinaire. On les oppose aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

1. PHARMACIE CHIMIQUE

1.1. Structure et classification

Cette classe est **très homogène** sur le plan chimique. Les différents composés ont en commun (figure 1-1) :

- un noyau **prégnane** (21 atomes de carbone), dont les cycles sont en configuration "trans" (structure spatiale pratiquement plane), d'où une activité biologique très différente de celle des progestagènes,
- une fonction **alcool primaire** en C₂₁, importante des points de vue pharmaceutique et pharmacocinétique,
- deux fonctions cétoniques en C₃ et C₂₀ (d'où l'appellation de prégnane-diones),
- 2 fonctions oxygénées en C₁₁ et C₁₇ (groupes hydroxyles),
- une double liaison entre C₄ et C₅.

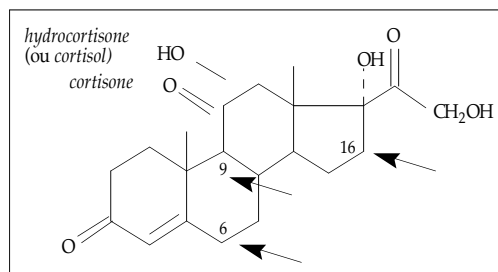


Figure 1-1 : Formule développée des corticoïdes (les flèches indiquent les principaux lieux de substitution).

Les composés naturels employés sont la cortisone et le cortisol (encore appelé hydrocortisone). Les composés artificiels sont obtenus après des modifications structurales **mineures** (figure 1-1) :

- une double liaison supplémentaire entre les carbones C₁ et C₂ (noyau prégnane diène) (prednisolone)¹
- une **fluoruration** en C₆ ou C₉, ou une **méthylation** en C₆,
- des méthylations ou hydroxylations en C₁₆.

¹ Le préfixe "pred" est la contraction de pregane diène (deux doubles liaisons)

On les classe, en fonction de leur filiation structurale, en dérivés de la cortisone et du cortisol (figure 1-2).

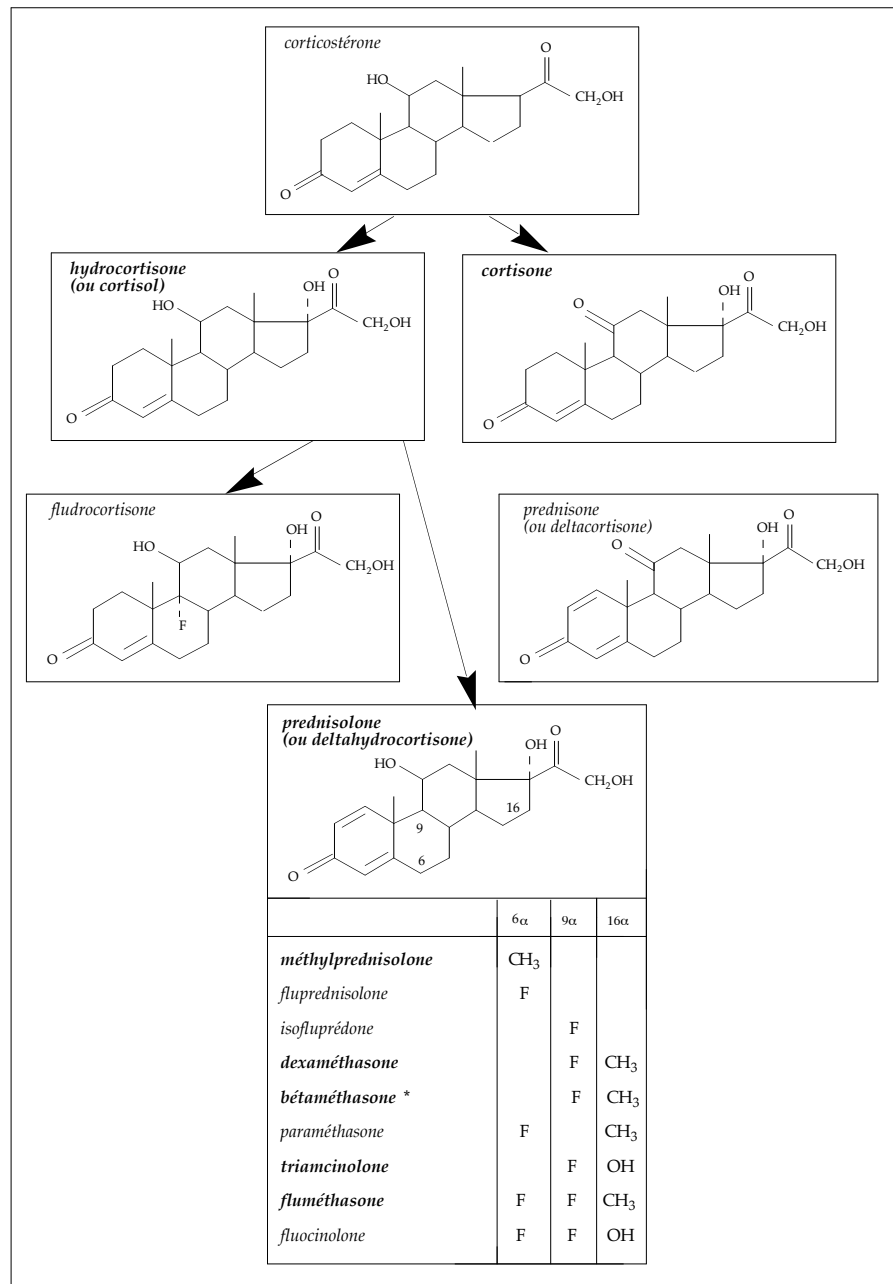


Figure 1-2 : Filiation structurale des corticoïdes (* la bétaméthasone est l'isomère β de la dexaméthasone).

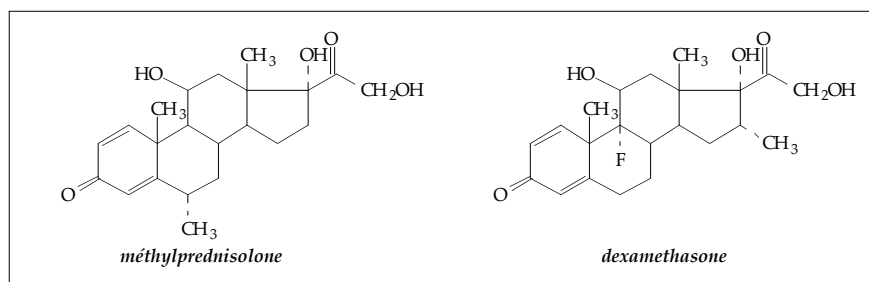


Figure 1-3 : Formules chimiques développées de la méthylprednisolone et de la dexaméthasone.

Les composés majeurs en médecine vétérinaire sont la **méthylprednisolone** et la **dexaméthasone**. On emploie aussi la **prednisolone** (ou **deltahydrocortisone**) et la **bétaméthasone**.

1.2. Origine et préparation

La majorité des corticoïdes utilisés en thérapeutique sont des substances artificielles. Seules la cortisone et le cortisol sont d'origine naturelle. Tous les corticoïdes, aussi bien naturels qu'artificiels, sont obtenus par synthèse chimique.

1.3. Propriétés physiques et chimiques

Les corticoïdes à l'état de base sont très peu solubles dans l'eau mais **solubles dans les solvants organiques** (figure 1-4). Il est donc impossible de préparer directement des solutions aqueuses.

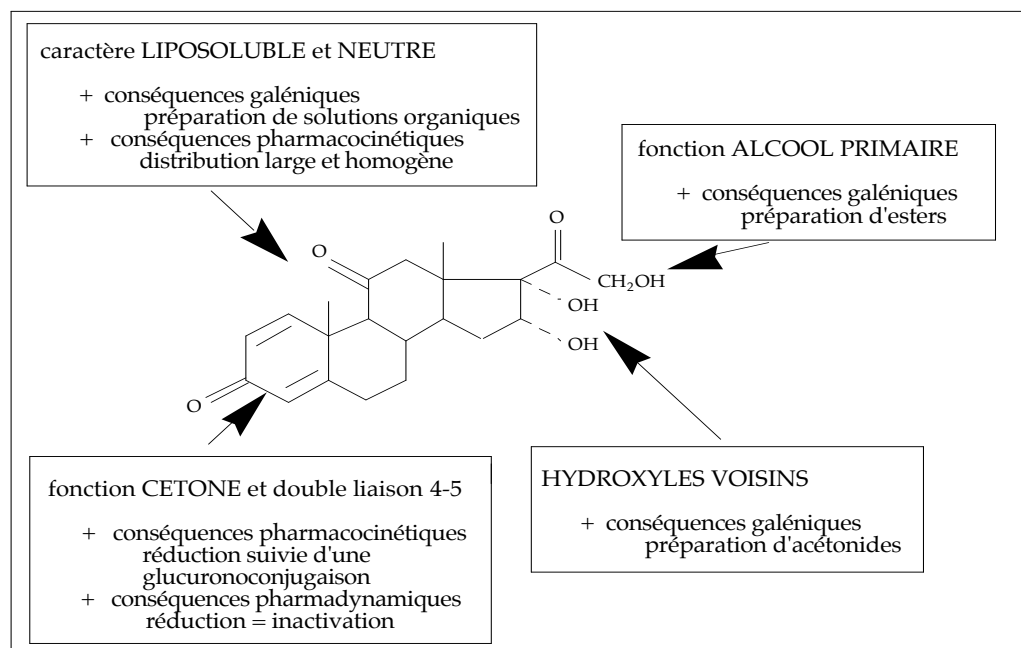


Figure 1-4 : Conséquences pratiques de la réactivité chimique des corticoïdes.

Caractère neutre

Ce sont des molécules neutres car elles ne possèdent aucune fonction ionisable (figure 1-4). Ainsi leur comportement dans l'organisme n'est pas influencé par le pH du milieu.

Préparation d'esters

La présence d'une fonction alcool primaire sur la chaîne latérale en C₂₁ permet la préparation d'esters. Selon l'acide estérifiant, deux types de composés sont obtenus (figure 1-5) :



- les **esters de polyacides** (hémisuccinate, phosphate), caractérisés par une **hydrosolubilité** élevée conférée par la présence d'une fonction ionisable ; ils permettent la préparation de solutions aqueuses injectables ("**soludérivés**") ;



- les **esters de monoacides** (acétate, triméthylacétate, propionate, acéponate, phénylpropionate, teréthoxyacétate, isonicotinate, undécanoate, valérate, diacétate), caractérisés à l'inverse par une **liposolubilité** élevée et une insolubilité dans l'eau, d'où un "**effet retard**" (cf. pharmacocinétique). Ils permettent généralement la préparation de suspensions aqueuses, inutilisables par la voie intraveineuse.

L'estérification simultanée des hydroxyles en C₁₇ et C₂₁ donne des diesters, (diacétates, dipropionates ou acéponate [acétate+propionate]).

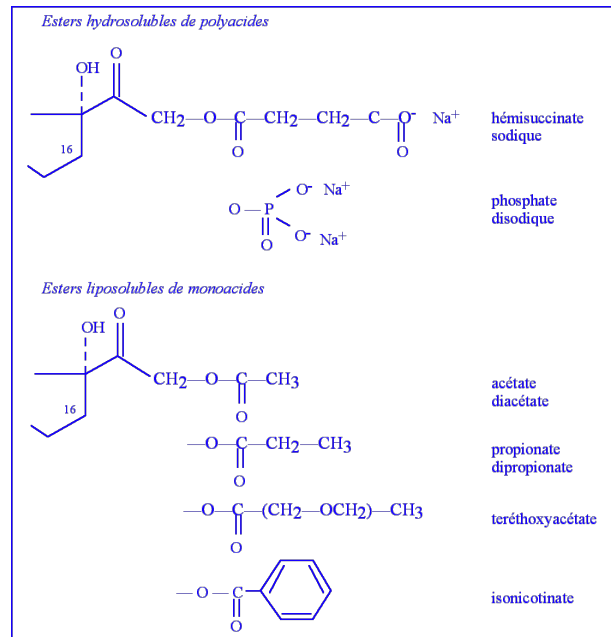


Figure 1-5 : Principaux esters de corticoïdes utilisés en thérapeutique.

Préparation d'acétonides

La condensation de deux hydroxyles voisins en C₁₆ et C₁₇ (triamcinolone, flucinolone) avec une molécule d'acétone (figure 1-6) donne des acétonides liposolubles. L'acétonide se comporte donc comme un ester de monoacide, donnant une forme retard.

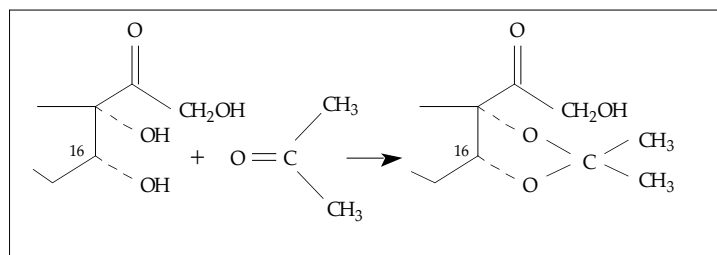


Figure 1-6 : Formation des acétonides.

Influence de la forme galénique

Pour un même ester (isonicotinate de dexaméthasone), il est possible de préparer des solutions organiques hydromiscibles (donc d'action immédiate), des suspensions à effet retard modéré ou des suspensions à effet retard prolongé, en fonction des excipients choisis.

Stabilité

Les corticoïdes non estérifiés sont des molécules stables.

2. PHARMACOLOGIE

2.1. Pharmacocinétique

En raison de leur parenté structurale, tous les corticoïdes présente un comportement pharmacocinétique très homogène.

☞ Les différences sont **beaucoup plus importantes entre les formes chimiques ou galéniques d'un même principe actif** qu'entre deux corticoïdes présentés sous une même forme chimique. Ceci est dû à des différences de solubilité, donc de vitesse de résorption.

Résorption

Leur résorption orale est rapide et complète quelle que soit la forme chimique : base, esters hydrosolubles et liposolubles. Les esters subissent dans la lumière du tube digestif une hydrolyse qui libère la base.

☞ La résorption parentérale est variable selon l'ester ou la forme galénique utilisés. La résorption est immédiate pour les **esters hydrosolubles** (solu-dérivés) en **solution aqueuse** (hémisuccinate, phosphate) et pour les solutions organiques hydromiscibles. Ils constituent des formes d'**action immédiate** adaptées aux traitements d'urgence. Ils agissent en quelques dizaines de minutes, et leur durée d'action est **brève**, de l'ordre de 12 à 18 heures. L'administration intraveineuse est possible.

☞ La résorption est différée pour les **esters liposolubles** (acétate, isonicotinate, triméthylacétate, teréthoxyacétate, propionate, phénylpropionate) et pour les acétonides en **suspension aqueuse**. Ils constituent des formes à **effet "retard"** ou **"semi-retard"**. Ils agissent au bout d'une dizaine d'heures et leur durée d'action est **longue**, jusqu'à trois semaines (tableau 1-2).

La résorption des corticoïdes est également possible par les voies locales (peau, mamelle, oreille) sous forme de base, d'esters liposolubles ou d'acétonides, d'où certains effets indésirables généraux possibles.

Distribution

Le transport sanguin se fait sous forme liée à la transcortine (90 % de la fraction liée) ou à l'albumine (10 %). Les composés naturels (cortisol) sont davantage fixés aux protéines plasmatiques que les composés artificiels, d'où leur moindre diffusion tissulaire et leur plus faible activité biologique.

Leur caractère liposoluble et neutre leur confère une **diffusion large et homogène** dans tous les tissus. Leur pénétration intracellulaire est bonne. Ils se fixent intensément sur les tissus. La durée de leur activité biologique est ainsi très supérieure à celle de leur présence dans le sang. Ceci explique les discordances entre leurs demi-vies plasmatiques et la durée de leurs effets biologiques (tableau 1-1).

Biotransformations

Les biotransformations sont assez variables. Les esters et les acétonides sont des prodrogues qui sont activées après hydrolyse enzymatique par des estérases tissulaires.

La cortisone et la prednisone sont également des pro-drogues et doivent faire l'objet d'une activation métabolique par réduction de la fonction cétone en C₁₁, respectivement en cortisol et prednisolone.

L'inactivation se fait par réduction des fonctions cétones en C₃, de la double liaison C₄-C₅ et C₂₀ (méthylprednisolone). Ces réactions sont suivies de glucurono- ou sulfoconjuguaisons.

Élimination

L'élimination se fait par voie rénale et biliaire sous forme inchangée ou de métabolites (surtout pour les composés naturels).

La durée d'action des corticoïdes est toujours supérieure à leur demi-vie plasmatique (tableau 1-1) :

Tableau 1-1 : Demi-vies plasmatiques et durées d'action des principaux corticoïdes, lorsqu'ils sont employés à l'état basal.

Corticoïde	Demi-vie plasmatique (h)	Durée d'action (h)
cortisone	1,5	8 - 12
hydrocortisone	1,5	8 - 12
prednisone	≥ 3,5	18 - 36
prednisolone	≥ 3,5	18 - 36
méthylprednisolone	≥ 3,5	18 - 36
triamcinolone	≥ 3,5	18 - 36
dexaméthasone	≥ 5	36 - 54
bétaméthasone	≥ 5	36 - 54
fluméthasone	≥ 5	36 - 54

☞ Cette différence est cependant nuancée par l'**influence prépondérante de la forme chimique** (cf. tableau 1-2).

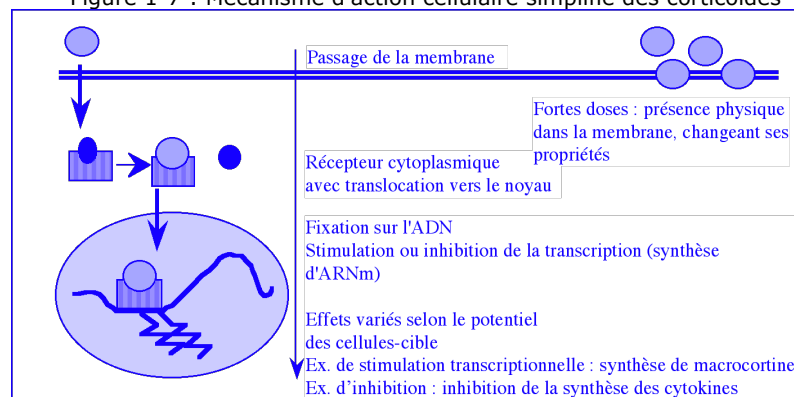
Tableau 1-2 : Influence de la nature de l'ester sur la durée d'action des corticoïdes.

Composé	Durée d'action (en jours)	
	Hémisuccinate	Acétate
méthylprednisolone	1 - 1,5 j	21 j
dexaméthasone	1 - 2 j	7 - 10 j

2.2. Pharmacodynamie

2.2.1. Mode d'action

Figure 1-7 : Mécanisme d'action cellulaire simplifié des corticoïdes



Les corticoïdes sont des agonistes compétitifs du cortisol sur ses récepteurs intracellulaires (type 4) (figure 1-7). Après translocation du complexe corticoïde-récepteur vers le noyau, il y a, selon les cas, activation ou inhibition de l'expression de différents gènes. Ainsi, il y a induction ou inhibition, selon les

cellules, de la synthèse de protéines enzymatiques ou de cytokines.

Plus secondairement, les corticoïdes se fixent sur les récepteurs de l'aldostérone, d'où une action agoniste partielle de type minéralocorticoïde. Ils n'ont quasiment pas d'effet sur les autres récepteurs des hormones stéroïdes.

2.2.2. Effets anti-inflammatoires

L'inflammation

Le phénomène inflammatoire se développe en trois phases successives, vasculaire, cellulaire, puis de réparation.

La phase **vasculaire**, précoce, ne dure que de quelques minutes à quelques heures après l'agression et se caractérise par la libération de différents médiateurs vaso-actifs d'origine tissulaire (histamine, prostaglandines, leucotriènes) ou vasculaire (kinines). Il y a vasodilatation artériolaire, augmentation de perméabilité capillaire et veineuse, provoquant **oedème, érythème, chaleur, douleur** et perte de fonction. La libération *in situ* de radicaux libres et de superoxydes aggrave les lésions.

La deuxième phase, dite **cellulaire**, se développe de quelques heures à quelques jours plus tard ; elle se caractérise par l'invasion leucocytaire par des polynucléaires, puis des mononucléaires, lymphocytes et macrophages. Les leucotriènes stimulent l'activité chimiotactique des leucocytes (adhésion à l'endothélium) et leur diapédèse ; ils facilitent aussi la libération des cytokines.

Vient ensuite la **réparation** avec la formation du tissu de granulation, puis la sclérose (tissu cicatriciel).

Les corticoïdes agissent à tous les stades de l'inflammation, sur les phases **vasculaire, cellulaire**, et même sur la **réparation**. Ils réduisent l'oedème, la vasodilatation locale, la perméabilité vasculaire, la migration leucocytaire, mais aussi la prolifération capillaire, fibroblastique et la formation du collagène.

Action stabilisante de membrane

Les corticoïdes **stabilisent les membranes biologiques** principalement par le blocage des lysés membranaires par la phospholipase A₂. La destruction des cellules, la dégranulation des mastocytes, la libération des médiateurs, des enzymes lysosomiales et autres facteurs agressifs (radicaux libres et superoxydes) dans le foyer inflammatoire sont ainsi limitées.

A plus forte dose, cette stabilisation est encore plus nette, à cause de la présence physique des corticoïdes dans les membranes (action non spécifique).

Action sur la phase vasculaire

Les corticoïdes réduisent l'activité des prostaglandines, des leucotriènes, de l'histamine et de la bradykinine, soit en inhibant leur synthèse et leur libération, soit en accélérant leur catabolisme (figures 1-8, 9 et 10).

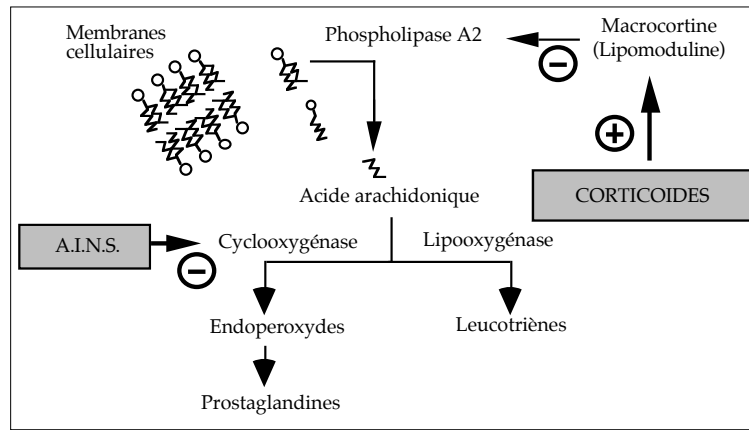


Figure 1-8 : Métabolisme de l'acide arachidonique et modification par les anti-inflammatoires. (A.I.N.S. : *anti-inflammatoires non stéroïdiens*). La macrocortine est une protéine qui fixe la phospholipase A2 sous forme inactive. Les corticoïdes stimulent la synthèse de macrocortine, ce qui bloque secondairement la libération de l'enzyme.

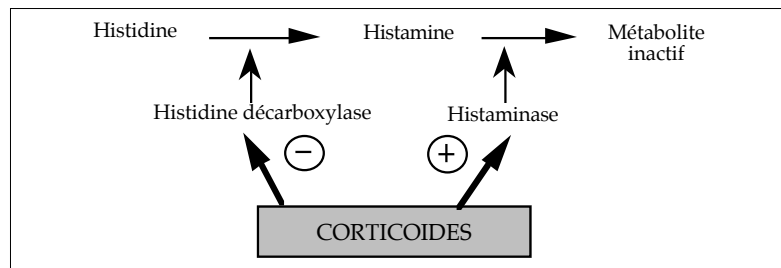


Figure 1-9 : Corticoïdes et histamine.

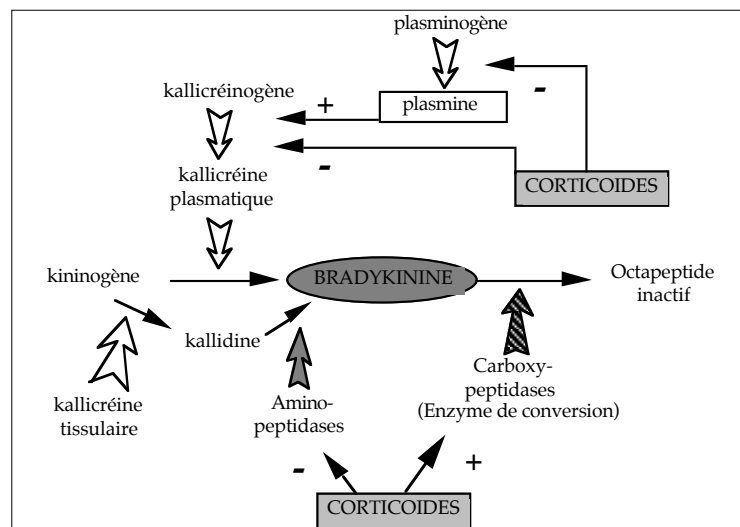


Figure 1-10 : Corticoïdes et système des kinines.

Action sur la phase cellulaire

Les corticoïdes diminuent à la fois le nombre et l'activité des cellules dans le foyer, par dépression de la chémo-taxie, de la diapédèse et des divisions cellulaires. Ces effets sont principalement imputables à l'inhibition de la libération des principales cytokines (IL-1, IL-2, IL-6 et TNF α notamment) et de l'expression des molécules d'adhésion. La perméabilité des cellules endothéliales est diminuée.

L'activité des macrophages et des polynucléaires est altérée, mais les cellules les plus touchées sont les lymphocytes, dont la production, la multiplication et l'ensemble des fonctions sont

déprimées, notamment les lymphocytes T helper, cytotoxiques ou suppresseurs.

Action sur la phase de réparation

Les corticoïdes diminuent l'activité des fibroblastes, donc la formation du collagène. Ils freinent ainsi l'évolution vers la réparation et la cicatrisation.

Action anti-allergique et immunodépressive

En dehors des phénomènes inflammatoires, les corticoïdes **limitent les réactions d'hypersensibilité** de tous types et **diminuent l'immunité cellulaire et humorale**. Cette action immunodépressive s'exerce dans tous les cas, quelle que soit la dose employée. Une faible dose entraîne une immunodépression partielle, tandis qu'une plus forte dose peut entraîner une dépression de l'ensemble du système immunitaire.

Action analgésique limitée

Les corticoïdes réduisent puissamment l'inflammation. Ils ont donc une action analgésique indirecte. Cependant,

- ils n'ont aucune action sur des douleurs non inflammatoires, par exemple d'origine mécanique,
- ils n'ont aucune action analgésique, ni anti-hyperalgésiante médullaire.

2.2.3. Autres effets biologiques

Rétroaction hypophysaire

Le cortisol est sécrété par la zone fasciculée des corticosurrénales, selon un rythme nyctéméral (maximum au début de la phase d'activité, minimum à la fin). Cette sécrétion est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 1-11).



Les corticoïdes **simulent le rétrocontrôle négatif** du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (inhibition de la sécrétion d'ACTH). Ils provoquent, dans toutes les espèces, une **hypocortisolémie** et une hypo-aldostéronémie par défaut de stimulation. Pendant le traitement, elle est compensée par l'apport exogène de corticoïdes. Après l'arrêt d'un traitement prolongé pendant plusieurs mois, une insuffisance surrénalienne aiguë (maladie d'Addison) est possible. Elle s'exprime surtout par des symptômes liés à la carence en aldostérone. Cette maladie semble très rare chez l'animal.

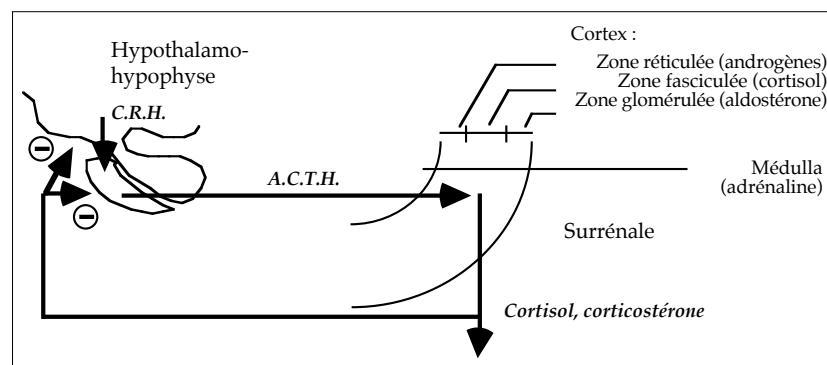


Figure 1-11 : Boucle de contrôle de la sécrétion de cortisol.

Métabolisme glucidique

Le rôle physiologique du cortisol est de fournir aux tissus des substrats énergétiques (**glucose**, acide gras), à moyen et long terme, lors de la riposte à une **agression**. Les corticoïdes reproduisent ce rôle, d'où un effet bénéfique immédiat, un "coup de fouet" énergétique en début de traitement. **A long terme**, l'individu n'a pas besoin de cet excédent énergétique et l'accumulation de ces divers substrats devient source d'effets secondaires gênants.

Les corticoïdes augmentent la production de glucose, principalement par le foie (néoglucogénèse) et diminuent son utilisation périphérique dans les tissus "sacrifiés" (peau, tissus conjonctif, adipeux et lymphoïde), accessoirement dans le muscle (effet anti-insuline). Une hyperglycémie s'installe rapidement, malgré une augmentation parallèle de la glycogénogénèse hépatique (figure 1-12).

Métabolisme lipidique

Les corticoïdes entraînent une lipomobilisation, puis une **lipolyse**, fournissant du glycérol et des acides gras libres plasmatiques, par potentialisation de l'action des peptides lipomobilisateurs et des catécholamines.

Métabolisme protidique

A long terme, ils stimulent le **catabolisme protidique**, avec libération d'acides aminés glucoformateurs. Cet effet participe à la diminution de la synthèse de substance fondamentale (collagène, matrice osseuse).

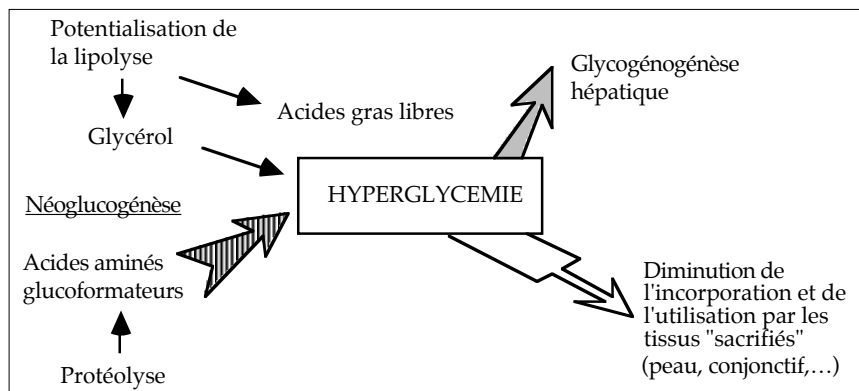


Figure 1-12 : Corticoïdes et métabolisme glucidique.

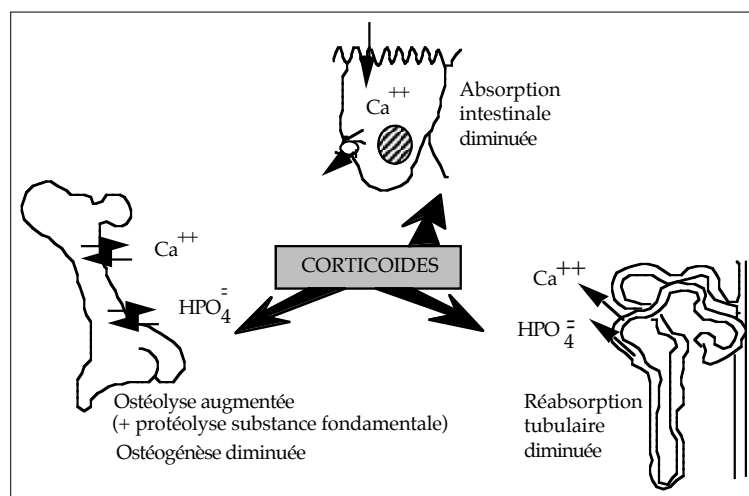


Figure 1-13 : Corticoïdes et transit phosphocalcique.

Métabolisme hydro-électrolytique

Ils augmentent la filtration glomérulaire et limitent l'action de la vasopressine, provoquant une polyurie compensée par une polydipsie. A fortes doses, ils peuvent exercer un léger effet de type minéralocorticoïde (rétention sodée et hypokaliémie).

Les corticoïdes ont également une action sur le transit phosphocalcique ; ils diminuent l'absorption du calcium et du phosphore et favorisent leur élimination. On constate également une baisse de la fixation osseuse, notamment par antagonisme avec le 1,25-dihydroxycholécalférol (figure 1-13).

Effets cardio-vasculaires et respiratoires

Les corticoïdes augmentent le débit cardiaque directement et par une action permissive pour les catécholamines. Leurs effets vasculaires sont complexes, dépendant de la dose et de l'état de l'animal. Ils stimulent l'expression et l'activité des récepteurs β -adrénergiques. Ils renforcent les effets des bronchodilatateurs.

Effets sur le système nerveux

On observe un effet **psycho-stimulant**, lié à l'hyperglycémie, ainsi qu'une baisse de synthèse de la sérotonine. Il se traduit, entre autres, par une **hyperphagie**.

Autres effets

Les corticoïdes les plus actifs (dexaméthasone), sous une forme d'action immédiate, sont capables de déclencher la **parturition** chez les **bovins**, dans le dernier tiers de gestation, 2 à 3 jours après l'injection. On attribue cet effet à une rétroaction hypophysaire négative chez le fœtus, avec accumulation cellulaire d'ACTH, et libération massive ensuite par effet "rebond". Le pic de cortisol obtenu déclenche le travail.

Relations structure-activité

L'introduction d'une double liaison supplémentaire entre C₁ et C₂, la méthylation du carbone C₆, la méthylation ou l'hydroxylation du carbone C₁₆ en même temps que l'halogénéation en C₆ ou C₉ sont à l'origine d'une augmentation progressive de l'activité anti-inflammatoire et des effets secondaires et d'une baisse de l'activité minéralocorticoïde (tableau 1-3). Ces chiffres sont cependant arbitraires, car issus de la mesure de paramètres expérimentaux chez l'animal de laboratoire, éloignés des conditions cliniques.

Tableau 1-3 : Effets biologiques comparés des corticoïdes.

Composé	Activité		
	anti-inflammatoire	glucocorticoïde	Minéralocorticoïde
cortisol	1	1	2
prednisone	3,5	4	1
prednisolone	4	7	1
méthylprednisolone	5	5	0
triamcinolone	5	3	0
dexaméthasone	30	25	0
bétaméthasone	25	7	0
fluméthasone	30	25	0

3. THÉRAPEUTIQUE**3.1. Indications**

Les indications de la corticothérapie sont multiples. Les indications principales sont regroupées par types dans le tableau 1-4 ci-après.

Dans les inflammations d'origine infectieuse, leur utilisation est controversée et doit être réfléchi au cas par cas :

- ils exercent d'un côté des effets bénéfiques en limitant la réaction inflammatoire ;
- ils produisent de l'autre des effets néfastes par leur action immunodépressive, donc "**pro-infectieuse**".

Tableau 1-4 : Indications d'emploi des corticoïdes

<p><i>Réactions inflammatoires, affections d'origine allergique et immuno-pathologique, proliférations cellulaires, notamment en :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • rhumatologie (boiteries, arthrites) • dermatologie (dermites atopiques) • pneumologie (asthme, bronchopneumopathies),... • cancérologie <p><i>Indications d'urgence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • oedème aigu du poumon, oedème cérébral, compressions médullaires • prévention des troubles de la reperfusion • états de choc (notamment anaphylactique et septicémique) <p><i>Indications diverses</i></p> <ul style="list-style-type: none"> cétose, (fièvre de lait ?) induction de la parturition (bovins) thérapeutique substitutive (maladie d'Addison)

On ne doit donc associer les corticoïdes par voie générale à un traitement antibiotique que de manière très ponctuelle, ou en étant certain de la sensibilité du germe à l'antibiotique. Cet inconvénient est considéré à tort comme plus limité par voie locale.

☞ Dans la lutte contre les affections **allergiques** ou **auto-immunes**, les doses doivent être de **5 à 10 fois supérieures**, sur des périodes assez prolongées ; il peut alors s'ensuivre des effets secondaires graves.

☞ Le traitement des **compressions médullaires** ou des **états de choc** impose des **doses très élevées** (hémisuccinate de méthylprednisolone 30 mg/kg) par voie intraveineuse. Leur action est possible s'ils sont administrés précocement en même temps qu'un remplissage vasculaire adéquat. Les corticoïdes agissent en stabilisant les membranes, limitant la mort cellulaire, la libération des médiateurs vaso-actifs et dépresseurs cardiaques, et des radicaux libres. Ces indications et ces doses sont de plus en plus discutées, sauf pour le choc anaphylactique.

Pour **l'induction de la parturition**, chez la vache, on emploie la dexaméthasone ou la fluméthasone, sous une forme d'action immédiate et courte, avec un risque accru de rétention placentaire et de baisse de la montée laiteuse.

3.2. Formes pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques sont variées (tableau 1-5) :

- des formes injectables
 - solutions aqueuses d'esters de polyacides (hémisuccinate, phosphate),
 - suspensions aqueuses d'esters de monoacides (acétate,...),
 - solu-suspensions d'esters à la fois de monoacides et de polyacides,

- solutions organiques de base ou d'isonicotinate,
- des formes orales
 - comprimés de corticoïdes sous forme de base ou d'acétate,
- des formes cutanées ou oculaires
 - crèmes cutanées, collyres,
- des formes intra-mammaires,
 - crèmes intra-mammaires de base, d'esters ou d'acétonides.

Tableau 1-5 : Principales spécialités pharmaceutiques et doses usuelles de quelques corticoïdes. Les spécialités *en italiques* renferment des esters de mono-acides, à action prolongée.

Dénomination commune	Spécialité vétérinaire	Dose (mg/kg/jour)
<i>cortisol</i> = <i>hydrocortisone</i>	<i>Cortavance</i> , in <i>Cortikan</i> , in <i>Neomycine Hydrocortisone</i>	0,5 - 2 0,5 - 2
<i>prednisolone</i>	<i>Dermipred</i> , <i>Prednitex</i> , <i>Mégasolone</i> , <i>Microsolone</i> , <i>Clémisolone</i> , in <i>Arthri-Dog</i> , in <i>Cortanmycétine Crème</i> , in <i>Cortizème</i> , in <i>Curépar avec prednisolone</i> , in <i>Duphaderm</i> , in <i>Ekyflogyl</i> , in <i>Histacline</i> , in <i>Mastijet</i> , in <i>Nisopred</i> , in <i>Predniderm</i> , in <i>Pruritex</i> , in <i>Surolan</i> , in <i>Synulox</i> intramammaire	0,5 - 2
<i>méthylprednisolone</i>	<i>Dépomédrol</i> , <i>Déméthyl</i> , <i>Oromédrol</i> , <i>Vétacortyl</i> , <i>Solumédrol</i> , in <i>Cortexiline</i>	0,3 - 3
<i>dexaméthasone</i>	<i>Azium</i> , <i>Biométhasone</i> , <i>Cortaméthasone</i> , <i>Dexadreson</i> , <i>Dexafort</i> , <i>Dexalone Solution</i> , <i>Dexalone Suspension</i> , <i>Dexamédium</i> , <i>Dexavène</i> , <i>Dexazone</i> , <i>Dexoral</i> , <i>Voren Solution</i> , <i>Voren suspension</i> , <i>Voren dépôt</i> , in <i>Allégrocine</i> , in <i>Ampidexalone</i> , in <i>Ampimycine Dex</i> , in <i>Aurizon</i> , in <i>Dermatt</i> , in <i>Diuredem</i> , in <i>Diurizone</i> , in <i>Oedex</i> , in <i>Fradexam</i> , in <i>Histabiosone</i> , in <i>Multibio</i> , in <i>Naquadem</i> , in <i>PenHista-Strep</i> , in <i>Pruritex</i> , in <i>Sodibio</i> , in <i>Tiacil Canitédarol</i> , <i>Derma S</i> poudre orale, <i>Diflamix</i> , in <i>Oribiotic</i> , in <i>Oridermyl</i> , in <i>Panolog</i>	0,1 - 1
<i>triamcinolone</i>	In <i>Béta-Septigen</i> , in <i>Otomax</i> in <i>Fludroxyl</i> , in <i>Terpsacol</i>	0,1 - 0,2
<i>bétaméthasone</i> <i>fludrocortisone</i>	<i>Aservo EquiHaler</i> (forme inhalée)	0,1 - 0,3
<i>Ciclésonide</i>		5,5 mg/j

3.3. Effets indésirables ou toxiques

Les effets néfastes des corticoïdes sont **limités lors de traitements de courte durée**, après administration parentérale unique même de doses massives, ou lors de traitement inférieur à deux semaines avec des formes orales.

En revanche, on observe des effets indésirables parfois sévères **lors d'utilisation prolongée ou d'administrations répétées de formes retard**, ce qui justifie leur inscription sur la **liste I** des substances vénéneuses.

Risques à court terme

(une à deux semaines per os ou administration parentérale d'une forme immédiate)

Les risques à court terme sont les suivants :

- l'hyperphagie, sans conséquence grave mais constante chez le chien,
- la polyuro-polydipsie,
- **les avortements**, lors d'administration dans le dernier tiers de la gestation chez la **vache** uniquement, y compris avec des formes locales,
- une chute sensible de production laitière chez la vache,
- l'effet immunodépresseur (interférence avec les tests immunologiques et les vaccinations, effet pro-infectieux),
- les retards de cicatrisation,
- la fourbure, chez un cheval avec des antécédents, et à fortes doses.

Risques à moyen et long terme

(traitement oral prolongé ou usage répété de formes d'action retard)

Le risque majeur à moyen ou long terme est le **syndrome de Cushing iatrogène**, surtout chez le chien, rare chez le chat et le cheval. Ce syndrome se traduit par une alopecie, un amincissement de la peau, une calcinose cutanée, une polyuro-polydipsie importante, une modification de la silhouette en rapport avec une redistribution des masses adipeuses, une amyotrophie, une laxité ligamentaire et une distension abdominale.

L'amaigrissement de la peau et l'absence de repousse du poil sont souvent rencontrés chez les carnivores. Cet effet concerne surtout les zones exposées aux frottements.

La redistribution des masses graisseuses a une double origine :

- la lipomobilisation et la lipolyse dans les territoires sensibles aux agents lipolytiques,
- la resynthèse de triglycérides par le foie, à partir des acides gras non utilisés, suivie d'un dépôt dans les cellules adipeuses qui n'expriment plus les récepteurs des agents lipolytiques.

Les autres risques sont les suivants (tableau 1-6).

- **la surcharge hépatique**, surtout chez le chat, avec stéatose et saturation du cycle de l'uréogénèse ; il s'ensuit une hyperammoniémie et des troubles nerveux (encéphalose) ;
- l'effet immunodépresseur (pro-infectieux) est encore présent à long terme ; le risque d'extériorisation ou d'amplification de maladies bactériennes et surtout virales est discuté ;
- **la fourbure**, chez le cheval, après des traitements répétés ; le mécanisme est encore mal élucidé mais serait lié aux effets vasculaires des corticoïdes ; sans parler de contre-indication absolue, il conduit à une certaine méfiance des corticoïdes de la part des vétérinaires spécialisés en médecine équine ;
- lors d'arrêt trop rapide d'un traitement prolongé, une insuffisance surrénalienne fonctionnelle, le syndrome d'Addison, est possible, mais rare ; il se traduit par de l'abattement, une faiblesse, une perte de poids, des troubles comportementaux et une intolérance à l'effort.

Contre-indications

La plupart des contre-indications sont relatives ; on doit donc à chaque fois faire la balance risques/bénéfices :

- l'insuffisance rénale chronique à cause de l'augmentation de la filtration glomérulaire et du catabolisme protéique,
- le diabète sucré, souvent déstabilisé par un traitement aux corticoïdes,
- la vaccination ou la tuberculination

Tableau 1-6 : Effets indésirables des corticoïdes.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ liés à l'action anti-inflammatoire (à court et long terme) <ul style="list-style-type: none"> ○ dépression des divisions cellulaires et effet immuno-modulateur <ul style="list-style-type: none"> ▪ interférence avec tests (tuberculination) ou vaccinations ▪ retards de cicatrisation ▪ contre-indication absolue : ulcères cornéens ▪ contre-indication relative : ulcères gastriques ▪ retards de croissance (très long terme) ▪ liés aux effets métaboliques (à long terme surtout) <ul style="list-style-type: none"> ○ catabolisme protidique <ul style="list-style-type: none"> ▪ amyotrophie, alopecie ▪ encéphalose hépatique ▪ ostéolyse ▪ calcinose cutanée, (ostéoporose, rare chez l'animal) ○ métabolisme glucidique <ul style="list-style-type: none"> ▪ hyperglycémie, hyperphagie ▪ polydipsie, polyurie ▪ effet lipolytique ▪ redistribution adipeuse ▪ surcharge hépatique, stéatose ○ rétention sodée (homme) ○ oedèmes, fuites potassiques ▪ liés aux autres effets <ul style="list-style-type: none"> ○ rétroaction hypophysaire (homme) <ul style="list-style-type: none"> ▪ hypocorticisme à l'arrêt du traitement ○ induction de la parturition (bovins) ○ avortements ○ diminution de l'activité endocrine (très long terme, homme) ○ hypothyroïdie, troubles sexuels
--

Deux contre-indications sont pratiquement absolues :



- les ulcères cornéens,
- la vache en fin de gestation (dernier tiers).

3.4. Modalités d'emploi et critères de choix

Comme pour tout traitement, on doit se poser plusieurs questions préliminaires. La corticothérapie est-elle nécessaire ? Quelle molécule et quelle forme galénique ? Quelle dose ? Quelques points importants peuvent être retenus :



- les corticoïdes constituent une thérapeutique **palliative** ; ils ne suppriment pas la cause que l'on doit rechercher et combattre ; il faut toujours mettre en balance l'**intérêt** d'une telle thérapeutique et ses **inconvenients (balance risque/bénéfice)** ;
- le choix de la molécule est guidé par cette balance risque/bénéfice, les molécules les plus actives entraînant également davantage d'effets indésirables ;



- lors traitements prolongés, dès le première amélioration des signes cliniques, on recherchera **la dose minimale efficace** ;
- **on évitera le recours systématique aux formes retard**, surtout lors d'administrations répétées à quelques semaines d'intervalle ;
- on évitera les associations systématiques de **corticoïdes et d'antibiotiques** par voie générale ; on leur préférera les formes locales ou les AINS ;
- après un traitement de plus de deux semaines, il est préférable de ne pas cesser brutalement le traitement, mais de diminuer les doses progressivement, habituellement de moitié chaque semaine sur trois semaines.

Plusieurs modalités d'administration sont utilisables. En urgence, on les administre par voie intraveineuse à dose élevée. Une réadministration toutes les 6 heures peut être nécessaire.

Par voie orale, on administre le corticoïde au début de la phase d'activité, le matin chez le chien et le chat, pour limiter la dépression hypophysaire. De plus, l'excédent glucidique libéré est davantage consommé par l'organisme pendant la phase active.

La corticothérapie à jours alternés, un jour sur deux, permet, lors de traitements prolongés s'inscrit dans la recherche de la dose minimale efficace.

3.5. Résidus

Quatre corticoïdes ont fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus. Des limites maximales de résidus (L.M.R.) définitives (ex annexe 1) ont été fixées pour la dexaméthasone, la bétaméthasone, la prednisolone et la méthylprednisolone (cf. tableau 1-7).

Tableau 1-7 : Limites maximales résiduelles (L.M.R.) des corticoïdes utilisés en médecine vétérinaire, (exprimées en µg/kg ou ppb).

Principe actif	Espèce	Muscle	Foie	Rein	Graisse	Lait
dexaméthasone	bovins, caprins	0,75	2	0,75		0,30
	porcins, équidés	0,75	2	0,75		
bétaméthasone	bovins	0,75	2	0,75		0,30
	porcins	0,75	2	0,75		
prednisolone	bovins	4	10	10	4	6
méthylprednisolone	bovins	10	10	10	10	2

3.6. Durée de détection chez le cheval de course ou de compétition

La durée de détection des corticoïdes, c'est-à-dire le temps au bout duquel les concentrations du principe actif et/ou de ses métabolites dans les milieux biologiques (urine, sang,...) tombent en-dessous de la limite de détection de la méthode utilisée, est d'un minimum de 5 jours pour les formes d'action immédiate et bien davantage pour les formes retard. Elle peut atteindre jusqu'à 30 ou 40 jours avec certaines formes retard de corticoïdes (triamcinolone par exemple). La prudence consiste à faire réaliser des tests de dépistage avant la participation à une compétition ou une course.

Résumé²

Principaux dérivés

prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone

Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- dérivés de la prégnane-dione, neutres, liposolubles, stables
- esters hydrosolubles : solutions organiques IV (hémisuccinate, phosphate)
- esters liposolubles : suspensions huileuses IM ou SC, ou formes locales (acétate, propionate, teréthoxyacétate, isonicotinate, diesters [acéponate, di-acétate])

Pharmacocinétique

- résorption orale (non estérifié le plus souvent) : rapide et complète
- résorption parentérale :
 - rapide et complète (solutions aqueuses, esters de poly-acides)
 - lente et prolongée (suspensions huileuses, esters de mono-acides)
- distribution large et homogène
- biotransformations intenses : activation (hydrolyse des esters, hydroxylation en C₁₁) et inactivation (hydroxylation en C₃), puis conjugaison
- élimination surtout rénale

Pharmacodynamie

- agonisme compétitif des récepteurs du cortisol (intracellulaires)
- blocage de la phospholipase A₂, d'où inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes
- stabilisation des membranes cellulaires
- effet anti-inflammatoire puissant par action sur les phases vasculaires et cellulaires, puis de réparation
- action anti-allergique et immunodépressive à doses supérieures aux doses anti-inflammatoires
- principales actions sur les métabolismes à court ou moyen terme : augmentation du catabolisme protéique, de la lipolyse.

Principales indications

- traitement des inflammations, des affections allergiques, des maladies auto-immunes et des cancers
- indications diverses : induction de la parturition (bovins), cétose (bovins), choc anaphylactique, prévention des troubles de la reperfusion

Principaux effets secondaires ou toxiques

- après administration unique ou traitements inférieurs à deux semaines
 - hyperphagie, polyuro-polydipsie
 - immunodépression
 - avortements chez la vache
 - fourbure chez le cheval (si antécédents ou forte dose)
- lors d'administration prolongée ou d'usage répété de formes retard
 - syndrome de Cushing iatrogène (chien)
 - surcharge hépatique (chat)
 - risque de fourbure (cheval)
 - immunodépression

² Les résumés présentés systématiquement à la fin des chapitres ne constituent en rien la liste des notions correspondant aux objectifs de rang A. Il faut les prendre comme un aide-mémoire destiné à vérifier les acquis à partir desquels se construisent les notions fondamentales.

Pour en savoir plus :

- BAXTER G.M., DECHANT J.E., SOUTHWOOD L.L. Treatment of horses with distal tarsal osteoarthritis. *Comp Cont Educ Pract Vet.* 2003, **25** (2), 148-155.
- CALVERT C.A., CORNELIUS L.M. The most common indications for using corticosteroid hormones in veterinary practice. *Vet Med.* 1990, **85** (8), 826-845.
- CHASTAIN C.B. Use of corticosteroids. In ETTINGER S.J. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat.* 3rd Ed, Vol.1. 1989, 413-428.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011, **335**:2-13.
- DENOIX J.-M., DELANNOY I. Utilisation des anti-inflammatoires en pathologie articulaire chez le cheval. *Rec Méd Vét.* 1992, **168** (8-9), 679-698.
- JOHNSTON S.A., BUDSBERG S.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet Clin North Am, Small Anim Pract.* 1997, **27** (4), 841-862.
- Ferguson DC, Dirikolu L, Hoenig, M. Glucocorticoids, mineralocorticoids, and adrenolytic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, editors. *Veterinary pharmacology and therapeutics*, Wiley-Black-Well. 2009, p. 771-802.
- GOGNY M. L'hémisuccinate de méthylprednisolone. *Nouveau Praticien Vét.* 2004, 19, 65-67.
- GOGNY M. L'intérêt des corticoïdes lors de trauma médullaire. *Nouveau Praticien Vét.* 2004, 19, 51-53.
- GOGNY M., PUYT J.D. Effets secondaires des anti-inflammatoires stéroïdiens. *Rec Méd Vét.* 1992, **168** (8-9), 609-614.
- JOUGLAR J.Y., BENARD G. Indications, modalités pratiques et précautions particulières d'emploi des anti-inflammatoires chez les oiseaux. *Rec Méd Vét.* 1992, **168** (8-9), 745-747.
- KECK G. Les anti-inflammatoires dans le traitement de la douleur. *Point Vét.* 1993, **24** (149), 595-600.
- KECK G. Les anti-inflammatoires dans la thérapeutique des affections respiratoires chez les carnivores domestiques. *Point Vét.* 1991, **23** (140), 817-822.
- KELLEY B. A double-edged sword [use of corticosteroids in competition horses] *Equine Athlete.* 1997, **10** (1), 15-19.
- LAVAL A. Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. *Rec Méd Vét.* 1992, **168** (8-9), 733-744.
- LEES P. Pharmacology and therapeutics of joint diseases. *CPD-Veterinary-Medicine.* 1999, **2** (1), 18-26.
- Löwenberg M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med.* 2007, **13**:158-63.
- Mainguy-Seers S., Lavoie J.P. Glucocorticoid treatment in horses with asthma: A narrative review. *J Vet Intern Med.* 2021 Jul;**35**(4):2045-2057.
- Malle M, Gogny M. Les anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. *EMC - Vétérinaire.* 2014, 11:1-12 [Article TO 0200].
- McILWRAITH C.W. The usefulness and side effects of intra-articular corticosteroids - what do we know? *Proc Ann Conv Am Assoc Equine Pract.* 1993, **38**, 21-30.
- NINIVIN L.E., VRINS A., LE-NINIVIN A. Anti-inflammatoires en médecine interne des équidés. *Rec Méd Vét.* 1992, **168** (8-9), 669-678.
- Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y., Koziol-White C., Ostrom R., Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Jan;**40**(1):38-49.
- ROZE M. Les anti-inflammatoires en ophtalmologie vétérinaire. Indications et limites. *Rec Méd Vét.* 1992, **168** (8-9), 701-713.
- Strehl C, Spies CM, Buttgerit F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol.* 2011, **29**:S13-S8 [Suppl 68].
- SHPIGEL N.-Y., CHEN R., AVIDAR Y., BOGIN E. Use of corticosteroids alone or combined with glucose to treat ketosis in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc.* 1996, **208** (10), 1702-1704.
- STURGESS K. Rational use of corticosteroids in small animals. In *Practice.* 2002, **24** (7), 368-375.
- TIERNY D. Les corticoïdes en cancérologie chez les carnivores domestiques. *Prat Méd Chir Anim Comp.* 1997, **32**, (6), 459-470.
- Viviano K.R. Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats: Clinical Uses, Pharmacology, and Side Effects. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2022 May;**52**(3):797-817.
- WADDELL L.S., DROBATZ K.J., OTTO C.M. Corticosteroids in hypovolemic shock. *Comp Cont Educ Pract Vet.* 1998, **20** (5), 571-586.

2

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

	Introduction - Importance
1.	PHARMACIE CHIMIQUE
1.1.	Salicylés
1.2.	Acétanilides
1.3.	Pyrazolés
1.4.	Fénamates
1.5.	Acides aryl-alcanoïques
1.6.	Oxicams et nimésulide
1.7.	Coxibs
1.8.	Composés mineurs
1.9.	Piprants
2.	PHARMACOLOGIE
2.1.	Pharmacocinétique
2.2.	Pharmacodynamie
3.	THERAPEUTIQUE
3.1.	Indications et critères de choix
3.2.	Formes pharmaceutiques
3.3.	Effets indésirables et toxiques
3.4.	Recommandations
3.5.	Résidus
3.6.	Durée de détection chez le cheval de course

On regroupe sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS :

- un ensemble de substances organiques artificielles, non stéroïdiques, sans parenté structurale, en majorité aromatiques et acides,
- douées de propriétés **anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques**, dans des proportions très variables selon les composés,
- possédant une **toxicité aiguë** non négligeable, s'exprimant surtout par des troubles digestifs, rénaux et hémorragiques,
- inscrits pour la plupart sur la liste I ou II des substances vénéneuses.

Les composés les plus acides sont surtout anti-inflammatoires. Les composés basiques ou neutres ont une action surtout analgésique médullaire. On les appelle encore **antalgiques**. On les oppose aux **analgésiques centraux** (morphiniques) dont l'action est beaucoup plus puissante.

Importance

Cette classe pharmacologique a une importance majeure en médecine humaine et vétérinaire ; ce sont les médicaments des thérapeutiques anti-rhumatismales.

Leur chef de file, l'*acide acétylsalicylique*, ou **aspirine**, est le médicament le plus vendu dans le monde avec une consommation mondiale annuelle supérieure à 40 000 tonnes !

Historique

1826	isolement de l'écorce du saule (<i>Salix alba</i> L.), d'un hétéroside, la salicine qui libère à l'hydrolyse du saligénol, découverte des propriétés anti-rhumatismales de son dérivé d'oxydation, l'acide salicylique,
1838	découverte des mêmes principes actifs dans la Reine des prés (<i>Spirea ulmaria</i> L.),
1899	synthèse de l'acide acétylsalicylique par Dreser, auquel il propose l'appellation d'aspirine.
1971	découverte par Vane du mode d'action de cette famille, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

1. PHARMACIE CHIMIQUE

Les AINS sont très hétérogènes au plan structural. Ils présentent le plus souvent une structure **aromatique**, avec un groupe ionisable. Ce sont :

- le plus souvent des **acides faibles**, ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoires dominantes,
- parfois des composés neutres ou des **bases faibles**, ce qui leur confère alors des propriétés analgésiques dominantes.

Les AINS sont des substances **liposolubles**. La présence d'un groupe ionisable, en général carboxylique, permet la préparation de sels. Seuls sont utilisés en thérapeutique des sels hydrosolubles, principalement de sodium, d'où la préparation de **solutions aqueuses injectables**.

Les principaux groupes sont les salicylés (**aspirine** ou acide acétylsalicylique), les acétanilides (**paracétamol**), les pyrazolés (**dipyron**, **phénylbutazone**), les fénamates (acide tolfénamique, **flunixin**), les acides aryl-alcanoïques (**carprofène**, kétoprofène) les oxicams (**méloxicam**), le nimésulide et plus récemment les coxibs (firocoxib).

1.1. Salicylés

Les salicylés constituent la classe la plus ancienne. Ils dérivent de l'acide salicylique dont on utilise en thérapeutique surtout l'*acide acétylsalicylique* (*aspirine*). Cet acide est également présenté sous forme de sel de sodium et de lysine (figure 2-1) ; ce dernier permet de préparer des solutions aqueuses stables, prêtes à l'emploi. L'acide acétylsalicylique est un ester instable surtout en milieu aqueux basique ; aussi il n'est pas possible de préparer des solutions aqueuses de sel de sodium. Ce sel est donc peu employé.

On utilise plus rarement en thérapeutique le *salicylate de sodium*.

1.2. Acétanilides

Les acétanilides dérivent de l'aniline. Le représentant principal est le *paracétamol* ou *acétaminophène* (appellation anglo-saxonne) (figure 2-2).

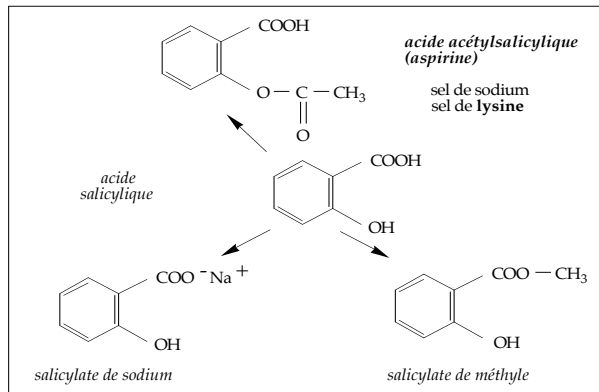


Figure 2-1 : Structure chimique des salicylés

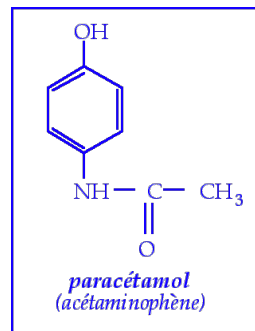


Figure 2-2 : Structure chimique du paracétamol

1.3. Pyrazolés

Les pyrazolés se subdivisent en deux sous-groupes (figure 2-3) :

- les pyrazolones, avec pour principal dérivé la *dipyron* (ou *noramidopyrine* ou *métamizole*) ; la *dipyron* est hydrosoluble grâce à une fonction sulfonate de sodium, ce qui permet la préparation d'un soluté aqueux injectable ;
- les pyrazolidine-diones avec la *phénylbutazone* particulièrement intéressante chez le cheval ;
- des pyrazoles avec pour chef de file, le *tépoaxalin*.

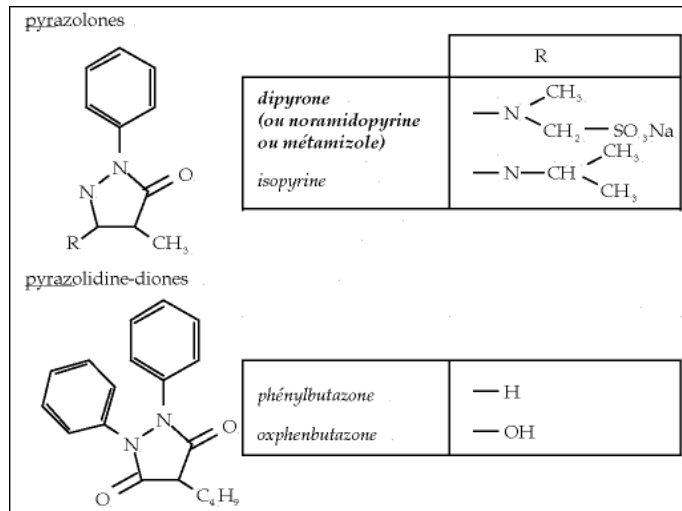


Figure 2-3 : Structure chimique des pyrazolés

1.4. Fénamates

Les fénamates (ou anthranilates) ont pour principaux représentants l'*acide tolfénamique*, la *flunixine*, utilisée sous forme de sel de méglumine, et l'*acide niflumique* (figure 2-4).

Dans d'autres dérivés comme la *floctafénine*, la fonction acide est estérifiée ; ces composés possèdent surtout des propriétés analgésiques

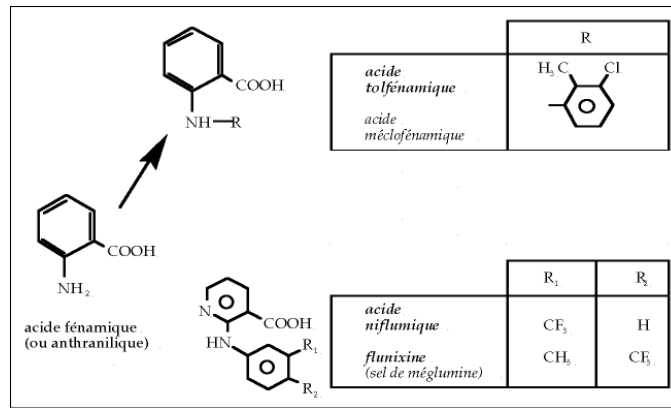


Figure 2-4 : Structure chimique des fénamates

1.5. Acides aryl-alcanoïques

Les acides aryl-alcanoïques se subdivisent principalement en acides aryl-acétiques et acides aryl-propioniques. Les acides aryl-propioniques sont les plus importants (figure 2-5). Les composés majeurs de cette série en médecine vétérinaire sont le *carprofène*, l'*ibuprofène*, le *kétoprofène* et le *védaprofène*.

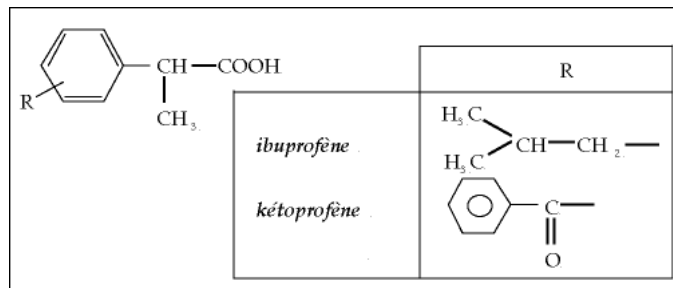


Figure 2-5 : Structure chimique des acides aryl-propioniques

Les acides aryl-acétiques sont uniquement utilisés en médecine humaine, du moins en France. Les acides phénylacétiques se limitent à un dérivé, le diclofénac. Dans les pays anglo-saxons, l'étodolac est commercialisé en médecine vétérinaire.

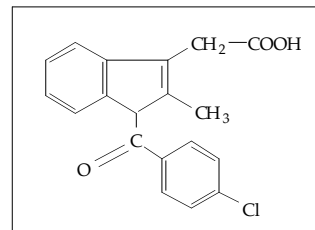


Figure 2-6 : Structure chimique de l'*indométacine*

Les acides indole-acétiques ont pour chef de file l'*indométacine* (figure 2-6) et des dérivés comme le *sulindac*.

1.6. Oxicams et nimésulide

Les oxicams comptent un seul représentant en médecine vétérinaire, le *méloxicam* (figure 2-7).

Un seul autre dérivé est actuellement important en médecine humaine, le *piroxicam*.

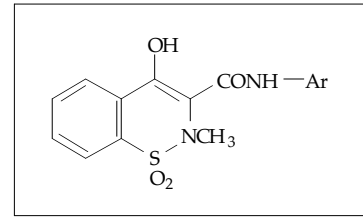


Figure 2-7: Structure chimique des oxicams

Le *nimésulide* est une sulfonanilide. La présence d'une fonction sulfonamide lui confère un caractère acide (figure 2-8).

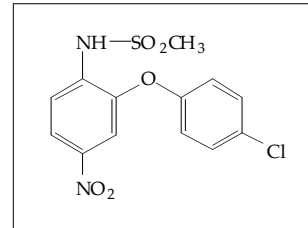


Figure 2-8 : Structure chimique du *nimésulide*

1.7. Coxibs

Les coxibs sont apparus sur le marché à la fin des années 1990. Malgré un suffixe identique, les coxibs ne forment pas une classe chimique homogène. Le suffixe réfère simplement à une inhibition préférentielle ou sélective de l'enzyme COX-2. Quatre molécules ont obtenu une AMM centralisée européenne pour le chien et/ou le chat : le firocoxib, le mavacoxib, le cimicoxib et le robénacoxib.

Aux Etats-Unis, le déracoixib est également sur le marché vétérinaire. Chez l'homme, il existe d'autres composés, comme le célécoxib (Celebrex®).

1.8. Composés mineurs

Divers composés mineurs sont également parfois employés pour leurs effets anti-inflammatoires. Ils n'ont rien en commun avec les molécules envisagées ci-dessus. Ce sont :

- des enzymes d'origine animale : la trypsine et l'alphachymotrypsine, la hyaluronidase,
- le diméthylsulfoxyde (DMSO), plus connu comme excipient dans les solutions "pour-on" ou "spot-on" pour favoriser la pénétration transdermique des substances liposolubles,
- la *colchicine* en médecine humaine dans le traitement de la goutte.

1.9. Piprants

La classe des piprants est une nouvelle classe de médicaments anti-inflammatoires non inhibiteurs des COX. Elle est représentée par le grapiprant, un antagoniste spécifique de forte affinité pour le récepteur EP4 des prostaglandines E2. Le Galliprant est le seul antagoniste des récepteurs EP4 disponible en médecine vétérinaire. Il est apparu sur le marché américain en 2017, Il a obtenu son AMM en Europe en Janvier 2018. Il est indiqué dans l'inflammation et la douleur d'origine arthrosique chez le Chien.

2. PHARMACOLOGIE

2.1. Pharmacocinétique

Le devenir des AINS dans l'organisme est conditionné par leur caractère aromatique lipophile, leur comportement acido-basique et leur stabilité.

La **majorité** d'entre eux ont un **caractère acide** conféré par la présence d'un groupement carboxylique ou parfois par un atome d'hydrogène mobile comme dans le cas de la *phénylbutazone*. Il s'agit d'**acides faibles** de pKa compris entre 3 et 6. Les **composés à dominante analgésique** ou antipyrétique sont au contraire soit neutres, soit des **bases faibles**.

Résorption

La **résorption orale** des AINS, du fait de leur liposolubilité, est à la fois **rapide** et assez **complète** (biodisponibilité entre 60 et 80 %). Elle s'effectue comme pour tous les acides à la fois dans l'estomac et le duodénum.

Leur résorption parentérale est également rapide et complète. A la différence des corticoïdes, les seules présentations injectables sont des **solutions aqueuses** de sels hydrosolubles à **effet immédiat**. Les sels employés sont très souvent des sels de sodium, ce qui explique que leurs solutions aqueuses soient basiques et posent parfois des problèmes d'intolérance locale au point d'injection (*phénylbutazone*). Certains composés, pour éviter cet inconvénient, sont présentés en solution aqueuse sous forme de sels de base faible (comme la méglumine ou N-méthylglucamine); c'est le cas de la *flunixin*.

Certains AINS rentrent dans des formes galéniques à usage local cutané. Ils sont habituellement faiblement résorbés, à l'exception de certaines préparations à base d'excipients spéciaux fortement liposolubles tels que le diméthylsulfoxyde.

Distribution



La distribution des AINS de type acide est principalement **extracellulaire**, ce qui se traduit par un faible volume apparent de distribution. Ces acides dans le sang sont généralement fortement fixés aux protéines plasmatiques (> 95 %), d'où des possibilités rares de compétition avec d'autres substances acides (anticoagulants essentiellement). Ils présentent par ailleurs la particularité de **se concentrer dans les foyers inflammatoires** du fait de leur très forte **affinité pour les protéines exsudatives** qui y sont libérées ; ils peuvent ainsi atteindre localement des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques.

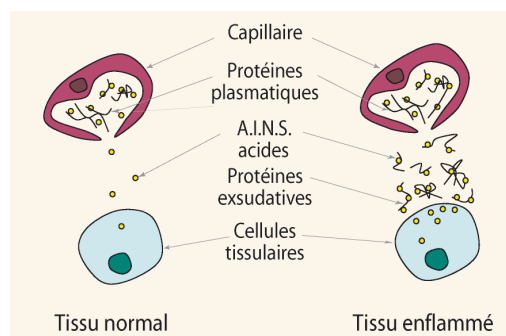


Figure 2-9 : Concentration des AINS acides dans les foyers inflammatoires

Les composés basiques (paracétamol, dipyronne, tepoxalin) ont au contraire une distribution intracellulaire, ce qui peut expliquer leurs effets analgésiques et antipyrétiques plus marqués.

Biotransformations

Les AINS subissent des biotransformations très variables tant en nature qu'en intensité selon les composés et selon les espèces animales. Elles sont habituellement intenses et contribuent à la disparition de leur effet biologique.

➡ Ainsi, le **défaut de glucuroconjugaison** du chat est à l'origine d'un ralentissement très net de l'élimination des AINS ; il s'ensuit un risque toxique accru qui conduit à **diminuer les doses** dans cette espèce.

Ces différences métaboliques interspécifiques sont relativement imprévisibles et expliquent que les demi-vies plasmatiques des AINS puissent être très variables d'une espèce animale à l'autre.

Ces biotransformations sont parfois l'étape limitante à leur élimination de l'organisme par suite de la saturation des systèmes enzymatiques lors d'emploi prolongé à fortes doses ; c'est le cas de l'*acide acétylsalicylique* ou de la *phénylbutazone* chez les carnivores et le cheval. C'est ce qui explique des **temps de demi-vies parfois variables selon les doses**.

Elimination

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire. En règle générale, elle est rapide, avec cependant de très grandes différences entre les espèces et selon les molécules.

L'urine acide des carnivores par rapport à celle de l'homme ou des herbivores fait que la réabsorption tubulaire passive des AINS est particulièrement importante. Ce phénomène explique en grande partie les **demi-vies plasmatiques beaucoup plus longues chez les carnivores que chez les herbivores** ou même que chez l'homme (tableau 2-1). Ces demi-vies sont encore plus longues chez les jeunes animaux âgés de moins d'un mois et les vieux animaux atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

L'élimination biliaire est importante surtout pour l'*indométacine* et les *fénamates* qui subissent un cycle entéro-hépatique. Cette recirculation entéro-hépatique de l'*indométacine* explique la très forte toxicité digestive de ce composé chez le chien, toxicité qui interdit son emploi dans cette espèce.

Au total, les **très grandes différences pharmacocinétiques** entre AINS expliquent leurs demi-vies plasmatiques ($t_{1/2}$) très variables selon les composés et les espèces animales (tableau 2-1), mais aussi de **grandes différences de toxicité** et de **protocoles thérapeutiques**.

Le mavacoxib a la particularité d'avoir une demi-vie extrêmement longue, comprise habituellement entre deux et trois semaines, ce qui permet d'avoir une durée d'action de un à deux mois après une seule prise du médicament.

Tableau 2-1 : Demi-vies plasmatiques comparées de quelques AINS dans plusieurs espèces animales et chez l'homme (en heures).

	chien	chat	cheval	bovins	homme
<i>ac.acétylsalicylique</i>	8 h	37 h	1	0,5 h	72 h
<i>phénylbutazone</i>	3-13 h		3,8-1,7 h	32-60 h	
<i>flunixin</i>	3,7 h		1,9 - 4 h	6 -8 h	
<i>kétoprofène</i>	4,4 h	1,6 h	2,5 h		
<i>mavacoxib</i>	2-3 sem.				

La durée des effets biologiques anti-inflammatoires des AINS, parfois assez longue avec certains composés, peut s'expliquer par :

- une fixation parfois irréversible de certains composés comme la **phénylbutazone** ou l'*acide acétylsalicylique* sur la cyclo-oxygénase,
- une **affinité particulière pour les protéines** et donc pour les tissus inflammés en raison de leur richesse en protéines,
- pour certaines molécules, une activation métabolique,
- une très lente élimination de l'organisme (mavacoxib).

Globalement, les AINS s'éliminent rapidement de l'organisme. Néanmoins, en raison des effets biologiques variés de l'acide acétylsalicylique qui est utilisé à grande échelle en élevage industriel, il est généralement prévu un temps d'attente de 7 jours pour la viande et les abats.

Le mavacoxib se caractérise par une demi-vie plasmatique très longue chez le chien, de l'ordre de 2 à 3 semaines, d'où son administration par voie orale deux fois à 15 jours d'intervalle au départ, puis une fois par mois pendant un maximum de 6 mois, pour éviter les risques d'accumulation.

2.2. Pharmacodynamie

2.2.1. Mode d'action

Inhibition des cyclo-oxygénases

Le mode d'action commun à tous les AINS "majeurs" est l'**inhibition de la synthèse des prostaglandines**, par blocage des cyclo-oxygénases (COX), situées dans la membrane du réticulum (cf. fig. 1-7, page 13). Contrairement aux corticoïdes, l'hydrolyse des phospholipides membranaires et la libération d'acide arachidonique ne sont pas inhibées. La production des leucotriènes, dans certains cas, pourrait même être accrue, sauf si la lipoxigénase (LOX) est également inhibée (*tepoxalin*).

Il existe deux isoformes de cyclo-oxygénases :

- la cyclo-oxygénase de type 1 (**COX-1**) qui est **constitutive**, c'est-à-dire qui s'exprime normalement dans toutes les cellules ; elle synthétise les prostaglandines "physiologiques", notamment dans l'estomac, le rein, les plaquettes sanguines ; elle est par ailleurs **inductible** dans le foyer inflammatoire ;
- la cyclo-oxygénase de type 2 (**COX-2**) qui est fortement **inductible** et est exprimée à la suite de l'action des facteurs mitogènes et des cytokines, dans un foyer inflammatoire ; elle est **constitutive** dans l'endothélium vasculaire et dans le rein.

On tend parfois à classer les AINS en fonction de leur aptitude à inhiber la COX-1 et la COX-2 respectivement :

- les plutôt sélectifs COX-1 : aspirine, kétoprofène,
- les "mixtes" COX-1/COX-2 : la majorité des AINS,
- les préférentiels COX-2 : méloxicam, mavacoxib, nimésulide,
- les très sélectifs COX-2 : firocoxib.

Cette classification, fondée sur l'idée d'une moindre toxicité des AINS sélectifs COX-2, n'a qu'un intérêt relatif, car même les préférentiels COX-2 conservent des effets secondaires notables, et

les AINS sélectifs COX-2 (coxibs) ont révélé chez l'homme d'autres effets indésirables lors de traitements au long cours.

Dans tous les cas, l'effet est obtenu lorsqu'au moins 80% des cyclo-oxygénases du site d'action sont inhibées. **L'effet recherché n'est donc pas dose-dépendant.**

Piégeage des radicaux libres

Certains anti-inflammatoires mineurs (diméthylsulfoxyde, superoxyde-dismutase) sont des capteurs de radicaux libres, ce qui leur confère de légères propriétés anti-inflammatoires ; ils sont ainsi parfois employés à cet effet.

Enzymes protéolytiques

Leur action anti-inflammatoire est faible : elle est utilisable en appoint en phase tardive, lorsque le tissu de réparation est envahissant et douloureux.

2.2.2. Activité anti-inflammatoire

☞ Actifs sur la phase précoce de l'inflammation, **les AINS limitent les réactions vasculaires** en s'opposant à la libération des prostaglandines. Ils ne s'opposent donc pas à la formation des leucotriènes. C'est pourquoi **leur activité est moins puissante que celle des corticoïdes** qui interfèrent avec de nombreux autres médiateurs vaso-actifs et suppriment également la voie de la lipo-oxygénase.

Selon certaines hypothèses, lorsque les cyclo-oxygénases sont inhibées, l'acide arachidonique permet la formation d'une plus grande quantité de leucotriènes ; c'est pourquoi par exemple, la prise d'aspirine peut aggraver une crise d'asthme bronchique.

Certains AINS exercent en même temps d'autres effets biologiques, ce qui leur confère un profil d'activité légèrement différent :

- une interférence avec l'histamine et la bradykinine (*phénylbutazone, ibuprofène*),
- une inhibition de la 5-lipo-oxygénase (*tépoxalin*)
- une légère inhibition de la 12-lipo-oxygénase (*fénamates*),
- une action CRH-like, provoquant une libération d'ACTH, donc de cortisol (*aspirine*),
- une inhibition de la motilité des polynucléaires et une inhibition de la phosphodiesterase, d'où une action stabilisante membranaire (*indométacine*),
- une inhibition de la libération des cytokines.

Les enzymes protéolytiques sont peu efficaces sur les deux premières phases de l'inflammation. Certains leur attribuent un intérêt en phase tardive, lorsque le tissu de réparation est envahissant et douloureux.

2.2.3. Effet analgésique

Les AINS sont capables de combattre ou de soulager certaines **douleurs faibles ou modérées (paliers 1 à 2)**. Sur les douleurs intenses (palier 3), on peut les associer sans difficulté aux morphiniques dont ils potentialisent et prolongent l'effet.

Les prostaglandines ne sont pas directement algogènes, sauf à fortes doses ; mais elles sensibilisent les nocicepteurs et amplifient leur réponse. On dit qu'elles sont hyperalgésiantes. Dans un foyer inflammatoire, elles potentialisent l'action des agents algogènes directs, comme la bradykinine. Ainsi, tous les AINS ont une action analgésique **périphérique**, sur les douleurs inflammatoires, en s'opposant à la synthèse des prostaglandines.

Certains AINS sont nettement plus actifs, car ils passent la barrière hémato-encéphalique et exercent une **action centrale** sur les voies de la douleur (*paracétamol, dipyronne, tépoxalin,*

acides aryl-propioniques). Cette action permet de lutter contre des douleurs inflammatoires ou non (par exemple **d'origine mécanique**). Elle est liée à l'inhibition des COX, mais peut-être à un autre mécanisme d'action en relation avec les récepteurs NMDA.

2.2.4. Effet antipyrétique

Dans le développement de la fièvre, les prostaglandines, notamment les prostaglandines PGE₁ et E₂, dérèglent les centres thermorégulateurs hypothalamiques. Elles sont libérées sous l'action des pyrétogènes endogènes, principalement IL-1 et TNF_α, produites par les leucocytes dans le foyer inflammatoire.

Le blocage de ces prostaglandines permet donc de normaliser la température centrale. En revanche, **les AINS n'engendrent pas d'hypothermie** si la température est normale.

Le pouvoir antipyrétique est variable selon l'aptitude de l'AINS à passer la barrière hémato-méningée (figure 2-10) ; les acétanilides (*paracétamol*) sont les plus puissants. Cependant, même les AINS acides conservent une action antipyrétique car, dans l'hypothalamus, il existe une zone dépourvue de barrière hématoméningée.

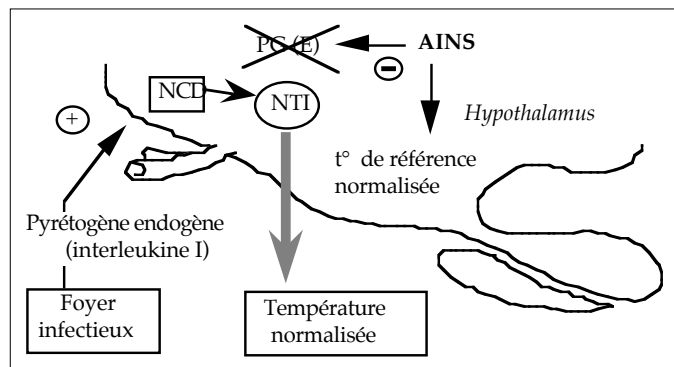


Figure 2-10 : Action antipyrétique des AINS (NCD : neurones cryodépendants. NTI : neurones thermo-indépendants).

2.2.5. Effet anti-agrégant plaquettaire

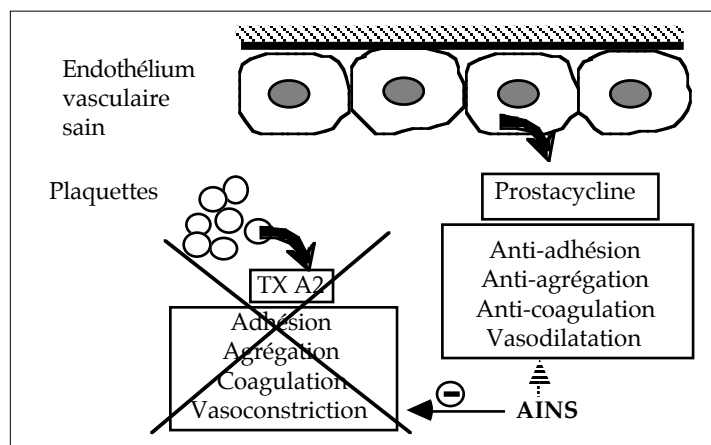


Figure 2-11 : Effet anti-hémostatique et anticoagulant des AINS (TXA2 : *thromboxane A2*). La synthèse des thromboxanes est gouvernée par les COX1, celle de la prostacycline par les COX2.

L'effet anti-agrégant concerne surtout **l'aspirine** à faible dose, jusqu'à 12 mg/kg. L'effet disparaît au-delà. Il résulte du blocage **des COX-1 dans les plaquettes**, donc de la synthèse de thromboxanes nécessaires à l'adhésion et l'agrégation des plaquettes, ainsi qu'au phénomène d'extrusion des granules de sérotonine et d'ADP. Les enzymes **COX-2** qui participent à la synthèse **endothéliale** de prostacycline (effets inverses) sont 10 à 250 fois moins sensibles à l'aspirine. Il s'ensuit un déséquilibre au profit des facteurs inhibant l'hémostase et la coagulation (figure 2-11).

Parmi les AINS, l'*aspirine* reste le plus puissant anti-agrégant, car elle bloque de façon irréversible les cyclo-oxygénases plaquettaires, à des doses inférieures aux doses anti-inflammatoires. Comme les plaquettes adultes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas ré-exprimer de nouveaux thromboxanes. L'action anti-agrégante de l'aspirine débute donc plusieurs heures après une administration et **dure plusieurs jours**.

2.2.6. Autres effets biologiques

En raison de l'ubiquité des prostaglandines dans l'organisme, les AINS exercent des effets biologiques variés. Dans les conditions normales d'emploi, seuls deux sont réellement indésirables, voire toxiques, des ulcères gastro-intestinaux et des effets rénaux.

Ulcères gastro-intestinaux

Les AINS provoquent des érosions gastroduodénales très fréquentes, qui évoluent plus rarement vers des ulcères aux doses usuelles. Les symptômes principaux sont des vomissements ou des diarrhées accompagnés de saignements et de douleur abdominale. Le mécanisme de cette action érosive tient à quatre composantes :

- principalement une **baisse de l'efficacité de la barrière mucus-bicarbonates** par inhibition de la synthèse des PGE₂ stimulantes,
- une augmentation de la sécrétion acide, plus secondairement,
- une attaque acide directe (comprimés administrés à jeûn),
- une action sur les vaisseaux ou sur les neutrophiles, accessoirement.

Les prostaglandines (PGE₂) diminuent la sécrétion gastrique acide en s'opposant aux trois facteurs activateurs, la gastrine, le parasympathique et l'histamine. Ce système freinateur intervient notamment dans le tarissement de la sécrétion en période interprandiale, ce qui évite l'attaque directe de la muqueuse par l'HCl en l'absence d'aliments.

La suppression de la synthèse des prostaglandines entraîne donc une hypersécrétion gastrique et aboutit à la formation d'ulcères (figure 2-12) ; elle est associée par ailleurs à une diminution de la sécrétion du mucus protecteur.

Tous les AINS, quelle que soit leur voie d'administration, présentent ce risque ulcérigène. Il est cependant accru lorsqu'un

comprimé, pris en dehors d'un repas, adhère à la paroi et délivre localement une grande quantité de substance. Pour limiter l'attaque acide directe, il existe des spécialités humaines et vétérinaires à forme galénique "gastro-résistante", ne libérant le principe actif que dans le duodénum. Ces formes, adaptées à la médecine humaine, ne mettent pas l'animal à l'abri d'un ulcère gastrique.

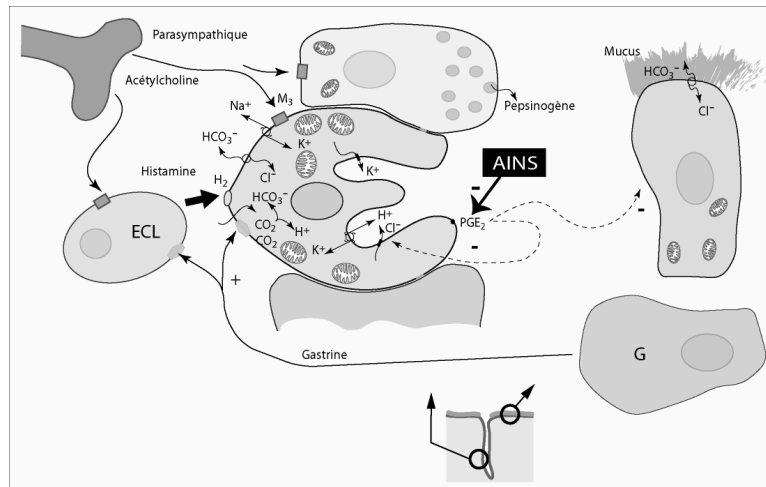


Figure 2-12 : Mécanisme de l'effet ulcérogène des AINS

En cas d'administration d'un AINS sur plusieurs semaines aux doses recommandées, on constate le plus souvent une disparition progressive des lésions (phénomène de "cytoprotection adaptative"). Ce phénomène n'est pas encore bien documenté chez les animaux domestiques. De plus, chez certains animaux sensibles, c'est l'inverse qui se produit et des signes d'intolérance digestive apparaissent.

Effets rénaux

Contrairement aux effets digestifs, les effets rénaux des AINS, aux doses usuelles, sont rares mais graves. Les prostaglandines (PGE_1 et PGE_2) participent au contrôle de l'activité rénale :

- elles augmentent la filtration glomérulaire par vasodilatation de l'artériole afférente,
- elles augmentent le flux sanguin médullaire,
- elles inhibent la réabsorption de sodium et de chlore.

Sous AINS, il y a donc un risque d'hypoperfusion rénale, entraînant une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (prérénale), et une nécrose ischémique à long terme.

Le risque semble modéré chez l'animal sain ; en revanche, il augmente nettement chez un animal souffrant déjà d'hypotension, d'hypovolémie, d'hypoperfusion ou de lésions rénales, et c'est **le risque majeur en cas de surdosage**.

3. THERAPEUTIQUE

3.1. Indications et critères de choix

Les AINS sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, ou anti-agrégante, qui se complètent souvent dans l'efficacité thérapeutique (tableau 2-2).

Lors de douleur modérée, on les associe à un morphinique faible ou à une faible dose de morphine. En cas de douleur sévère (palier 3), on les associe à la morphine à doses plus élevées.

L'arthrose est l'une des indications majeures des AINS. En début d'évolution, les poussées douloureuses sont intermittentes et le traitement se fait par cures (une à deux semaines) lors des crises. Puis, progressivement, la douleur devient permanente, et le traitement aussi.

Lors d'infection, les AINS réduisent la réaction inflammatoire autour du foyer infectieux. L'hyperthermie est diminuée. Mais la fièvre est un moyen de défense de l'organisme ; elle diminue la prolifération de l'agent infectieux, notamment des virus. La combattre n'est donc pas systématiquement la priorité.

Tableau 2-2 : Indications d'emploi des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

<p><i>Motivées par l'effet anti-inflammatoire (et/ou analgésique)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Affections articulaires aiguës <ul style="list-style-type: none"> Inflammations musculo-squelettiques Boiteries (cheval notamment) Fractures et séquelles, hernies discales Contusions, hématomes (phase tardive) Oedème post-opératoire
<p><i>Motivées par l'effet anti-inflammatoire (et/ou antipyrétique)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Adjuvants de la thérapeutique anti-infectieuse
<p><i>Motivées par l'effet analgésique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Affections articulaires dégénératives (arthrose) Douleur per- et post-opératoire Douleurs diverses (coliques du cheval)
<p><i>Motivées par l'effet anti-agrégant (aspirine)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombo-embolies (dirofilariose, cardiomyopathies,...)

Le choix d'un AINS dépend de l'activité principale recherchée. Trois groupes de taille inégale peuvent ainsi se constituer :

- les anti-inflammatoires : *méloxicam, firocoxib, aspirine, flunixin, nimésulide, phénylbutazone, acide tolfénamique* ;
- les analgésiques et/ou antipyrétiques : *dipyrone (ou noramidopyrine), paracétamol, carprofène, grapiprant*
- les anti-agrégants : *aspirine*.

3.2. Formes pharmaceutiques

De nombreuses formes pharmaceutiques sont disponibles :

- des formes orales, de loin les plus nombreuses en médecine humaine, car adaptées aux traitements anti-rhumatismaux de longue durée :
 - comprimé d'AINS sous forme de base, pâte orale, poudre orale, suspensions orales ;
- des formes injectables :
 - solutions aqueuses de sels, sel de sodium dans la plupart des cas pour les molécules stables, sel de lysine (*acide acétylsalicylique*) ou de méglumine (*flunixin*) ;
- des formes cutanées ou oculaires :

- crèmes cutanées, gels, pommades ;
- des formes rectales, suppositoires, en substitution des formes orales pour limiter les intolérances digestives assez fréquentes ; cette présentation est bien sûr inutilisable en médecine vétérinaire.

Les principales présentations commerciales vétérinaires et humaines ainsi que les doses préconisées en médecine vétérinaire sont rapportées dans les tableaux suivants.

Tableau 2-3 : Principales spécialités à base de fénamates.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
acide tolfénamique	Tolfédine, Tolfine	chien, chat : - 4 (IM, SC, toutes 48 h) - 3-6 (oral, en 2 fois) bovins : 2 (IV, IM, en 1 fois)
flunixin	Finadyne, in Finoxaline, Avlézan, Méflosyl, Flunixin 5%, in Resflor	cheval : 30 (oral, en 1 fois) cheval : 1 (IV) bovins : 1-2 (IM, IV) chien : 1-2 (SC) veau 2-4 (oral, 5-7 j)

Tableau 2-4 : Principales spécialités à base de salicylés.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
<i>acide acétylsalicylique</i>	Aspirine 50 Coophavet Actispirine, Dextropirine 50, Salicyline 10 %, 20 % et 50 % PO, in Pyréalguine,	chien : 40-120 (oral, en 2 fois) chat : 25 (oral, en 2-3 fois) bovins : 30-50 (oral en 2 fois)
<i>acide acétylsalicylique (sel de calcium urée)</i>	Valpirine	
acétylsalicylate de lysine	Vétalguine	
<i>acide salicylique</i>	in Dermaflon, in Sébolytic, in Dermaftox	chien : 20-40 (IV) bovins, équins : 20-25 (IV) veau : 30-50 (oral, en 2 fois)
<i>salicylate de sodium</i>	in Butasyl, in Arthridine, in Enzoo-group	
<i>salicylate de méthyle</i>	in Ivémam, in Lotion Souveraine	

Tableau 2-5 : Principales spécialités à base de pyrazolés.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
dipyron (ou noramidopyrine ou métamizole)	Calmagine, Dipyralgine in Estocélan, in Spasfortan	chien, chat : 10-20 (IV, IM) grands animaux : 25-50 (IV, IM)
phénylbutazone	Equipalazone, Phénylarthrite injectable, Butazolidine (H), in Arthridine, in Arthri-dog, in Butasyl, in Diflamix	chien : 10-20 (IV, IM, en 1 fois) 40-50 (oral, en 3-4 fois) chat : 10-15 (oral, en 2-3 fois) bovins : 5-10 (IM, en 1 fois) chevaux : 2-4 (IV, 5 j max) 2,5-5 (oral)

Tableau 2-6 : Principales spécialités à base d'acides aryl-propioniques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
ibuprofène	Dolocanil Advil (H), Brufen (H)	chien, chat : 20 (oral, en 2 fois) grands animaux : 10 (oral, en 1 fois)
kétoprofène	Kétofen 1 et 10 %, Comforion Vet Profénid (H)	chien, chat : 2 (SC, IM, IV) (max 3 j)
carprofène	Rimadyl, Norocarp Carprodyl, Dolagis	chien : 4 (en 2 fois) bovin:1,4 (s/c, IV unique) chat : 4 (s/c, IV unique)
védaprofène	Quadrisol 100 mg/ml	chien : 0,5 (en 1 fois) cheval : 2 (en 2 fois) 1 (oral) (3 à 5 j) bovins : 3 (IM, IV) (max 3 j) cheval : 2 (IV) (3 à 5 j)

Tableau 2-7 : Spécialités à base de *nimésulide* et de *méloxicam*.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
nimésulide	Sulidène	chien, chat : 7 (oral, en 1 fois) 4 (IM, SC)
méloxicam	Métacam Flexicam Meloxidyl Meloxivet	0,2 (1ère inj.) puis 0,1

Tableau 2-8 : Principales spécialités à base de coxibs.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg)
firocoxib	Prévicox Equioxx	Chien : 5 (oral, en 1 fois) Cheval : 1 cp/CV (oral)
mavacoxib robénacoxib	Trocoxil Onsior	Chien : 2 (une fois par mois) Chien, chat : 1
cimicoxib enflicoxib	Cimalgex Daxocox	Chien : 2 Chien : 8

Tableau 2-9 : Principales spécialités à base de composés divers.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
<i>acide hyaluronique</i>	Hyalovet, Hyonate

Tableau 2-10 : Principales spécialités à base de piprants.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
Grapiprant	Galliprant

3.3. Effets indésirables et toxiques

Les effets toxiques sont importants et fréquents. L'indice thérapeutique est réduit, compris entre 2 et 5. Les accidents de toxicité aiguë surviennent lors de surdosage. La toxicité chronique fait suite à des traitements **prolongés** à **doses normales**.

3.1.1. Toxicité aiguë

Les accidents de toxicité aiguë concernent surtout les carnivores. Ils résultent de la prescription, de **l'automédication par le propriétaire, ou de l'ingestion accidentelle de présentations humaines** d'AINS inadaptées telles que des comprimés d'**aspirine** ou de paracétamol. Cela conduit à des surdosages et les conséquences sont parfois mortelles. Par exemple, un comprimé d'aspirine ou de paracétamol à 500 mg peut être mortel chez le chat.

☞ Les AINS sont beaucoup moins bien tolérés par les carnivores que par l'homme, principalement à cause de leur élimination beaucoup plus lente.

Les principales manifestations de toxicité sont :

- ☞ des **accidents rénaux**, liés soit à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par hypoperfusion, soit à une néphrotoxicité directe (nécrose papillaire), soit lors de prise concomitante contre-indiquée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ;
- ☞ des **troubles nerveux** convulsifs, surtout chez le chat, constatés par exemple lors de surdosage massif avec l'*acide acétylsalicylique* ;
- ☞ - des **vomissements** associés à des hémorragies digestives massives ;
des troubles sanguins (thrombocytopenie).

La mort de l'animal survient en quelques jours.

Il faut ajouter à ces manifestations toxiques communes des toxicités spécifiques à tel ou tel AINS :

- *aspirine* : polypnée, hyperthermie, convulsions importantes, évolution rapide ;
- *paracétamol* : **methémoglobinémies toxiques** liée à l'action oxydante (amine primaire aromatique) sur l'hémoglobine de certains métabolites, à des doses supérieures à 75 mg/kg.

Salicylés

Les manifestations cliniques débutent par de la polypnée, source d'alcalose respiratoire, et par une hyperthermie. Suivent rapidement des signes d'hyperexcitabilité et des convulsions. L'animal tombe dans un coma, parfois agité, qui précède la mort. La durée d'évolution ne dépasse guère quelques heures.

Paracétamol

Les accidents provoqués par le *paracétamol* résultent surtout de surdosage chez le chat à des doses supérieures à 75 mg/kg.

Le *paracétamol* lors de surdosage (doses supérieures à 75 mg/kg) est toxique principalement par certains de ses métabolites, des hydroxylamines aromatiques, douées de **propriétés oxydantes** et donc **methémoglobinisantes**. Les animaux présentent des muqueuses pâles et cyanosées, de l'anorexie et une faiblesse générale importante. Puis apparaissent des nausées et des vomissements, parfois un oedème facial assez particulier, ainsi qu'une hyperthermie à 41 °C. Lorsque les effets methémoglobinisants sont massifs, on observe une hémolyse à l'origine d'un ictère, voire d'une hémoglobinurie. La methémoglobinémie est alors très élevée. Un traitement spécifique à base de réducteurs tels que la vitamine C (le bleu de méthylène est déconseillé chez le chat) ainsi qu'un traitement de soutien des grandes fonctions peut sauver l'animal.

Phénylbutazone

La *phénylbutazone* entraîne des accidents chez le chat lorsque la dose dépasse 40 mg/kg. En revanche elle est bien tolérée chez le chien jusqu'à 100 mg/kg.

3.1.2. Effets indésirables et toxicité chronique

A doses normales, l'effet le plus à craindre résulte de l'action **ulcérigène**. Il peut apparaître au bout de quelques jours à quelques semaines. Les érosions sont rarement hémorragiques, mais certains chiens sensibles peuvent être atteints d'ulcères. Un chien qui supporte mal un AINS peut en tolérer un autre sans connaître les mêmes effets indésirables.

Salicylés

La toxicité chronique est surtout observée chez le chat ; aux doses supérieures à 50 mg/kg/jour, les animaux présentent un syndrome dépressif avec une faiblesse générale intense et de l'anorexie. S'ajoutent régulièrement des troubles digestifs avec de la diarrhée, des vomissements parfois hémorragiques en relation avec des ulcères gastriques.

Phénylbutazone

Les troubles les plus redoutés chez l'homme sont en rapport avec l'apparition d'une anémie aplasique réversible que l'on attribue à un mécanisme immuno-pathologique. Quelques cas ont été également signalés chez le chien, mais le plus souvent sans gravité et réversibles à l'arrêt du traitement. Cet effet aplasiant est à l'origine de l'absence de fixation de LMR et donc de l'interdiction de la phénylbutazone en production animale.

Lors de surdosage, des nécroses papillaires rénales sont possibles ainsi que des stases biliaires.

Fénamates

Les fénamates possèdent un pouvoir moyennement ulcérigène. Néanmoins ils sont à l'origine de diarrhées fréquentes aux doses thérapeutiques lorsque les traitements se prolongent même légèrement.

Acides aryl-propioniques

Les acides aryl-propioniques apparaissent globalement beaucoup moins bien tolérés que les composés précédents. Ils produisent très fréquemment aux doses normales indiquées une légère irritation gastrique.

Indométacine

L'*indométacine* est certainement l'AINS le plus dangereux chez les carnivores. Elle exerce des effets ulcérigènes aux doses usuelles conseillées en thérapeutique humaine (2 mg/kg). Elle provoque en effet des hémorragies digestives très fréquentes et des ulcères perforants mortels. Ce composé est donc totalement à proscrire en thérapeutique vétérinaire.

Oxicams

Le *piroxicam* est mal toléré par le chien. Il provoque des ulcères digestifs et de nombreux accidents mortels ont été rapportés.

3.4. Recommandations d'emploi

En raison du risque toxique non négligeable lié à l'emploi des AINS, certaines recommandations doivent être respectées :

- **respecter strictement les recommandations de l'AMM**, peser rigoureusement l'animal, respecter la dose et le rythme d'administration,
- **proscrire les présentations humaines**,
- éviter l'emploi d'AINS dans les espèces non destinataires,
- **informer les propriétaires des risques de l'automédication**, surtout chez le chat.

3.5. Résidus

Sept AINS ont fait l'objet d'une détermination de LMR (cf. tableau 2-11).

L'*acide acétylsalicylique* est inscrit en ex annexe II (LMR inutiles) pour toutes les espèces animales sauf chez le poisson. Néanmoins, il n'est pas autorisé chez la vache laitière et chez la poule pondeuse. Le kétoprofène est inscrit en ex annexe II (LMR inutiles).

La phénylbutazone n'a pas pu faire l'objet de fixation de LMR, en raison de thrombocytopénies connues chez l'homme, imputées à un mécanisme immuno-pathologique. Elle est donc interdite chez les animaux destinés à la consommation humaine.

Tableau 2-11 : Limites maximales résiduelles (L.M.R.) définitives des AINS utilisés en médecine vétérinaire (exprimées en µg/kg ou ppb).

Principe actif	Espèce	Muscle	Foie	Rein	Graisse	Lait
flunixin	bovins,	20	300	100	30	40
	porcins	50	200	30	10	
	équins	10	100	200	20	
dipyrone	bovins	100	100	100	100	50
	porcins, équins	100	100	100	100	
acide tolfénamique	bovins	50	400	100		50
	porcins	50	400	100		
diclofénac	bovins	5	5	10	1	0,1
carprofène	bovins	500	1000	1000	1 000	
méloxicam	bovins, caprins	20	65	65		15
	équins, porcins, lapins	20	65	65		
firocoxib	équins	10	60	10	15	

3.6. Durée de détection chez le cheval de course ou de compétition

Les AINS font partie des substances les plus surveillées et les plus souvent détectées dans le cadre de la lutte contre le dopage chez le cheval de course ou de compétition. La phénylbutazone est en tête des cas de dopage. Les temps de détection indicatifs de la phénylbutazone sont de 11 jours. Ces temps de détection n'ont rien à voir avec le délai d'attente qui concerne les espèces animales de production.

La Fédération Equestre Internationale (FEI) publie à titre indicatif des temps de détection pour un certain nombre d'AINS dans des conditions très précises d'administration (<http://www.fei.org>). Mais ces temps ont été généralement calculés sur un nombre trop limité d'animaux, de telle sorte qu'ils ne prennent pas en compte les variations individuelles. Il ne s'agit que de valeurs indicatives qui doivent être considérées avec les plus grandes réserves. A la suite d'un traitement anti-inflammatoire chez un cheval de sport ou de compétition, la prudence du vétérinaire prescripteur consiste à conseiller au propriétaire ou à l'entraîneur de l'animal de faire réaliser des tests de dépistage avant toute nouvelle participation à une compétition ou une course.

4. Anticorps monoclonaux

Jusqu'à présent, le traitement médical des affections inflammatoires ostéo-articulaires reposait essentiellement sur l'usage des AINS, qui bloquent la libération ou les récepteurs des prostaglandines E2, mais dont les effets indésirables bien connus restent un facteur limitant. Depuis 2021, deux anticorps monoclonaux, le **frunévetmab (Chat)** et le **bedinvetmab (Chien)** ont fait leur apparition pour renforcer les moyens thérapeutiques de l'arthrose chez les carnivores domestiques. Les agents de ce type sont déjà utilisés en médecine vétérinaire pour le traitement de l'atopie canine. La cible spécifique du frunévetmab et du bedinvetmab est le nerve growth factor (NGF), une neurotrophine considérée comme un médiateur important de l'inflammation et plus spécifiquement de la douleur car il amplifie la réponse des canaux transducteurs et des récepteurs à la bradykinine, augmente la libération de neuropeptides et active les récepteurs NMDA. Le frunévetmab et le bedinvetmab ont démontré leur efficacité antalgique dans plusieurs modèles expérimentaux d'arthrose et dans des essais cliniques randomisés. Ces nouveaux moyens offrent des perspectives thérapeutiques intéressantes pour le contrôle des douleurs chroniques arthrosiques. Leur utilisation en monothérapie pourrait néanmoins se révéler insuffisante et ne doit pas faire oublier les règles de l'approche multimodale, pluridisciplinaire et individualisée de la prise en charge de la douleur associée à l'arthrose.

Résumé

Principaux dérivés

acide acétylsalicylique (*aspirine*), paracétamol, dipyronne, **phénylbutazone**, kétoprofène, **carprofène**, **flunixin**, acide tolfénamique, **méloxicam**, firocoxib

Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- les plus nombreux, anti-inflammatoires : acides faibles liposolubles
- les autres, analgésiques : bases faibles liposolubles
- stables

Pharmacocinétique

- résorption orale et parentérale : rapide et complète, quelle que soit la forme
- distribution extracellulaire, concentration des AINS acides dans les foyers inflammatoires
- biotransformations intenses très variables selon les composés
- élimination surtout rénale, variable, plus lente chez les carnivores (urines acides)

Pharmacodynamie

- inhibition de la synthèse des prostaglandines par blocage des cyclo-oxygénases
- action anti-inflammatoire moins puissante que celle des corticoïdes
- effet antalgique sur les douleurs faibles ou modérées, surtout si passage de la BHM
- effet antipyrétique (surtout si passage BHM)
- effet anti-agrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique, car blocage surtout COX-1)
- effet érosif gastroduodéal fréquent mais généralement peu grave
- diminution de la perfusion rénale, peu probable si animal normovolémique et normotendu

Principales indications

- traitement de l'arthrose
- douleur péri-opératoire
- traitement des inflammations : traumatologie, maladies infectieuses

Principaux effets secondaires ou toxiques

- effets secondaires (doses normales) : vomissements, plus rarement insuffisance rénale aiguë par hypoperfusion
- effets toxiques (surdosage) : auto-médication avec spécialités humaines
 - troubles nerveux (convulsions)
 - troubles rénaux (nécrose papillaire par hypoperfusion)
 - troubles digestifs (vomissements hémorragiques, méléna)

Pour en savoir plus :

- DELANNOY I. Considérations sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en médecine vétérinaire. B - Deuxième Partie. Stratégies thérapeutiques. C - Troisième Partie. Effets indésirables et dopage du cheval. Bull Mens Soc Vet Pratique France. 1992, **76**(6-7), 309-312, 314-321.
- DELEFORGE J., THOMAS E., THOMAS V., BOISRAMÉ B. Les méthodes d'évaluation de l'efficacité des anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. Intérêts et limites. Rec Méd Vét. 1992, **168**(8-9), 621-625.
- FORSYTH S.F., GUILFORD W.G., HASLETT S.J., GODFREY J. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. J Small Anim Practice, 1998, **39**(9), 421-424.
- GOGNY M., PUYT J.D. Activité thérapeutique des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Rec Méd Vét. 1992, **168**(8-9), 603-608.
- GOGNY M. Douleur et traitement de la douleur. Point Vét. 1993, **24**(149), 577-586.
- GOGNY M. Le carprofène. Nouveau Praticien Vet, 2007, **36**, 64-65.
- GOGNY M. Intérêt du grapiprant dans le traitement au long cours de l'arthrose canine. Le point vétérinaire. 2020, N°405.
- GRISNEAUX E., PIBAROT P. La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'analgésie postopératoire.
- JAUSSAUD P., COURTOT D. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et contrôle anti-dopage chez le cheval. Rec Méd Vét. 1992, **168**(8-9), 749-753.
- JONES R.D., BAYNES R.E., NIMITZ C.T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). J Am Vet Med Assoc. 1992, **201**(3), 475-477.
- KECK G. Les anti-inflammatoires dans le traitement de la douleur. Point Vet, 1993, **24**(149), 595-600.
- KECK G. Toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Etude des cas rapportés au CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires. Rec Med Vet. 1992, **168**(8-9), 615-620.
- Kim TW and Giorgi M. A brief overview of the Coxib drugs in the veterinary field. Am J Anim Vet Sci. 2013, 8:89-97.
- KOPCHA M., KANEENE J.B., SHEA M.E., MILLER R.A. AHL A.S. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in food animal practice.). J Am Vet Med Assoc .1992, **201**(12), 1868-1872
- LEES P., KECK G. Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Point Vét. 1992, **23**(141), 911-919.
- LEES P., MAY S.A., WHITE D. Pharmacokinetics and dosage regimens of anti-inflammatory drugs. Ann Rech Vet, 1990, **21**: suppl 1, 73s-78.
- LEES P., Mc KELLAR Q.A., MAY S.A., LUDWIG B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. Eq Vet J. 1994, **26**(3), 203-208.
- Lees, P. Analgesic, antiinflammatory, antipyretic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, editors. Veterinary pharmacology and therapeutics, Wiley-Black-Well; 2009, p. 457-492.
- Mc KELLAR Q.A., DELATOUR P., LEES P. Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. J Vet Pharmacol Therap, 1994, 17(6), 447-454.
- Mallem MY, Gogny M. Les anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. EMC - Vétérinaire. 2014, 11:1-12 [Article TO 0200].
- Monteiro-Steagall BP, Steagall PV, Lascelles BD. Systematic Review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. J Vet Intern Med 2013;19 doi: 10.1111/jvim.12127.
- Papich MG. An Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animals. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 2008, 38:1243-66.
- POTTHOFF A., CARITHERS R.W. Pain and analgesia in dogs and cats. Compend Contin Educ Pract Vet, 1989, 11(8), 887-897.
- PUYT J.-D., GOGNY M. JOSEPH-ENRIQUEZ B. Les anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. Présentation générale et pharmacocinétique. Rec Med Vet, 1992, 168(8-9), 577-590. SACKMAN J.E. Pain. Part II. Control of pain in animals. Compend Contin Educ Pract Vet. 1991, 13(2), 181-187, 190-193.
- VANDAELE E. Anti-inflammatoires oraux pour chiens "arthrosiques" : le tepoxalin, un AINS "dual" anti-cox et anti-lox. Point Vét, 2002, 33(230), 18-19.

3

LES MODIFICATEURS DIGESTIFS

- | | |
|-----------|---|
| 1. | MODIFICATEURS DU MILIEU DIGESTIF |
| 1.1. | Adjuvants et suppléments des sucs digestifs |
| 1.2. | Protecteurs de muqueuse |
| 1.3. | Météorifuges |
| 2. | MODIFICATEURS DU TRANSIT DIGESTIF |
| 2.1. | Vomitifs |
| 2.2. | Antivomitifs |
| 2.3. | Gastrocinétiques |
| 2.4. | Excitants de la motricité des réservoirs gastriques |
| 2.5. | Purgatifs |
| 2.6. | Antidiarrhéiques |
| 3. | MODIFICATEURS DES SECRETIONS DIGESTIVES |
| 3.1. | Excitosécrétoires |
| 3.2. | Antisécrétoires |
| 4. | MODIFICATEURS DE L'ABSORPTION DIGESTIVE |
| 4.1. | Chélateurs du phosphore |
| 4.2. | Inhibiteurs de l'absorption des lipides |
| 5. | MODIFICATEURS HÉPATIQUES |
| 5.1. | Médicaments des fonctions métaboliques |
| 5.2. | Médicaments de la fonction d'excrétion |

Les médicaments de la fonction digestive sont très variés et comprennent :

- les modificateurs du **milieu digestif**,
- les modificateurs du **transit digestif**,
- les modificateurs des **sécrétions digestives**,
- les modificateurs de **l'absorption digestive**,
- par extension, les modificateurs **hépatiques**.

Cette classification est arbitraire car les différentes composantes de la digestion interfèrent et sont souvent régies par les mêmes facteurs. Ainsi les parasympatholytiques ou les dérivés morphiniques, qui ralentissent le transit intestinal, modifient aussi directement les sécrétions. Par ailleurs, ils peuvent provoquer secondairement une prolifération bactérienne dans les zones de stase, d'où une modification chimique du milieu luminal.

Sont exclues de ce chapitre les substances qui agissent sur le comportement alimentaire, c'est-à-dire les orexigènes et les anorexigènes, classés par tradition parmi les modificateurs du système nerveux central.

Par ailleurs, en complément de ces traitements, l'alimentation joue un rôle important ; elle conditionne souvent

l'évolution et le traitement des troubles digestifs. Dans de nombreux cas bénins, la diète peut suffire à leur amélioration.

1. MODIFICATEURS DU MILIEU DIGESTIF

Les modificateurs du milieu digestif regroupent trois types de médicaments qui sont tous administrés par voie orale :

- les **adjuvants et suppléments** des sucs digestifs, pour corriger un déficit sécrétoire du tube digestif,
- les **protecteurs de muqueuse** qui corrigent surtout un déséquilibre endo-luminal,
- les **météorifuges**.

1.1. Adjuvants et suppléments des sucs digestifs

Les adjuvants et suppléments des sucs digestifs, administrés par voie orale, constituent une **thérapeutique substitutive**. Les troubles qui relèvent de cette thérapeutique sont cependant peu fréquents en médecine vétérinaire. Trois catégories de composés existent :

- des acides,
- des enzymes digestifs,
- des ferments biologiques.

1.1.1. Les acides

Les acides sont indiqués :

- principalement chez les ruminants pour corriger le pH du rumen, notamment lors d'alcalose métabolique ou d'origine toxique (intoxication par l'urée),
- également, mais beaucoup plus rarement, chez les carnivores lors d'hypochlorhydrie gastrique.

On emploie surtout l'acide acétique chez les ruminants en solution diluée à 6 % (vinaigre) et l'acide chlorhydrique à des concentrations de l'ordre de 2 à 3 ‰.

Le rétablissement du pH a pour conséquence directe de régulariser la motricité, notamment les ondes péristaltiques de brassage, et de normaliser les activités enzymatiques qui diminuent notablement dans ce type de troubles pour trois raisons :

- la libération des enzymes se fait surtout en milieu acide ;
- la plupart de ces enzymes doivent être activés ; c'est le cas du pepsinogène qui est transformé en pepsine à pH acide ;
- enfin, les enzymes possèdent un pH optimal d'activité ; pour les enzymes gastriques, celui-ci est de l'ordre de 3 à 4.

L'utilisation des acides n'est pas dénuée de danger à cause de leur action irritante sur les muqueuses buccale, œsophagienne, voire respiratoire, qui ne sont pas protégées contre l'acidité.

Enfin, leur administration prolongée peut avoir des conséquences métaboliques ; les acides minéraux peuvent en effet être résorbés et être neutralisés dans le sang par la réserve alcaline ; une acidose peut en résulter.

1.1.2. Les enzymes

Les enzymes d'origine animale sont soit des broyats d'organes ou de muqueuses, soit des enzymes purifiés. Certaines enzymes d'origine végétale sont également employées, les plus importantes sont :

- la pepsine cristallisée,
- la trypsine,
- la poudre de pancréas ou pancréatine,
- les amylases (malt, céréales germées).

Leur utilisation est cependant limitée car il s'agit souvent de thérapeutiques palliatives et non curatives ; elles sont principalement utilisées chez le jeune au moment du sevrage ou lors d'insuffisance pancréatique dégénérative.

Tableau 3-1 : Principales spécialités pharmaceutiques à base d'enzymes.

Principe actif	Spécialité vétérinaire (aliment)
<i>trypsine</i>	Canizyme, Félizyme, Equizyme
<i>lipase</i>	Canizyme, Félizyme, Equizyme
<i>amylase</i>	Canizyme, Félizyme, Equizyme
<i>poudre de pancréas</i>	Pancréatine

Des enzymes spécifiques ont par ailleurs été développées à titre d'additifs alimentaires pour améliorer la digestibilité de certains constituants alimentaires.

1.1.3. Les micro-organismes vivants (ferments biologiques)

Les ferments biologiques (levures) constituent une source d'enzymes d'origine microbienne et exercent un effet de barrière vis-à-vis des germes pathogènes. Ils sont principalement destinés à prévenir ou corriger un déséquilibre de la micropopulation du tube digestif. Les principaux ferments sont *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus lactis* et *Streptococcus thermophilus*.

Chez les carnivores, ils sont employés parfois lors d'antibiothérapie en cas de risque de destruction importante de la flore digestive. Les bactéries lactiques sont les plus utilisées, seules ou en association avec des substances qui favorisent leur développement telles que le lactose. Les levures et *Bacillus subtilis* entrent également dans certaines spécialités humaines. Leur intérêt et leur efficacité demanderaient à être réellement évalués.

Chez les ruminants, lors de désordres aigus, il est parfois utile d'ensemencer les réservoirs gastriques avec des hôtes normaux.

Tableau 3-2 : Principales spécialités pharmaceutiques à base de ferments lactiques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire (Aliment)
<i>Ferments lactiques</i>	in Canizyme, Félizyme, Equizyme in Ultradiar

Certains microorganismes vivants, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces cerevisiae*, sont maintenant incorporés à titre d'additifs dans les aliments des animaux de rente pour coloniser le tractus digestif et améliorer l'équilibre de la flore intestinale. Désignés sous le nom de "régulateurs de flores probiotiques", ils favoriseraient ainsi la croissance par cet effet de barrière, mais leurs effets ne sont pas immédiats et sont inconstants.

1.2. Protecteurs de muqueuse

Les pansements digestifs ou protecteurs de muqueuse, au sens strict, tapissent la surface de la muqueuse d'une couche mince, un film protecteur, ce qui l'isole et la protège du contenu. En fait, soit seuls, soit par l'action complémentaire de plusieurs

principes actifs, ils doivent leur action à quatre propriétés principales :

- un pouvoir **neutralisant**, ou **anti-acide**,
- un pouvoir **couvrant**,
- un pouvoir **adsorbant**,
- un pouvoir **cytoprotecteur**.

1.2.1. Pharmacie chimique

Plusieurs catégories de substances sont utilisées :

- des sels minéraux solubles (résorbables),
- des sels minéraux insolubles (non résorbables),
- des pectines végétales,
- des tannins,
- des silicones.

Sels minéraux résorbables

Les sels minéraux résorbables sont principalement des sels hydrosolubles d'acide faible et de base forte. Le bicarbonate de sodium en est le principal représentant.

Tableau 3-3 : Principales spécialités pharmaceutiques à base d'anti-acides résorbables.

Principe actif	Spécialité vétérinaire (Aliment)
<i>bicarbonate de sodium</i> <i>citrate de sodium</i>	in Biorepas in Biodiet

Sels minéraux non résorbables

Les sels minéraux non résorbables sont des composés **insolubles**, notamment des sels ou des hydroxydes de *calcium*, de *magnésium* ou d'*aluminium*. Ils se présentent :

- sous forme de poudre :
 - le carbonate et l'acétate de calcium,
 - le carbonate de magnésium,
 - le silicate double de magnésium et d'aluminium,
- sous forme colloïdale (solution contenant des macromolécules non cristallisées:
 - le **phosphate** ou l'**hydroxyde d'aluminium**,
 - l'alumine hydratée colloïdale,

Tableau 3-4 : Principales spécialités pharmaceutiques à base d'anti-acides non résorbables.

Principe actif	Spécialité vétérinaire (Aliment)
<i>carbonate de calcium</i> <i>carbonate de magnésium</i> <i>acétate de calcium</i>	in Acido-Digest in Acido-Digest, Qualipro in Transgram oral

- sous forme bi- ou tritamellaire :
 - le trisilicate d'aluminium hydraté (**kaolin**, deux feuillets),
 - la **smectite**, encore appelée montmorillonite (silicate d'aluminium tritamellaire),
 - l'attapulgite (trois feuillets interpénétrés),
 - l'argile.

Pectines et alginates

De nombreux polyholosides d'origine végétale possèdent également un pouvoir protecteur des muqueuses digestives naturel. Ils comprennent :

- les pectines : pelures de pommes et de citron, carottes, graines de caroube, gentiane, écorce d'orange amère, marron d'Inde,

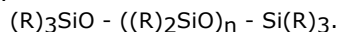
- les alginates : algues marines brunes, comme la laminaire (*Laminaria digitata L.*),
- les gommages végétales : racine de guimauve.

Tannins

Les tannins comme la poudre de salicaire ou les extraits de Ratanhia coagulent les protéines de la muqueuse digestive. Ils ne sont plus employés.

Silicones

Les silicones sont des polymères artificiels dérivés de la silice qui ont la structure générale suivante :



Le composé le plus employé, surtout en médecine humaine, est le diméthylpolysiloxane (encore appelé diméticone ou polysilane). Ils possèdent un pouvoir protecteur important.

Tableau 3-5 : Principales spécialités pharmaceutiques à base de pansements protecteurs.

Principe actif	Spécialité vétérinaire/(Médicament ou Aliments)
<i>hydroxyde d'aluminium (alumine)</i>	in Aluminal
<i>hydroxyde double de magnésium et d'aluminium</i>	in Opodiarrhée, in Gastralugel (H) in Maalox (H)
phosphate d'aluminium kaolin (<i>trisilicate d'aluminium hydraté</i>)	in Phosphaluvet, Phosphalugel (H) in Opodiarrhée, in Kaopectate, in Aluminal
<i>salicylate basique d'aluminium</i>	in Aluminal
<i>silice hydratée</i>	in Gastralugel (H)
<i>méthylpolysiloxane</i>	Gel de polysilane (H)
<i>pectine</i>	in Kaopectate
<i>alginate de sodium</i>	in Gaviscon (H)
<i>sucralfate</i>	Ulcars (H), Kéal (H)
<i>diméticone</i>	Gastro gel

1.2.2. Pharmacodynamie

Pouvoir neutralisant

Les sels minéraux sont les seuls à exercer un pouvoir anti-acide significatif. La distinction entre les substances résorbables et les non résorbables est importante car les conséquences de leur administration sont totalement différentes.

Sels résorbables

Les anti-acides résorbables ont un inconvénient souvent gênant. Ils augmentent le pH par leur action neutralisante et induisent une stimulation gastrinique. Mais, comme leur résorption dans le sang les fait disparaître de la lumière gastrique, plus rien ne s'oppose ensuite à l'hyperacidité secondaire provoquée par la gastrine.

On leur impute également un pouvoir de dissolution du mucus, indésirable compte tenu de la stimulation sécrétoire acide. En outre, leur passage dans le sang augmente la réserve alcaline (risque d'alcalose). C'est pourquoi leur administration prolongée est déconseillée. Ces substances sont de ce fait actuellement peu utilisées et à éviter chez les monogastriques.

Le bicarbonate de sodium, le composé principal, administré en dehors des repas, stimule légèrement la motricité et la sécrétion gastriques. La neutralisation libère du gaz carbonique qui renforce ses effets par une action calmante et analgésique locale (d'où l'action "bénéfique" chez l'homme des eaux minérales gazeuses qui libèrent du gaz carbonique (comme l'eau de Seltz, etc...)). Le citrate de sodium exerce des effets similaires.

Sels et oxydes non résorbables

Les sels non résorbables, au contraire, n'entraînent ni hypersécrétion, ni d'alcalose. Les plus actifs sont les phosphates et les hydroxydes d'aluminium et/ou de magnésium, ainsi que le carbonate de calcium. Les autres sels ont un pouvoir neutralisant très restreint.

Le carbonate de calcium exerce surtout un pouvoir **neutralisant** ; il augmente nettement le pH luminal. Chez les monogastriques, il stimule fortement la sécrétion gastrinique et provoque une hyperacidité secondaire, comme les sels résorbables. Il n'est donc pas utilisé dans ces espèces. En revanche, ce fort pouvoir neutralisant est **intéressant chez les polygastriques**, lors de déséquilibre de la microflore et d'acidose ruminale. Administrés pendant plusieurs jours, les sels de calcium pourraient cependant provoquer une hypercalcémie, voire des cristallisations anarchiques de calcium.

Les sels d'aluminium exercent au contraire un **pouvoir tampon**. Ils fixent donc une grande quantité de protons sans provoquer d'élévation importante du pH gastrique, d'où leurs indications très justifiées chez les monogastriques.

L'hydroxyde de magnésium est en partie transformé en chlorure de magnésium $MgCl_2$ dont une fraction est résorbée. Le reste est entraîné dans la lumière digestive ; il s'ensuit une augmentation de la pression osmotique et de là une action laxative secondaire (cf. purgatifs osmotiques salins).

Pouvoir couvrant

Certaines substances douées de propriétés visco-élastiques sont capables de tapisser uniformément la muqueuse gastrique pour former un film protecteur ("pansement"). Lorsque le pouvoir couvrant est élevé, la protection est meilleure, le temps de rétention gastrique du pansement est augmenté et, s'il a aussi un pouvoir anti-acide, son activité est prolongée. Ces molécules permettent la cicatrisation des lésions et/ou de prévenir leur apparition.

Les phosphates et les hydroxydes d'aluminium sous forme colloïdale, les composés sous forme lamellaire comme l'argile, le kaolin, l'attapulgite ou la smectite, les pectines, les alginates et les silicones ont un bon pouvoir couvrant.

Les "agents couvrants" (terme très ambigu), comme le *sucralfate*, présentent la particularité de se fixer exclusivement sur les zones lésées. Leur bénéfice clinique, comparé à leur coût, n'a pas été clairement démontré et ils sont peu utilisés chez l'animal.

Pouvoir adsorbant

Les adsorbants ont la propriété de fixer à leur surface et de façon non spécifique de très nombreuses substances, aussi bien solides, liquides que gazeuses, présentes dans le milieu digestif, et qui sont ainsi piégées dans une forme non résorbable.

Les aliments représentent le premier adsorbant physiologique. En pathologie digestive des ruminants, on peut utiliser ainsi des drêches, des pulpes ou du marc de pommes desséchées.

Le principal adsorbant est le **charbon**. Celui-ci est obtenu par pyrogénéation (combustion à haute température et l'abri de l'oxygène) d'os (charbon animal) ou de bois (charbon végétal). Le charbon actif ou activé est obtenu par broyage du charbon végétal, ce qui augmente sa surface d'échange. Son pouvoir adsorbant est considérable mais assez variable selon les présentations

pharmaceutiques. Il est en effet capable de fixer jusqu'à l'équivalent de son poids de n'importe quelle substance gazeuse, liquide ou solide.

Tableau 3-6 : Principale spécialité pharmaceutique vétérinaire à base d'adsorbants.

Principe actif	Spécialité vétérinaire (Aliment)
<i>Charbon de bois activé</i>	Carbovital

Tous les pansements à base de **sels non résorbables**, de **pectines** ou de **silicones** possèdent un **pouvoir adsorbant** important qui contribue à leur efficacité thérapeutique.

Pouvoir "cytoprotecteur"

Un certain nombre de substances comme le **phosphate d'aluminium** libèrent des cations aluminium qui pénètrent dans la muqueuse et stimulent les défenses de la muqueuse gastrique (barrière mucus-bicarbonates). Cet effet "cytoprotecteur" serait en relation avec une induction de la synthèse de prostaglandines.

Effets secondaires

Mis à part l'hyperacidité secondaire induite par les sels résorbables, les effets secondaires des pansements digestifs sont très limités. Chez l'homme, ils ne s'extériorisent que lors d'administrations prolongées.

Les sels d'aluminium provoquent en général une constipation, alors que les sels de magnésium ont souvent un effet laxatif doux. L'hydroxyde d'aluminium, à long terme, peut induire une déplétion en phosphates. Les sels de *bismuth* sont pour la plupart abandonnés des spécialités humaines en raison des troubles neurologiques (encéphalopathies myocloniques) et hématologiques (methémoglobinémie) qu'ils provoquaient parfois. Ces effets ne sont pas documentés chez l'animal.

1.2.3. Indications et critères de choix

Chez les polygastriques, on utilise surtout les sels à fort pouvoir neutralisant comme le carbonate de calcium, qui sont indiqués lors de surproduction d'acides gras volatils ou d'acide lactique, après déséquilibre de la microflore.

Dans les autres espèces, les pansements digestifs s'utilisent dans le traitement :

- des gastrites et gastro-entérites,
- des ulcères gastro-duodénaux,
- de l'oesophagite de reflux,
- de l'insuffisance pancréatique exocrine.

Dans les affections de l'estomac, il est préférable d'utiliser les **phosphates** ou des **hydroxydes d'aluminium**, qui seuls exercent un **pouvoir tampon** important et qui ont un **pouvoir cytoprotecteur**. Le choix du pansement est moins important dans le traitement des entérites. Chez le chien, en cas de flatulence, les silicones (diméticone) semblent plus actives en raison d'un pouvoir adsorbant des gaz très élevé.

Le charbon actif est indiqué dans les cas de météorisme (excès de gaz intestinaux) ou d'aérophagie (rare), dans les entérites aiguës qui libèrent des produits du métabolisme cellulaire pariétal ou microbien, et surtout dans les intoxications au tout début lorsque le toxique est encore surtout présent dans

l'estomac. Il est habituellement utilisé en suspension aqueuse à la dose moyenne de 1 à 2 g.kg⁻¹ dans les grandes espèces animales et de 2 à 8 g.kg⁻¹ chez les carnivores, après mise en suspension à raison de 1 g de charbon dans 3 à 5 ml d'eau, ou utilisation d'une suspension aqueuse prête à l'emploi, ou encore de spécialités humaines en comprimés.

1.3. Les météorifuges

Les météorifuges comprennent des molécules variées qui préviennent ou combattent la météorisation des bovins. Les plus nombreuses sont des polymères à effet anti-mousse qui modifient la tension superficielle du milieu. Tel est le cas du citrate d'acétyltributyle et des polymères du propylène ou de l'éthylène (polyoxypropylène, polyoxyéthylène, poloxalène).

Toutes les spécialités ont été abandonnées en médecine vétérinaire pour absence de LMR.

2. MODIFICATEURS DU TRANSIT DIGESTIF

2.1. Les vomitifs

2.1.1. Eléments de physio-pathologie

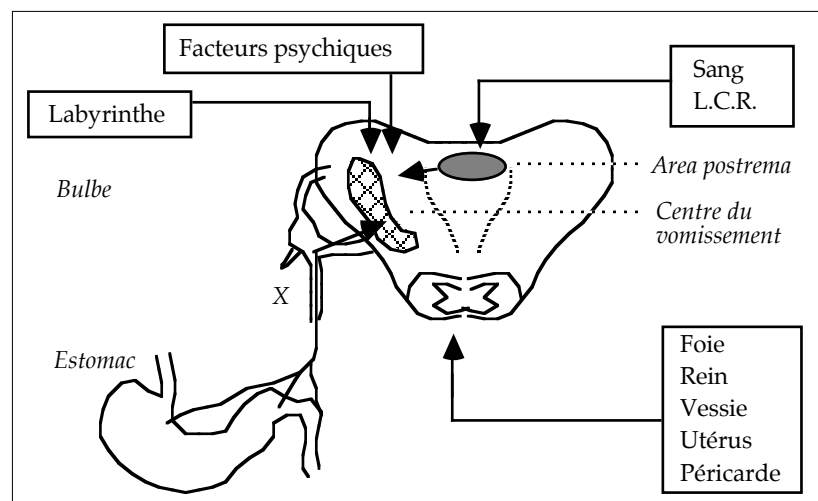


Figure 3- 1 : Déterminisme du vomissement. X : *nerf pneumogastrique*. L.C.R. : *liquide céphalo-rachidien*.

Le vomissement correspond à une fonction de rejet du contenu gastrique, dont le déclenchement peut avoir des causes multiples. Il s'agit essentiellement d'un **réflexe nociceptif de défense** de l'appareil digestif, initié par la présence d'éléments, soit en quantité trop importante (indigestion), soit néfastes ou toxiques. Par ailleurs, le vomissement peut avoir d'autres origines (figure 3-1), lors de stimulation :

- de l'*area postrema*, située sur le plafond du 4^{ème} ventricule, sensible à certaines substances présentes dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien (encore appelée "chemoceptive trigger zone", ou CTZ),
- du labyrinthe (mal des transports),
- d'autres organes creux (appareil génito-urinaire),
- de certaines enveloppes conjonctives (péricarde).

Les centres du vomissement sont bulbaires, voisins de l'émergence des nerfs pneumogastriques (faisceau solitaire), des centres respiratoires et de l'area postrema. Les médiateurs principaux qui participent à son déterminisme sont :

- la **dopamine** (récepteurs D₂) (estomac, centres et CTZ),
- la substance P ou neurokinine 1 (NK1) (estomac, centres et CTZ),
- l'acétylcholine (M₁, CTZ, labyrinthe et surtout mémoire spatiale),
- l'histamine (H₁, labyrinthe),
- la sérotonine (5HT₃, estomac et CTZ),
- l'adrénaline (α_2 , CTZ).
- les endomorphines. Les récepteurs morphiniques μ sont à la fois des stimulants (CTZ) et des inhibiteurs des centres eux-mêmes.

Le vomissement proprement dit est précédé d'une phase initiale d'hyperpéristaltisme duodénal et antral, qui provoque un reflux dans l'estomac. C'est la phase de nausée, associée à une hypertonie ortho- puis parasympathique. Elle se termine par une contraction géante rétrograde de l'intestin grêle, ce qui provoque un reflux dans l'estomac. Puis survient une phase de silence plus ou moins longue.

Dans un second temps apparaissent des efforts de vomissement. Le reflux gastro-oesophagien s'effectue par blocage de la respiration en inspiration, avec contraction diaphragmatique et abdominale, puis expiration et retour dans l'estomac.

Dans un troisième temps, il y a expulsion, avec hyperpression simultanée dans le thorax et l'abdomen. Le corps de l'estomac et le sphincter oesophagien caudal (cardia) sont atones pendant le vomissement.

Pour déclencher le vomissement, on peut donc recourir à des substances :

- d'action périphérique, qui déclenchent le réflexe nociceptif en excitant les récepteurs du tractus digestif, présents du pharynx au duodénum proximal,
- d'action centrale directe sur la chemoceptive trigger zone.

2.1.2. Vomitifs centraux

Les vomitifs centraux sont représentés essentiellement par l'apomorphine et la xylazine.

Apomorphine

L'apomorphine est un dérivé artificiel de la morphine obtenu par condensation (fig. 3-2). On l'emploie par voie parentérale en solution aqueuse sous forme de chlorhydrate.

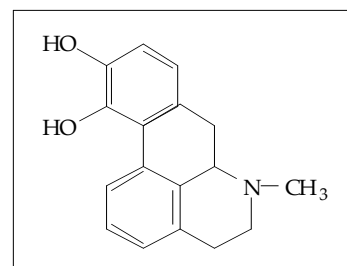


Figure 3-2 : Structure de l'apomorphine.

L'apomorphine agit sur la zone chémosensible de l'area postrema, par voie sanguine, car cette zone est en contact direct avec la circulation. Ainsi, l'apomorphine peut provoquer des vomissements sans phase de nausée préalable.

Bien que dérivée de la morphine, c'est un **agoniste dopaminergique D₂** à faible dose et non un analgésique central. C'est un agoniste morphinique μ à plus forte dose, après passage

de la barrière hématoméningée, de sorte que son action vomitive disparaît et que les effets indésirables des morphiniques peuvent apparaître (chapitre 12). Le porc et les oiseaux sont relativement réfractaires à cette substance, tandis que l'homme, les carnivores et les bovins y sont très sensibles. Elle entraîne aussi une augmentation des sécrétions bronchiques.

A faible dose, elle est dénuée de toute action analgésique centrale et stupéfiante, elle ne possède que des propriétés vomitives ; elle est d'ailleurs inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

Elle est en pratique uniquement employée chez le chien par voie sous-cutanée, éventuellement par voie intramusculaire, à la dose de 0,05 à 0,1 mg. kg⁻¹. Les vomissements apparaissent normalement dans un délai de 3 à 10 minutes. La durée maximale de ces vomissements chez le chien est habituellement 5 fois supérieure au délai qui sépare l'injection de l'apparition du premier vomissement ; si le délai d'action est de 5 minutes, les vomissements persistent au maximum 25 minutes.

Par voie IM et surtout IV, lors de surdosage, elle peut être au contraire anti-émétique et entraîner certains effets secondaires des morphiniques (**dépression des centres bulbaires respiratoires**), dépression que l'on peut combattre avec les antagonistes de la morphine.

L'apomorphine doit être **évitée** chez le **chat** car elle peut provoquer une excitation importante.

Xylazine

Chez le **chat**, le vomitif de choix est la xylazine, un **α₂-sympathomimétique** utilisé surtout en anesthésie vétérinaire (cf. sédatifs analgésiques, chapitre 11), qui présente dans cette espèce à faibles doses, en dehors de ses propriétés anesthésiques, des propriétés vomitives assez nettes. On l'administre par voie intramusculaire à la dose de 0,5 mg. kg⁻¹, c'est-à-dire à dose moitié de la dose anesthésique usuelle. Chez le chien, l'action vomitive est plus imprévisible et irrégulière, si bien qu'on ne peut employer la xylazine dans cette indication.

Vératrine

La vératrine correspond à un mélange d'alcaloïdes (provératrine, cévadilline, jervine) extraits des semences de cévadille et d'ellébore. Elle a été abandonnée en médecine vétérinaire.

La vératrine exerce une action centrale surtout, chez le chien, le porc et les bovins ; chez les petits ruminants, elle ne provoque qu'une sialorrhée et des mouvements anti-péristaltiques oesophagiens. A faible dose, elle ne provoque chez les ruminants qu'une activation des fonctions motrices oesophagiennes et rumino-réticulaires (par action directe sur les fibres musculaires lisses), et un pouvoir excito-sécrétoire. En activant des chimiorécepteurs cardio-pulmonaires, elle entraîne également une bradycardie et une vasodilatation (réflexe vago-vagal de Bezold-Jarisch). Ces effets généraux très importants expliquent que la vératrine soit inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

Tableau 3-8 : Principaux vomitifs d'action centrale utilisés en médecine vétérinaire.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg)
<i>apomorphine (chlorhydrate)</i> <i>xylazine</i>	Emedog, Apovomin Rompun, Paxman, Sédaxylan	0,1 SC (carnivores) 0,5 IM (chat)
<i>ropinirole</i>	Clevor (collyre)	<i>Cf. RCP</i>

Certains médicaments peuvent provoquer des vomissements. Chez le chien, c'est le cas des prostaglandines F, de la bromocryptine, des solutés calciques, des digitaliques et de nombreux anticancéreux.

2.1.3. Vomitifs d'action périphérique

Les vomitifs d'action périphérique agissent directement sur l'estomac par leurs propriétés irritantes pour la muqueuse gastrique. Ces vomitifs exercent une action inconstante et plus difficile à maîtriser. C'est pourquoi ils sont moins utilisés que les vomitifs centraux. Les plus importants sont :

- l'eau oxygénée à 3% (30 à 60 ml per os, dilués de moitié dans de l'eau) fait vomir en 5 à 10 minutes ; son action est irritante ;
- une solution de chlorure de sodium préparée par mise en solution de 1 à 3 cuillères à dessert de sel de cuisine dans une tasse d'eau chaude.

2.1.4. Indications et contre-indications

Les indications des vomitifs se limitent chez les carnivores au rejet de toxiques récemment ingérés depuis moins de trois heures environ (avant résorption), ou de corps étrangers dans l'estomac.

A l'opposé, les vomitifs présentent un certain nombre de contre-indications :

- chez les **équidés**,
- chez les animaux en **état de coma** ou **anesthésiés**, sous risque de fausse déglutition en provoquant un reflux du contenu gastrique dans les voies respiratoires et d'entraîner une bronchopneumonie par corps étranger très grave et souvent mortelle ; cependant, chez l'animal anesthésié, une intubation trachéale permet d'utiliser des vomitifs ;
- chez les animaux **en convulsions** pour la même raison ;
- chez les animaux **affaiblis** ;
- lors d'intoxication par des substances fortement **irritantes** (acides forts, bases fortes, oxydants puissants tels que des solutions concentrées d'eau de Javel), afin d'éviter d'aggraver les lésions de l'oesophage à l'origine de sténose irréversible ;
- lors d'intoxication par des substances fortement **irritantes** (acides forts, bases fortes, oxydants puissants tels que des solutions concentrées d'eau de Javel), afin d'éviter d'aggraver les lésions de l'oesophage à l'origine de sténose irréversible ;
- chez les femelles gestantes ;
- chez les sujets présentant un prolapsus utérin, rectal ou des hernies.

2.2. Les antivomitifs

On distingue :

- les antivomitifs (ou anti-émétiques) **périphériques**, qui agissent par une diminution de l'excitation des récepteurs ou une baisse de la sensibilité de l'area postrema ; cette zone est considérée comme périphérique, puisqu'accessible directement par le sang, sans barrière hémato-méningée. Il s'agit :
 - des pansements protecteurs qui sont indiqués par voie orale uniquement dans les vomissements d'origine digestive ; ils sont souvent vite rejetés lors d'un vomissement ;
 - des antidopaminergiques périphériques ;
- les antivomitifs **centraux** qui inhibent les faisceaux de neurones impliqués dans le vomissement
 - les antidopaminergiques centraux (neuroleptiques),
 - les antagonistes des récepteurs NK₁,
 - les antisérotoninergiques 5HT₃,
 - les antihistaminiques H₁,
 - les anticholinergiques (parasympholytiques).

2.2.1. Antivomitifs antidopaminergiques

Les antivomitifs antidopaminergiques bloquent les récepteurs D₂ de la dopamine.

Les **antidopaminergiques périphériques** comme le **métoclopramide** (apparenté aux anti-histaminiques) (figure 3-3) et la dompéridone (apparentée aux butyrophénones) (chapitre 12), **agissent peu sur le cerveau** car ils sont activement rejetés par les α -glycoprotéines (ou "pompes à efflux", ou MDR-1) ; mais ils agissent à la fois au niveau gastrique et sur la CTZ de l'area postrema. Leurs effets secondaires sont limités. On peut cependant observer une hyperprolactinémie et une ataxie à fortes doses. Ces effets s'observent à des doses plus réduites dans certaines races de chiens exprimant peu les gènes MDR-1 (colley par exemple).

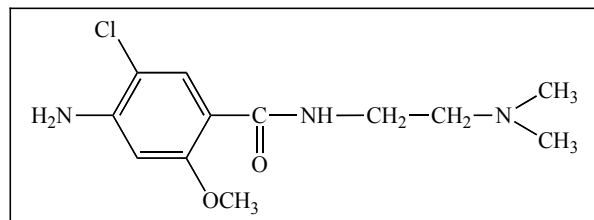


Figure 3-3 : Structure chimique du *métoclopramide*.

Dans l'estomac, une partie de leur effet anti-émétique paraît lié à une élévation du seuil de sensibilité des zones réceptrices ; cette action est intéressante lorsque les vomissements sont d'origine digestive.

Par leur action anti-dopaminergique sur la CTZ, ils ont une remarquable efficacité dans les vomissements d'origine circulante

(toxicose, urémie, médicaments émétiques comme la bromocryptine ou les prostaglandines.

Les **antidopaminergiques centraux** appartiennent à la classe des neuroleptiques (chapitre 12). Ils sont tous antivomitifs, mais on utilise surtout la métopimazine (phénothiazines), ou **l'halopéridol** (butyrophénones). Étant donné la pluralité des récepteurs dopaminergiques, la possibilité de fixation croisée sur des récepteurs sérotoninergiques et les différences pharmacocinétiques, toutes les phénothiazines neuroleptiques n'ont en effet pas le même profil d'activité.

Leurs effets secondaires sont ceux des neuroleptiques. La chlorpromazine qui est aussi α_1 -sympatholytique, provoque un relâchement plus accentué de la zone pylorique. A ce titre, elle a été utilisée en radiologie pour faire la différence entre le spasme du pylore qui cède sous son action et la sténose qui persiste.

Tableau 3-9 : Principaux anti-vomitifs anti-dopaminergiques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
<i>chlorpromazine</i> <i>métopimazine</i>	Largactil (H) Vogalène (H)	1,5-2 (en 3 à 4 prises) 1 (en 2 à 3 prises)
<i>métoclopramide</i>	Primpéran (H)	1-2 (oral en 3 à 4 prises)
<i>dompéridone</i>	Motilium Vet (retiré)	

2.2.2. Anti-vomitifs antagonistes NK1

La substance P est un médiateur du vomissement, conjointement à la sérotonine. Un antagoniste de ses récepteurs NK₁ a récemment été commercialisé : le maropitant. C'est une base faible liposoluble, présentée sous forme de citrate en solution aqueuse. Sa résorption orale est rapide mais très incomplète (<40%). Par voie sous-cutanée, la résorption est plus complète. Peu métabolisé, le maropitant est éliminé surtout par voie biliaire. Sa demi-vie de 4 à 5 heures autorise son administration en une seule prise quotidienne. Chez le chat, cette élimination est encore plus lente, et une accumulation est possible.

Surtout indiqué dans les vomissements induits par les agents de chimiothérapie anticancéreuse, il semble actif aussi dans d'autres formes de vomissement.

La spécificité du maropitant n'est pas totale, et il semble interagir aussi avec les canaux calciques et potassiques, d'où une contre-indication chez des animaux en mauvais état général ou ayant des troubles cardiaques.

Tableau 3-12 : Principal anti-vomitif anti-NK₁.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (mg/kg)
<i>maropitant</i>	Cerenia, Vetmex	1-8

2.2.3. Antivomitifs antihistaminiques H₁

Les anti-histaminiques à propriétés anti-vomitives sont très anciennement connus avec en particulier la diphenhydramine, le dimenhydrinate et la cyclizine. Tous les anti-H₁ de 1^{ère} génération sont en fait antivomitifs et sédatifs.

Leurs indications se limitent au mal des transports par la mise en jeu des circuits histaminiques labyrinthiques. Tout comme les neuroleptiques, ils présentent l'inconvénient d'induire une **somnolence** qui peut être gênante, en tout cas chez l'homme.

Tableau 3-10 : Principaux anti-vomitifs anti-histaminiques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
<i>diphenhydramine</i> <i>dimenhydrinate</i> <i>cyclizine</i>	Nautamine (H) Nozévet Dramamine (H), Marzine (H)

2.2.4. Antivomitifs parasympholytiques

Enfin, les parasympholytiques ou anticholinergiques peuvent être utilisés en tant qu'anti-vomitifs. Étant donné leurs nombreux effets secondaires (notamment tarissement des sécrétions bronchiques et salivaires, tachycardie, mydriase et défaut d'accommodation, dépression du péristaltisme intestinal), ils sont **peu employés**, sauf parfois contre le mal des transports.

L'*atropine* et la *scopolamine* sont les deux seuls alcaloïdes employés dans cette indication. On utilise aussi des dérivés de semi-synthèse comme l'*atropine-oxyde* (ou génatropine), l'*homatropine* et la *scopolamine-oxyde*.

Tableau 3-11 : Principaux anti-vomitifs anti-cholinergiques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
<i>atropine</i> <i>atropine oxyde</i> <i>homatropine</i> <i>scopolamine</i> <i>scopolamine oxyde</i>	in Canidiarix Génatropine (H) in Vagantyl (H) Scopoderm TTS (H) in Vagantyl (H)

2.2.5. Anti-vomitifs antisérotoninergiques

Il existe par ailleurs des anti-vomitifs antisérotoninergiques anti-5HT₃ comme l'ondansétron et le granisétron. Ces substances sont très peu utilisées chez l'animal en raison de leur coût élevé mais prescrites en médecine humaine dans le traitement des vomissements induits par les agents de chimiothérapie anticancéreuse.

2.3. Gastrocinétiques

Les gastrocinétiques augmentent la motricité de l'estomac et accélèrent sa vidange. Ils renforcent et normalisent la motricité en favorisant les mouvements de brassage, la fermeture du sphincter oesophagien caudal, ce qui limite les reflux gastro-oesophagiens,

et surtout en provoquant l'apparition de contractions antrales qui aboutissent à la vidange gastrique.

On peut en distinguer deux types :

- les antidopaminergiques périphériques (**métoclopramide**), qui sont également antivomitifs,
- le *cisapride* qui augmente la libération d'acétylcholine par les neurones parasympathiques terminaux de l'estomac ; ses effets secondaires sont limités aux doses employées, mais il peut produire des troubles du rythme cardiaque imprévisibles.

Bien qu'utilisés surtout dans les thérapeutiques gastriques, notamment dans les paresse digestives et les syndromes de rétention gastrique, fréquents chez le chien, ils sont actifs aussi sur la motricité intestinale.

Tableau 3-12 : Principaux gastrocinétiques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire	Dose (en mg/kg/jour)
<i>Métoclopramide</i>	Emeprid	0,5 à 1
<i>cisapride</i>	Prépulsid (H)	1 (oral, en 2 prises)

Les effets secondaires des gastrocinétiques sont limités. Comme l'hypophyse n'est pas protégée par la barrière hémato-méningée, les anti-dopaminergiques possèdent surtout une action hyperprolactinémiant, qui est leur principal effet indésirable.

Bien que le métoclopramide n'ait fait l'objet d'aucune fixation de LMR, il présente un réel intérêt dans le traitement des ulcères chez le veau et est à ce titre parfois utilisé hors AMM.

2.4. Excitants de la motricité des réservoirs gastriques

Les excitants de la motricité des réservoirs gastriques des ruminants sont utilisés lors d'hypomotricité, d'absence d'éructation, de tympanisme, de météorisation ou lors de dilatation de la caillette. Les plus actifs n'ont malheureusement pas fait l'objet de détermination de LMR. On distingue :

- les parasympathomimétiques directs : *carbachol*, *arécoline* ; leurs effets secondaires sont trop importants et ils ne sont pas employés.
- les anticholinestérasiques (ou parasympathomimétiques indirects) : *néostigmine*, *ésérine*.
- les stimulants centraux actifs sur les centres bulbaires de contrôle de la motricité des réservoirs : strychnine, pure ou sous une forme naturelle, la noix vomique, *Struchnos nux vomica*.
- les stimulants directs de la fibre lisse : *chlorure de baryum*.
- les gastrocinétiques antidopaminergiques (**métoclopramide**).

Tableau 3-13 : Principaux excitants de la motricité gastrique.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
<i>néostigmine</i> <i>noix vomique</i>	Prostigmine (H) retiré

La sérotonine a une action plus complexe, variable suivant le type de récepteur en cause et selon le niveau de contrôle (intra-pariétal ou bulbaire). Les

antagonistes S2 comme la *kétansérine* activent la motricité, notamment les contractions D2, et relâchent le cardia : ils stimulent donc la fonction d'éructation.

Enfin, les substances capables de provoquer la fermeture de la gouttière oesophagienne sont intéressantes lors d'administration orale de médicaments dont on veut éviter la dilution dans les réservoirs gastriques. On utilise, outre la privation hydrique préalable, les solutions salines, notamment *bicarbonatées*, et le *sulfate de cuivre* à 2%.

2.5. Les purgatifs

Les purgatifs et les laxatifs accélèrent le transit digestif et favorisent l'élimination des matières fécales. Ils sont donc utilisés :

- dans le traitement symptomatique de la constipation ou des syndromes de rétention fécale,
- pour favoriser le transit lors de coliques par impaction du colon chez le cheval,
- pour éliminer les boules de poils (trichobézoards) chez le chat,
- pour favoriser l'élimination de toxiques et limiter leur résorption.

On distingue en fonction de leur mécanisme d'action quatre types de purgatifs :

- les purgatifs mécaniques ou lubrifiants,
- les purgatifs émoullients (osmotiques),
- les purgatifs irritants,
- les purgatifs stimulant le péristaltisme (prokinétiques).

Traditionnellement, on distingue les laxatifs dont l'action est modérée, et les purgatifs aux effets plus drastiques, qui entraînent une évacuation brutale des matières fécales contenues dans le gros intestin.

2.5.1. Purgatifs lubrifiants (mécaniques)



Les purgatifs mécaniques sont des **lubrifiants** qui facilitent le glissement du contenu digestif dans la lumière intestinale. Ce sont principalement des huiles végétales (huile d'olive, huile d'arachide) ou mieux, minérales telles que l'**huile de paraffine** (ou *huile de vaseline*). Cette dernière présente l'avantage de n'être ni dégradée, ni résorbée dans le tube digestif. C'est la substance la plus utilisée pour lubrifier le tractus digestif. Elle est employée aussi bien chez les carnivores que dans les grandes espèces animales à la dose de 1 à 10 ml. kg⁻¹.

L'huile de paraffine ne doit pas être utilisée sur de longues périodes (plusieurs semaines) car elle présente l'inconvénient de piéger les vitamines liposolubles et d'empêcher leur résorption digestive, ce qui conduit, sur plusieurs semaines, à des carences vitaminiques.

A l'inverse de l'*huile de paraffine*, les huiles végétales sont contre-indiquées dans les intoxications par des composés liposolubles car elles facilitent leur résorption, ce qui irait à l'encontre du but recherché.

Chez les grands animaux, on utilise habituellement aussi des gommes et des mucilages, composés glucidiques d'origine

végétale. Les gommages sont des produits de sécrétion (*Sterculia, guimauve, scammonées*), les mucilages des produits de transformation des membranes végétales. Ce sont des polymères d'oses et d'acides uroniques, polymères le plus souvent mixtes cellulo-pectosiques qui ont la propriété en présence d'eau de se gonfler fortement pour former une gelée plus ou moins épaisse nommée mucilage ou des solutions colloïdales. Des plantes comme le coing, la moutarde ou le lin, ou des extraits d'algues rouges comme la carraghénine, en sont particulièrement riches.

Le mucilage le plus connu et le plus employé en médecine vétérinaire est le *mucilage de graines de lin*. Les graines de lin sont mises en décoction dans de l'eau tiède à raison de 10 g par litre d'eau, ce qui donne une solution mucilagineuse qui est administrée par voie orale aux bovins à la dose de 5 à 10 litres.

2.5.2. Purgatifs émoullients

Les purgatifs émoullients ramoullissent le contenu digestif en favorisant la pénétration d'eau dans la masse fécale. Cette fluidification favorise le transit. En outre, l'augmentation du volume du contenu digestif provoque un accroissement réflexe du péristaltisme par suite de la distension de la muqueuse digestive. Ils comprennent :

- les purgatifs tensio-actifs,
- des purgatifs osmotiques salins.
- des purgatifs osmotiques sucrés.

Purgatifs tensio-actifs

Les purgatifs tensio-actifs agissent comme des détergents anioniques, qui exercent un pouvoir mouillant et émoullifiant sur le contenu du colon. Ce sont principalement le dioctylsulfosuccinate de sodium et le laurylsulfate de sodium.

Tableau 3-14 : Principaux purgatifs lubrifiants de synthèse.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
<i>laurylsulfoacétate de Na</i>	in Manalax (H)
<i>polyoxyéthylène glycol</i>	in Microlax (H)

Purgatifs salins

Les purgatifs salins agissent rapidement par appel d'eau vers la lumière du colon. Les principaux sont les *sulfates de soude* ("sel de Glauber") et de *magnésium*.

D'autres sels (citrate) ou oxydes de magnésium sont parfois employés étant donné leur faible taux de résorption digestive, de l'ordre de 20 %. Le chlorure de sodium est doué à fortes doses des mêmes propriétés.

En pratique, ces purgatifs salins sont surtout employés dans les grandes espèces animales à la dose moyenne de 0,5 à 1 g.kg⁻¹. Ainsi les doses du sulfate de sodium sont comprises entre 250 et 400 g pour le cheval, 500 et 750 g pour les bovins.

Purgatifs sucrés

Les purgatifs sucrés créent également un appel d'eau par un mécanisme similaire. Tous les glucides sont susceptibles d'exercer ce type d'effets. Ceux qui sont peu ou pas résorbés à partir du tractus digestif sont les plus puissants. Tel est le cas du *sorbitol* qui est doué par ailleurs de propriétés cholérétiques et du *mannitol*, les deux plus importants. De plus ces composés subissent une fermentation dans les parties terminales de l'intestin.

2.5.3. Purgatifs irritants (cathartiques)

Les purgatifs irritants, encore dénommés purgatifs cathartiques, sont les plus puissants ; ils sont réservés à une utilisation ponctuelle. Ils provoquent une irritation locale qui entraîne une stimulation réflexe à la fois du péristaltisme intestinal et des sécrétions digestives. Les composés qui agissent ainsi sont nombreux :

- les phénolphtaléines,
- les purgatifs anthraquinoniques,
- l'huile de ricin, et d'autres dérivés végétaux maintenant abandonnés (trop dangereux).

Phénolphtaléines

Les phénolphtaléines sont des matières colorantes dérivées du triphénylméthane. Ils comptent trois représentants, la phénolphtaléine, la diphésatine et le bisacodyl (figure 3-4). Leur mécanisme d'action est encore mal connu. Leur action purgative s'observe dans les 6 à 8 heures après leur administration orale et seulement chez les primates et le porc. Ils ne sont pratiquement pas résorbés par voie orale dans la circulation générale.

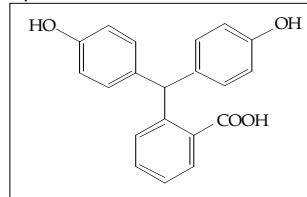


Figure 3-4 : Structure chimique de la *phénolphtaléine*.

Purgatifs anthraquinoniques

Les purgatifs anthraquinoniques sont parmi les composés les plus puissants et les plus irritants. Leur administration doit donc être prudente. On les rencontre à l'état naturel sous la forme d'hétérosides anthraquinoniques dans de nombreuses plantes (*bourdaine*, *aloès*, *rhubarbe*, *graines de séné*, *Cascara sagrada*). Sous cette forme, ils sont inactifs, ce sont des prodrogues. Ces composés sont fortement éliminés par voie biliaire avant d'être activés par hydrolyse dans les portions terminales du tractus digestif, ce qui libère l'aglycone, les émodynes, les seules formes biologiquement actives.

Cette activation métabolique dans les parties distales du tractus digestif explique que la plupart de ces purgatifs anthraquinoniques ne soient actifs que dans le gros intestin. Par ailleurs, leur délai d'action est assez long, de 6 à 14 heures chez les monogastriques, de 12 à 36 heures chez les grands animaux. Ces composés franchissent la barrière mammaire et sont éliminés dans le lait ; ils peuvent donc affecter les jeunes en allaitement.

Huile de ricin

L'huile de ricin possède des propriétés purgatives plus marquées. Elle est parfois employée chez les monogastriques ainsi que chez le veau et le poulain. Son effet se manifeste chez les monogastriques dans les 4 à 8 heures après son administration, chez les polygastriques dans les 12 à 18 heures.

Tableau 3-15 : Principaux purgatifs anthraquinoniques.

Principe actif	Spécialité vétérinaire (Aliment)
<i>Cascara sagrada</i>	in Bovitransit

Composés divers

Divers autres purgatifs sont maintenant totalement abandonnés en raison de leur action irritante beaucoup trop importante. On parlait de purgatifs "drastiques" qui pour la majorité étaient d'origine végétale. Il s'agissait de l'*huile de croton*, de la *coloquinte*, de la *podophylle* et du *chlorure de baryum*. Seule la *scammonée* est encore parfois employée.

2.5.4. Purgatifs actifs sur le péristaltisme

Certains composés stimulent directement le péristaltisme intestinal par une action sur le système nerveux végétatif. C'est le cas surtout des anticholinestérasiques tels que l'ésérine, la néostigmine, ou des parasympathomimétiques directs comme le bétanéchol et le carbachol.

Ils sont très actifs et ne doivent pas être utilisés en cas d'obstruction, en particulier chez le cheval. On les utilise surtout

ponctuellement chez le chat, dans les obstructions intestinales liées aux boules de poils (trichobézoards). Ils provoquent très probablement une douleur abdominale associée à leur effet (coliques).

Le *cisapride* et les autres gastrocinétiques sont également actifs sur le colon. Leur action est plus douce que les composés ci-dessus. On les appelle des prokinétiques.

Tableau 3-16 : Principaux purgatifs du chat.

Principe actif	Spécialité vétérinaire
<i>ésérine (salicylate)</i>	Féligastryl

2.6. Les antidiarrhéiques

2.6.1. Physiopathologie de la diarrhée

La diarrhée correspond à une émission de selles trop liquides et/ou trop fréquentes. Elle est principalement liée à des troubles des **échanges hydriques et électrolytiques** au travers de la muqueuse intestinale.

Transferts hydriques

Dans les conditions normales, la majorité des apports hydriques intestinaux est réabsorbée dans l'intestin grêle, et le dixième environ est absorbé par le colon, ce qui permet le "moulage" des fèces, sauf chez les bovins. On estime qu'environ 5 litres d'eau transitent chaque jour dans l'intestin grêle d'un chien de 35 kg, un litre apporté par les aliments et l'eau de boisson, puis 4 litres par les diverses sécrétions digestives. La majeure partie, environ 4,2 l, est réabsorbée dans l'intestin grêle, et seuls 700 ml sont absorbés dans le colon, pour une élimination fécale estimée à 100 ml.

La quantité d'eau réabsorbée dans le colon est nettement inférieure à ses capacités maximales ; le colon joue donc un rôle de "tampon", ce qui permet de compenser un excès d'eau à la sortie du grêle.

La diarrhée s'installe dès que l'excès d'eau dépasse cette capacité maximale de réabsorption (diarrhée "du grêle"), ou qu'une atteinte du colon abaisse cette capacité (diarrhée "du colon").

Mécanisme des perturbations

Les perturbations des transferts hydriques intestinaux se font schématiquement selon cinq mécanismes principaux qui peuvent coexister :

- diarrhée d'origine **osmotique**, dans laquelle la présence en proportions anormales de substances osmotiquement actives provoque une forte augmentation du flux sortant (exsorption) ; ce mécanisme a surtout pour origine l'aliment (ration aberrante, excessive ou inadaptée) ou l'insuffisance pancréatique ;
- diarrhée par **hypersécrétion**, rencontrées lors de perturbations des flux ioniques entérocytaires par des toxines bactériennes (*E. coli*, salmonelles) ;
- diarrhée par **hypo-absorption**, engendrée aussi par des agents infectieux qui bloquent les transports actifs d'insorption (toxine cholérique) ;

- diarrhée par **augmentation de la perméabilité**, où le flux passif d'exsorption est anormalement accru ; c'est le cas des lésions inflammatoires massives ou des troubles de la circulation mésentérique selon un mécanisme analogue à celui des oedèmes passifs ;
- diarrhée d'origine **motrice**, rares, dans lesquelles une **hypermotricité** ou au contraire une **hypomotricité** modifient le temps de transit, ce qui perturbe secondairement les échanges hydro-électrolytiques.

Etiologie

Les principales causes sont infectieuses, virales ou bactériennes, parasitaires, allergiques, toxiques, nutritionnelles, ou encore nerveuses.

2.6.2. Dérivés morphiniques

Les morphiniques exercent un effet antidiarrhéique majeur par contraction des tuniques circulaires du colon. C'est d'ailleurs l'un de leurs effets indésirables (chapitre 13) qui est ici recherché et qui a été développé dans certains composés.

La morphine est parfois employée dans cette indication à très faible dose. Elle entrait d'ailleurs autrefois dans une spécialité très connue, l'élixir parégorique.

On lui préfère maintenant des dérivés qui ne présentent pas ses nombreux effets secondaires, notamment ses propriétés stupéfiantes, avec le **lopéramide** et le **diphénoxylate** (figure 3-5 et tableau 3-17). Ces deux molécules présentent une certaine **hydrosolubilité** qui interdit ou limite fortement leur diffusion au travers des membranes biologiques ; leur **résorption digestive est donc faible et elles franchissent peu la barrière hémato-méningée**. C'est pourquoi elles sont dépourvues d'effets secondaires gênants aux doses thérapeutiques et ne sont inscrites que sur la liste II des substances vénéneuses. De ce fait on les utilise par voie orale pour une action locale antidiarrhéique.

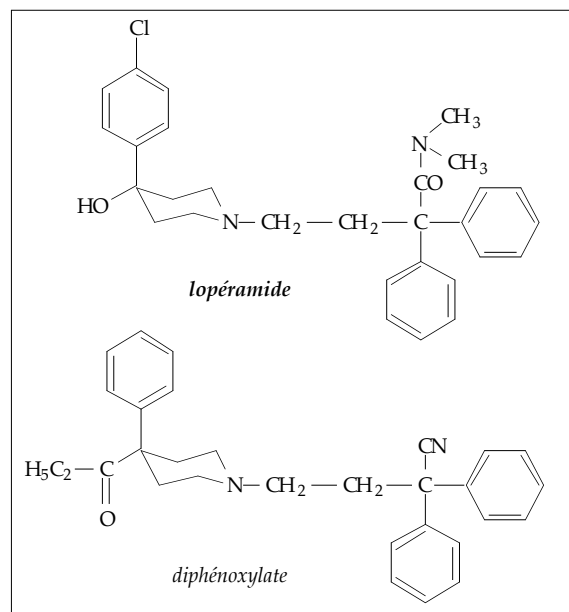


Figure 3-5 : Structures chimiques du *lopéramide* et du *diphénoxylate*.

Paradoxalement, ils exercent une action **spasmogène** ; ils renforcent la motricité des tuniques **circulaires**, mais pas l'activité propagée péristaltique. Au niveau du colon, ils restaurent une

activité motrice qui **se rapproche au mieux des conditions physiologiques** (mouvements de segmentation), à l'opposé des autres antidiarrhéiques qui dépriment toute activité motrice.

Les morphiniques de synthèse semblent agir par l'intermédiaire de récepteurs morphiniques, notamment pour leur action spasmogène, mais aussi par une action directe sur les flux ioniques et hydriques trans-cellulaires, peut-être par le biais de la sérotonine ou des prostaglandines : ils corrigent donc directement les perturbations sécrétoires.

Ces propriétés leur confèrent un intérêt majeur dans les thérapeutiques antidiarrhéiques. Néanmoins il faut éviter leur utilisation prolongée en raison d'un risque de **diarrhée paradoxale**.

Des effets centraux de type morphinique ont été décrits dans certaines races de chien (colley notamment). Ceci est lié à une déficience génétique des mécanismes de rejet cellulaire de certains xénobiotiques (protéine MDR-1).

Tableau 3-17 : Principaux morphiniques antidiarrhéiques.

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques	DOSE (en mg/kg/jour)
<i>lopéramide</i>	Lopéral, Diarstop Imodium (H)	0,03-0,1 (oral, en 3 prises)
<i>diphénoxylate</i>	in Diarsed (H)	0,5 (oral, en 3 prises)

2.6.3. Inhibiteurs des phosphodiesterases

Les inhibiteurs des phosphodiesterases, anciennement appelés spasmolytiques musculotropes, sont également employés dans le traitement des diarrhées. Il s'agit surtout de dérivés de la **papavérine** tels que la *dipropyline* ou *alvérine*, la *mébévérine*, la *camylofine*, ou encore le *phloroglucinol*. Ils agissent directement sur la cellule musculaire lisse en inhibant les phosphodiesterases et en perturbant les transferts calciques membranaires.

Ces composés, tout comme les parasympatholytiques, diminuent l'activité motrice des fibres lisses digestives. Ils ne suppriment pas complètement le péristaltisme et leurs effets anti-sécrétoires sont modérés. Globalement, ils sont donc moins délicats à manipuler que les parasympatholytiques et leur sont donc préférés.

Tableau 3-18 : Principaux spasmolytiques musculotropes antidiarrhéiques.

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques
<i>alvérine (dipropyline)</i>	Spasmavérine (H)
<i>mébévérine</i> <i>phloroglucinol</i> <i>triméthylphloroglucinol</i>	Duspatalin (H) in Spasmoglucinol, Spasfon (H) in Spasmoglucinol

2.6.4. Parasympatholytiques

Les anticholinergiques ou parasympatholytiques sont également utilisés comme antidiarrhéiques. Les principales substances sont des alcaloïdes comme l'*atropine*, la *scopolamine-oxyde*, la *N-butylscopolamine*, le *prifinium* (bromure) et le *tiémonium* (iodure).

☞ Ces médicaments sont actifs mais ils présentent l'inconvénient de provoquer une **inhibition majeure** de la motricité gastro-intestinale et de tarir les sécrétions digestives. De plus, ils partagent les effets secondaires classiques des parasympatholytiques, cardiovasculaires, oculaires, voire centraux. Au total, il vaut mieux les utiliser en **administration unique** lors de diarrhée aiguë, puis prendre le relais éventuellement avec un antidiarrhéique spasmodogène ; leur utilisation prolongée empêche en effet le retour à une situation physiologique motrice et sécrétoire.

Ils provoquent d'importantes diarrhées paradoxales en cas d'utilisation prolongée.

Tableau 3-19 : Principaux parasympatholytiques antidiarrhéiques

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques
<i>atropine</i>	in Canidiarix
<i>prifinium</i>	Prifinial
<i>scopolamine oxyde</i>	in Estocélan, Buscopan (H), Vagantyl (H)

3. MODIFICATEURS DES SECRETIONS DIGESTIVES

Les modificateurs sécrétoires augmentent (excitants) ou diminuent (dépresseurs) les différentes sécrétions du tube digestif.

3.1. Les excito-sécrétoires

On distinguait anciennement les sialagogues, qui stimulent la sécrétion salivaire (*pilocarpine*), les eupeptiques, qui favorisent la sécrétion gastrique, et les excitants de la sécrétion pancréatique.

3.1.1. Les sialagogues

Chez l'homme, nombre de ces substances, ayant une action indirecte par stimulation réflexe de la sécrétion des hormones gastroduodénales, sont incorporées dans les apéritifs. On distingue les alcools (employés autrefois chez les bovins), les acides (CO₂) et les amers (gentiane, quinquina, orange amère, houblon,...). La gentiane entre encore dans quelques spécialités pour ruminants.

Les sialagogues représentent une classe de substances d'intérêt mineur. Beaucoup de molécules sapides, odorantes, voire irritantes pour les muqueuses nasales ou buccales, sont capables d'augmenter la sécrétion salivaire. Parmi les eupeptiques, beaucoup sont d'ailleurs également sialagogues. Il s'agit là de la mise en jeu d'un réflexe physiologique déclenché lors de l'ingestion des aliments ou comme défense envers des produits irritants.

La seule indication éventuelle est la météorisation des ruminants où l'augmentation de la sécrétion salivaire basique favorise la neutralisation du contenu ruminal.

3.1.2. Les eupeptiques

Les eupeptiques sont des excitants de la sécrétion gastrique. Ils sont rarement utilisés en médecine vétérinaire. On en distingue souvent deux types :

les excitants directs qui agissent localement par contact direct avec les glandes, ou par des réflexes pariétaux très localisés,
les excitants indirects ou réflexes.

Dans les deux cas, le mode d'action fait intervenir soit le système parasympathique, soit la sécrétion de gastrine ; en raison du déterminisme complexe de la sécrétion gastrique, il en résulte en théorie des effets différents et plus ou moins marqués sur la libération d'acide chlorhydrique d'une part, du pepsinogène d'autre part. En pratique, ces différences sont faibles et controversées, excepté peut-être parmi les excitants directs.

Excitants directs

On distingue encore parfois parmi les excitants directs les "succagogues" qui stimulent la sécrétion globale de suc gastrique et la production d'acide chlorhydrique, et les "pepsinogènes" qui augmentent la production enzymatique.

Parmi les succagogues, outre les stimulants physiologiques, comme les aliments protidiques en général, on rencontre des substances minérales comme le *chlorure de sodium*, ou les neutralisants (par effet rebond). Ces substances agissent en stimulant la libération de gastrine.

La 4-méthyl-histamine, agoniste histaminique H₂, et la pentagastrine, le peptide terminal de la gastrine, qui contient le tétrapeptide responsable de l'activité de la gastrine (Phe-Asp-Mét-Trp- + Ala) sont en fait plus des réactifs de laboratoire et d'exploration fonctionnelle que des médicaments.

Parmi les pepsinogènes, seuls figurent les stimulants physiologiques comme les aliments glucidiques ou les polymères du type inuline ou glycogène. Ils ne sont pas employés.

Excitants indirects ou réflexes

Les excitants indirects stimulent la sécrétion gastrique, entre autres, en mettant en jeu par voie réflexe l'innervation parasympathique digestive. Ils exercent d'ailleurs également une certaine action sur la motricité. Ils simulent en fait la phase "céphalique" de la sécrétion gastrique, en activant des récepteurs oraux.

Ils sont très peu utilisés en médecine vétérinaire ou humaine ; ils sont pourtant très largement répandus dans nos sociétés occidentales : ce sont les apéritifs qui stimulent les sécrétions, la motricité, et plus largement l'appétit. Comme pour les sialagogues, on distingue les alcools, les acides, et les amers.

Les alcools sont surtout représentés par l'alcool éthylique. Parmi les eupeptiques indirects, c'est sans doute celui qui a été le plus utilisé, en solution à 40° ou moins, notamment chez les ruminants.

Les acides stimulent la sécrétion gastrique mais en modifiant le pH par le biais de la régulation antro-antrale du pH gastrique. C'est le cas de l'acide acétique, de l'acide glutamique ou encore du gaz carbonique naissant (mélanges apéritifs effervescents).

Les amers sont encore les plus employés ; ce sont des composés le plus souvent d'origine végétale. Les amers purs, ou francs, (*gentiane, quassia, colombo*) n'ont pas d'autre action. D'autres ont des effets secondaires, comme les amers "astringents" (écorce de *quinquina*), qui sont aussi antidiarrhéiques, les amers "aromatiques" (orange amère, cônes de houblon), eupeptiques également par réflexe olfactif, les amers "purgatifs" (*aloès et rhubarbe*) et les amers "nervins" (noix vomique), stimulants centraux. Les extraits de bile agissent également par ce mécanisme.

Tableau 3-22 : Principal amer eupeptique.

Principe actif	Spécialités vétérinaires (Aliment)
<i>poudre de gentiane</i>	in Biorumen

Certaines substances aromatiques et apéritives, huiles essentielles ou des extraits de plantes, sont utilisées à titre d'additifs dans les aliments du bétail pour en améliorer l'appétence. Ce sont des mélanges complexes d'alcools, d'aldéhydes, de cétones, de terpènes (pinènes, myrcène, terpinéol) et de phénols (carvacrol, thymol). Les objectifs de leur incorporation dans les aliments sont d'une part de réguler la flore intestinale, d'autre part d'améliorer la digestibilité de la ration. Leur efficacité sur la croissance est maintenant prouvée dans un certain nombre de situations et ces substances aromatiques constituent une alternative intéressante à l'antibiosupplémentation animale.

3.1.3. Les excitants des sécrétions pancréatique et intestinale

Les excitants des sécrétions pancréatiques et intestinales ont un intérêt très théorique. Dans les syndromes d'insuffisance pancréatique par exemple, on peut tenter de stimuler les sécrétions pancréatiques, soit par un parasympathomimétique comme la *pilocarpine*, soit par la sécrétine. La *pilocarpine* exerce cependant des effets secondaires et la sécrétine n'est plus commercialisée. On préfère en pratique utiliser des régimes alimentaires appropriés, associés à des thérapeutiques enzymatiques substitutives.

3.2. Les anti-sécrétoires

Les dépresseurs des sécrétions digestives se limitent aux anti-sécrétoires gastriques. Il ne faut pas les confondre avec les anti-acides (cf. protecteurs de muqueuse). Les substances utilisées ont un mécanisme d'action très spécifique par fixation et blocage (figure 3-6) :

- de la pompe à proton (**oméprazole, lansoprazole**),
- des récepteurs H₂ de l'histamine (**cimétidine, ranitidine**),
- des récepteurs cholinergiques M₁ (**pirenzépine**, abandonnée),
- des récepteurs de la gastrine (**proglumide**, non commercialisé),
- des récepteurs des prostaglandines : analogues de la PGE₂ (**misoprostol**) ; il en résulte un triple effet : une inhibition directe de la sécrétion d'acide chlorhydrique, une inhibition de la sécrétion post-prandiale de gastrine et une protection de la muqueuse gastrique.

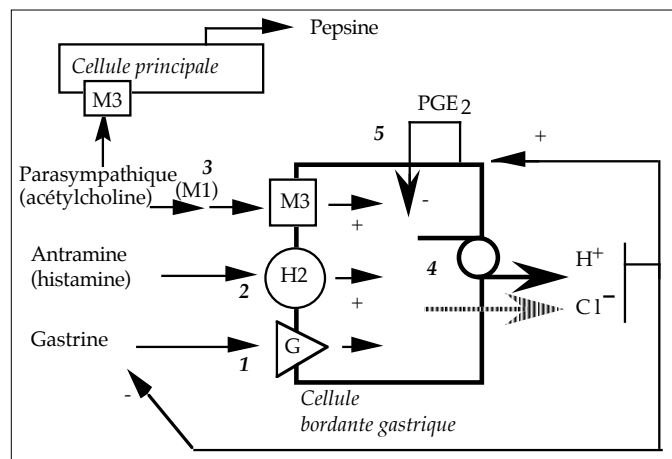


Figure 3- 6 : Mécanisme d'action des anti-sécrétoires gastriques (Sites d'action : 1.proglumide; 2.ranitidine; 3.pirenzépine ; 4.oméprazole ; 5. prostaglandines)

Les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-histaminiques anti-H₂ agissent de manière très spécifique et ont donc peu d'effets secondaires. Ils provoquent parfois une diarrhée (*oméprazole, misoprostol*), une thrombocytopénie (*cimétidine*) et, lors d'administration prolongée, une hyperplasie de la muqueuse gastrique (par hypergastrinémie secondaire à l'effet antisécrétoire).

Leur indication majeure est le traitement de l'**ulcère gastro-duodéal**, spontané ou iatrogène (AINS) chez le chien et le cheval. On associe parfois un anti-sécrétoire à une thérapeutique

correctrice de la motricité gastrique chez les carnivores. Enfin, on les utilise aussi dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine, afin de limiter la dégradation dans l'estomac des enzymes pancréatiques administrés à l'animal.

Tableau 3-23 : Principaux anti-sécrétoires gastriques.

Principe actif	Spécialité
<i>oméprazole</i>	Gastroguard, Equinor, Mopral (H), Zoltum (H)
<i>lansoprazole</i>	Lanzor (H), Ogast (H)
<i>cimétidine</i>	Tagamet (H), Edalène (H)
<i>ranitidine</i>	Azantac (H), Raniplex (H)
<i>famotidine</i>	Peptide (H)
<i>misoprostol</i>	Cytotec (H)

4. MODIFICATEURS DE L'ABSORPTION DIGESTIVE

D'apparition plus récente sur le marché, les modificateurs de l'absorption digestive sont à la base de traitement au long cours destinés à diminuer l'absorption de nutriments (lipides) ou d'éléments comme le phosphore.

4.1. Chélateurs du phosphore

Les chélateurs du phosphore pourraient être rattachés aux pansements gastro-intestinaux, dotés d'un pouvoir adsorbant. Sont ainsi employés le carbonate de calcium, le carbonate de lanthane et le chitosan, un polymère de glucosamine. Ces chélateurs permettraient de limiter l'hyperphosphatémie qui accompagne l'insuffisance rénale chronique chez l'homme, chez le chien et le chat et qui aggrave le processus de dégénérescence des néphrons.

Les données sur la durée de survie des animaux traités et sur les éventuels effets de l'administration au long cours sont encore parcellaires.

Tableau 3-24 : Spécialités à base de chélateurs de phosphore

Principe actif	Spécialités vétérinaires (Aliments)
<i>Carbonate de calcium</i> <i>Chitosan</i>	In Ipakitine In Ipakitine

4.2. Inhibiteurs de l'absorption des lipides

Pour lutter contre l'obésité, on utilise soit des inhibiteurs de la digestion des triglycérides, soit des inhibiteurs de leur absorption.

Un inhibiteur de la lipase a été mis sur le marché pour l'espèce humaine. Il s'agit de l'orlistat (Xénical®). En bloquant l'action de la lipase, l'orlistat réduit la digestion des triglycérides et a été associé à une perte de poids, modérée mais réelle. Son principal inconvénient est de provoquer une stéatorrhée, associée à des flatulences, des douleurs abdominales et à des défécations incontrôlées.

Chez le chien, deux principes actifs ont été proposés pour le traitement de l'obésité : le dirlotapide et le mitratapide. Leur cible est la formation des chylomicrons, par inhibition des protéines microsomaux de transfert des triglycérides (IPMT). Ils sont retirés du marché depuis plus de 10 ans.

5. MODIFICATEURS HEPATIQUES

On peut regrouper les médicaments destinés au foie selon leur activité dirigée sur les deux grandes fonctions hépatiques, la fonction métabolique et la fonction de sécrétion et d'excrétion biliaire.

5.1. Médicaments des fonctions métaboliques

Les substances censées stimuler les fonctions métaboliques sont habituellement nommées "hépatoprotecteurs". Etant donné la variété des systèmes enzymatiques mis en jeu, il n'y a pas d'agent capable d'intervenir de manière globale. Chaque composé n'agit que sur une voie métabolique précise. Et surtout, ces substances ne sont que des médicaments d'appoint, dont **l'action ne s'exerce que sur des cellules saines ou peu altérées**. Leur efficacité est donc limitée. Pour simplifier, on stimule les cellules encore actives, mais on n'agit pas sur les cellules en souffrance. Or, lorsqu'une affection hépatique s'exprime cliniquement, plus de 70 % des cellules sont lésées.

Ils relèvent donc plus du domaine de la diététique (apports alimentaires équilibrés, absence de carences) que de la pharmacologie.

Métabolisme glucidique

Peu de substances sont utilisables :

- le *glucose* (soluté glucosé), qui est à manipuler avec précaution en fonction du statut acido-basique de l'animal,
- le *sorbitol*, transformé en fructose dans le foie, qui est également cholérétique par stimulation de la libération de sécrétine, et diurétique,
- l'*arginine*, l'*acide glutamique*, substrats de la néoglucogénèse,
- les corticoïdes qui stimulent la néoglucogénèse, mais aussi la glycogénogénèse, et qui sont anti-cétosiques ; il faut utiliser des sels hydrosolubles d'action rapide, à faibles doses, leurs demi-vies étant allongées en cas d'insuffisance hépatique. On les évitera en cas de stéatose.

Métabolisme lipidique

La stéatose est très fréquente dans les affections hépatiques. Malheureusement, il n'y a pas de moyen thérapeutique réellement efficace.

La mise en circulation des lipides nécessite la formation de lipoprotéines incorporant des lécithines ; c'est pourquoi l'apport de choline ou de précurseurs (*bétaïne*, *méthionine*, *acétylméthionine*), dits facteurs lipotropes, a été conseillé.

Si ces facteurs peuvent être administrés à des animaux âgés, ou en mauvais état général, ils sont en revanche **dangereux** en cas d'affection hépatique. L'hépatocyte n'est pas capable de les utiliser ; ils s'accumulent donc, aggravent la surcharge cellulaire et favorisent le risque d'encéphalose hépatique.

Tableau 3-25 : Principaux modificateurs des fonctions métaboliques hépatiques

Principe actif	Spécialités vétérinaires
<i>inositol</i> <i>sorbitol</i>	Cf. iRCP + DMV (Médicaments + Aliments complémentaires)
<i>choline</i> <i>bétaïne</i> <i>méthionine</i>	
<i>acétylméthionine</i> <i>arginine</i>	
<i>citrulline</i>	

Métabolisme protidique

Il n'existe aucun médicament capable d'améliorer la synthèse protidique en cas d'affection hépatique. Seules quelques substances stimulent le cycle de Krebs-Henselheit, nécessaire à l'uréogénèse, afin d'éviter ou de lutter contre l'encéphalose hépatique.

L'*arginine* est efficace expérimentalement, mais cliniquement son action n'a pas été démontrée. Il en va de même pour l'*ornithine* chez les carnivores, ou pour une enzyme qui stimule sa transformation en citrulline, l'*ornithine carbamyl transférase*.

Fonction de détoxication

Chez l'homme, on utilise parfois les propriétés inductrices enzymatiques de certains xénobiotiques, notamment le *phénobarbital*, pour stimuler les fonctions mitochondriales par le biais des cytochromes P-450. Aucun essai clinique ne semble avoir été tenté chez les carnivores. pour en confirmer ou infirmer l'intérêt.

5.2. Médicaments de la fonction d'excrétion

On distingue parmi les médicaments qui agissent sur la sécrétion de la bile :

- les modificateurs de la sécrétion biliaire, avec les **cholérétiques**, qui augmentent le volume de bile émis, et les **anti-lithiasiques**, capables de solubiliser des calculs biliaires,
- les modificateurs de l'excrétion biliaire, avec d'une part les **cholagogues** qui stimulent la contraction des voies biliaires, d'autre part les **antispasmodiques** qui ont une action élective sur les muscles lisses de ces mêmes voies.

5.2.1. Modificateurs de la sécrétion biliaire

Cholérétiques

Les cholérétiques augmentent le débit biliaire, c'est-à-dire le volume de bile sécrété par unité de temps. On distingue parfois les hydrocholérétiques des cholérétiques vrais.

Hydro-cholérétiques

Les hydrocholérétiques augmentent la composante hydrominérale de la bile ; la concentration des éléments dissous (cholestérol, pigments et sels biliaires) n'augmente pas ou diminue. Ils représentent la majorité des cholérétiques et comptent à la fois des substances naturelles et des composés artificiels :

- les substances naturelles représentent les stimulants physiologiques de la sécrétion biliaire : ce sont les sels biliaires (*déhydrocholate* de sodium), sécrétine, l'huile d'olive (*acide oléique*), le *sorbitol* ; on y trouve aussi des extraits végétaux (*boldo*, *fumeterre*, *artichaut*, *bourdaine*, *aloès*,...) ;
- les substances artificielles sont nombreuses ; les plus importantes sont la *mebutone* et le *clanobutin*.

Cholérétiques
vrais

Les cholérétiques vrais augmentent la sécrétion de l'ensemble des composants de la bile ; c'est le cas de certaines molécules, comme le *dihydroxydibutyléther* ou l'*anétholtrithione*.

Mécanisme d'action

Leur action est soit osmotique, soit irritante avec une stimulation parasympathique ou une libération de sécrétine et de CCK-PZ. Cet effet s'exerce aussi dans l'intestin, d'où une action laxative souvent associée (cf. purgatifs).

Le mécanisme d'action des sels biliaires (*acide ursodéoxycholique, déhydrocholate de sodium, acide chénodésoxycholique*) est physiologique. Absorbés dans l'estomac et surtout dans l'iléon, ils sont conjugués dans le foie et s'ajoutent au pool endogène de sels biliaires. L'appel d'eau par osmose est donc accru.

La plupart des composés artificiels semblent également agir grâce à leur pouvoir osmotique ; ils sont éliminés activement dans la bile, ils y exercent la même action que les diurétiques osmotiques dans le rein.

Enfin, certains composés artificiels, mais surtout les extraits végétaux, hydrolysés dans le foie, libèrent des substrats irritants qui provoquent une inflammation légère des voies biliaires avec une exsudation à l'origine de la cholérèse.

Ces actions osmotiques ou irritantes expliquent que chez les sujets sensibles, l'administration de cholérétiques puisse entraîner une diarrhée. Certains sont d'ailleurs utilisés comme laxatifs.

La *sécrétine* est le principal facteur activant la sécrétion aqueuse et bicarbonatée canalaire ; elle n'est plus commercialisée. Cependant un certain nombre de composés stimulent indirectement la libération dans le duodénum de cette hormone, comme le *sorbitol*, et certains cholérétiques végétaux ou à base de lipides. Comme il y a le plus souvent libération concomitante de CCK-PZ, ces corps sont également cholagogues.

Intérêt thérapeutique

L'activité pharmacodynamique réelle de la plupart de ces cholérétiques est très controversée. Cependant, si leur action semble mineure, voire nulle, lorsque la sécrétion est normale, ils peuvent la restaurer lors de diminution de la sécrétion dans les affections hépatiques mineures ou post-évolutives. Ils atténuent ainsi un "cercle vicieux" dans lequel les cellules hépatiques ne produisent plus un volume de bile suffisant pour éliminer les substances dissoutes ; celles-ci s'accumulent et aggravent l'atteinte parenchymateuse.

Mais en cas d'hépatite aiguë, l'hépatocyte lésé n'élimine pas le cholérétique. Celui-ci est inactif parce qu'il ne parvient pas dans les canaux biliaires et il est dangereux pour l'hépatocyte dont il aggrave la surcharge.

On a donc recours à ces substances dans les indications suivantes :

- les hépatites en fin d'évolution,
- les ictères sans cholestase complète,
- l'insuffisance hépatique fonctionnelle,
- le drainage post-ictérique des voies biliaires,
- les paresse digestives et les indigestions.

A l'inverse, l'action irritante de certains cholérétiques en fait des médicaments à manipuler avec précaution, notamment dans les hépatites aiguës, et surtout lorsqu'il y a cholestase complète. Leur toxicité n'est pas négligeable et il ne faut pas y recourir systématiquement.

Tableau 3-26 : Principaux cholérétiques artificiels.

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques
<i>anétholtrithione</i> <i>clanobutine</i> <i>cyclobutyrol</i> <i>cyclovalone</i> <i>dihydroxydibutyléther</i> <i>menbutone (acide génabilique)</i>	Sulfarlem (H) Bykahépar Hébucol (H) Vanilone (H) Dyskinébyl (H) Génabiline, in Sorbiline, in Vogobil

Tableau 3-27 : Principaux cholérétiques d'origine végétale.

Principe actif	Spécialités vétérinaires
<i>artichaut (Cynara scolymus)</i>	in Phytoréнал, in Phytophale

Anti-lithiasiques

Les anti-lithiasiques sont capables de solubiliser des calculs biliaires à base de cholestérol. Ces calculs sont cependant rares chez les carnivores. Ils sont liés à un déséquilibre de l'ensemble lécithines-sels biliaires-cholestérol. Les substances les plus utilisées en médecine humaine sont l'acide chénodésoxycholique et surtout l'acide ursodésoxycholique qui favorisent la sécrétion des sels biliaires et diminuent la synthèse de cholestérol.

Tableau 3-28 : Principaux anti-lithiasiques.

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques
<i>acide chénodésoxycholique (ou acide chénique)</i> <i>acide ursodésoxycholique</i>	Chénodex (H) Arsacol (H), Délursan (H), Destolit (H), Ursolvan (H)

4.2.2. Modificateurs de l'excrétion biliaire

Cholagogues

Les cholagogues provoquent ou facilitent l'**excrétion**, la chasse de la bile contenue dans les réservoirs extra-hépatiques (vésicule biliaire).

Les parasymphomimétiques (*pilocarpine*) et les α_1 -sympatho-lytiques (*chlorpromazine*) peuvent provoquer une contraction directe des voies biliaires ; l'évacuation est cependant limitée par une contraction du sphincter d'Oddi. Etant donné leurs effets secondaires indésirables, ils ne sont pas utilisés en tant que tels.

Les autres cholagogues agissent indirectement en provoquant la libération de cholécystokinine (CCK-PZ) par la muqueuse duodénale (jaune d'oeuf, triglycérides oléiques, sulfate de magnésium). La plupart des cholérétiques ont ainsi une action cholagogue secondaire. Le *sorbitol*, l'*acide thiazolidinecarboxylique* provoquent une chasse biliaire plus importante, par libération intense mais brève de cette hormone. D'autres ont un point d'impact plus électif sur le sphincter d'Oddi dont ils provoquent le relâchement : il s'agit de l'*acide cinamétique*, extrait du fumerterre, et d'un cholérétique, le *dihydroxydibutyléther*.

Les cholagogues sont indiqués dans le traitement des coliques hépatiques, avec spasme oddien (les cholérétiques y sont contre-indiqués), et de certains troubles digestifs mineurs (dyspepsies, constipation).

Anti-spasmodiques

Enfin, chez l'homme, on associe souvent des spasmolytiques au traitement anti-lithiasique. Les antispasmodiques dits musculotropes, les dérivés de la papavérine, sont les composés les plus intéressants.

Tableau 3-29 : Principaux cholagogues.

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques
<i>acide cinamétique</i>	Transoddi (H)

Résumé

Principaux dérivés

- protecteurs de muqueuse : *phosphate d'aluminium, smectite*
- adsorbants : *charbon*
- vomitifs : *apomorphine* (chien), *xylazine* (chat)
- antivomitifs périphériques : *métoclopramide, dompéridone*
- antivomitifs centraux : *métopimazine, halopéridol, maropitant*
- purgatifs lubrifiants : *huile de paraffine, mucilages de graines de lin*
- purgatifs tensio-actifs : *dioctylsulfosuccinate de sodium*
- antidiarrhéiques : *lopéramide, alvérine, atropine*

Pharmacodynamie

- protecteurs de muqueuse : pouvoir neutralisant (anti-acide), couvrant, adsorbant, cytoprotecteur
- vomitifs : *apomorphine* : agoniste dopaminergique D2 ; *xylazine* : α_2 -sympathomimétique
- antivomitifs antidopaminergiques : *métoclopramide, dompéridone, métopimazine, halopéridol*
- antivomitifs antihistaminiques H1 : *dimenhhydrinate*
- antivomitifs parasympholytiques : *atropine*
- gastrocinétiques : antidopaminergiques : *métoclopramide, dompéridone*
- purgatifs lubrifiants (laxatifs) : lubrification du tube digestif
- purgatifs tensio-actifs (laxatifs) : ramollissement du contenu digestif
- purgatifs actifs sur péristaltisme : parasympholytiques directs ou indirects
- antidiarrhéiques morphiniques (*lopéramide*) : contraction des tuniques circulaires du colon
- antidiarrhéiques inhibiteurs des phosphodiésterases (*alvérine*) : spasmolytiques musculotropes
- antidiarrhéiques anticholinergiques (*atropine*) : inhibition de la motricité intestinale et des sécrétions

Thérapeutique

- protecteurs de muqueuse traitements des gastrites et entérites, ulcères gastro-duodénaux
- adsorbants (*charbon*) : neutralisation des toxiques, entérites aiguës, météorisme
- vomitifs : élimination des toxiques ou des corps étrangers ingérés
- antivomitifs antidopaminergiques : vomissements de toutes origines
- antivomitifs antihistaminiques H1 : mal des transports
- antivomitifs parasympholytiques : entérites
- gastrocinétiques : antidopaminergiques : paresse digestives, syndrome de rétention gastrique
- tout purgatif : traitement symptomatique de la constipation
- purgatifs actifs sur péristaltisme : élimination des parasites digestifs ou des boules de poils
- antidiarrhéiques morphiniques : traitement symptomatique en première intention des diarrhées
- antidiarrhéiques inhibiteurs des phosphodiésterases : traitement des diarrhées
- antidiarrhéiques anticholinergiques : traitement symptomatique occasionnel des diarrhées

Effets secondaires ou toxiques

- anti-acides résorbables : risque d'hyperacidité secondaire
- vomitifs : contre-indications : espèce équine, coma, anesthésie, animaux en convulsions, femelles gestantes, prolapsus utérin, rectal, hernies
- antivomitifs antidopaminergiques d'action centrale (*métopimazine, halopéridol*) : somnolence
- antivomitifs antihistaminiques H1 : somnolence
- antivomitifs parasympholytiques : effets secondaires de l'atropine (tachycardie, mydriase)
- laxatifs : huile de paraffine (plusieurs semaines) : spoliation vitamines
- purgatifs drastiques : irritation de la muqueuse digestive
- purgatifs actifs sur péristaltisme : entérites
- antidiarrhéiques morphiniques : pas d'effets secondaires
- antidiarrhéiques inhibiteurs des phosphodiésterases : constipation
- antidiarrhéiques anticholinergiques : constipation

Pour en savoir plus :

- ARPAILLANGE C., FANUEL-BARRET D., GOGNY M. Comment bien utiliser les modérateurs du transit chez le chien et le chat. *Nouveau Praticien Vet*, 2003, **14**, 45-49.
- BRAUN U., BRETSCHER R., GERBER D. Bleeding abomasal ulcers in dairy cows. *Vet Rec*, 1991, **129**(13), 279-284.
- BURROWS C.F. Canine colitis. *Compend Contin Educ Practic*, 1992, **14**(10), 1347-1354.
- DART A.J., hodgson D.R. Role of prokinetic drugs for treatment of postoperative ileus in the horse. *Australian Vet J*, 1998, **76**(1), 25-31.
- DESFONTIS JC, GOGNY M. La cimétidine. *Nouveau Praticien Vet*, 2001, 6, 53-54.
- DOWLING P.M. Life after cisapride: prokinetic drugs for small animals. *Vet Med*, 2000, **95**(9), 678-685.
- FITZSIMONS H. Cisapride. *Compend Contin Educ Practic Vet*, 1999, **21**(4), 324-332.
- GAUTIER P. Le syndrome de rétention gastrique et les agents gastrocinétiques. *Point Vétérinaire*, 1997, **24**:(184), 1365-1372.
- GAUTIER P, GOGNY M. Le vomissement chez le chien : de la physiologie à la thérapeutique. *Point Vét*, 1996, **27**, 1009-1016.
- GOGNY M. L'acide ursodéoxycholique. *Nouveau Praticien Vet*, 2000, **1**, 57-58
- GOGNY M. Le métoclopramide. *Nouveau Praticien Vet*, 2002, **9**, 59-60
- GOGNY M. Prescrire un pansement gastro-intestinal chez le chien et le chat. *Nouveau Praticien Vet*, 2003, **14**, 41-43.
- GOGNY M. Les traitements médicaux de l'obésité chez le chien. *Nouveau Praticien Vet*, 2007, hors série, 449-453.
- GOGNY M, CREPIN F. Place et intérêt des pansements intestinaux dans le traitement des diarrhées chez les carnivores. *Rec Med Vet*, 1993, **169**, 1037-1043.
- LEGEAY Y, GOGNY M. Les diarrhées aiguës du chien. 1ère partie : physiopathologie et étiologie. *Pratique Méd. Chir. Anim. Compagnie*, 1990, **25**, 5-15.
- LEGEAY Y, GOGNY M. Les diarrhées aiguës du chien. 2ème partie : étude clinique. *Pratique Méd. Chir. Anim. Compagnie*, 1990, **25**, 105-115.
- HALL J.A., WASHABAU R.J. Gastrointestinal prokinetic therapy: dopaminergic antagonist drugs. *Compend Contin Educ Practic Vet*. 1997, **19**(2,) 214-221.
- HALL J.A., WASHABAU R.J., BONAGURA J.D. Gastric prokinetic agents. In *Kirk's Current Veterinary Therapy*, Vol. XIII. Small Animal Practice. Saunders, Philadelphia, 2000, 614-617.
- HUGNET C., CADORÉ J.L., BURONFOSSE F., PINEAU X., MATHET T., BERNY P.J. Loperamide poisoning in the dog. *Vet Hum Toxicol*, 1996, **38**(1), 31-33.
- JONES R.D., MIZINGA K.M., THOMPSON F.N., STUEDEMANN J.A., BOWEN J.M. Bioavailability and pharmacokinetics of metoclopramide in cattle. *J Vet Pharmacol Therap*, 1994, **17**(2), 141-147.
- MERRITT DA, BESSIRE AJ, VAZ AD, SAMS JP, LYNCH MP. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of dirlotapide in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 2007, 30 Suppl 1, 17-23.
- PARKER A.R. Domperidone. *Compend Contin Educ Practic Vet*, 2001, **23**(10), 906-908.
- SCHERKL R., HASHEM A., FREY H.H. Apomorphine-induced emesis in the dog - routes of administration, efficacy and synergism by naloxone. *J Vet Pharmacol Therap*, 1990, **13**(), 154-158.
- SOUILEM W, GOGNY M. Le loperamide. *Nouveau Praticien Vet*, 2003, **14**, 65-66.
- THIEBAULT JJ, GOGNY M. Les médicaments du foie à visée métabolique. *Point Vét*, 1998, **29**, 135-143.

LES MODIFICATEURS DE LA FONCTION URINAIRE

Les modificateurs de la fonction urinaire regroupent tous les médicaments qui agissent sur le rein ou la vessie par une action directe. On peut les diviser ainsi :

- les **diurétiques**, qui augmentent le volume des urines par une action rénale directe, dans la plupart des cas au niveau des cellules tubulaires ;
- les **modificateurs du pH urinaire**, habituellement rattachés aux précédents ;
- les **modificateurs de la vessie et de ses sphincters** ; ce sont en fait des modificateurs du système neurovégétatif qui ne seront pas étudiés ici ; le système parasympathique intervient lors de la miction, tandis que l'orthosympathique permet le remplissage vésical et la rétention urinaire ; ainsi, pour favoriser la vidange vésicale, on peut utiliser les parasympathomimétiques (*béthanéchol*), et les α_1 -bloquants (*nicergoline*) ; pour améliorer la rétention urinaire, on utilise les parasympatholytiques (*scopolamine*), les α_1 -sympathomimétiques (*néosynéphrine*) ou les sympathomimétiques indirects (***phénylpropanolamine***) ;
- la **vasopressine**, ou hormone antidiurétique (ADH), ainsi que ses dérivés (***desmopressine***), utilisés dans le traitement du diabète insipide ;
- les **inhibiteurs des transports tubulaires** ; la saturation possible des transporteurs des acides dans les cellules tubulaires peut être à l'origine de phénomènes de compétition ; ainsi, le *probénicide* retarde l'élimination urinaire des substances acides par ce mécanisme ; il a été surtout employé dans les années 50 en association avec la pénicilline G pour en retarder l'élimination urinaire ; il est parfois utilisé frauduleusement pour diminuer les teneurs urinaires d'agents de dopage et tenter de les masquer en cas de contrôle (agents masquants) ; les agents uricosuriques agissent selon un mécanisme analogue en bloquant la réabsorption tubulaire de l'acide urique ; ils sont utilisés chez l'homme dans le traitement de la goutte.

Pour en savoir plus :

Sur les modificateurs de la vessie et de ses sphincters :

GOGNY M, DESFONTIS JC. La phénylpropanolamine. *Nouveau Praticien Vet*, 2000, 2, 59-60.

Sur la desmopressine :

GOGNY M. La desmopressine. *Nouveau Praticien Vet*, 2001, 7, 63,64.

4

LES DIURÉTIQUES

	Introduction
1	BASES PHYSIOLOGIQUES
1.1.	Elaboration de l'urine
1.2.	Facteurs de contrôle
2.	PHARMACIE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIE
2.1.	Salidiurétiques
2.2.	Kalidiurétiques
2.3.	Non kalidiurétiques
2.4.	Non salidiurétiques
2.5.	Effets secondaires
3.	THERAPEUTIQUE
3.1.	Indications et critères de choix
3.2.	Formes pharmaceutiques
3.3.	Effets indésirables et toxiques
3.4.	Résidus
3.5.	Durée de détection chez le cheval de course

Les diurétiques regroupent des substances naturelles ou artificielles très diverses qui ont pour activité **principale d'augmenter la diurèse** par un **tropisme rénal** et à **doses faibles**.

Les diurétiques, très hétérogènes au plan structural, agissent par des mécanismes variés avec des intensités d'action également très différentes selon les composés.

1. BASES PHYSIOLOGIQUES

Élaboration de l'urine

*Filtration
glomérulaire*

La filtration glomérulaire est un **passage passif au travers des espaces des lames basales des capillaires** qui concerne exclusivement les substances hydrosolubles. Elle dépend d'un gradient de pression, la pression de filtration (P_f) qui résulte de la pression capillaire (P_{cap}), de la pression oncotique des protéines (P_{onc}) et de la pression de l'urine primitive dans la chambre glomérulaire (P_{ur}) :

$$P_f = P_{cap} - P_{onc} - P_{ur}$$

P_{cap} dépend d'un équilibre entre les résistances vasculaires en amont (artériole afférente) et en aval (artériole efférente).

Le débit de filtration glomérulaire est le produit de la pression de filtration par un coefficient de filtration K_f . Ce débit est physiologiquement de l'ordre de 2 à 4 ml.kg⁻¹.mn⁻¹

*Sécrétions
tubulaires*

Les sécrétions permettent l'élimination de certains déchets azotés peu filtrés, comme la créatinine, et surtout des protons tels que des ions ammonium NH_4^+ lors de lutte contre l'acidose.

En outre, les tubules interviennent dans l'excrétion des xénobiotiques liposolubles non filtrés, par un **mécanisme actif** (sécrétion tubulaire active) qui fait appel à des transporteurs adaptés soit aux acides, soit aux bases.

*Réabsorptions
tubulaires
proximales*

Les réabsorptions tubulaires ont lieu à 60% et de façon constante dans le tube contourné proximal. La plupart des ions sont récupérés par des transferts actifs. Les autres ions et l'eau suivent passivement selon des gradients électriques ou osmotiques.

Dans l'anse de Henlé, les réabsorptions, et notamment le symport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, créent un milieu hypertonique qui s'intensifie dans les zones profondes de la médulla. C'est le gradient osmotique cortico-papillaire, indispensable à la concentration de l'urine dans le tube collecteur qui traverse ce milieu.

Le tube contourné distal et le tube collecteur sont le siège de réabsorptions facultatives, contrôlées, pour assurer la régulation des équilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. La première portion du tube distal, recevant de l'urine hypotonique, est appelée *segment de dilution*. A partir des segments distaux, le pH définitif des urines est atteint, différent de celui du sang.

*Réabsorptions
tubulaires
distales*

Dans les tubes contournés distaux, le pH de l'urine étant définitif et différent de celui du sang, une réabsorption passive des xénobiotiques liposolubles ionisables peut se produire.

Facteurs de contrôle

Les barorécepteurs provoquent une chute de débit sanguin rénal par vasoconstriction, en cas d'hypotension.

Les volorécepteurs et les osmocepteurs provoquent la libération neuro-hypophysaire de vasopressine (ou ADH), lors d'hypovolémie et d'hyperosmolarité plasmatique. Cette hormone perméabilise les tubes collecteurs, qui grâce au gradient corticopapillaire, laissent passer l'eau ; l'urine se concentre.

Le rein lui-même joue un rôle régulateur, grâce à son appareil juxta-glomérulaire. Stimulé par la baisse de pression capillaire, par les variations de charge sodique de l'urine distale, ou par le sympathique, il libère de la rénine, conduisant à la formation d'angiotensine II. Elle induit une vasoconstriction de l'artériole efférente de telle sorte que la pression capillaire augmente ; elle provoque également une libération d'aldostérone par la corticosurrénale, d'où la réabsorption des ions sodium et l'échange avec les ions potassium et les protons.

2. PHARMACIE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIE

On classe les diurétiques selon leur mécanisme d'action et leurs effets. On distingue tout d'abord les diurétiques en fonction

de leur action ou non sur la réabsorption des sels, les diurétiques salidiurétiques et non salidiurétiques.

Les salidiurétiques agissent dans la membrane des cellules tubulaires en interférant avec la réabsorption des sels. Ils sont eux-mêmes divisés en deux groupes :

- **les salidiurétiques kaliurétiques** (ou kalidiurétiques) qui provoquent une augmentation de la charge sodique distale, donc une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone ; une partie du sodium est donc échangée avec du potassium, d'où la fuite potassique ;
- **les salidiurétiques non kaliurétiques**, ou "anti-aldostérone" qui n'entraînent pas d'élimination de potassium.

Les diurétiques non salidiurétiques, ou diurétiques **doux**, ou mineurs, agissent soit dans le glomérule, soit dans la lumière tubulaire par un pouvoir osmotique. Leur activité est plus faible que celle des autres, car il y a intervention des mécanismes de régulation rénale en aval.

2.1. Diurétiques salidiurétiques

On distingue les diurétiques qui favorisent l'élimination des ions potassium (kalidiurétiques) de ceux qui les épargnent (non kalidiurétiques).

2.1.1. Kalidiurétiques

On classe les kalidiurétiques en trois groupes selon leur site d'action :

- les diurétiques du tube contourné proximal,
- les diurétiques du segment de dilution,
- les diurétiques de l'anse.

Ils dérivent tous des sulfamides antibactériens. Leurs caractères structuraux communs sont :

- une structure **aromatique**, le plus souvent un noyau phényle,
- une fonction **sulfonamide acide** libre,
- des substituants halogénés.

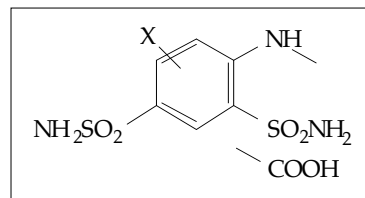


Figure 4-1 : Structure générale des salidiurétiques.



Les salidiurétiques présentent tous un caractère **acide**, d'où leur élimination très importante par **sécrétion tubulaire active**. Ils atteignent des concentrations élevées dans l'urine tubulaire, nécessaires à leur action thérapeutique.

Diurétiques du tube contourné proximal

Ils n'ont qu'un seul représentant, l'*acétazolamide*. Du fait de sa liposolubilité et de son caractère acide, sa résorption orale est rapide ; il se fixe à environ 90 % aux protéines plasmatiques. Il subit peu de biotransformations mais une élimination très rapide par sécrétion tubulaire active, d'où sa demi-vie plasmatique brève.

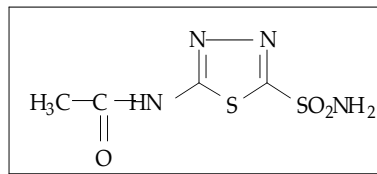
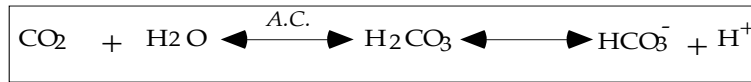


Figure 4-2 : Structure de l'acétazolamide.

L'acétazolamide est le chef de file des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AC), une métalloprotéine qui contient un atome de zinc et qui catalyse la réaction :



Il s'ensuit un blocage de la réabsorption tubulaire des bicarbonates dans le tube proximal et dans le segment de dilution. Le groupe sulfonamide se fixe au voisinage du site actif de l'enzyme et le masque. Aux doses thérapeutiques, l'enzyme est presque totalement inhibée, ce qui est nécessaire pour l'effet diurétique. Toute augmentation des doses n'entraîne donc pas un effet supérieur. Chez les bovins, la formation de bicarbonates peut avoir lieu sans être catalysée par l'anhydrase carbonique, ce qui explique l'efficacité médiocre de ce type de diurétiques.

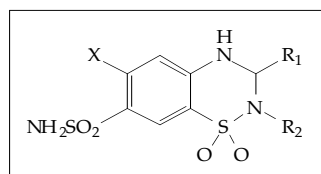
Les bicarbonates non réabsorbés entraînent avec eux dans le flux urinaire des ions sodium et des molécules d'eau. Au niveau distal, une partie de ce sodium peut être échangée sous l'action de l'aldostérone, d'où la kaliurèse.

Tableau 4-1 : Qualités de la diurèse induite par l'acétazolamide.

Diurétique	Intensité	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Autres
<i>acétazolamide</i>	++	++	+	++	±	

Diurétiques du segment de dilution

Les diurétiques du segment de dilution correspondent aux **thiazidiques**, dérivés des disulfonamides par condensation d'une fonction sulfonamide et d'une fonction amine primaire adjacente avec un aldéhyde. De nombreux dérivés ont été synthétisés dont l'*hydrochlorothiazide* et le *trichlorméthiazide* (figure 4-3).



Principe actif	X	R ₁	R ₂
<i>hydrochlorothiazide</i>	Cl	H	H
<i>trichlorméthiazide</i>	Cl	CHCl ₂	H

Figure 4-3 : Structure générale et principaux thiazidiques en médecine vétérinaire.

Leur résorption orale est rapide mais incomplète. Par voie intramusculaire, leur effet diurétique maximal est atteint en 15 à 30 minutes. Ils se fixent intensément sur les protéines plasmatiques et leur élimination est rapide par sécrétion tubulaire active. Leurs demi-vies plasmatiques sont comprises entre 1 et 3 heures. La durée des effets diurétiques est de 8 à 12 heures.

Ils inhibent un symport sodium/chlore dans le segment de dilution. Leur activité diurétique est importante et s'accompagne d'une kaliurèse (tableau 4-2), associée à une action vasodilatatrice et à une augmentation de la filtration glomérulaire.

Le groupement sulfonamide leur confère également un pouvoir d'inhibition de l'anhydrase carbonique, mais qui est peu puissant et qui n'intervient pas dans leur activité diurétique.

Tableau 4-2 : Qualités de la diurèse induite par les thiazidiques

Diurétique	Intensité	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Autres
Thiazidiques	++	++	+	±	++	

Diurétiques de l'anse

Ce sont des composés sulfobenzoïques caractérisés à la fois par la présence d'une fonction sulfonamide et d'une fonction carboxylique. Ils comportent trois dérivés, le **furosémide**, le **torasémide** et le **bumétanide** (figure 4-4).

La résorption orale du *furosémide* est rapide mais incomplète. Par voie intramusculaire, l'effet diurétique est maximal en 15 à 30 minutes. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 95 %. Il s'élimine par sécrétion tubulaire active, à environ 60 % sous forme inchangée et 40 % sous forme de métabolites. Sa demi-vie plasmatique est brève, de l'ordre de 30 minutes dans toutes les espèces animales. Le torasémide existe uniquement sous forme orale. Sa biodisponibilité est supérieure à celle du furosémide, sa demi-vie plasmatique est plus longue, de l'ordre de 10 à 12h.

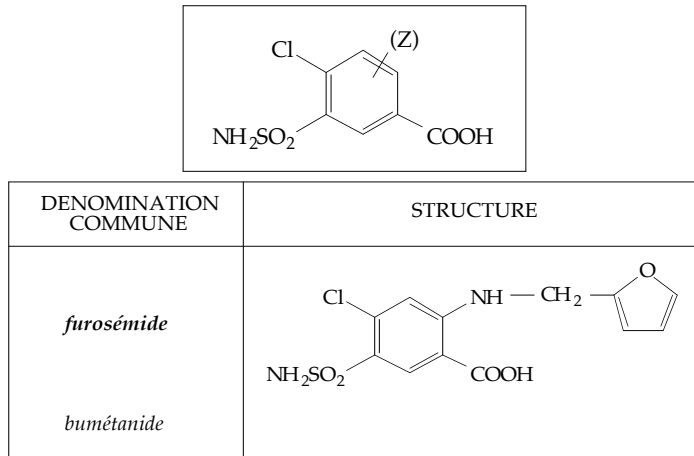


Figure 4-4 : Structure des diurétiques de l'anse.



Le *furosémide* et le *torasémide* **inhibent la formation du gradient osmotique corticopillaire**, en bloquant le symport Na⁺/K⁺/2Cl⁻ dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils exercent une **activité diurétique majeure**, dose-dépendante car directement liée au nombre de transporteurs bloqués. Ceci permet une forte augmentation de l'activité diurétique, si nécessaire. Le furosémide est également vasodilatateur. Le torasémide aurait également des effets anti-aldostérone bénéfiques.

La diurèse est abondante avec des urines très diluées. La fuite potassique est possible notamment avec le furosémide, d'où un risque d'hypokaliémie aux fortes doses. La charge sodique distale est telle que même les échanges sodium/protons sont activés, d'où une urine acide.

En raison de la rapidité du flux urinaire, la réabsorption d'autres ions, calcium, magnésium, est gênée, cependant sans risque d'hypocalcémie ; une hypomagnésémie est possible.

Tableau 4-3 : Qualités de la diurèse induite par les diurétiques de l'anse.

Diurétique	Intensité	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Autres
<i>Furosémide</i>	+++	+++	++	±	+++	Ca ⁺⁺ , H ⁺ , Mg ⁺⁺
<i>Torasémide</i>	++++	+++	+	±	+++	Ca ⁺⁺ , H ⁺ , Mg ⁺⁺

2.1.2. Non kalidiurétiques



Les diurétiques non kaliurétiques **s'opposent aux effets de l'aldostérone** et produisent une **épargne des ions potassium**. Ils regroupent les antagonistes compétitifs de l'aldostérone au niveau de ses récepteurs RM, et les "pseudo-anti-aldostérone" qui bloquent les canaux sodiques membranaires.

Les anti-aldostérone sont des analogues structuraux de l'aldostérone. Deux dérivés sont employés, la **spironolactone** et la **canrénone** (figure 4-5), principal métabolite actif (80 %) de la spironolactone.

Les pseudo-anti-aldostérone n'ont aucune parenté chimique avec l'aldostérone. Ce sont le *triamtérène* et l'*amiloride*, qui interfèrent avec les transferts sodiques dans le tube distal et le tube collecteur.

L'effet diurétique est inégal car les transferts distaux sont des phénomènes facultatifs, dépendant de la présence de l'aldostérone. L'effet est donc d'autant plus net que l'aldostéronémie est élevée. L'épargne de potassium peut aboutir à une hyperkaliémie lors de traitement prolongé.



Figure 4-5 : Structures chimiques des anti-aldostérone.

Tableau 4-4 : Qualités de la diurèse induite par la *spironolactone*.
(*) dépend de l'aldostéronémie

Diurétique	Intensité	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Autres
<i>Spironolactone</i>	+ (*)	++	0	0	++	

2.4. Diurétiques non salidiurétiques

Les diurétiques non salidiurétiques agissent par des mécanismes totalement différents. Ils n'interfèrent pas avec les systèmes de réabsorption des ions. On peut les regrouper en :

- diurétiques osmotiques,
- diurétiques vasodilatateurs,
- composés divers.

2.4.1. Diurétiques osmotiques

Les diurétiques osmotiques créent une rétention d'eau, voire un appel d'eau dans la lumière tubulaire par effet osmotique. Il s'agit :

- soit de substances ioniques, notamment des sels minéraux, le chlorure d'ammonium, acidifiant les urines, le citrate de potassium ou le bicarbonate de sodium, les alcalinisant ; l'apport de chlorure de potassium est parfois réalisé lors d'usage prolongé des kaliurétiques,
- soit de substances non ioniques,
 - des polyols : le **mannitol**, le *glucose*, le *sorbitol* ; le *sorbitol* et le *mannitol* présentent l'intérêt de ne pas subir de réabsorption tubulaire active dans le tube contourné proximal à la différence du glucose ; ils sont employés surtout sous la forme de solutés hypertoniques en perfusion intraveineuse ;
 - la méthionine utilisée comme acidifiant urinaire.

2.4.2. Diurétiques vasodilatateurs

Les diurétiques vasodilatateurs regroupent essentiellement :

- les bases xanthiques (ou méthylxanthines),
- les hétérosides cardiotoniques (hétérosides de la scille), autrefois utilisés pour leurs propriétés diurétiques (chapitre 7).

Les méthylxanthines sont surtout représentées par la **théophylline** et ses dérivés (chapitres 6 et 7). Leur activité diurétique est liée à leur action vasodilatatrice et à une légère inhibition de la réabsorption proximale du sodium. Leurs effets s'épuisent rapidement.

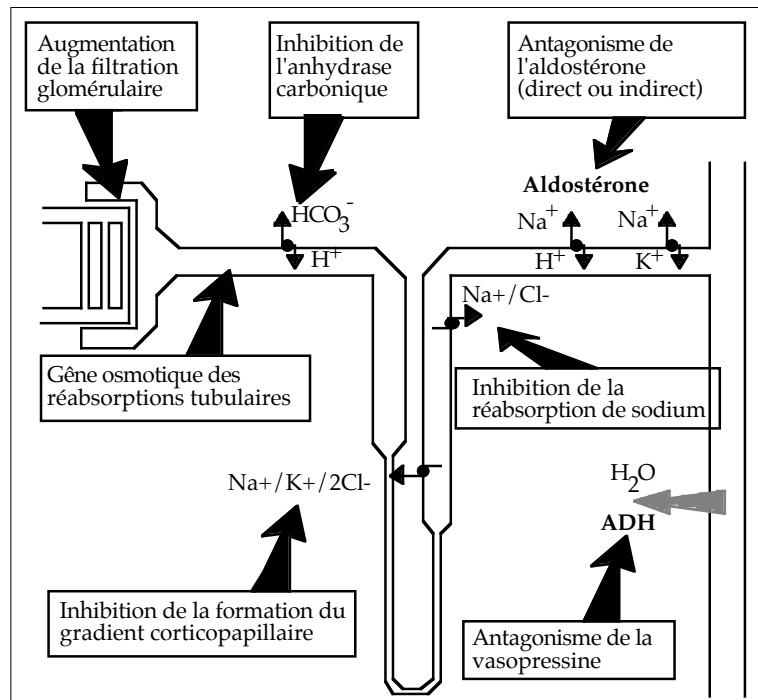


Figure 4-6: Sites d'action des diurétiques. (les antagonistes de la vasopressine ne sont pas commercialisés).

2.4.3. Composés divers

Diverses substances d'origine végétale exercent des propriétés diurétiques. Les plus employées sont les extraits de :

- *Cynara scolymus* (artichaut),
- *Lespedeza capitata*,
- fumeterre, orthosiphon, salsepareille, queues de cerise,...

Les principes actifs sont totalement inconnus et leur efficacité réelle est contestée. Les extraits de *Lespedeza capitata* posséderaient de surcroît des propriétés hypoazotémiantes et permettraient d'abaisser des taux anormalement élevés d'urée sanguine.

2.5. Effets secondaires des diurétiques



Les effets secondaires communs des diurétiques sont **en relation directe avec leur activité diurétique** ou avec la **fuite potassique** engendrée par les kaliurétiques. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique entraînent quelques effets spécifiques (tableau 4-5).



Ces effets secondaires sont globalement limités, surtout en administration brève. Lors d'administration prolongée, il faut néanmoins **surveiller l'état d'hydratation** de l'animal et sa **kaliémie**. Toute baisse de la kaliémie reflète en effet une perte potassique majeure. On estime qu'une baisse de 1 mEq/l de la kaliémie peut correspondre à une perte de 20% du potassium total ! Les troubles cardiaques qui en résultent peuvent alors être graves. Le risque est cependant surestimé chez les carnivores. Si la ration est équilibrée, l'administration de furosémide, même à long terme, ne semble pas induire d'hypokaliémie.

Tableau 4-5 : Effets secondaires principaux des diurétiques. ADH : vasopressine. S.R.A.A. : système rénine-angiotensine-aldostérone. A.C. : anhydrase carbonique. L.C.R. : liquide céphalo-rachidien.

Désordres hydro-électrolytiques et acido-basiques

Risque d'alcalose métabolique (diurétiques de l'anse, thiazidiques)

d'acidose (acétazolamide)

Fuite calcique (diurétiques de l'anse)

Fuite de potassium, de magnésium (kaliurétiques)

Troubles circulatoires

Déshydratation, baisse de la volémie, hypotension compensée partiellement par l'ADH (sauf diurétiques de l'anse)

Par le S.R.A.A. (sauf diurétiques du tube distal)

Troubles cardiaques liés à l'hypokaliémie (kaliurétiques)

Effets secondaires spécifiques aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (A.C.)

A.C. rénale et érythrocytaire : diminution de la réserve alcaline

A.C. oculaire : diminution de la pression oculaire

A.C. des plexus choroïdes : diminution de la formation du L.C.R.

Lors de lithiase, on n'utilise un diurétique que si elle n'est pas obstructive. Un pH de l'urine approprié peut favoriser la dissolution des calculs et surtout prévenir leur précipitation ; ainsi on alcalinise les urines si les cristaux sont à base de phosphates ammoniaco-magnésiens, on les acidifie s'il s'agit d'urates ou d'oxalates.

3.2. Formes pharmaceutiques

Il existe deux types de formes pharmaceutiques (tableaux 4-7 et 4-8) :

- des formes orales, les plus nombreuses, adaptées aux thérapeutiques d'entretien, surtout des comprimés et des solutions buvables,
- des formes injectables, destinées aux thérapeutiques d'urgence, des solutions injectables de sels de sodium surtout. Le diurétique le plus utilisé par voie injectable est le *furosémide*.

Tableau 4-7 : Principales spécialités pharmaceutiques commercialisées en médecine humaine et vétérinaire (CN, chien ; CV, cheval).

Principe actif	Spécialités pharmaceutiques	Dose (en mg/kg/jour)
<i>acétazolamide</i>	Diamox (H), Défiltran (H)	1 (IM), 1 - 3 (oral)
hydrochlorothiazide	in Diurizone, Esidrex (H), in Modurétic (H)	2 (oral, IV en 2 prises)
trichlorméthiazide	in Naquadem, in Oedex, in Diurédem	0,25 (oral en 2 prises)
<i>cyclothiazide</i>	in Cyclotériam (H)	
<i>altizide</i>	in Aldactazine (H),	
<i>méthyclothiazide</i>	in Isobar (H)	
<i>clopamide</i>	in Viskaldix (H)	
<i>chlorthalidone</i>	Hygroton (H)	
<i>xipamide</i>	Chronexan (H), Lumitens (H)	
furosémide	Dimazon, Furozénol	5 - 10 (CN), 1,5 - 5 (CV)
<i>bumétanide</i>	Burinex (H)	
<i>spironolactone</i>	Prilactone, Aldactone (H), Spiroctan (H), Practon (H), Spironone (H)	0,5 - 1,5 (oral)
<i>canrénone</i>	Soludactone (H)	
<i>triamtèrene</i>	in Cyclotériam (H), in Isobar (H)	
<i>amiloride</i>	Modamide (H), in Modurétic (H)	0,5 - 3

Tableau 4-8 : Diurétiques mineurs utilisés en médecine vétérinaire.

Principe actif	Spécialités vétérinaires
<i>Cynara scolymus (artichaut)</i>	in Phytophale, in Phytorénal,
<i>Lespedeza capitata</i>	Lespédésia, Uréinal C, in Phytophale, in Phytorénal
<i>Orthosiphon</i>	in Phytophale, in Phytorénal, in Equistro Elimination

3.3. Effets indésirables et toxiques

La toxicité et les effets indésirables à long terme des diurétiques actuels sont faibles et en relation avec leurs effets biologiques directs ou leurs effets secondaires. Ce sont :

- des troubles hydriques, le plus souvent une **déshydratation** mais aussi parfois une hyperhydratation extracellulaire (mannitol),
- des effets **cardiaques** en relation avec la fuite d'ions potassium secondaire à l'administration de la plupart des diurétiques à l'exception des anti-aldostérone.

Les diurétiques peuvent enfin potentialiser la néphrotoxicité de certains antibiotiques (aminocyclitols, antibiotiques polypeptidiques).

3.4. Résidus

Trois salidiurétiques ont fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus, le *furosémide*, le *trichlorméthiazide* et l'*hydrochlorothiazide*. Ils sont tous les trois inscrits en annexe II (LMR inutiles) :

- le *furosémide* pour les bovins et les chevaux, par voie intraveineuse,
- le *trichlorméthiazide* dans toutes les espèces de rente,
- l'*hydrochlorothiazide* pour les bovins

Cynara scolymus et *Lespedeza capitata* sont également inscrits en annexe II (LMR inutiles) pour toutes les espèces animales.

3.4. Durée de détection chez le cheval de course

Le furosémide fait partie des médicaments classiquement utilisés chez le cheval de course, notamment dans le traitement de l'épistaxis. Il est aussi utilisé frauduleusement comme agent masquant pour augmenter la vitesse d'élimination d'autres médicaments.

La FEI donne un temps de détection indicatif de 48 heures après une administration intraveineuse de 1 mg/kg.

Résumé

Principaux dérivés

- salidiurétiques kalidiurétiques : *furosémide, hydrochlorothiazide*
- salidiurétiques non kalidiurétiques : *spironolactone*

Propriétés physicochimiques

- salidiurétiques : acides faibles liposolubles

Pharmacocinétique

- résorption : rapide et quasi-complète par toutes les voies
- distribution extracellulaire
- élimination rénale sous forme inchangée, concentration dans l'urine tubulaire

Pharmacodynamie

- inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : *acétazolamide*
- thiazidiques (*hydrochlorothiazide*) : inhibition du symport sodium/chlore dans le segment de dilution
- diurétiques de l'anse (*furosémide*) : inhibition de la formation du gradient osmotique corticopapillaire, activité diurétique majeure
- diurétiques non kalidiurétiques : anti-aldostérone (*spironolactone*), épargne de potassium
- diurétiques osmotiques (*mannitol*) : effet osmotique

Principales indications

- oedèmes passifs (insuffisance cardiaque) (traitement prolongé)
- états congestifs aigus : oedèmes pulmonaires, mammaires, épistaxis, fourbure
- insuffisance rénale aiguë, glomérulopathies (syndrome néphrotique)
- élimination rénale des déchets et des toxiques lors d'intoxications (*mannitol, furosémide*)

Toxicité

- risques de déshydratation
- effets cardiaques par hypokaliémie avec salidiurétiques kalidiurétiques en traitement prolongé

Pour en savoir plus :

BOSWOOD A. Rationale for the use of drugs in the treatment of cardiovascular disease 1. Diuretics. In Practice, 1996, **18** (10), 469-476.

COTARD J.P. Néphrologie et urologie du chien et du chat. PMCAC Editions, Paris, 1993, 487 pp.

DROBATZ K.J., CONCANNON K. Non cardiogenic pulmonary edema. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 1994, **16** (3), 333-345.

GOGNY M. La spironolactone. Nouv. Prat. Vét., 2003, **11**, 53-54.

HIRAI J., MIYAZAKI H., TANEIKE T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in the anaesthetized dog. J. Vet. Pharmacol. Ther., 1992, **15** (3), 231-239.

KITTLESON M.D., ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. Therapy of heart failure. In Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the dog and cat, Vol. 1 et 2, 5th ed. Saunders, Philadelphia, 2000, 713-737.

LANE I.F., GRAUER G.F., FETTMAN M.J. Acute renal failure. Part I. Risk factors, prevention, and strategies for protection. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet, 1994, **16** (1), 15-29.

Louzier V. bénéfices et risques du torasémide vs. furosémide. Le point vétérinaire. 2018, N°387.

ROUSSELOT J.-F., LABADIE F. Cardiologie : le point sur les diurétiques. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1990, **25** (1), 17-25.

SOUILEM W, GOGNY M. La théophylline. Nouveau Praticien Vét, 2001, 3, 59-60.

SOUILEM W, BARHOUMI K. Le furosémide. Nouveau Praticien Vét, 2005, 3, 67-68.

Uechi, M. et al. (2003). The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. The Journal of Veterinary Medical Science, **65**(10), pp. 1057-1061.

Vanbrugge, B. (2016). Cardiomyopathie hypertrophique échappant au furosémide. L'essentiel, **424**, pp. 16-17.