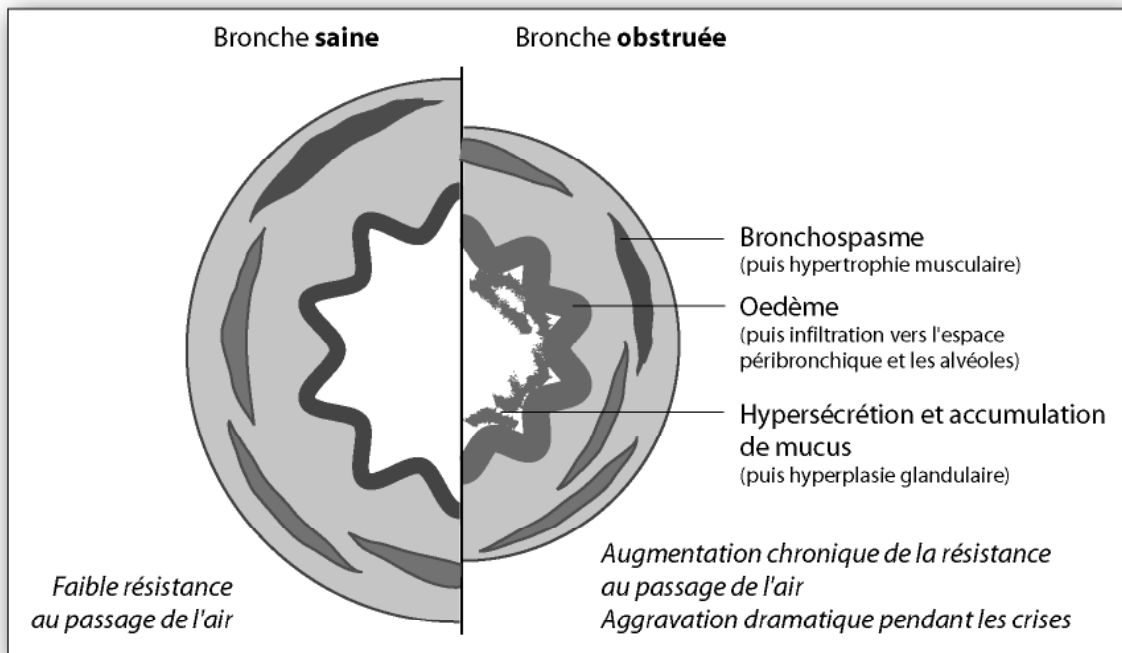


MÉDICAMENTS DES GRANDES FONCTIONS



Tome 2

Les inotropes
Les médicaments de la défaillance cardiaque aiguë
Les vasodilatateurs
Les modificateurs de la fonction respiratoire

Professeur Jean-Claude Desfontis
Professeur Yassine Mallem

UE 66 Pharmacologie et Toxicologie Cliniques
Année scolaire 2024-2025

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 : 57

Imprimé au Service Reprographie, Oniris-Nantes
Site de La Chantrerie, BP 40706, 44307 Nantes Cédex 03

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

LES MODIFICATEURS DE LA FONCTION CIRCULATOIRE

Les modificateurs de la fonction circulatoire regroupent des substances qui agissent sur le coeur, les vaisseaux, ou sur le sang, soit directement, soit par l'intermédiaire des boucles de régulation. On les divise en cinq grands groupes :

- les **inotropes** : ce sont les médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique de bas débit et des tachy-arythmies supraventriculaires. Ils sont administrés de façon prolongée.
- les **médicaments de la défaillance cardiaque aiguë**, qui regroupent les médicaments de l'arrêt cardiaque et les stimulants du débit cardiaque d'utilisation ponctuelle. Contrairement aux précédents, ils font partie des traitements d'urgence. Ils sont utilisés occasionnellement et à court terme.
- les **anti-arythmiques**, médicaments des troubles du rythme cardiaque (perturbation de l'activité électrique cardiaque, pace-maker ou conductrice), divisés en cinq classes (classification de Vaughan-Williams, Ia, Ib, II, III et IV).
- les **vasodilatateurs**, qui améliorent les débits de perfusion tissulaire. On distingue les vasodilatateurs directs, actifs sur la fibre lisse vasculaire (inhibiteurs des phosphodiésterases, donneurs de NO, inhibiteurs calciques, agonistes des canaux potassiques), et les vasodilatateurs indirects (α_1 -sympatholytiques, β_2 -mimétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,...).
- les **modificateurs des fonctions sanguines**, avec les hémostatiques, les anti-agrégants, thrombolytiques et/ou les anticoagulants, les agents de restitution volumique et les anti-anémiques.

Par choix, les anti-arythmiques et les modificateurs des fonctions sanguines ne sont pas développés dans cette Unité de Valeur.

5

LES INOTROPES

	Introduction
1	PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE
1.1.	Rappels de physiologie
1.2.	Eléments de physiopathologie
1.3.	Les stades de l'insuffisance cardiaque
2	LES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES
2.1.	Pharmacie chimique
2.2.	Pharmacologie
2.3.	Thérapeutique
3.	LES CALCIUM-SENSIBILISEURS

Le cœur est une pompe dont l'activité est décrite par son débit, le débit cardiaque, produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique ($D = F \cdot V_s$). Le débit cardiaque est, avec la vasomotricité, le principal déterminant de la pression artérielle ($PA = R \cdot D$), dont le maintien est nécessaire aux échanges capillaires passifs.

Les **inotropes** (du grec *ινεω*, faire éjecter, et *τροπος*, direction) sont des substances variées, capables **d'améliorer l'efficacité contractile myocardique** avec comme conséquence principale, pour le ventricule, l'augmentation de V_s .

L'intérêt théorique de cette classe pharmacologique apparaît ainsi clairement : en cas de bas débit cardiaque, les inotropes peuvent permettre de restaurer un débit tissulaire suffisant pour couvrir les besoins. Malgré cet avantage, les inotropes gardent des indications restreintes et bien ciblées, pour plusieurs raisons :

- les situations de bas débit cardiaque ne dominent pas parmi les affections cardiovasculaires.
- l'effet inotrope s'accompagne, pour certaines substances, d'une action **chronotrope** ou bathmotrope, à l'origine d'effets **indésirables** majeurs.

1. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

1.1. Rappels de physiologie

Quelques définitions couramment utilisées en physiologie cardio-vasculaire sont rappelées dans le tableau 5-1.

<p>pré-charge pression de remplissage diastolique du ventricule déterminant le degré d'étirement pariétal avant la systole ; varie avec le retour veineux, la compliance (élasticité) veineuse et le tonus diastolique.</p> <p>post-charge pression artérielle diastolique que le ventricule doit atteindre en systole pour que la valvule sigmoïde s'ouvre et que l'éjection se fasse ; varie avec les résistances périphériques et la compliance vasculaire.</p> <p>chronotropisme modification de la fréquence cardiaque</p> <p>inotropisme modification de la contractilité (amplitude et/ou vitesse de contraction)</p> <p>tonotropisme modification du tonus myocardique en diastole</p> <p>dromotropisme modification de la vitesse de conduction de l'activité électrique</p> <p>bathmotropisme modification de l'excitabilité cellulaire</p> <p>lusitropisme modification de vitesse de relaxation du myocarde en diastole</p>

Tableau 5-1 : Principaux termes décrivant le fonctionnement du coeur.

La contractilité myocardique

L'excitation d'une cellule myocardique est d'abord électrique. Par conduction de proche en proche au sein du myocarde, une onde de dépolarisation se propage à la surface de la membrane du myocyte. Elle atteint le système tubulaire transverse, un réseau d'invaginations membranaires qui permet une distribution rapide de l'activité électrique vers l'ensemble du volume cellulaire (fig. 5-1).

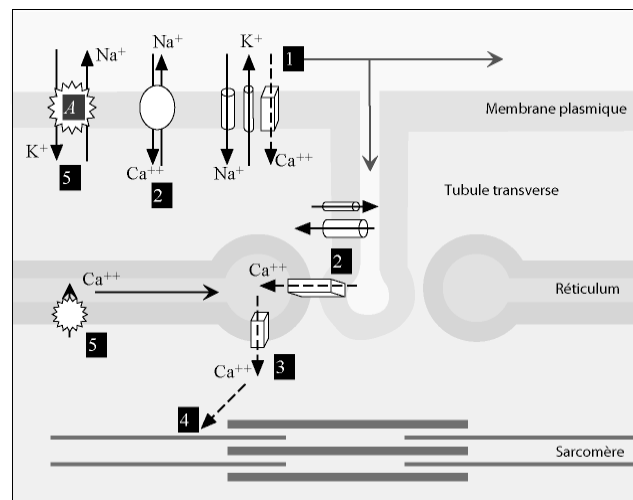


Figure 5-1 : Le couplage excitation-contraction dans la cellule myocardique. 1 : dépolarisation membranaire. 2 : propagation en profondeur dans le système tubulaire transverse, et activation des citernes réticulaires. Intervention accessoire de l'échangeur Na/Ca. 3: augmentation brutale de la concentration calcique cytoplasmique. 4 : interaction avec la troponine et contraction. 5. Relaxation par pompage du calcium, et retour à l'excitabilité grâce à la pompe à sodium membranaire.

Les culs-de-sac terminaux de ces tubules sont en étroite relation avec les citernes réticulaires qui stockent le calcium quand la cellule est au repos. Lorsque l'onde de dépolarisation se transmet à la membrane réticulaire, les canaux calciques s'ouvrent et le calcium est massivement libéré dans le cytoplasme. L'AMPc, second messenger de différents médiateurs et hormones, dont la noradrénaline (récepteurs β_1), favorise ce largage calcique. Le calcium pénètre également grâce à l'échangeur sodium/calcium, transporteur qui permet l'entrée de calcium en échange du sodium entré dans la cellule lors de sa dépolarisation. Le calcium interagit alors avec une protéine, la troponine C, provoquant un changement de conformation qui aboutit à la formation des ponts actine/myosine, accompagnée d'une hydrolyse de l'ATP qui fournit l'énergie nécessaire. L'ensemble du phénomène est appelé **couplage excitation-contraction**.

La relaxation est liée à l'activité de pompes calciques qui renvoient le calcium vers le réticulum, contre un gradient de concentration, tandis que l'ATPase Na^+/K^+ dépendante, la pompe à sodium, permet à la membrane plasmique de retrouver son excitabilité initiale. L'AMPc favorise également la relaxation en stimulant le pompage du calcium vers le réticulum.

"Lois du coeur"

Deux lois fondamentales rendent compte du fonctionnement cardiaque, des phénomènes d'adaptation et de leur dépassement lors d'insuffisance :

- la **loi de Starling**, loi "biologique", qui traduit la relation entre la longueur initiale d'un muscle et la tension développée lors de sa contraction (fig. 5-2),
- la **loi de Laplace**, loi physique, qui exprime les rapports entre la pression dans une sphère, la tension de sa paroi, son rayon et son épaisseur (fig. 5-3).

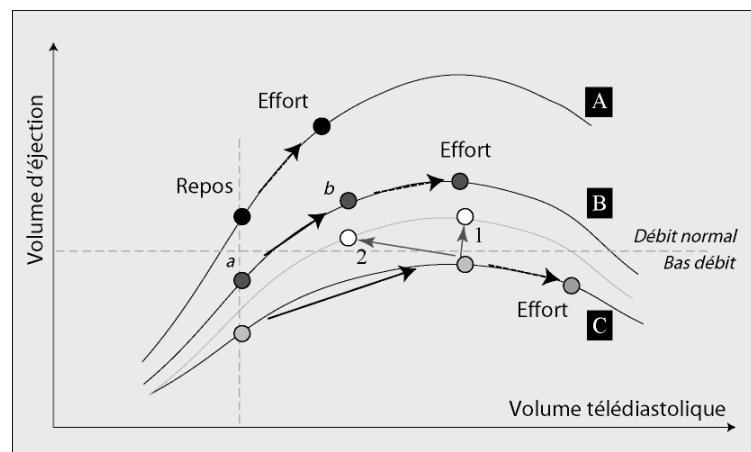


Figure 5-2 : Le mécanisme de Frank-Starling. A : courbe d'un coeur sain. L'effort provoque une augmentation du retour veineux, qui induit automatiquement un accroissement de l'éjection systolique. B : Atteinte cardiaque entraînant une chute de débit (a), compensée par une augmentation de la précharge et une légère dilatation cavitaire (b). Le débit de repos est maintenu, un effort modéré reste possible. C : Insuffisance cardiaque : malgré les mécanismes compensateurs, la dilatation cavitaire ne parvient pas à assurer un débit suffisant. Elle est telle qu'à l'effort, le débit s'effondre davantage encore. 1 : action d'un inotrope pur : le débit est restauré, mais l'augmentation de la précharge persiste et la consommation d'oxygène est augmentée. 2 : action d'un tonotrope : la précharge diminue et restaure l'éjection sans augmentation de la consommation d'oxygène.

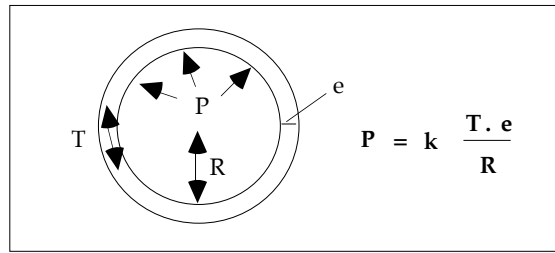


Figure 5-3 : Loi de Laplace simplifiée. T : tension pariétale P : pression interne R : rayon de la sphère e : épaisseur de la paroi k : constante.

La loi de Laplace peut être appliquée de deux façons différentes, selon que l'on considère les tensions régnant dans la paroi en diastole (tension passive d'étirement) ou en systole (tension active de contraction) :

- en **diastole**, c'est la pré-charge, pression de remplissage P_d^1 , qui détermine la tension T_d de la paroi myocardique, contrainte pariétale passive liée à l'étirement :

$$T_d = \frac{P_d \cdot R_d}{k e}$$

Toute variation de cette tension diastolique retentit sur la tension efficace développée en systole (mécanisme de Frank-Starling).

- en **systole** : la tension T_s développée par la contraction musculaire fait augmenter la pression P_s dans la cavité. Cette pression dépend cependant aussi du **rayon** cavitaire et de l'**épaisseur** pariétale.

$$P_s = k \frac{T_s \cdot e}{R_s}$$



En dehors des effets directs des variations de la tension active (inotropisme), toute augmentation d'épaisseur favorise donc l'éjection alors qu'une augmentation de rayon la limite.

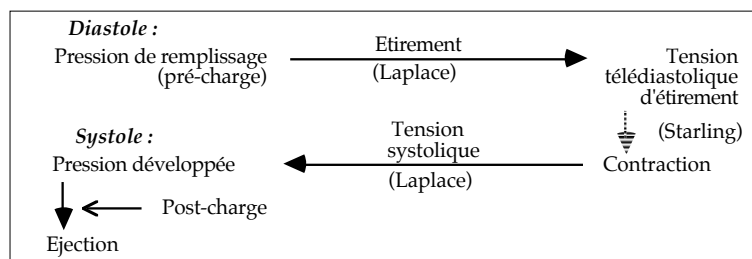


Figure 5-4 : Relation entre pression intra-cavitaire et tension pariétale au cours du cycle cardiaque.

¹ La pré-charge dépend en fait de la pression *trans-murale*, c'est-à-dire de la différence entre la pression intra-cavitaire et la pression extra-cardiaque ; celle-ci doit être parfois prise en compte comme lors d'épanchements péricardiques.

1.2. Éléments de physiopathologie

L'insuffisance cardiaque se définit comme l'incapacité du cœur à assurer un débit et une pression de perfusion tissulaires adaptés aux besoins. Les mécanismes qui aboutissent à une défaillance de la pompe cardiaque peuvent être classés en deux groupes :

- les surcharges en volume, caractérisées par une augmentation chronique de la précharge. Ce sont de loin les plus fréquentes en médecine vétérinaire.
- les surcharges en pression, dans lesquelles c'est la postcharge qui est durablement augmentée, entraînant une souffrance myocardique et une baisse de l'éjection systolique.

Le processus physiopathologique est commun. Seule varie la vitesse d'évolution. Au départ, le cœur compense cette surcharge par une **hypertrophie** pariétale, puis par une **dilatation** de la cavité ventriculaire. L'évolution s'aggrave ensuite lorsqu'une **tachycardie** s'installe, et aboutit inéluctablement à la mort.



Surcharge en volume

Les surcharges en volume regroupent les **insuffisances valvulaires** (mitrale ou tricuspide) et les **myocardiopathies dilatées**.

Les insuffisances mitrales sont très fréquentes chez les chiens de petite race. Elles sont liées à une endocardiose (maladie valvulaire dégénérative) et/ou à une rupture de cordage. La valvule ne se ferme plus correctement et autorise une régurgitation sanguine vers l'atrium lors de la systole. La contractilité myocardique est souvent normale jusqu'aux derniers stades évolutifs.

Les myocardiopathies dilatées, plus rares, concernent plutôt les chiens de grande taille. Elles sont dues à une atteinte primitive de la fonction contractile myocardique, souvent d'origine génétique. La contractilité étant abaissée, l'éjection est moins bonne et le volume résiduel est augmenté.

Lorsqu'une telle surcharge s'installe, elle provoque un étirement, donc une dilatation de la cavité. Le phénomène d'adaptation vise à limiter la contrainte pariétale et consiste en une hypertrophie cellulaire en longueur plus qu'en épaisseur ; c'est l'hypertrophie **excentrique**, par multiplication des sarcomères ajoutés en série. Ce mécanisme diminue la tension diastolique, car les fibres sont moins étirées puisque plus longues, mais il laisse persister la dilatation.

Surcharge en pression

Lors d'augmentation durable de la post-charge (hypertension artérielle, sténose de l'aorte), on parle de surcharge en pression ; ceci oblige le cœur à développer en permanence une pression, donc une tension, plus élevées pour maintenir une éjection systolique normale.

Le processus adaptatif vise à augmenter directement l'épaisseur pour limiter la tension (hypertrophie concentrique), par multiplication de sarcomères en parallèle. Cette hypertrophie est physiologique chez le sportif et bien supportée car l'augmentation de post-charge est épisodique lors de l'effort. Elle est très mal tolérée en cas de surcharge en pression pathologique permanente (sténose

aortique) car elle allonge la phase la plus consommatrice d'oxygène du cycle cardiaque.

Les myocardiopathies hypertrophiques du chat, souvent liées à une hypertension artérielle et à une hyperthyroïdie, entrent aussi dans cette catégorie.



En résumé, lors de surcharge en volume, cas le plus fréquent, même la phase de compensation, qui peut être très longue, laisse persister une **dilatation cavitaire**. Ceci est rare ou inexistant dans les surcharges en pression, mais celles-ci décompensent très vite et la dilatation s'installe.

Or, la dilatation est à l'origine de répercussions cardiovasculaires qui aggravent la souffrance cardiaque d'autant plus vite que la tachycardie est importante.

Conséquences de la dilatation cardiaque

Les principales répercussions de la dilatation sont résumées sur la figure 5-5. L'exemple choisi est celui de la surcharge en volume. Le schéma est simplifié.

Dans tous les cas, il y a **auto-aggravation** de l'insuffisance cardiaque. L'origine de ce cercle vicieux réside dans le fait que, dans le système cardio-vasculaire, le paramètre "régulé" est la pression artérielle et non l'activité cardiaque. Les tentatives de préservation de la perfusion tissulaire se font donc aux dépens de l'intégrité du cœur.

Cette schématisation laisse de côté des événements plus secondaires, comme la veinoconstriction qui diminue la capacitance veineuse et renforce la dilatation diastolique, ou encore certaines interventions hormonales (prostaglandines, endothélines, etc.).

La dilatation a par ailleurs des conséquences strictement mécaniques, comme la compression de la bronche souche et/ou un déplacement de la trachée. Cette stimulation mécanique aggrave et pérennise les épisodes de toux.

Conséquences de la tachycardie

Parmi les facteurs d'auto-aggravation, la tachycardie, qui peut devenir permanente, est la plus néfaste (fig. 5-6). Le débit coronaire est pulsatile (perfusion cardiaque pendant la diastole, compression mécanique des coronaires en systole). En cas de tachycardie, la consommation d'oxygène est augmentée mais l'apport d'oxygène diminue.



La principale conséquence de la tachycardie est un **raccourcissement de la diastole** ; la systole, phase active de glissement des filaments d'actine et de myosine, ne peut pas être réduite de façon notable. Or le débit coronaire est pulsatile et la perfusion cardiaque se fait surtout pendant la diastole (compression mécanique des coronaires en systole).

Au total, le cœur a un surcroît de travail et de consommation d'oxygène, associé à une diminution de la perfusion coronaire, et le tout sans grand résultat, puisque son débit n'augmente pas.

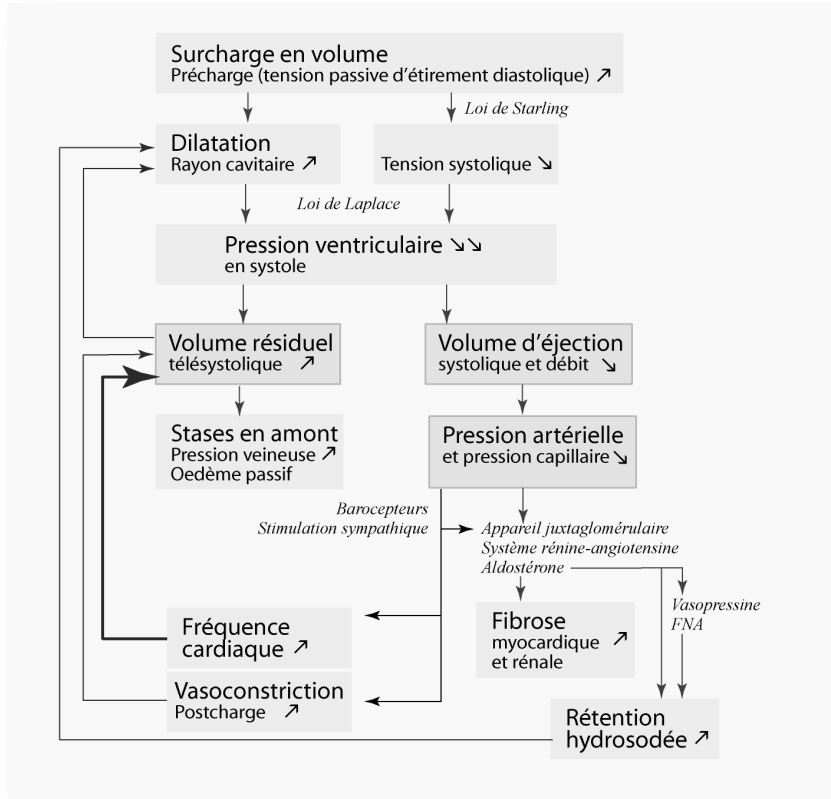


Figure 5-5 : Cycle physiopathologique de la dilatation cardiaque, avec auto-aggravation progressive évoluant vers la mort.

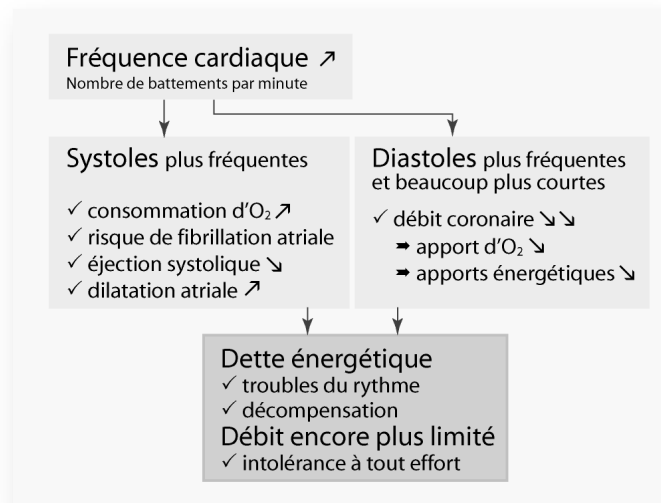


Figure 5-6 : Conséquences néfastes de la tachycardie

Aggravation de la maladie dégénérative

L'aldostérone engendre une rétention hydrosodée qui participe aux modifications hémodynamiques. Mais elle a aussi un effet néfaste à long terme, en favorisant le remaniement fibrotique du myocarde et, plus secondairement, des glomérules rénaux.

Décompensation

Les surcharges sont ainsi plus ou moins longtemps "compensées", c'est-à-dire que les répercussions fonctionnelles n'entraînent qu'une intolérance à l'effort intense. Puis il y a faillite du système. C'est l'insuffisance cardiaque dite congestive, ou

décompensée. Le cœur se laisse distendre, des troubles du rythme apparaissent, avec notamment une tachy-arythmie même au repos. Les phénomènes s'aggravent alors rapidement jusqu'à la mort par arrêt cardiaque. Les surcharges en pression décompensent toujours plus rapidement.

1.3. Les stades de l'insuffisance cardiaque

Les affections cardiaques dégénératives évoluent en plusieurs étapes. Deux classifications sont actuellement employées. La classification la plus ancienne (New York Heart Association, NYHA) identifie quatre stades chez l'homme. Une classification plus récente a été développée par l'International Small Animal Cardiac Health Council, ISACHC, et reconnaît trois classes.

1. la classe 1 (équivalente au stade 1 NYHA) correspond à l'animal asymptomatique : l'animal ne présente aucun symptôme de bas débit, même à l'effort. Au stade 1a, seul un souffle cardiaque est détecté à l'auscultation. Les images radiologiques et échographiques sont normales. Au stade 1b, des anomalies apparaissent. Mais il n'y a pas encore d'insuffisance cardiaque *sensu stricto*.
2. la classe 2 représente l'insuffisance cardiaque compensée. Des signes de bas débit cardiaque apparaissent à l'effort. Au début, seul l'effort intense est mal toléré (stade 2 NYHA), puis même un effort modéré suffit (stade 3 NYHA).
3. le passage en classe 3 (stade 4 NYHA) se caractérise par la présence permanente de symptômes, même au repos. Il évolue rapidement vers la décompensation mortelle (3b).

2. LES HÉTÉROSIDES CARDIOTONIQUES

On désigne sous le nom d'hétérosides cardiotoniques :

- un ensemble de substances naturelles d'origine végétale,
- caractérisées par une structure **hétérosidique stéroïdique**,
- douées de propriétés **tonotropes**, et dans une moindre mesure inotropes,
- mais possédant une toxicité élevée qui explique leur inscription sur la **liste I** des substances vénéneuses.

Les hétérosides cardiotoniques, dont le nom évoque à la fois la structure et l'activité, sont également connus sous les termes de tonicardiaques et de **digitaliques**.

Ils constituent une classe pharmacologique essentielle du traitement de l'insuffisance cardiaque. Cette importance est attestée par la réputation de certaines molécules comme la **digoxine**. Ils sont cependant employés avec parcimonie, à cause de leur **très faible indice thérapeutique** qui rend difficile l'établissement des protocoles thérapeutiques optimaux.

2.1. Pharmacie chimique

Origine

Les digitaliques sont des substances naturelles d'origine végétale, présentes dans un nombre restreint de plantes.

Les molécules aujourd'hui autorisées sont extraites de plantes qui appartiennent aux scrofulariacées (digitale).

Ils se trouvent dans la plante à l'état d'hétérosides primaires. Mais, du fait de leur fragilité, ils sont souvent partiellement hydrolysés et donnent des hétérosides secondaires. Une même plante renferme généralement plusieurs hétérosides.

On les trouve dans toutes les parties de la plante mais surtout dans les feuilles et les graines. Leurs teneurs varient avec l'état végétatif ; elles sont les plus élevées au moment de la floraison.

Structure générale

Ces molécules présentent une structure hétérosidique commune libérant par hydrolyse les éléments structuraux suivants (figure 5-7) :



- une ou plusieurs molécules d'oses,
- une **génine** ou aglycone (partie non glucidique), reliée à la partie précédente par liaison osidique classique, et constituée d'un squelette **stéroïdique** lui-même relié à une **lactone** (ou "olide") ;

La structure stéroïdique a une configuration stéréospatiale totalement différente de celle présente dans les hormones stéroïdiques ou les corticostéroïdes, configuration dite cis/trans/cis. De plus, elle porte certains substituants communs :

- un groupe méthyle porté par le carbone C13,
- deux groupes hydroxyles en C3 et C14.

Une seule molécule est encore utilisée, la **digoxine**. La digitaline était un mélange d'hétérosides constitué à 90 % de digitoxine.

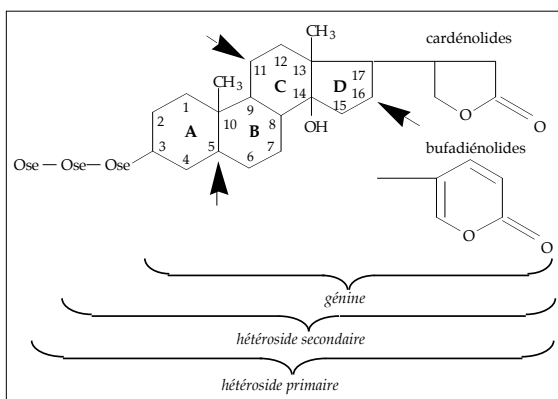


Figure 5-7 : Structure générale des hétérosides cardiotoniques (les flèches désignent les principales localisations complémentaires des hydroxyles).

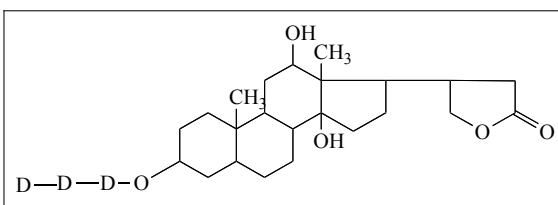


Figure 5-8 : Structure chimique de la *digoxine* (D = digitoxose)

La digoxine fait partie des « cardénolides » et se caractérise par une lactone mono-insaturée à 5 chaînons². La partie osidique comprend trois méthylpentoses (appelés digitoxose).

² On les distingue des bufadiénolides dont la lactone est doublement insaturée et à 6 chaînons ; les bufadiénolides ne sont pas utilisés en thérapeutique, mais sont parfois rencontrés en toxicologie (cf. scilliroside).

Propriétés physiques et chimiques

La digoxine est liposoluble, neutre, et **instable**, surtout en solution aqueuse, en raison de son caractère d'hétéroside ; elle peut en effet subir de très nombreuses hydrolyses, alcaline, acide ou enzymatique.

L'hydrolyse des hétérosides primaires contenus dans la plante conduit à des hétérosides secondaires, mais aussi à la perte de la totalité des oses, donc à la génine qui, seule, est totalement dénuée d'activité cardiotonique mais présente des propriétés convulsivantes.

Lors de l'extraction et de la préparation des hétérosides, on stabilise les feuilles avec des vapeurs d'alcool pour détruire les enzymes végétales susceptibles d'hydrolyser en partie ces hétérosides. Cette instabilité des hétérosides oblige à faire des contrôles annuels des teintures végétales.

2.2. Pharmacologie

Pharmacocinétique

Résorption

La digoxine, liposoluble, mais porteuse de groupements hydroxyles, est incomplètement résorbée par voie orale. Sa biodisponibilité chez le chien est de l'ordre de 50 %.

Distribution

Elle se trouve dans le sang en partie sous forme libre, en partie sous forme liée aux protéines plasmatiques (25 ou 30%).



La digoxine présente une **forte affinité pour le myocarde**. Leur pénétration dans la cellule cardiaque est directement proportionnelle à leur concentration plasmatique.

Bio-transformations

Les hétérosides cardiotoniques subissent des biotransformations limitées, notamment chez le chien. Il s'agit principalement d'hydrolyses complétées de conjugaisons.

Elimination

La *digoxine* est surtout excrétée par voie rénale, essentiellement par filtration glomérulaire.



Au total, l'élimination est très **variable** selon les composés et les **individus**. La demi-vie de la digoxine est longue et variable ; chez le chien, elle est comprise entre 20 et 50 heures, avec une persistance possible pendant 4 à 8 jours. De ce fait, elle peut lors de traitement prolongé **s'accumuler** dans l'organisme, ce qui impose une **surveillance en début de traitement**. Cette **demi-vie** d'élimination peut être considérablement **prolongée en cas d'insuffisance rénale**, jusqu'à 5 jours, ou au contraire réduite par induction enzymatique.



Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

Les digitaliques **bloquent la pompe à sodium membranaire (ATPase Na⁺/K⁺ dépendante)**. Cet effet, dose-dépendant, s'exerce partout dans l'organisme ; dans le coeur, il concerne à la fois les cellules myocardiques et nodales. La pompe à sodium rejette, en diastole, les ions sodium qui ont pénétré dans la cellule lors de la dépolarisation. La cible des **digitaliques** est

donc la **diastole** : ils entraînent une augmentation de la concentration cytoplasmique de sodium puis, par mise en jeu de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, de celle du calcium. Le myocarde se relâche donc moins et maintient un tonus diastolique plus important. C'est l'effet **tonotrope positif**. La vitesse de relaxation est également diminuée : il s'agit d'un effet lusitrope négatif.

<i>Mécanisme</i>	<i>Effet</i>	<i>Remarques</i>
Augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium par activation de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$	tonotrope positif net	action directe en diastole la plus importante
	inotrope positif	modérée, indirecte (Laplace) sans augmenter le besoin en O_2
	lusitrope négatif	action directe en diastole
Renforcement du tonus cardiomodérateur	chronotrope négatif	indirect (barosensibilité)
Diminution de l'amplitude du potentiel d'action Renforcement du tonus cardiomodérateur	dromotrope négatif	direct et indirect (barosensibilité) intérêt diagnostique (premier signe du surdosage, allongement PR sur l'ECG)
Diminution de la perméabilité au potassium Diminution de la polarisation de repos	bathmotrope positif	extrasystoles, fibrillation ventriculaire

Tableau 5-2 : Effets cardiaques des digitaliques, découlant du blocage de la pompe à sodium

Effets cardiaques

L'action des digitaliques est traditionnellement résumée par la "règle des trois R" : selon cette règle, ils **Renforcent**, **Régularisent**, et **Ralentissent** le coeur. En fait, **cette règle est partiellement fautive et surtout masque l'action principale** et la plus bénéfique des digitaliques : l'effet **tonotrope +**.

L'augmentation du tonus diminue immédiatement le rayon en diastole. Selon la loi de Starling, la tension systolique développée est ainsi plus élevée (déplacement vers la gauche sur la courbe, fig. 5-2). Si le rayon diminue, et que la tension systolique augmente, la pression intra-ventriculaire est donc remarquablement restaurée (loi de Laplace, fig. 5-3). Le volume d'éjection systolique augmente, le volume résiduel diminue, d'où un soulagement immédiat de l'étirement présystolique.

Toujours selon la loi de Starling, sur un coeur sain, cette action tonotrope provoque une chute de tension efficace et une diminution du rayon qui devient incompatible avec un remplissage normal. Si l'on ajoute les risques toxiques, ces médicaments sont **contre-indiqués chez l'animal sain**.

Plus accessoirement et à des degrés variables selon la dose, il y a également un renforcement de la contractilité cardiaque ; c'est l'action inotrope positive. Cet effet n'est que modéré, ce qui est intéressant, car il n'y a pas d'augmentation de la consommation myocardique en oxygène. **L'éjection systolique augmente indirectement par le jeu de la loi de Laplace, et non pas parce que le coeur se contracte plus activement en systole !**

Les digitaliques provoquent aussi un **ralentissement** de la vitesse de conduction intracardiaque (action **dromotrope négative**).

Enfin, l'excitabilité ventriculaire est augmentée par un effet **bathmotrope positif**, source d'effets toxiques.

Effets systémiques



Les effets systémiques dérivent de la restauration de la pression artérielle (figure 5-9). Le cercle vicieux de l'auto-aggravation est rompu : l'augmentation de pression artérielle est détectée par les barocepteurs et provoque une **diminution du tonus sympathique** ; les résistances périphériques (la postcharge) diminuent, les débits tissulaires augmentent, notamment le débit rénal, ce qui contribue à normaliser la volémie, à drainer les oedèmes et à soulager encore le coeur.

Le coeur travaille dans de meilleures conditions. L'éjection systolique s'améliore encore, ce qui diminue à nouveau les stases et oedèmes en amont. La dilatation veineuse augmente la capacitance vasculaire.

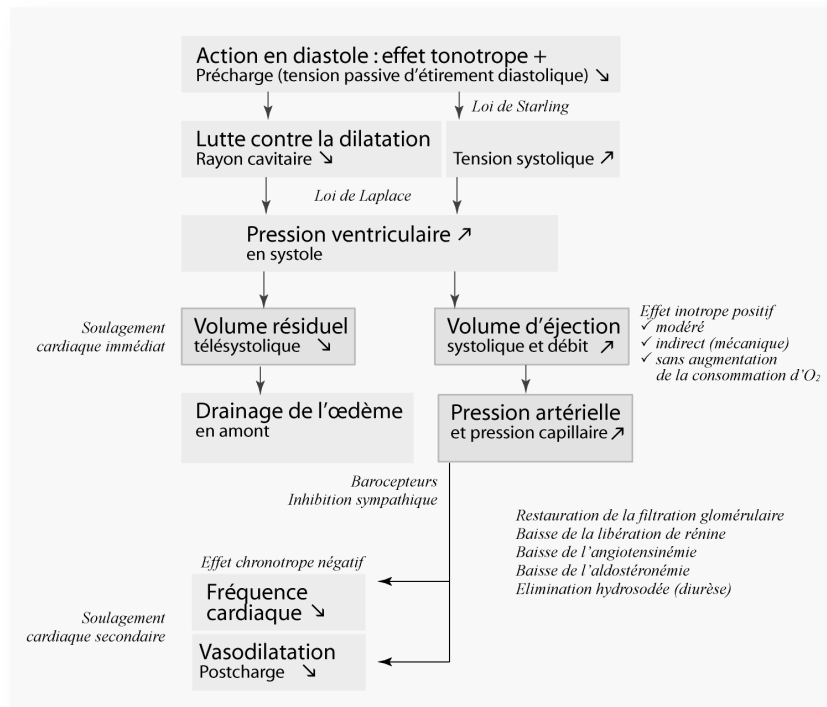


Figure 5-9 : Conséquences cardiaques et systémiques de l'action tonotrope positive des digitaliques .

Cette baisse de l'activité orthosympathique provoque un effet **chronotrope négatif**, renforcé par une stimulation directe des chimiorécepteurs présents dans la paroi des vaisseaux pulmonaires et des coronaires ; il s'ensuit une activation du parasymphatique cardiomodérateur (réflexe vago-vagal de Bézold-Jarisch).

Effets secondaires



Les digitaliques exercent des effets secondaires majeurs, notamment sur le coeur lui-même, ce qui leur confère un **indice thérapeutique très faible** et limite leur utilisation actuelle. Ces **effets cardiaques** sont liés directement à l'effet **bathmotrope positif** évoqué ci-dessus, et apparaissent à des doses à peine supérieures aux doses thérapeutiques.



Les digitaliques provoquent des **nausées** et des **vomissements**, qui apparaissent précocement et servent de **signal d'alerte d'un début d'intoxication**. Ils exercent également un effet diurétique (tableau 5-3).

<i>coeur</i>	troubles du rythme (jusqu'à la fibrillation ventriculaire)
<i>appareil digestif</i>	nausées, vomissements (par action bulbaire sur <i>l'area postrema</i>)
<i>rein</i>	effet diurétique par action directe (tube contourné proximal) par augmentation du débit sanguin rénal et donc de la filtration glomérulaire
<i>système nerveux central</i>	(action convulsivante à très fortes doses)

Tableau 5-3 : Effets secondaires ou toxiques des digitaliques.

2. 3. Thérapeutique

Indications et critères de choix



La digoxine est employée dans le traitement de **l'insuffisance cardiaque chronique**, associée aux diurétiques et aux vasodilatateurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, pimobendane). On l'utilise **en fin de classe 2**, lorsqu'une **tachycardie** commence à s'installer, ou lorsqu'une fibrillation atriale apparaît.

On l'emploie également lors de tachy-arythmies supraventriculaires d'origine différente (troubles du rythme sans insuffisance cardiaque).



En revanche, les digitaliques sont **contre-indiqués** sur le coeur sain ainsi que lors de **troubles du rythme ventriculaire**.

Formes pharmaceutiques

La digoxine existe sous des formes pharmaceutiques orales et injectables.

- des formes orales : comprimés ou solutions buvables hydro-alcooliques,
- des formes injectables à réserver à la voie intraveineuse : solutions hydro-alcooliques. Ces formes ne sont pas employées en médecine vétérinaire.

Il n'existe aucune spécialité pharmaceutique vétérinaire (tableau 5-4).

Principe actif	Nom déposé
<i>digoxine</i>	Digoxine Nativelle (H)

Tableau 5-4 : Nom déposé de la digoxine.

3.3. Effets indésirables et toxiques

Les hétérosides cardiotoniques présentent globalement une forte toxicité qui explique pourquoi la plupart sont inscrits sur la liste **I** des substances vénéneuses.



Les accidents observés sont surtout des accidents de surdosage par **accumulation**, par suite de doses mal adaptées. Ces accidents peuvent par ailleurs être facilités ou aggravés par une **hypercalcémie** ou encore par une **hypokaliémie** provoquée par l'emploi de certains diurétiques qui sont également souvent prescrits dans les affections cardiaques.

Les **désordres digestifs** sont fréquents et bénins. Ils sont en relation avec l'action stimulante des hétérosides cardiotoniques sur la fibre lisse digestive et au niveau central sur l'area postrema. Il peut s'ensuivre une anorexie, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.



Les signes cliniques les plus graves sont d'ordre cardiaque et se traduisent essentiellement par des **troubles du rythme**, ce qui nécessite un suivi électrocardiographique et une surveillance du poids de l'animal afin de corriger la dose. Ces troubles s'expriment dans l'ordre suivant :

1. un allongement de l'intervalle P-R (bloc de conduction) et des modifications du segment S-T (sous-dénivellement),
2. des extrasystoles ventriculaires sporadiques, par échappement jonctionnel lié au bloc de conduction ; ces extra-systoles peuvent ensuite être systématiquement associées à chaque systole normale (bigéminisme),
3. une tachycardie auriculaire ou ventriculaire paroxystique,
4. une fibrillation ventriculaire mortelle.

Lors de surdosages massifs, des troubles nerveux peuvent même être observés se traduisant par de l'apathie, de la faiblesse, voire des convulsions.

Le traitement de cette intoxication consiste avant tout dans l'**arrêt de la thérapeutique digitalique**, dans le rétablissement de l'équilibre ionique par apport de potassium, ainsi que dans l'administration d'anti-arythmiques (lidocaïne).

Digitalisation

Les doses varient beaucoup selon les individus et doivent donc être adaptées à chaque animal.

Afin d'obtenir un effet rapide et d'éviter les signes toxiques, plusieurs protocoles d'instauration du traitement (digitalisation) ont été proposés.

Le protocole actuel recommande une dose d'entretien, comprise entre 0,01 et 0,02 mg.kg⁻¹ de digoxine chez le chien, avec surveillance de la digoxinémie. Etant donné sa demi-vie longue, la digoxine s'accumule et la concentration plasmatique thérapeutique, comprise entre 1 et 2 ng.ml⁻¹, est atteinte en 4 à 8 jours environ. Toute manifestation d'effet indésirable doit conduire à une réduction de la dose.

Il a été longtemps recommandé d'administrer au début une dose dite de charge de l'ordre de 0,05 à 0,1 mg.kg⁻¹ de digoxine, divisée en cinq administrations égales à 12 heures d'intervalle, puis de conserver un traitement d'entretien avec une dose quotidienne plus faible (0,01 à 0,02 mg.kg⁻¹ en deux prises).

3. LES CALCIUM-SENSIBILISEURS

Les "calcium-sensibiliseurs", comme le **pimobendane** ou le *lévosimendane*, favorisent la fixation du calcium sur la troponine C. Cet effet leur confère un pouvoir **inotrope** positif. A doses plus élevées, le pimobendane est également inhibiteur des phosphodiésterases, d'où des propriétés vasodilatatrices (cf. chapitre « vasodilatateurs»). Leur action inotrope, associée à cet effet **vasodilatateur**, est à l'origine du néologisme "inodilatateur", parfois employé à des fins de marketing.

Les phosphodiésterases de type 3 provoquent une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc dans le myocarde, à l'origine d'un effet inotrope. Les inhibiteurs de phosphodiésterases de type 3, dont dérive historiquement le pimobendane, ont donc des indications identiques. Ces molécules, comme la milrinone ou l'enoximone, ne sont pas employées chez l'animal.

Ces substances sont utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec perte d'inotropisme (myocardiopathies dilatées, insuffisances valvulaires évolutives).

Principe actif	Nom déposé
<i>Pimobendane</i>	Vetmédin Cardisan Cardisure Pimotab Pimcard Zelys In Fortekor Plus
<i>Lévosimendane</i>	Simdax (H)

Tableau 5-5 : Spécialités pharmaceutiques à base de calcium-sensibiliseurs

Résumé

Hétérosides cardiotoniques :

Principaux dérivés

digoxine

Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- hétérosides à composante stéroïdique neutres, liposolubles, peu stables (hydrolyse)

Pharmacocinétique

- résorption_orale : rapide et incomplète
- distribution large et homogène, forte affinité pour le myocarde
- biotransformations: hydrolyse
- élimination : rénale et biliaire, grandes variations individuelles, risques d'accumulation en traitement prolongé

Pharmacodynamie

- blocage de la pompe à sodium (Na^+/K^+) membranaire
- effet principal tonotrope en diastole : augmentation du tonus musculaire diastolique, d'où l'amélioration de l'efficacité de la pompe cardiaque, sans augmentation de la consommation d'oxygène
- effets inotrope, et malheureusement bathmotrope positifs
- effet dromotrope négatif
- diminution du tonus sympathique et renforcement du parasympathique, effet chronotrope négatif

Principales indications

- insuffisance cardiaque en stade avancé, avec tachycardie et/ou fibrillation atriale
- contre-indications : coeur sain, troubles du rythme ventriculaire

Principaux effets secondaires ou toxiques

- indice thérapeutique faible (< 2)
- nausées et vomissements (précoce, signal d'alerte)
- effet diurétique (bénéfique, drainage des oedèmes)
- troubles du rythme cardiaques (potentiellement mortels)
 - allongement de l'intervalle PR (précoce)
 - extrasystoles ventriculaires
 - fibrillation ventriculaire

Calcium-sensibiliseurs :

Cf. Chapitre 7 « Les vasodilatateurs ».

Pour en savoir plus :

- ADAMS H.R. Digitalis and vasodilator drugs. In Veterinary Pharmacology and-Therapeutics, Iowa university press, Ames, 2001, 8th ed, 453-481.
- ATKINS C.E., SNYDER P.S., KEENE B.W., RUSH J.E. Effects of compensated heart failure on digoxin pharmacokinetics in cats. J Am Vet Med Assoc, 1989, **195**: 7, 945-950.
- BAGGOT J.D The pharmacological basis of cardiac drug selection for use in horses. Equine Vet J, 1996, suppl.19, 97-100.
- BLISSITT K.J., MARR C.M., ROSSDALE P.D., GREEN R.E. Equine cardiovascular medicine. Equine Vet J, 1996, Sup.19, 119 pp.
- BOMASSI E. Le pimobendane. Nouveau Prat Vét, 2006, 31, 60-63.
- CALVERT C.A. Effect of medical therapy on survival of patients with dilated cardiomyopathy. Vet Clin North Am, Small Anim Practice, 1991, **21**: 5, 919-930.
- GOGNY M. Les inotropes pour restaurer la perfusion tissulaire. Point Vét, 2002, hors-série , 38-41.
- HAMLIN R.L. Clinical toxicology of cardiovascular drugs. Vet Clin North Am, Small Anim Practice, 1990, **20**: 2, 469-481.
- 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,-2 vol. 2000, Ed. 5, 713-737.
- KNIGHT D.H. Efficacy of inotropic support of the failing heart. Vet Clin North Am, Small Anim Practice, 1991, **21**: 5, 879-904.
- LYNN T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008;214:199-210.
- SOUILEM W, GOGNY M. La digoxine. Nouveau Prat Vét, 2002, 8, 59-60.

6

LES MEDICAMENTS DE LA DEFAILLANCE CARDIAQUE AIGUE

	Introduction
1.	BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES
1.1.	Relations entre la réanimation cardiaque et respiratoire
1.2.	Importance du bilan initial
1.3.	Les bases de la réanimation cardio-respiratoire
2.	LES SYMPATHOMIMETIQUES DIRECTS
3.	COMPOSES MINEURS

Les médicaments utilisés lors de défaillance cardiaque aiguë sont différents des stimulants de la fonction respiratoire. Ils étaient autrefois regroupés sous l'appellation d'analeptiques cardio-respiratoires, qui n'est plus justifiée aujourd'hui. Seuls les **sympathomimétiques directs** ont un réel intérêt thérapeutique.

A la différence des inotropes, utilisés en traitement chronique au long cours, les sympathomimétiques sont des stimulants destinés à restaurer les fonctions cardio-vasculaires à la suite d'une défaillance **fonctionnelle** et non pas lésionnelle ; ils sont donc adaptés à des traitements **occasionnels de courte durée** et ne sont véritablement indiqués que lors d'arrêt cardiaque. Ils provoquent presque tous une **augmentation de la fréquence (accélération) cardiaque**, généralement néfaste lors d'utilisation répétée ou prolongée.



1. BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

1.1. Un traitement d'urgence

L'arrêt cardiaque, ou asystolie, est une défaillance fonctionnelle dont les causes sont principalement :

- l'hypoxie
- l'hypothermie
- un déséquilibre hydro-électrolytique (kaliémie surtout)
- un surdosage médicamenteux ou toxique.

Lorsque l'arrêt cardiaque est primitif (i.e. avant l'arrêt respiratoire), la séquence est la suivante :

5 à 15 sec

- Perte de conscience immédiate, à cause de l'arrêt de la circulation cérébrale.



1 à 2 min

3 à 4 min

4 à 5 min

- Souffrance des centres respiratoires bulbaires et arrêt respiratoire.
- Mouvements de "gasping" agoniques. Ce sont des mouvements d'ouverture brutale de la mâchoire, sans aucun mouvement d'air dans l'appareil respiratoire.
- Dilatation aréactive de la pupille en 30 à 45 secondes (risque de lésions graves).

Faute de réanimation dans les 3 minutes après le début de l'arrêt cardiaque, ou si celle-ci s'étale sans succès sur plus de 30 minutes, des lésions irréversibles aboutissent à la mort ou entraînent des séquelles graves.

En cas d'apnée primitive (cf. chapitre 8), l'évolution est un peu plus lente, mais le délai reste de l'ordre de quelques minutes. Le cœur continue de battre en anaérobiose pendant 5 à 8 minutes, puis ses battements cessent peu à peu.



Toute réanimation doit donc s'appuyer sur un bilan rigoureux évaluant les deux fonctions, et l'équipe de réanimation doit être prête à associer systématiquement la **relance de l'activité cardiaque** et **l'assistance respiratoire** ou l'oxygénothérapie.

1.2. Importance du bilan initial

La réanimation cardio-respiratoire implique donc une intervention à la fois rapide, efficace, et globale :

- bilan,
- suppléance de la circulation et/ou de la ventilation (massage cardiaque, ventilation assistée, oxygénothérapie),
- puis relance de la fonction défaillante
- et surveillance permanente.

En face d'un animal inconscient, le bilan doit être rapide et doit permettre de faire la distinction entre un choc cardiogénique (défaillance cardiaque initiale) et toute autre forme de choc (hypovolémique, vasoplégique ou septique). L'oxygène est utile dans les deux situations, mais le reste du traitement diffère et peut tuer si le bilan a été mal conduit.

En cas de choc cardiogénique, il faut mettre en œuvre une réanimation cardio-respiratoire, contre-indiquée dans les autres types de choc.

En cas de chocs non cardiogéniques, il faut mettre en place, entre autres, un remplissage vasculaire massif, néfaste lors de défaillance cardiaque.

1.3. Bases de la réanimation cardio-respiratoire

La prise en charge de l'animal doit être globale et porte le nom de « réanimation cardio-pulmonaire » ou « cardio-respiratoire ». Tout moyen thérapeutique actif uniquement sur l'une des fonctions circulatoire ou respiratoire, au mépris de l'autre peut représenter un certain risque :

- ainsi, lors de défaillance cardiaque après un arrêt respiratoire ou une hypoventilation, il est dangereux d'employer des stimulants cardiaques purs qui demandent au coeur un travail supplémentaire, donc une consommation d'oxygène accrue ; il peut s'ensuivre des troubles du rythme allant jusqu'à une fibrillation ventriculaire ;
- de même, en cas de défaillance respiratoire faisant suite à un trouble cardiaque, une oxygénation trop poussée peut entraîner une apnée, si les centres respiratoires sont trop déprimés par un défaut d'irrigation ; c'est l'effet "paradoxal" de l'oxygène.

Lorsque le bilan est fait et que la défaillance est diagnostiquée, la réanimation doit être rapide. On la divise en trois temps :

Suppléance des fonctions vitales

Il faut ventiler l'animal et, s'il y a en plus arrêt cardiaque, assurer une restauration manuelle de la circulation sanguine, en priorité, avant toute administration de médicaments. En pratique, on effectue :



- un contrôle de la **perméabilité** des voies aériennes,
- une **intubation** endotrachéale, puis une ventilation artificielle mécanique (pompe respiratoire) ou manuelle (système inflateur à ballon de caoutchouc), sous air nettement enrichi en oxygène de préférence,
- et, si nécessaire, un **massage cardiaque** externe ou interne (après thoracotomie intercostale gauche), dont on contrôle l'efficacité par la prise du pouls : chaque mouvement de massage doit entraîner une pulsation artérielle.

Relance des fonctions vitales

En cas d'arrêt cardio-respiratoire, si et seulement si la suppléance des fonctions vitales est en œuvre **et efficace**, on utilise alors de l'adrénaline, en surveillant le rythme cardiaque, pour pallier l'apparition éventuelle d'une fibrillation ventriculaire. L'usage d'un défibrillateur, très courant désormais chez l'homme, reste encore rare en médecine vétérinaire.

Surveillance et traitement complémentaire

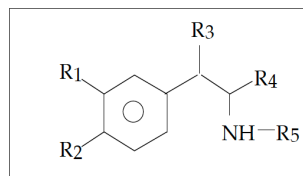
Lorsque le cœur repart et que l'animal respire à nouveau, rien n'est acquis. Il est très souvent nécessaire de corriger l'équilibre acido-basique et de lutter contre l'œdème cérébral qui survient souvent après la réanimation (œdème dit de reperfusion). La prescription de diurétiques et de corticoïdes est alors indiquée.

2. LES SYMPATHOMIMETIQUES DIRECTS

Les seuls médicaments utilisés sont les sympathomimétiques directs. Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 3 (enoximone, milrinone) n'ont pas d'intérêt réel en médecine vétérinaire.

Les sympathomimétiques directs sont des catécholamines (figure 6-1). Deux d'entre elles sont utilisées dans des situations nettement différentes. L'**adrénaline** est le médicament de choix lors d'arrêt cardiaque, en administration ponctuelle. La **dobutamine** est utilisée en perfusion continue pour lutter contre les bradycardies majeures.

Les catécholamines sont des **bases organiques faibles** liposolubles, azotées, de pKa voisin de 9, à cause de la présence d'une fonction amine tertiaire. Ceci permet de préparer des solutions aqueuses injectables de sels hydrosolubles et leur confère une distribution intracellulaire. Leur **élimination** de l'organisme est généralement **très rapide**, ce qui explique leur **brève durée d'action** de quelques minutes, adaptée aux thérapeutiques d'urgence.




Dénomination commune	R1	R2	R4	R5	R3
<i>adrénaline</i>	OH	OH	OH	H	CH ₃
<i>isoprénaline</i>	OH	OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂
<i>dobutamine</i>	OH	OH	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 
<i>étiléfrine</i>	H	OH	OH	H	C ₂ H ₅

Figure 6-1 : Structure générale des sympathomimétiques directs.

*Effets
bénéfiques*



L'**adrénaline** est la molécule la plus active et la plus employée en cas d'**arrêt cardiaque**. Elle se fixe sur tous les récepteurs adrénergiques (α et β). Elle provoque :

- une stimulation cardiaque directe (effet β_1), qui **relance les battements cardiaques**,
- une **dilatation bénéfique des vaisseaux coronaires et cérébraux** (effet β_2), permettant de reperfuser rapidement le myocarde et le cerveau qui ont souffert de l'hypoxie,
- une **vasoconstriction dans les autres vaisseaux** (effet α_1), ce qui permet encore d'accentuer la redistribution du sang vers le cerveau.

La dobutamine a une action préférentielle sur les récepteurs β_1 uniquement. Elle est utilisée, notamment en anesthésie, en cas de bradycardie sévère, en perfusion continue et sous contrôle étroit. Son action inotrope est plus marquée que son effet chronotrope positif. Elle est surtout employée en anesthésiologie équine.

*Effets
indésirables*

L'adrénaline exerce un effet **bathmotrope positif** puissant, d'où un risque important de **fibrillation ventriculaire** lorsque le cœur repart. Ce risque est accentué par l'hypoxie myocardique, lors d'injection intracardiaque, ou encore lors d'anesthésie à l'halothane. On doit donc être prêt à lutter contre une éventuelle fibrillation par des moyens électriques (défibrillateur) ou chimiques (lidocaïne par voie intraveineuse).

Par ailleurs, l'adrénaline est fortement hypertensive. Son utilisation en perfusion continue, lorsque le cœur est reparti, doit être évitée, sinon l'hypertension entraîne une bradycardie réflexe majeure, indésirable, avec un risque de rechute par élévation de la post-charge.

Les troubles du rythme engendrés par la dobutamine en perfusion continue sont nettement moins fréquents.

*Voies
d'administration*

Pour administrer l'adrénaline, la **voie intraveineuse** n'est envisageable que **si le massage cardiaque est efficace**. Sinon, il faut poser un cathéter central, de façon à déposer l'adrénaline directement au contact du cœur. La **voie intracardiaque est à proscrire**, en raison d'un risque beaucoup trop important d'effraction des coronaires, de l'artère pulmonaire ou de l'aorte, ou de souffrance myocardique. La dose employée est, selon les cas, de 20 à 200 µg/kg. La **voie intratrachéale** donne de bons résultats, mais elle nécessite des doses nettement plus élevées, de l'ordre de 200 à 400 µg/kg.

*Autres molécules
utilisées*

Les substances à effets α_1 et sans effet β_2 , comme la *noradrénaline*, sont à proscrire. Ils ne sont employés chez l'homme que par des équipes très entraînées, en cas d'hypotension majeure, et sont trop délicats à manipuler par un vétérinaire qui ne dispose pas d'un équipement de monitoring. L'*étiléfrine* se fixe beaucoup plus sur les récepteurs α_1 que sur les β . Aussi son intérêt en réanimation cardiaque est nul. L'*isoprénaline* est un β -agoniste mixte, dépourvu d'effet α_1 , si bien que la redistribution du sang vers les organes prioritaires ne se produit pas et que le taux de succès est inférieur. Elle n'est plus employée aujourd'hui.

Il n'existe aucune spécialité vétérinaire.

Principe actif	Nom déposé
adrénaline	Adrénaline Aguetant (H)
<i>dobutamine</i>	Dobutrex (H)
<i>isoprénaline</i>	Isuprel (H)

Tableau 6-1 : Principaux sympathomimétiques directs utilisés en thérapeutique cardiaque.

3. COMPOSES MINEURS

Sels de calcium

Les sels de *calcium* favorisent à doses modérées la contractilité du myocarde. En pratique, on utilise soit le chlorure, soit mieux les sels organiques tels que les gluconates ou glucoheptonates, à la fois moins irritants et moins dangereux du fait d'une mise à disposition de l'organisme des ions calcium moins brutale. En effet, en cas de surdosage ou d'administration trop rapide, ils provoquent une bradycardie et conduisent à un arrêt cardiaque. Ils ne sont utilisés que chez les ruminants, et cette indication est discutable.

Tous les sels de *calcium* (*chlorure, hypophosphite, glucoheptonate, glucono-glucoheptonate, gluconolactate, glutamate*, etc...) sont inscrits en annexe II (LMR inutiles) pour toutes les espèces de production.

Heptaminol

L'*heptaminol* est un amino-alcool aliphatique (fig. 6-2). C'est un analeptique employé en médecine vétérinaire en dépit d'une activité biologique contestée. On l'utilise sous forme de chlorhydrate, ce qui permet la préparation de solutions aqueuses injectables.

L'*heptaminol* possède de faibles propriétés inotropes positives, dilate les coronaires et modifie peu la fréquence cardiaque aux doses thérapeutiques usuelles. Son mode d'action est mal connu ; il agit vraisemblablement sur les récepteurs bêta-adrénergiques, directement ou indirectement, en potentialisant l'action des agonistes adrénergiques. L'ensemble de ces effets est cependant très limité. Son indice thérapeutique est de l'ordre de 1 000, ce qui renforce le doute sur son efficacité réelle.

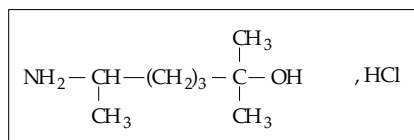


Figure 6-2 : Structure chimique de l'*heptaminol*.

Principe actif	Nom déposé
<i>heptaminol</i>	in Frécardyl, in Analeptol, in Candilat RS Hept-a-myl (H)

Tableau 6-2 : Spécialités pharmaceutiques à base d'*heptaminol*.

L'*heptaminol* est inscrit en annexe II (LMR inutiles) pour toutes les espèces de production.

Nucléotides

L'*adénosine triphosphate* (ou *triphosadénine*) et l'*inosine* sont parfois employées. Leur action est métabolique : ce sont des sources d'apport énergétique immédiatement utilisable par les cellules myocardiques. Leur efficacité n'est pas toujours démontrée.

Principe actif	Nom déposé
<i>inosine</i>	Toñarsyl solution in Équistro Méga base Race

Tableau 6-3 : Principaux nucléotides utilisés en thérapeutique cardiaque.

Camphre

Le *camphre*, un terpène d'origine naturelle, et un dérivé de semi-synthèse, le *camphosulfonate de sodium* (fig. 6-3) ont des effets bénéfiques sur le cœur quasiment inexistant, alors qu'ils exercent de légères propriétés stimulantes respiratoires. Les solutions huileuses ou aqueuses injectables sont maintenant toutes abandonnées. Aucune LMR n'a été fixée.

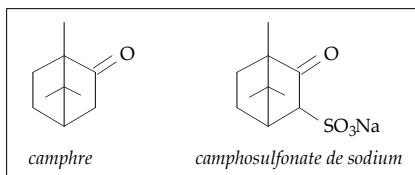


Figure 6-3 : Camphre et camphosulfonate de sodium.

Résumé

Principaux dérivés

- adrénaline, dobutamine

Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- base faibles liposolubles, stables

Pharmacocinétique

- résorption_orale : rapide et complète, mais sans objet (utilisation par voie IV ou sublinguale)
- résorption parentérale : très rapide et complète
- distribution intracellulaire
- élimination : rénale, durée d'action très courte (quelques minutes)

Pharmacodynamie

- *adrénaline* :
 - stimulant β_1 , d'où relance des battements cardiaques
 - stimulant β_2 , d'où dilatation des vaisseaux coronaires et cérébraux
 - α_1 mimétique, d'où vasoconstriction périphérique
- *dobutamine* : stimulant β_1 avec effet inotrope marqué

Principales indications

- *adrénaline* : arrêt cardiaque. Pas d'utilisation prolongée (hypertension, troubles du rythme).
- *dobutamine* : traitement des bradycardies per-anesthésiques (cheval surtout)

Principaux effets secondaires ou toxiques

- *adrénaline* : risque de fibrillation ventriculaire par effet bathmotrope positif.

Pour en savoir plus :

BOOTHE D.M., ADAMS H.R. Anticonvulsant drugs and analeptic agents. In Veterinary Pharmacology and-Therapeutics, Iowa university press, Ames, 2001, 8th ed, 360-382.

DYKE T.M. Sedatives, tranquilizers, and stimulants. Vet Clin North Am, Small Anim Practice, 1993, **9**: 3, 621-634.

GOGNY M., DESFONTIS J-C. La phénylpropanolamine. Nouveau Praticien Vet, 2000, 2, 59-60

JARVIS N., ENGLAND G.C.W. Reversal of xylazine sedation in dogs. Vet Rec, 1991, **128**: 14, 323-326.

PLUNKETT SJ, McMICHAEL M. Cardiopulmonary resuscitation in small animal medicine: an update. J Vet Intern Med, 2008,**22**(1):9-25.

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

7

LES VASODILATATEURS

	Introduction - Classification
1.	PHARMACIE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIE
1.1.	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
1.2.	Les calcium-sensibiliseurs
1.2.	Les inhibiteurs des phosphodiésterases
1.3.	Les α 1-sympatholytiques
1.4.	Les β 2-sympathomimétiques
1.5.	Les donneurs de monoxyde d'azote
1.6.	Les inhibiteurs calciques
1.7.	Les agonistes des canaux potassiques
2.	THÉRAPEUTIQUE
2.1.	Indications
2.2.	Formes pharmaceutiques

Les vasodilatateurs regroupent des substances variées, tant sur le plan chimique que pharmacologique, partageant des propriétés vasodilatatrices. Ils sont parfois classés en fonction des vaisseaux sur lesquels leur action est la plus marquée : vasodilatateurs artériels, veineux, mixtes, cérébraux, coronariens.

La classification adoptée est basée sur leur mécanisme d'action. Ils sont surtout utilisés chez les petits animaux, et leurs indications principales en médecine vétérinaire sont **l'insuffisance cardiaque** et **la gériatrie** canine.

1. PHARMACIE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIE

1.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

1.1.1. Pharmacie chimique

Leur chef de file historique est le *captopril*, qui n'est pas commercialisé en médecine vétérinaire et n'est pas utilisé en raison de l'existence d'un groupement thiol générateur d'effets indésirables. Une dizaine de composés sont actuellement commercialisés chez l'homme. Quatre le sont en médecine vétérinaire, **l'énalapril**, le *bénazépril*, le *ramipril* et *l'imidapril*. Ce sont des dérivés du dipeptide alanyl-proline (figure 7-1), donc des acides faibles, liposolubles, assez stables.

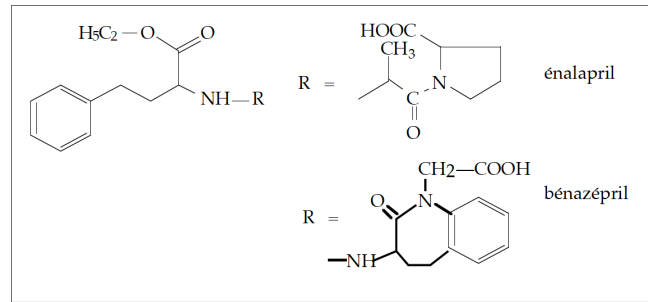


Figure 7-1 : Structure chimique de l'énalapril et du bénazépril.

1.1.2. Pharmacocinétique

Ces quatre molécules sont des prodrogues qui sont résorbées par voie orale rapidement, mais incomplètement ; leur biodisponibilité orale est de l'ordre de 60%. Ils sont activés après hydrolyse dans le foie en diacides correspondants, *bénazéprilate*, *énalaprilate*, *ramiprilate*, *imidaprilate*.

Leur fixation aux protéines plasmatiques est modérée, de 50 à 60%. Leur élimination est principalement urinaire, bien que le *bénazéprilate* et le *ramiprilate* soient en partie éliminés par voie biliaire chez le chien.

1.1.3. Pharmacodynamie

Mécanisme
d'action

Par compétition avec l'angiotensine I, les IEC bloquent l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui active l'angiotensine I en angiotensine II (figure 7-2). Suivant l'espèce, les individus, l'IEC choisi et la dose employée, ce blocage est plus ou moins complet. De même, les enzymes de conversion plasmatiques et tissulaires ne sont pas bloquées de la même façon. Les conséquences pratiques de ces variations sont encore mal évaluées chez l'animal.

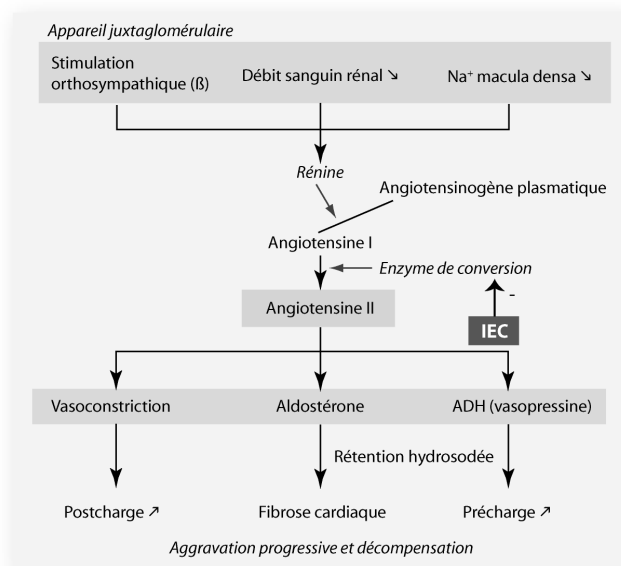


Figure 7-2 : Intervention du système rénine-angiotensine dans l'insuffisance cardiaque, et mécanisme d'action des IEC.

Effets
biologiques

Les principaux effets sont cardiovasculaires. Le blocage de la libération d'angiotensine II induit une baisse de la concentration circulante de plusieurs hormones, notamment de

l'aldostérone, des catécholamines et de l'ADH. Ceci provoque :

- une **vasodilatation** artérielle et veineuse, avec diminution de la postcharge et de la précharge ; les effets sont d'autant plus marqués que le système rénine-angiotensine est actif, ce qui est le cas dans l'insuffisance cardiaque ;
- une **diminution de la consommation d'oxygène** du myocarde, et une augmentation du volume d'éjection systolique. Cet effet est indirect, consécutif à la baisse des résistances périphériques.



L'hémodynamique rénale est également modifiée : les IEC provoquent une **vasodilatation privilégiée de l'artériole efférente glomérulaire** (figure 7-3), avec baisse de la pression de filtration. Chez un animal ayant déjà un bas débit rénal, *a fortiori* chez un **insuffisant rénal aigu**, ou lors de traitement par les AINS, **les IEC sont donc contre-indiqués**. En revanche, ils semblent intéressants dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique : cette baisse de pression permettrait d'augmenter la durée de vie des néphrons sains restant.

Les **effets indésirables** sont la conséquence de cette vasodilatation de l'artériole efférente glomérulaire, **l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle** par hypoperfusion, et **l'hypotension**. Dans quelques rares cas chez le chien, une toux peut être observée. Elle est liée à l'accumulation de bradykinine, dont la dégradation est également sous la dépendance de l'enzyme de conversion.

Les IEC porteurs de groupes thiols comme le *captopril* provoquent une agueusie (perte du goût) et entraînent une anorexie par manque d'appétence des aliments.

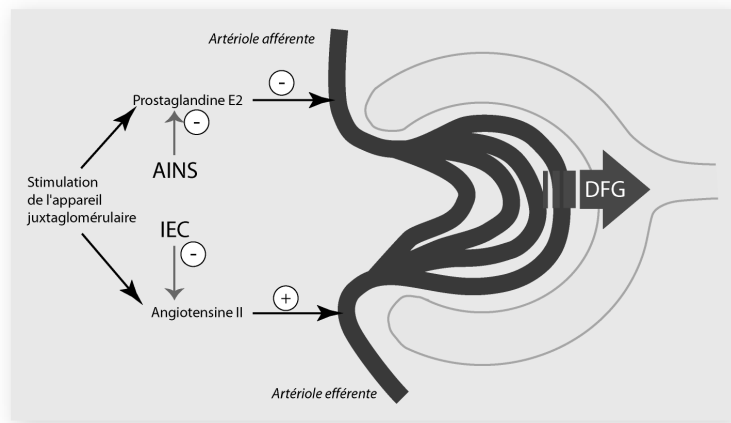


Figure 7-3 : AINS, IEC et hémodynamique glomérulaire. Les AINS bloquent le système vasodilatateur de l'artériole afférente, les IEC dilatent l'artériole efférente ; tous deux provoquent ainsi une chute de la pression de filtration, donc de la filtration glomérulaire.

1.2. Les calcium-sensibiliseurs

1.2.1. Pharmacie chimique

Les calcium-sensibiliseurs sont des isostères des bases xanthiques (théophylline), représentés en médecine vétérinaire par le **pimobendane** (fig. 7-5). Ce sont des bases faibles liposolubles et stables.

1.2.2. Pharmacocinétique

La résorption orale du pimobendane est rapide et incomplète (de l'ordre de 60%). On l'administre donc en dehors des repas. Après une forte fixation aux protéines plasmatiques, sa distribution est très large et intracellulaire. L'un de ses métabolites est actif (il inhibe les phosphodiesterases) et prolonge sa durée d'action pendant environ 8 heures. L'élimination est principalement biliaire.

1.2.3. Pharmacodynamie

Les "calcium-sensibiliseurs" font partie, à l'origine, des inhibiteurs des phosphodiesterases (cf. § 1.3), mais ils ont une activité supplémentaire qui les en distingue : ils augmentent l'affinité de la troponine C pour le calcium dans les cellules myocardiques. Cet effet leur confère un pouvoir **inotrope positif**, sans augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium ni de la consommation d'oxygène. Deux molécules sont aujourd'hui utilisées :

- le **pimobendane**, qui conserve des propriétés inhibitrices des phosphodiesterases. C'est donc aussi un vasodilatateur, et il conserve une action chronotrope positive. On le qualifie parfois du néologisme "d'inodilatateur". Il diminue par ailleurs la libération de cytokines comme le TNF et les IL 1 et 6.
- le lévosi-mendane, commercialisé chez l'homme, n'inhibe pas les phosphodiesterases. C'est un agoniste des canaux K⁺ ATP-dépendants. C'est donc un vasodilatateur, mais il n'est pas chronotrope positif.

Le pimobendane exerce deux principaux types d'effets secondaires :

- des effets cardiaques : **chronotrope** positif, augmentation éventuelle de la régurgitation mitrale en cas d'insuffisance mitrale,
- et des effets digestifs : diarrhée et parfois vomissements.

1.3. Les inhibiteurs des phosphodiesterases

A partir de leur structure, de leur propriétés biologiques et de leur répartition tissulaire, les phosphodiesterases (PDE) ont été divisées en 11 classes différentes (incluant les PDE de l'AMPc et celles du GMPc) (figure 7-6).

Les inhibiteurs des phosphodiesterases (IPDE) regroupent des molécules variées. Certaines bloquent toutes les isoformes de façon peu spécifique, tandis que d'autres sont plus sélectives de telle ou telle classe. C'est la raison pour laquelle les composés utilisés pour provoquer le relâchement des fibres lisses digestives (cf. antidiarrhéiques), utérines (cf. modificateurs de la fonction de reproduction),

bronchiques (cf. bronchodilatateurs). ou vasculaires ne sont souvent pas les mêmes. Ne seront évoqués ici que les IPDE utilisés comme vasodilatateurs.

1.3.1. Pharmacie chimique

Les vasodilatateurs inhibiteurs des phosphodiesterases regroupent des molécules sans aucune parenté chimique :

- un alcaloïde papavérinique : la **papavérine**,
- des dérivés artificiels des bases xanthiques : la propentofylline ou la pentoxyfylline,
- les calcium-sensibiliseurs (cf. §1.2)
- un alcaloïde de l'indole : la vincamine, extraite de la petite pervenche (*Vinca minor*)
- un dérivé du noyau chromène : la visnadine, composé naturel extrait de graines d'*Ammi visnaga* (Ombellifères).

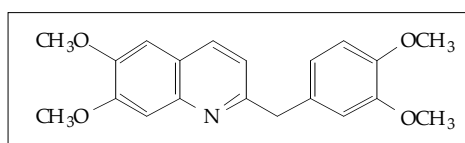


Figure 7-4 : Structure générale de la papavérine.

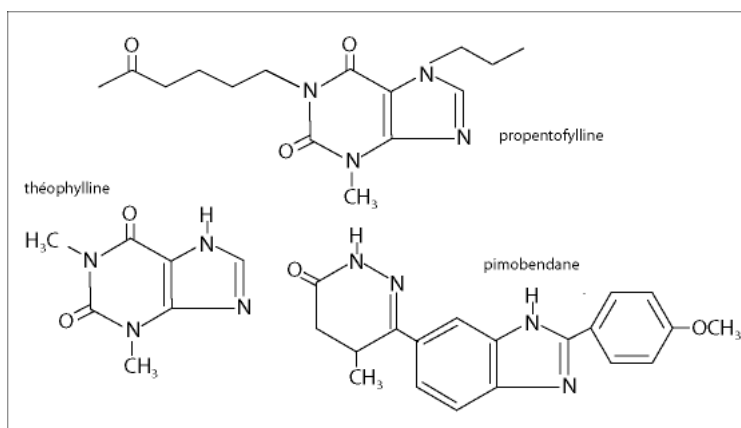


Figure 7-5 : Structure générale de la propentofylline et du pimobendane.

Ce sont des bases faibles liposolubles, ce qui permet la préparation de sels (chlorhydrate de papavérine) et donc de solutions aqueuses injectables.

1.3.2. Pharmacocinétique

La papavérine est résorbée lentement par voie orale avec un pic plasmatique environ 6 heures après la prise. Sa distribution est large dans l'organisme, en rapport avec des concentrations intracellulaires élevées.

La propentofylline a une résorption digestive rapide, mais incomplète, avec une biodisponibilité orale de 30%, en raison d'un effet de premier passage intense. Le pic des concentrations est atteint en une quinzaine de minutes. Sa répartition dans l'organisme est large, avec une distribution de type intracellulaire. Ses biotransformations conduisent à deux métabolites actifs. Son élimination est rapide. La demi-vie plasmatique de la propentofylline et de ses métabolites est comprise entre 0,5 et 1 heure.

Les données pharmacocinétiques sont limitées chez l'animal pour les autres molécules.

1.3.3. Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

Les inhibiteurs des phosphodiesterases (PDE) agissent après pénétration dans l'intérieur des cellules. La principale conséquence de ce blocage est une augmentation de la concentration cytoplasmique en AMPc dans les cellules cibles, avec amplification de ses effets (fig. 7-6).

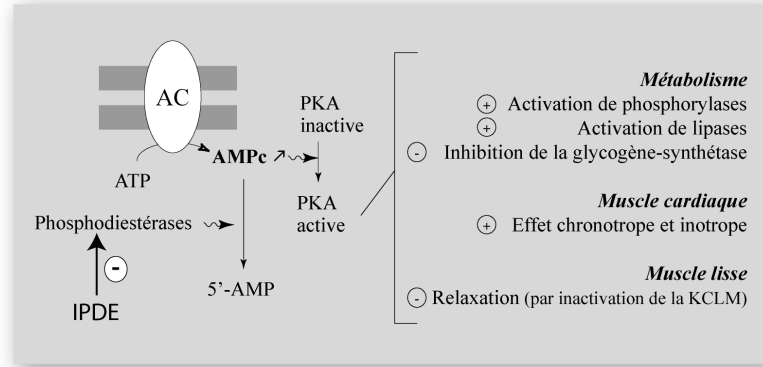


Figure 7-6 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des phosphodiesterases (IPDE) : ils retardent le catabolisme de l'AMPc, second messenger des récepteurs couplés aux protéines Gs, et en amplifient donc les effets. PKA : protéine kinase A. AC : adénylyl-cyclase. KCLM : kinase de la chaîne légère de la myosine. Les inhibiteurs des PDE du GMPc donnent les mêmes effets sur les fibres lisses.

A côté de ce premier mécanisme d'action, la *papavérine* et la *propentofylline* inhibent également la recapture de l'adénosine, qui est un médiateur à part entière dans certains tissus (cerveau, poumons, rein). L'inhibition de sa recapture vers l'intérieur des cellules augmente donc la quantité d'adénosine susceptible d'agir sur ses récepteurs (fig. 7-7).

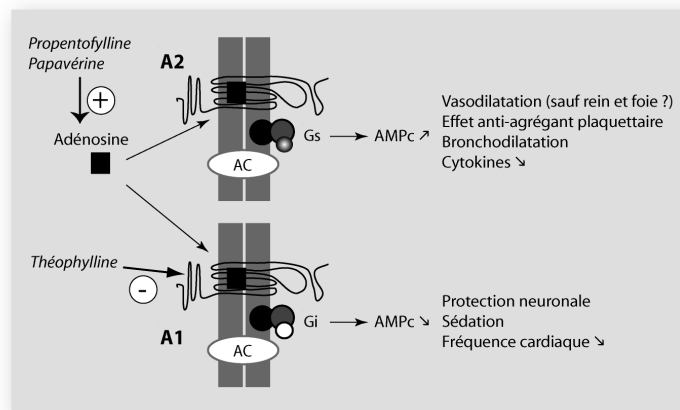


Figure 7-7 : Principaux effets de l'adénosine, amplifiés par la propentofylline et la papavérine. La théophylline, autre IPDE, est au contraire un antagoniste des récepteurs A1 de l'adénosine.

Effets biologiques

Le principal effet est une **vasodilatation** marquée au niveau cérébral pour la *propentofylline* et la *papavérine*, et au niveau coronarien pour la vincamine et la visnadine. A plus forte dose, elles peuvent induire une hypotension, par vasodilatation généralisée. L'AMPc entraîne un effet chronotrope positif qui peut aboutir à une tachycardie importante en cas de surdosage. L'action inotrope est modérée.

Ces composés ont de plus un effet anti-agrégant plaquettaire. De plus la *propentofylline* augmente la capacité des hématies à se déformer, les rendant plus aptes à traverser les capillaires, surtout chez l'animal âgé ou en cas de thromboembolie.

La relaxation des fibres lisses est également à l'origine d'un effet bronchodilatateur dans le cas des bases xanthiques) et spasmolytique digestif dans le cas de la *papavérine*.

Les inhibiteurs de la recapture de l'adénosine, *papavérine* et *propentofylline*, ont aussi une nette **action protectrice neuronale** ; ils diminuent la production des radicaux libres, la libération des acides aminés excitateurs, ils favorisent l'hyperpolarisation membranaire et ils augmentent la résistance des neurones à l'ischémie.

Enfin, les IPDE exercent certains **effets métaboliques** ; ils stimulent la glycolyse et la lipolyse, ils diminuent la glycogénogenèse. Secondairement, ils augmentent la résistance à la fatigue des muscles squelettiques, ce qui est intéressant chez l'animal âgé.

Ces propriétés se traduisent par des effets indésirables peu marqués aux doses usuelles. Il s'agit surtout d'une **tachycardie** modérée et d'une hypotension en cas de surdosage. Des nausées, voire des vomissements d'origine digestive, sont possibles mais ils sont réversibles à l'arrêt du traitement pour la propentofylline. La papavérine peut provoquer une constipation.

1.4. Les α_1 -sympatholytiques

1.4.1. Pharmacie chimique

La *nicergoline* est un dérivé du noyau indole (fig.7-8).

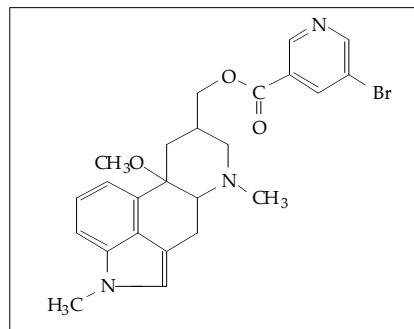


Figure 7-8 : Structure chimique de la nicergoline

1.4.2. Pharmacocinétique

La résorption digestive de la *nicergoline* est rapide mais incomplète, car elle subit un effet de premier passage. Sa distribution est intracellulaire. Son élimination est urinaire sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

1.4.3. Pharmacodynamie

<i>Mécanisme d'action</i>	Aux doses recommandées, la <i>nicergoline</i> bloque les récepteurs α_1 de l'adrénaline et de la noradrénaline (antagonisme compétitif).
<i>Effets biologiques</i>	Il s'ensuit une diminution du tonus orthosympathique vasoconstricteur, surtout dans les territoires vasculaires riches en récepteurs α_1 , donc les tissus sacrifiés (peau, viscères abdominaux). La résultante est une vasodilatation périphérique avec un risque d'hypotension. La vasodilatation cérébrale est moins marquée qu'avec les composés précédents.

1.5. Les β_2 -sympathomimétiques

1.5.1. Pharmacie chimique

Les β_2 -sympathomimétiques sont surtout employés comme bronchodilatateurs et comme tocolytiques. L'*isoxsuprine* est un dérivé des catécholamines (fig.7-9).

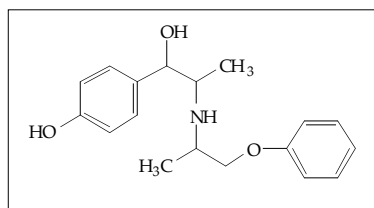


Figure 7-9 : Structure chimique de l'*isoxsuprine*

1.5.2. Pharmacocinétique

Sa résorption orale est rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est obtenu en une heure. L'élimination est urinaire, surtout sous forme de conjugués. Sa demi-vie plasmatique est brève, de l'ordre de 1,5 h chez l'homme. Chez le cheval, malgré cette brève demi-vie, on retrouve l'*isoxsuprine* pendant plus de trois semaines dans les urines.

1.5.3. Pharmacodynamie

Mécanisme
d'action

L'*isoxsuprine* stimule les récepteurs β de l'adrénaline ; c'est un agoniste β mixte. La stimulation des récepteurs β_2 provoque une relaxation des muscles lisses passant par l'AMPC.

Effets biologiques

L'action vasodilatatrice est modérée et associée à une action bronchodilatatrice et tocolytique. La stimulation des récepteurs β_1 peut provoquer une tachycardie, une polypnée et de la sudation.

1.6. Les donneurs de monoxyde d'azote

1.6.1. Pharmacie chimique

Ce sont des esters de l'acide nitreux HNO_2 (fig. 7-10) avec le *dinitrate d'isosorbide*, le *nitroprussiate de sodium* et la *trinitrine* (*nitroglycérine*, qui n'est plus commercialisée).

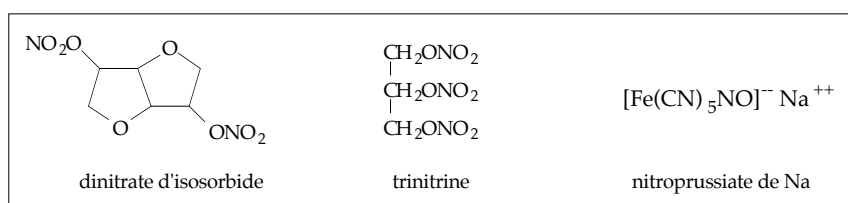


Figure 7-10 : Structure de quelques donneurs de NO.

1.6.2. Pharmacocinétique

Ces molécules pour agir doivent libérer du monoxyde d'azote NO ; ils subissent donc des biotransformations rapides et intenses qui libèrent dans une première étape des ions nitrites (acide nitreux), puis du monoxyde d'azote, le principe actif ultime de tous ces composés (prodrogues).

Le *dinitrate d'isosorbide* est rapidement résorbé par voie orale, mais incomplètement, à cause d'un effet de premier passage intense qui est évité chez l'homme par la voie sublinguale ou l'usage de formes galéniques transdermiques. L'hydrolyse plasmatique et hépatique libère, par une nitrate-réductase, le mononitrate d'isosorbide, puis l'acide nitreux et, de là, le monoxyde d'azote. La distribution est large, notamment dans les fibres musculaires lisses des vaisseaux. Le volume apparent de distribution est important. Sa durée d'action est de 4 à 6 h, voire jusqu'à 8 h avec les formes à libération lente.

Le *nitroprussiate* libère de l'acide cyanhydrique converti lui-même en thiocyanate, et du monoxyde d'azote (NO). Il est utilisé uniquement par voie intraveineuse. Sa durée d'action est très brève, entre 1 et 10 minutes.

1.6.3. Pharmacodynamie

<i>Mécanisme d'action</i>	Tous ces composés agissent après libération de monoxyde d'azote NO (fig. 7-11).
<i>Effets biologiques</i>	Leur action vasodilatatrice est marquée dans les veines et dans les coronaires. Leurs autres effets sont mal précisés chez les animaux domestiques.

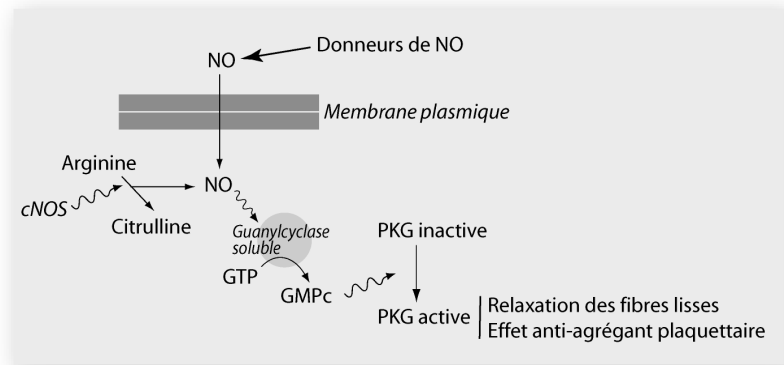


Figure 7-11 : Mécanisme d'action cellulaire des donneurs de NO.

1.7. Les inhibiteurs des canaux calciques

1.7.1. Pharmacie chimique

Les bloqueurs des canaux calciques à effet vasodilatateur prédominant sont des dihydropyridines : la *nifédipine*, la *nicardipine* et l'*amlodipine* notamment (fig. 7-12).

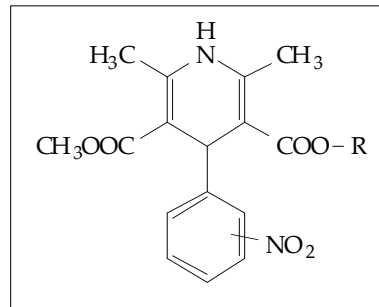


Figure 7-12 : Structure générale des inhibiteurs calciques

1.7.2. Pharmacocinétique

Leur résorption orale est rapide mais ils subissent aussi un effet de premier passage intense, d'où une biodisponibilité orale comprise entre 45 et 75 %. Il existe de très fortes variations inter-individuelles des concentrations plasmatiques.

Leurs biotransformations sont intenses. L'élimination est surtout urinaire sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique, chez l'homme, est comprise entre 2 et 5 h pour la *nifédipine*, et de 8,6 h pour la *nicardipine*.

1.7.3. Pharmacodynamie

<i>Mécanisme d'action</i>	Leur action résulte du blocage des canaux calciques lents (L) ; il est variable selon les molécules.
---------------------------	--

Effets biologiques

Les bloqueurs calciques ont une action surtout anti-arythmique (*vérapamil*, *diltiazem*, qui font partie des anti-arythmiques dits de classe IV) et vasodilatatrice (*nifédipine*). Leurs effets biologiques sont encore mal évalués chez les animaux domestiques sains, encore moins chez l'animal malade.

1.8. Agonistes des canaux potassiques

1.8.1. Pharmacie chimique

Il s'agit d'une pyridine-diamidine-oxyde avec pour unique représentant le *minoxidil* (fig. 7-13).

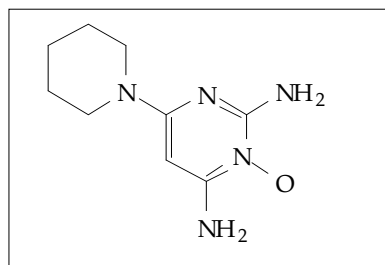


Figure 7-13 : Structure chimique du *minoxidil*

1.8.2. Pharmacocinétique

La résorption orale est rapide et complète. Le *minoxidil* ne se fixe quasiment pas sur les protéines plasmatiques. Ses biotransformations sont intenses, avec des sulfoconjuguaisons (activation métabolique) et des glucuroconjuguaisons. Son élimination est surtout urinaire, et sa demi-vie plasmatique est brève, d'environ 4 h, ce qui est en contraste avec sa durée d'action prolongée (75 h), sans doute en rapport avec son accumulation au site d'action.

1.8.3. Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

Ces composés stimulent les canaux potassiques membranaires en bloquant la fermeture provoquée par l'ATP, d'où une hyperpolarisation membranaire.

Effets biologiques

Ses effets n'ont à ce jour pas été évalués chez l'animal.

2. THERAPEUTIQUE

2.1. Indications

Les indications des vasodilatateurs sont nombreuses et variées.

Affections cardiovasculaires

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont avant tout employés dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque** chez le chien et le chat. Utilisés précocement, dès le début de la classe 2, ils augmentent la durée de survie. On les associe sans problème aux diurétiques. Il convient de surveiller cependant la fonction rénale. Leur intérêt dès le stade asymptotique est aujourd'hui très discuté. En fin d'évolution, il peut être nécessaire d'associer un vasodilatateur coronarien (visnadine).

Le pimobendane est clairement indiqué dans le traitement des myocardiopathies dilatées associées à une baisse de contractilité. Dans les insuffisances mitrales, son intérêt est plus discutable. Plusieurs études semblent néanmoins montrer qu'il est bien toléré.

Les donneurs de NO sont indiqués en cas d'oedème pulmonaire aigu cardiogénique, car ils provoquent une vasodilatation veineuse pulmonaire. Chez l'homme, les dérivés nitrés sont utilisés dans le traitement de l'angor coronarien en urgence, par les voies percutanée, nasale ou perlinguale.

Lors de thrombo-embolies et/ou accidents vasculaires cérébraux, la *papavérine* ou la *propentofylline* donnent des résultats intéressants. Dans le traitement de l'hypertension artérielle, on utilise les IEC ou les inhibiteurs calciques.

Gériatrie La *propentofylline* et l'ensemble *papavérine/vincamine* sont utilisés pour combattre les effets du vieillissement.

Insuffisance rénale chronique Les IEC retardent la dégénérescence des néphrons sains en diminuant la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires. L'indication est validée chez le chat, et probablement aussi chez le chien.

Affections locomotrices On utilise les IPDE pour diminuer la fatigabilité musculaire, chez le chien âgé, ou le chien de chasse.

Dans le traitement de la maladie naviculaire du cheval, l'*isoxsuprine* a été proposée. Chez l'homme, les IPDE ou la *nicergoline* sont indiqués contre l'artérite des membres inférieurs et la claudication intermittente.

2.2. Formes pharmaceutiques

Deux types de formes pharmaceutiques sont disponibles en médecine vétérinaire (tableaux 7-1 à 7-5) :

- des formes orales, les plus nombreuses, adaptées aux thérapeutiques d'entretien (traitement de fond) dans l'insuffisance cardiaque, en gériatrie canine, surtout des comprimés et des solutions buvables,
- des formes injectables, destinées aux thérapeutiques d'urgence et à l'anoxie cérébrale.

Les formes retard adaptées à la médecine humaine ne sont pas utilisables en médecine vétérinaire sous risque d'accident ; les excipients ou la composition des gélules ont été étudiés pour un délitement du comprimé ou une hydrolyse de l'enveloppe de la gélule dans les conditions de pH gastrique et intestinal de l'homme et non pas du chien. Il existe par ailleurs des formes cutanées (systèmes à diffusion transdermique) adaptées et donc réservées à la médecine humaine (*trinitrine*), totalement inutilisables en médecine canine. En revanche, les formes nasales sont utilisables.

Principe actif	Nom déposé	Formulation
<i>énalapril</i> <i>bénazépril</i>	Enacard, Prilénal Fortékor, Bénakor, Nélio, Prilben, Benazecare	comprimé comprimé
<i>ramipril</i> <i>imidapril</i>	Vasotop Prilium Prilénal	comprimé poudre pour sol. Buvable comprimé

Tableau 7-1 : Principaux vasodilatateurs inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Principe actif	Nom déposé
<i>pimobendane</i> <i>lévosimendane</i>	Vetmédin, Pimotab,..... Simdax (H)

Tableau 7-2 : Spécialités pharmaceutiques à base de calcium-sensibilisateurs

Principe actif	Nom déposé	Formulation
<i>propentofylline</i> <i>papavérine</i> <i>vincamine</i>	Karsivan in Candilat in Candilat	comprimé comprimé, solution injectable comprimé, solution injectable

Tableau 7-3 : Principaux vasodilatateurs inhibiteurs des phosphodiesterases.

Principe actif	Nom déposé	Formulation
<i>Nicergoline</i> (retirée)	Fitergol	lyophilisat oral

Tableau 7-4: Principaux vasodilatateurs α 1-sympatholytiques.

Principe actif	Nom déposé	Formulation
dinitrate d'isosorbide	Risordan (H)	Comprimé, comprimé retard, soluté injectable
nitroprussiate de Na	Nitriate (H)	solution IV extemporanée

Tableau7-5 : Principaux vasodilatateurs donneurs de NO.

Résumé

Principaux dérivés

- IEC : énalapril, bénazépril
- calcium-sensibiliseurs : pimobendane
- IPDE : papavérine, propentofylline

Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- IEC : acides faibles liposolubles, assez stables
- les autres : bases faibles liposolubles, stables

Pharmacocinétique

- résorption orale : incomplète (IEC surtout)
- résorption parentérale : rapide et complète
- distribution intracellulaire (sauf IEC extracellulaire)
- élimination : rénale, durée d'action de quelques heures (IEC, calcium-sensibiliseurs et IPDE)

Pharmacodynamie

- IEC : inhibition de la conversion de l'ATI en ATII. Vasodilatation, diminution de la consommation myocardique d'O₂, diminution de la perfusion rénale (danger de l'association aux AINS ?). Hypotension rare.
- pimobendane : augmentation de l'affinité de la troponine pour le calcium. Effet inotrope, chronotrope et vasodilatateur.
- IPDE (et action agoniste de l'adénosine) : vasodilatation, notamment cérébrale, protection neuronale. Tachycardie. Parfois nausées par voie orale.

Principales indications

- IECA : insuffisance cardiaque, dès les premiers stades. Insuffisance rénale chronique. Hypertension artérielle.
- IPDE : gériatrie, thrombo-embolies, anoxie cérébrale (accidents vasculaires cérébraux).

Pour en savoir plus :

- DAVIDSON G., HOREISH C. Enalapril maleate. *Compend Contin Educ Practic Vet*, 1999, **21**: 12, 1118-1121.
- GOGNY M. Intérêt des vasodilatateurs cérébraux chez le veau anoxique. *Point Vet*, 2004, 247. 78.
- GOGNY M. Prescription "à vie": le chat "cardiaque et arthrosique". *Point Vet*, 2001, **32**: 215, 77.
- GOGNY M., SOUILEM W. La propentofylline. *Nouveau Praticien Vet*, 2002, **10**, 63-64.
- HAMLIN R.L., NAKAYAMA T. Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal Beagles. *J Vet Int Med*, 1998, **12**: 2, 93-95.
- KING J.N., MAURON C., KAISER G. Pharmacokinetics of the active metabolite of benazepril, benazeprilat, and inhibition of plasma angiotensin-converting enzyme activity after single and repeated administrations to dogs. *Am J Vet Res*, 1995, **56**: 12, 1620-1628.
- KING J.N., MAURER M., TOUTAIN P.-L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the disposition and effect of benazepril and benazeprilat in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, **26**: 3, 213-224.
- LE BOBINNEC G., PIETTE M.H. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA): rôles et utilisation pratique chez les carnivores. *Prat Med Chir Anim Compagnie*, 1993, **28**: 6, 627-650.
- MARTIN M.W.S. Treatment of congestive heart failure -- a neuroendocrine disorder. *J Small Anim Practice*, 2003, **44**: 4, 154-160.
- POUCHELON J.-L. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol*, 1999, **1**: 1, 7-18.
- RUSH J.E., FREEMAN L.M., BROWN D.J. SMITH F.W.K. The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, **34**: 1, 38-41.
- VANDAELE E. Le pimobendane, un vasodilatateur inotrope. *Point Vet*, 2001, **32**: 216, 14-15.

8

LES MODIFICATEURS RESPIRATOIRES

1.	Introduction - Classification ELEMENTS DE PHYSIO-PATHOLOGIE L'obstruction bronchique La toux
2.	BRONCHODILATATEURS β_2 -sympathomimétiques Bases xanthiques Parasympatholytiques
3.	MODIFICATEURS SECRETOIRES Mucolytiques vrais Mucorégulateurs Expectorants
4.	LES ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES
5.	LES ANTITUSSIFS Antitussifs centraux Antitussifs périphériques
6.	COMPOSES DIVERS

Les modificateurs de la fonction respiratoire sont des médicaments symptomatiques dont le but est **d'assurer la perméabilité des voies aériennes et de normaliser les échanges alvéolocapillaires**, ou simplement de **relancer la fonction respiratoire** en cas d'arrêt ou de bradypnée. On les utilise en complément du traitement étiologique très souvent anti-infectieux ou anti-allergique.

On distingue :

- les bronchodilatateurs,
- les modificateurs sécrétoires,
- les analeptiques respiratoires,
- les antitussifs,
- les composés divers.

1. ELEMENTS DE PHYSIO-PATHOLOGIE

Dans les affections respiratoires, la perméabilité des voies aériennes est souvent diminuée, avec augmentation de la résistance à l'écoulement de l'air, conformément à la loi de Poiseuille :

$$D = (P_{\text{pulm}} - P_{\text{bucc}}) \cdot \frac{\pi r^4}{8\eta L}$$

avec r : rayon des bronches, η , viscosité de l'air, et L, longueur de l'arbre trachéobronchique.

Le débit d'air à travers l'arbre trachéobronchique est proportionnel à l'effort inspiratoire ou expiratoire fourni par les muscles respiratoires, et qui détermine le gradient de pression. Mais le rayon moyen des conduits (élevé à la puissance 4) est un facteur limitant qui peut augmenter ou diminuer considérablement ce débit.

En cas de baisse de perméabilité, on obtient une **obstruction bronchique** de degré variable. L'animal présente alors des difficultés respiratoires (dyspnée), avec hypoxie et hypercapnie, et une augmentation de l'effort fourni par les muscles respiratoires. Les mouvements respiratoires sont accentués, mais malgré cela, le volume d'air mobilisé reste faible. La mort est possible en asphyxie.

Les causes les plus fréquentes sont :

- les agents infectieux,
- des facteurs physiques (poussières, grains,...) ou chimiques (substances irritantes,...) agissant directement ou par réactions allergiques,
- des facteurs climatiques et environnementaux,
- des facteurs physiologiques (effort musculaire),
- des facteurs psychologiques,
- des facteurs iatrogènes.

Ces différents facteurs interviennent souvent simultanément ou successivement.

L'obstruction bronchique

Malgré la variété des causes, la baisse de perméabilité des voies aériennes résulte de la conjugaison constante de trois facteurs (fig. 8-1) :

- **un œdème** de la muqueuse, lié à un processus inflammatoire,
- **un bronchospasme** (spasme diffus des fibres musculaires lisses),
- **des perturbations sécrétoires.**

L'œdème et les perturbations sécrétoires concernent toutes les espèces. Le bronchospasme est particulièrement marqué chez le **chat** et le **cheval**. Chez le chien et les ruminants, pour des raisons histologiques (il y a peu de fibres lisses dans les voies respiratoires profondes), les spasmes bronchiques sont d'intensité faible et sans grande conséquence.

L'inflammation

Elle provoque un rétrécissement de la lumière bronchique par l'oedème de la muqueuse. A elle seule, elle peut expliquer, chez le chat et le cheval, la persistance de l'obstruction bronchique en dehors des crises de spasme, et les aggraver par la libération de médiateurs bronchoconstricteurs.

Les corticoïdes (chapitre 1) sont donc très utilisés dans les affections respiratoires. Leur intérêt est multiple :

- ils réduisent l'oedème de la muqueuse,
- ils diminuent le spasme bronchique,
- ils normalisent les sécrétions,
- ils limitent les accès de toux,
- et ils favorisent l'action des anti-infectieux.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont moins actifs, mais ils sont utilisés également, notamment chez les animaux de production.

Le spasme bronchique

Chez le chat, le cheval et le cobaye surtout, les crises de spasme bronchique entraînent des phases de dyspnée analogues à celles que l'on connaît chez l'homme asthmatique.

Les facteurs déclenchants sont :

- des **facteurs nerveux**, avec mise en jeu de l'**innervation** bronchique et vasculaire,
- ou des **facteurs humoraux** avec libération de nombreux **médiateurs cellulaires**, (mastocytes, plaquettes, cellules endothéliales, ou parenchymateuses).

Innervation bronchique et vasculaire

Lors d'affection à bronchospasme, il y a déséquilibre entre les systèmes bronchoconstricteurs et bronchodilatateurs.

Le système parasympathique est profondément modifié, avec :

- augmentation du nombre de récepteurs cholinergiques (**hyperréceptivité**) et de leur réactivité (**hyperréactivité**) ;
- défaut de libération des médiateurs dilatateurs (VIP,NO),

A plus long terme, l'orthosympathique est également atteint, avec :

- **hyporéactivité et hyporéceptivité β_2**
- **hyperréceptivité α_1** .

Libération de médiateurs cellulaires

Les médiateurs de l'inflammation sont presque tous bronchoconstricteurs, qu'il s'agisse des médiateurs primaires libérés par les cellules saines, fabriqués extemporanément ou stockés, ou des médiateurs secondaires, formés lorsqu'une altération cellulaire libère leurs précurseurs.

L'histamine est un médiateur primaire libéré par dégranulation mastocytaire. La bradykinine et les prostaglandines F ($\text{PGF}_{2\alpha}$) sont des médiateurs secondaires. Tous sont capables d'induire un bronchospasme précoce, intense et prolongé, qui atteint surtout les grosses bronches, mais qui peut aussi se généraliser dans les crises aiguës.

Les leucotriènes diminuent l'élasticité alvéolaire, par contractions du cytosquelette parenchymateux.

Ces médiateurs abaissent en outre le seuil d'excitabilité des récepteurs d'irritation bronchique, et entraînent une extension progressive de l'inflammation aux plus petites bronches.

Les perturbations sécrétoires

Dans les affections respiratoires aiguës, les sécrétions bronchiques sont en général augmentées. Puis, en chronique, elles s'épuisent et leur composition change. Il y a changement de structure des mucines et augmentation de la concentration en protéines. Ceci entraîne une augmentation de viscosité, surtout lors de complications infectieuses purulentes, avec les débris cellulaires, bactériens et leucocytaires.

Dans tous les cas, la clairance mucociliaire diminue par défaut de l'escalator mucociliaire. L'équilibre fragile et indispensable entre la phase gel et la phase sol des sécrétions est rompu.

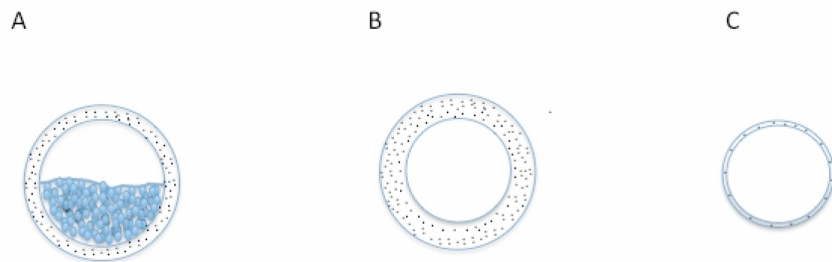


Figure 8-1 : Schéma illustratif des mécanismes impliqués dans l'obstruction des voies aériennes. (A) obstruction partielle des bronches due à une hypersécrétion. (B) Epaissement de la paroi bronchique consécutif à un oedème et/ou une hypertrophie musculaire lisse. (C) rétrécissement de la voie aérienne suite à une destruction partielle du parenchyme pulmonaire.

Evolution vers la chronicité

Le passage des affections respiratoires à la chronicité est très fréquent et sous-estimé. C'est toujours une aggravation, rendant le traitement plus délicat, avec :

- hypertrophie des muscles lisses,
- hyperplasie des cellules glandulaires,
- infiltration inter- et intra-alvéolaire.

L'extension progressive des bronches aux alvéoles, par "piégeage" de l'air alvéolaire (fig. 8-2) entraîne des lésions pulmonaires secondaires, notamment une distension des alvéoles. C'est l'**emphysème pulmonaire**. Il y a en outre perte de fonction du surfactant, ce qui favorise l'insuffisance respiratoire chronique et ouvre la voie à des surinfections possibles.

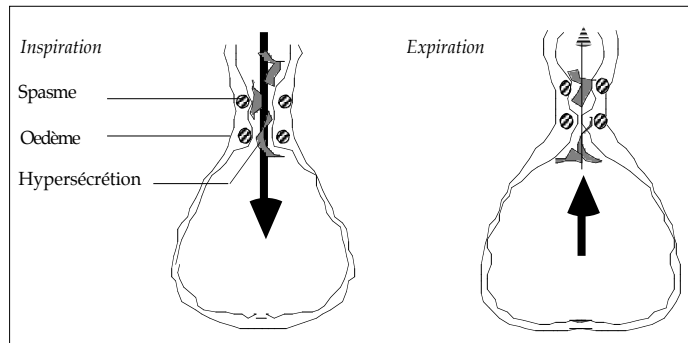


Figure 8-2 : Piégeage de l'air lié à l'obstruction ; à l'expiration, le spasme, l'oedème et les sécrétions gênent la sortie passive de l'air qui entre mieux à l'inspiration dont le mécanisme est actif.

La toux

La toux est un phénomène réflexe qui a pour effet de libérer les voies aériennes des sécrétions ou des particules irritantes. C'est donc un **mécanisme physiologique de défense** qui ne doit pas être systématiquement supprimé, sous peine de complications.

L'arc réflexe

Les récepteurs sont situés dans les zones dites tussigènes : le larynx (fossettes inter-aryténoïdiennes) et les premières bronches. Ce sont surtout des mécanorécepteurs dans les voies extra-pulmonaires qui génèrent la toux. Les récepteurs d'irritation, dans les bronches distales, sont sensibles aux particules physiques et aux agents chimiques : ils provoquent principalement une bronchoconstriction, mais peuvent aussi induire la toux.

Les voies afférentes sont les nerfs pneumogastriques, glosso-pharyngiens et trijumeau (pour la muqueuse nasale). Les neurones de la toux sont mélangés au sein des neurones respiratoires, et voisins du centre du vomissement. Leur activité est paroxystique, ponctuelle et importante.

Les voies efférentes sont les voies motrices qui contrôlent la respiration ; la toux met en jeu à la fois les muscles inspiratoires et expiratoires.

Mécanisme

La toux débute par une inspiration forcée rapide, puis se prolonge par une expiration active. La glotte se ferme pendant un temps très bref (100 à 300 ms), mais suffisant pour augmenter considérablement la pression intrathoracique (plus de 100 mm Hg pendant l'expiration à glotte fermée). Au moment de l'ouverture de la glotte, l'expiration est alors "explosive", amplifiée par la bronchoconstriction (fig. 8-3). La vitesse de l'air peut atteindre 50 m.s^{-1} .

La toux est suivie d'une brève inspiration, dite de rappel. Si cette nouvelle inspiration est tussigène, on obtient une toux quinteuse.

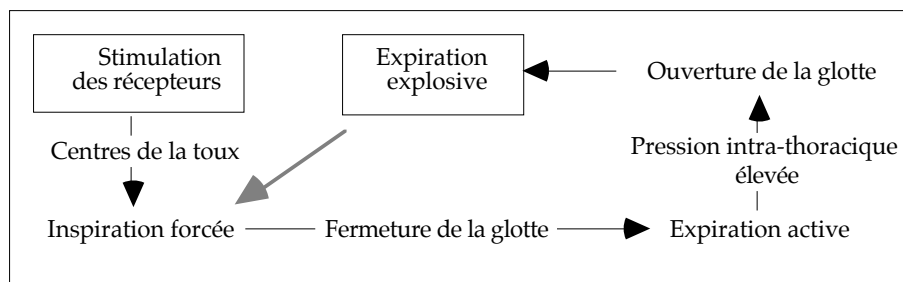


Figure 8-3 : Mécanisme de la toux

2. BRONCHODILATEURS

Les bronchodilatateurs sont des médicaments majeurs, compte tenu de la fréquence et de la gravité clinique du bronchospasme ou des obstructions passives d'origine inflammatoire ou sécrétoire. On distingue deux catégories de substances :

- **les bronchodilatateurs directs**, les plus importants, divisés en trois classes :
 - les β_2 -sympathomimétiques ou β_2 -simulants,
 - les bases xanthiques,
 - les parasympatholytiques.
- **les bronchodilatateurs indirects** : ce sont les anti-inflammatoires, corticoïdes surtout et AINS. Ils renforcent les effets bronchodilatateurs des β_2 -sympathomimétiques, en augmentant la sensibilité de l'adénylcyclase à ces substances.

β_2 -sympathomimétiques

Pharmacie chimique

Les plus importants sont le salbutamol, le **clenbutérol** et la terbutaline (fig. 8-4). Dérivés des catécholamines, ils possèdent tous un substituant R_4 volumineux, un groupement tert-butylamine, en majeure partie responsable de l'action élective sur les récepteurs β_2 , par encombrement stéréospécifique.

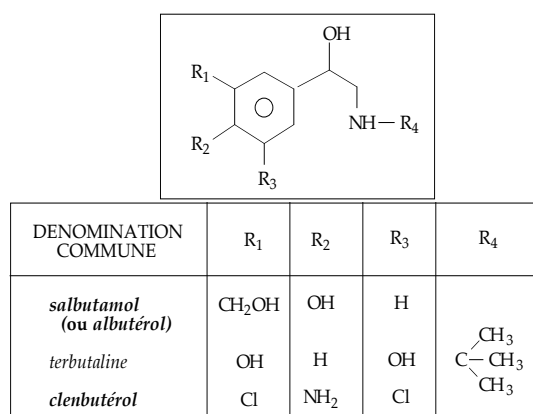


Figure 8-4: Structure générale des β_2 -sympathomimétiques

Pharmacologie

Pharmacocinétique

Ces composés sont résorbés rapidement et complètement par voie orale, ce qui permet leur utilisation par cette voie. Leur métabolisme hépatique est très rapide. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique du salbutamol est de 5 à 6 heures. Leurs effets sont plus prolongés que ceux de l'isoprénaline : la substitution de

l'hydroxyle en C₅ par un groupement CH₂OH (salbutamol), ou par un atome de chlore (clenbutérol), limite leurs biotransformations.

En administration locale, sous forme d'aérosols, la résorption faible, ce qui permet de réduire les doses et de limiter les effets secondaires.

Pharmacodynamie

Par stimulation sélective des récepteurs β_2 , ils induisent un **relâchement des fibres musculaires lisses**, notamment des bronches (**bronchodilatation**) et de l'utérus (**effet tocolytique**) où les récepteurs β_2 sont nombreux.

On trouve également des récepteurs β_2 sur les cellules du système immunitaire, d'où un renforcement de leur action en diminuant la libération des médiateurs.

Cette action est moins efficace en cas d'hyporéactivité β_2 associée, d'où la nécessité d'augmenter la dose, sous risque d'effets secondaires par stimulation des récepteurs β_1 : on observe notamment une **tachycardie**, (surtout lors d'administration intraveineuse) et une sudation.

Thérapeutique

Indications

Les indications majeures sont l'**asthme bronchique** du **chat** et du **cheval**, en traitement de fond, ou lors des crises³.

Cette utilisation doit être interrompue chez des femelles en fin de gestation, à cause de l'effet tocolytique qui peut entraîner un retard de la parturition.

Formes pharmaceutiques

En tant que bronchodilatateur, le clenbutérol est disponible en médecine vétérinaire, seulement dans l'espèce équine (tableau 8-1).

	Dénomination commune	Spécialité pharmaceutique (®)	Voie d'administration	Posologie ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)
Molécules à durée d'action moyenne	Clenbutérol	Ventipulmin ^a Equipulmin ^a Dilatérol ^a	p.o., i.v.	CV : 0,8-3,2 (2 fois)
	Salbutamol	Ventoline (H) Salbumol (H)	Inhalation	CT : 100-300 (2 fois, en urgence ^b)
	Terbutaline	Bricanyl (H)	p.o. i.v., i.m.	CT : 150 (2 fois en urgence) CT : 10 (2-3 fois long terme)
Molécules à durée d'action prolongée	Salmétérol	Sérévent (H)	Inhalation	CT : 25-50/animal (2 fois, long terme)
	Formotérol	<i>in</i> Flutiform (H) Foradil (H), Formoair (H)	Inhalation	Non déterminé

CT : chat ; CV : cheval ; H : spécialité pharmaceutique humaine ; h : heure ; i.m. : voie intramusculaire ; i.v. : voie intraveineuse ; p.o. : per os.

^aSpécialité pharmaceutique validée seulement chez le cheval.

^b Ne doit pas être utilisé en traitement à long terme chez des chats souffrant de crises quotidiennes en raison de ses effets pro-inflammatoires.

Tableau 8-1 : Principaux β_2 -sympathomimétiques (les doses indiquées sont exprimées en microgrammes et non en milligrammes par kilogramme).

Ces substances sont utilisées sous forme de sels hydrosolubles, ce qui permet la préparation de solutés aqueux

³ Les β_2 -agonistes sont utilisés frauduleusement en élevage, notamment après incorporation dans l'aliment, comme agents répartiteurs ; autrement dit, ils favorisent l'anabolisme protéique et provoquent un catabolisme lipidique ; cela permet d'augmenter le rendement des carcasses et d'avoir une viande moins grasse. De la même façon, ils ont été employés frauduleusement chez le cheval pour augmenter sa masse musculaire.

injectables : sulfate (salbutamol, terbutaline), chlorhydrate (clenbutérol). On les trouve en présentations injectables et orales (granulés, sirop).

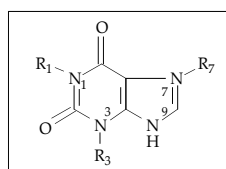
Toxicité

Ils sont peu toxiques aux doses habituelles. Les principaux effets indésirables sont les effets β_1 , avec tachycardie et sudation. Ils s'observent en cas de surdosage, ou seulement en début de traitement.

Bases xanthiques

Pharmacie chimique

Les bases xanthiques comptent trois représentants naturels, la caféine, la **théophylline**, et la théobromine, ainsi que quelques dérivés de semi-synthèse (fig. 8-5). Elles sont utilisées sous forme de sels, benzoate, salicylate ou sulfate. La caféine et la théobromine ne sont pas employées, car elles ont des effets bronchodilatateurs limités et elles sont nettement plus excitantes et plus tachycardisantes.



DENOMINATION COMMUNE	R ₁	R ₃	R ₇
<i>théophylline</i>	CH ₃	CH ₃	H
<i>aminophylline*</i>	H	CH ₃	H
<i>acéfylline</i> = <i>acépihylline</i>	CH ₃	CH ₃	CH ₂ — COOH
<i>diprophylline</i> = <i>dyphylline</i>	CH ₃	CH ₃	CH — CH — CH ₂ OH OH
<i>bamiphylline</i>	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ — N — (CH ₂) ₂ OH C ₂ H ₅

Figure 8-5 : Structure générale des bases xanthiques (* aminophylline = théophylline + éthylènediamine)

La théophylline est une base faible liposoluble, peu hydrosoluble, irritante et mal résorbée par voie orale. L'addition d'éthylène diamine augmente de 20 fois sa solubilité et permet de préparer des solutions injectables : c'est l'aminophylline.

D'autres dérivés sont obtenus par substitution sur l'atome d'azote N₇. Le seul utilisé en médecine vétérinaire est la diprophylline.

Pharmacologie

Pharmacocinétique

La résorption orale et parentérale est rapide et complète. Les injections intramusculaires sont souvent douloureuses, en raison du pH acide de certaines solutions.

La distribution est large, intracellulaire, surtout dans les tissus riches en lipides et très vascularisés, comme le système nerveux. Les triméthylxanthines (caféine) y passent mieux que les diméthylxanthines (théophylline).

La théophylline fait l'objet de déméthylations hépatiques en monométhylxanthines, et d'oxydations en acides diméthyl- ou méthyluriques.

Les bases xanthiques sont éliminées en quasi-totalité (90 %) sous forme de métabolites par voie urinaire. Leurs demi-vies

d'élimination sont nettement plus courtes chez les carnivores (6 - 8 heures) que chez les herbivores, le cheval notamment (10 - 20 heures). Mais il y a d'**importantes variations individuelles**, qui doivent inciter à la prudence en cas de traitements prolongés, sous peine d'accidents de surdosage.

Pharmacodynamie

Les bases xanthiques relâchent les fibres musculaires lisses, avec un tropisme bronchique marqué. Leur mode d'action passe par une **inhibition des phosphodiesterases**, donc une augmentation de l'AMPc intracytoplasmique, et par un antagonisme des récepteurs A₁ de l'adénosine.

Ces effets les rendent **excitantes du système nerveux central**, d'où leur classification, parfois, parmi les analeptiques respiratoires, et **diurétiques** par effet vasodilatateur. Les dérivés de synthèse sont des bronchodilatateurs plus puissants, mais leurs effets indésirables sont augmentés (tachycardie, excitation centrale).

<i>Effets respiratoires</i>
Bronchodilatateurs
Stimulation centrale
Stimulation des battements ciliaires
Inhibition de la dégranulation des mastocytes
<i>Appareil cardio-vasculaire</i>
Effets inotrope et surtout chronotrope positifs
Effet vasodilatateur
<i>Appareil urinaire</i>
Effet diurétique
<i>Appareil digestif</i>
Effet antispasmodique
Nausées et diarrhée
<i>Système nerveux</i>
Excitant central (convulsions possibles)

Tableau 8-2 : Autres effets des bases xanthiques.

Thérapeutique

Indications

Leurs indications sont identiques à celles des β -stimulants.

Formes pharmaceutiques

En médecine vétérinaire, deux principes actifs employés, la théophylline et la diprophylline (tableau 8-3), par voie orale sous forme de comprimés ou par voie injectable sous forme de solutions aqueuses. On les associe souvent à des antiseptiques pulmonaires, voire des antibiotiques. Des spécialités humaines destinées à la voie orale à effet retard existent. Leur intérêt n'est pas démontré chez l'animal, à cause de la variabilité individuelle.

Dénomination commune	Nom déposé (®)	Doses (mg/kg/j)
Théophylline	<i>in</i> Sepvapulmyl Théostat (H), Dilatrane (H), Xanthium (H), Euphylline (H)	CN: 20 (p.o., 1 fois) CT: 10 (p.o., 2 fois)
Aminophylline	Aminophylline renaudin (H)	CN: 10 (p.o., 3 fois) CT: 2-5 (p.o., 2 fois) CT: 1-2 (i.v. lente) CV: 5-10 (p.o., 2 fois)
Diprophylline	<i>in</i> Pulmozonol <i>in</i> Didropulmine <i>in</i> Bio-pulmone	CV: 2,5-5 (i.m., s.c., i.v. lente) CN, CT: 100-250/animal (i.m., s.c., i.v.)

CN: chien; CT: chat; CV: cheval; H: spécialité pharmaceutique humaine; i.m.: voie intramusculaire; i.v.: voie intraveineuse; p.o.: per os; s.c.: voie sous-cutanés.

Tableau 8-3 : Principales spécialités pharmaceutiques bronchodilatatrices renfermant des bases xanthiques. Les spécialités Pulmozonol et Didropulmine ont été retirées. Une nouvelle spécialité à base de Diprophylline a été mise sur le marché en 2023 (Analeptol).

Toxicité

L'indice thérapeutique des bases xanthiques est faible, de l'ordre de 3 à 4. La toxicité s'exprime par une sudation, une polypnée, une tachycardie et surtout des **convulsions**.

Parasympatholytiques

Pharmacie chimique

L'atropine, chef de file des parasympatholytiques, était la plus employée. On lui préfère parfois des ammoniums quaternaires, l'ipratropium, ou l'oxitropium, qui sont hydrosolubles, ce qui limite leur diffusion, lors d'utilisation localement en aérosols. Leur toxicité est donc réduite. Ces derniers sont encore peu utilisés en médecine vétérinaire.

Pharmacologie

Les parasympatholytiques sont des antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Leurs effets secondaires sont nombreux. Ils assèchent les muqueuses, **tarissent les sécrétions** bronchiques, et diminuent la clairance mucociliaire, ce qui n'est pas souhaité dans ce type d'indications.

A ces effets respiratoires, il faut ajouter les effets secondaires classiques des parasympatholytiques, cardio-vasculaires (tachycardie), digestifs (hypomotricité et baisse des sécrétions), ou oculaires (mydriase). Ce sont donc des substances à utiliser ponctuellement, par voie parentérale, en cas d'urgence, de crise aiguë. Leur administration à long terme, en traitement de fond, est impensable.

Principe actif	Nom déposé
<i>jusquiame (teinture)</i>	in Thiosédal (H)
<i>ipratropium</i>	Atrovent (H)
<i>oxitropium</i>	Tersigat (H)

Tableau 8-4 : Principales spécialités pharmaceutiques bronchodilatatrices à base d'anticholinergiques.

Thérapeutique

On utilise l'atropine à raison d'une ou deux injections à 30 minutes d'intervalle à la dose de 0,025 à 0,05 mg. kg⁻¹. Le traitement se poursuit ensuite à l'aide de β₂-sympathomimétiques. Les aérosols à base d'ammoniums quaternaires sont en cours d'évaluation, notamment chez le cheval.

3. LES MODIFICATEURS SECRETOIRES

Les modificateurs sécrétoires regroupent trois catégories d'intérêt très différent :

- les **mucolytiques** vrais, qui hydrolysent directement le mucus, provoquant une fluidification des sécrétions,
- les **mucorégulateurs**, qui normalisent la synthèse du mucus en agissant sur les cellules elles-mêmes,
- les **expectorants**, qui augmentent le volume de la phase sol.

Agents mucoactifs	Mécanisme	Exemple
<i>Expectorants</i>	Augmente le volume et l'hydratation des sécrétions	Solution hypertonique, guaifénésine, ambroxol, tween 20
<i>Agents mucolytiques</i>	Réduisent la viscosité du mucus	
Substances à groupement thiol libre	Clivage des ponts disulfures des protéines et des glycoprotéines	N-Acétylcystéine, éthylcystéine
Peptides (enzymes protéolytiques)	Hydrolyse des liaisons peptidiques de protéines et de glycoprotéines	Trypsine, α-chymotrypsine
Désoxyribonucléase	Destruction des fibres de l'acide désoxyribonucléique	Ribonucléase
<i>Agents mucokinétiques</i>	Augmentent « la cinétique » (les battements ciliaires) du mucus et facilitent son transport par la toux	Agonistes β2-adrénergiques
	Réduisent l'adhérence du mucus à l'épithélium	Le surfactant
<i>Agents mucorégulateurs</i>	Réduisent l'hypersécrétion chronique du mucus	Glucocorticoïdes, antibiotiques
	Activent la synthèse des sialomucines	Carbocystéine

Tableau 8-4 : Mode d'action général des agents muco-actifs

Mucolytiques vrais

Ils hydrolysent le mucus dans la lumière bronchique, en rompant les liaisons entre les chaînes glycoprotéiques du mucus ou en fragmentant ces chaînes elles-mêmes (figure 8-6).

Les plus nombreux sont les agents réducteurs (acétylcystéine). Ils diminuent la viscosité des sécrétions et restaurent l'activité ciliaire. Mal utilisés sur des sécrétions dont la viscosité n'est pas excessive, ils entraînent une diminution supplémentaire de l'escalator muco-ciliaire.

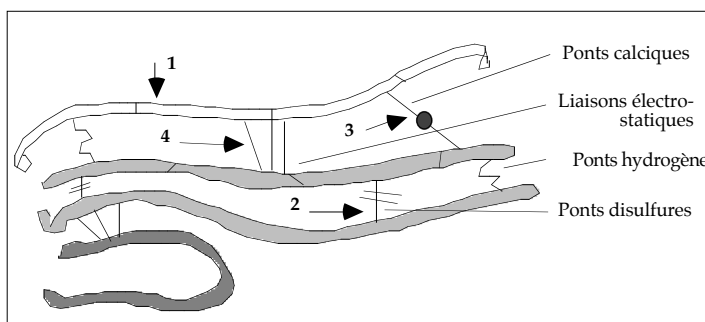


Figure 8-6 : Mode d'action des mucolytiques. 1 : Enzymes protéolytiques. 2 : Agents réducteurs. 3 : Chélateurs. 4 : Tensio-actifs (très faible activité).

Ces agents sont pour la plupart des molécules sulfurées à groupements thiols ou sulfures, notamment l'acétylcystéine, l'ester éthylique de la cystéine, le mesna (ou mercapto-2 éthane sulfonate de sodium) et l'acide thénioïque (figure 8-7 et tableau 8-5).

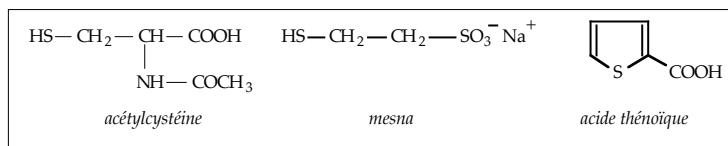


Figure 8-7 : Structure chimique des principaux mucolytiques sulfurés

Principe actif	Nom déposé
<i>acétylcystéine</i>	Équimucin, Exomuc (H), Flumucil (H), Mucomyst (H), Tixair (H)
<i>diacétylcystéinate de méthyle</i>	Mucothiol (H)
<i>mesna</i>	Mucofluid (H)
<i>N-acétyl S-thénoyl-cystéine</i>	

Tableau 8-5 : Principales spécialités pharmaceutiques à base de mucolytiques sulfurés.

Mucorégulateurs

Ils régulariseraient la production de mucus par la cellule au lieu d'intervenir après sa fabrication. Les risques de diminution excessive de la viscosité sont ainsi réduits.

La carbocystéine (figure 8-8) en est le principal représentant. Elle active la sialyl-transférase, et restaure la production des sialomucines, physiologiques, normalisant les caractères physicochimiques du mucus, qu'elles soient abaissées ou augmentées.

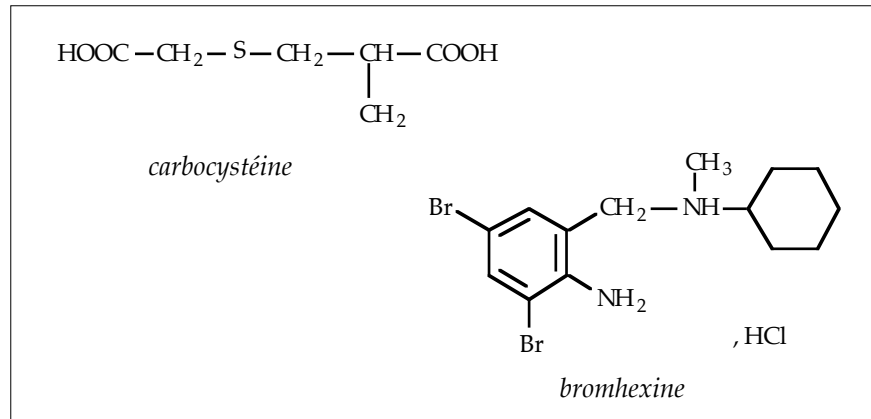


Figure 8-8 : Structure chimique de la *carbocystéine* et de la *bromhexine*

La bromhexine (figure 8-8) et la dembexine ont des propriétés voisines. Elles faciliteraient l'accès des antibiotiques au site de l'infection, la production de surfactant et normaliseraient le fonctionnement des cils.

Principe actif	Nom déposé
<i>carbocystéine</i>	Bronchathiol (H), Bronchokod (H) Muciclar (H), Mucoplexil (H)
<i>bromhexine</i> <i>dembexine</i> <i>éprazinone</i> <i>ambroxol</i>	Flubron, Quantan, Bisolvon (H), Sputolosin Mucitux (H) Surbronc (H), Muxol (H)

Tableau 8-6 : Principales spécialités pharmaceutiques à base de mucorégulateurs.

Expectorants

Les expectorants sont des modificateurs de la phase sol ; ils augmentent la sécrétion aqueuse sans modifier les propriétés du mucus. Ils peuvent fluidifier et donner corps à des sécrétions hypervisqueuses, facilitant l'expectoration. Mais ils risquent d'entraîner des perturbations excessives et d'aboutir à l'excès inverse sans amélioration des symptômes.

On ne les utilise que ponctuellement sur de courtes durées.

Tensio-actifs

C'est le tween 20 (dérivé du polyoxyéthylène) et le tyloxapol (polymère complexe du polyoxyéthylène et de l'octylphénolformaldéhyde). Leur action s'exerce par appel d'eau, et par une légère action mucolytique, avec rupture des liaisons électrostatiques intercaténares dans le mucus.

Hydratants

Les hydratants ont des mécanismes d'action variés.

On y trouve les expectorants salins (les iodures de potassium IK, de sodium INa et de calcium I₂Ca, le chlorure d'ammonium ou le diiodhydrate d'éthylène diamine), qui ont un effet réhydratant osmotique direct, et qui provoquent une dépolymérisation des complexes protéiques (action mucolytique faible).

Les autres ont une action indirecte à cause de propriétés irritantes, par excitation des récepteurs muqueux et sous-muqueux, stimulation parasympathique et donc augmentation des sécrétions. Ce sont surtout :

- des composés phénoliques (figure 8-9) : gaïacol, sulfogaïacol, guaïfénésine, baume de Tolu,
- des terpènes (figure 8-10) : terpine, camphre, eucalyptol, goménol ou dérivés hydrosolubles de l'essence de térébenthine,
- le benzoate de sodium.

Ce sont tous des composés très volatils, d'où un tropisme pulmonaire et leur utilisation en aérosols ; ils ont en outre des propriétés antiseptiques (sur les bactéries à Gram positif).

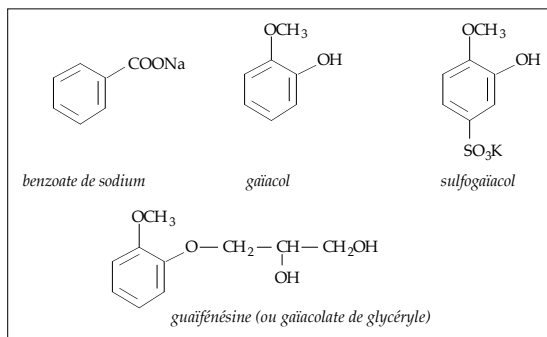


Figure 8-9 : Structure chimique des principaux composés aromatiques utilisés en thérapeutique respiratoire.

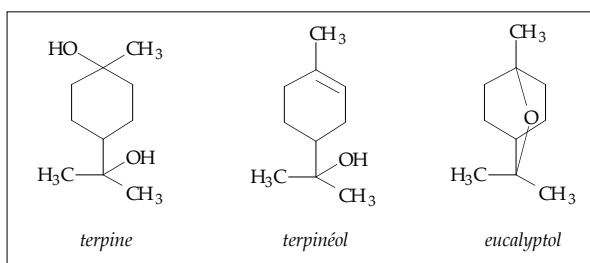


Figure 8-10 : Structure chimique des principaux terpènes utilisés en thérapeutique respiratoire.

Principe actif	Nom déposé
<i>benzoate de sodium</i> <i>sulfogaïacol</i> <i>guaïfénésine</i>	in Bronchocanis in Néo-Codion (H) Vicks expectorant (H)

Tableau 8-7 : Principales spécialités pharmaceutiques à base de composés aromatiques.

Principe actif	Nom déposé
<i>terpine</i>	in Bio-Pulmone
<i>menthol</i> <i>essence de térébenthine</i> <i>(produits hydrosolubles)</i>	in Balsamorhinol (H) in Bio-Pulmone

Tableau 8-8 : Principales spécialités pharmaceutiques à base de composés terpéniques.

3. ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

En cas d'arrêt respiratoire sans arrêt cardiaque associé, la mise en place d'une ventilation manuelle (au ballon) ou mécanique (à l'aide d'un respirateur) suffit généralement à oxygéner le cerveau, y compris les centres respiratoires, et la ventilation peut reprendre spontanément. Le recours à un analeptique respiratoire

est rarement nécessaire. Quelques substances sont toutefois employées dans ces indications ponctuelles.

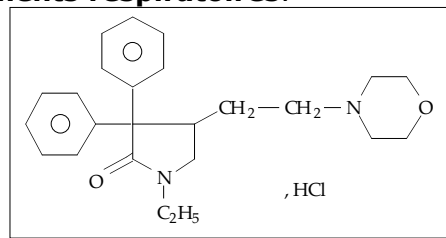
3.1. Doxapram

Le **doxapram** est l'analeptique respiratoire le plus puissant et le plus sûr. C'est une base azotée dérivée du noyau pyrrole (fig. 8-11), utilisée sous forme de chlorhydrate, en solution aqueuse injectable.



Le **doxapram** est un puissant **stimulant** des centres bulbaires, essentiellement **respiratoires**. Aux doses thérapeutiques, de l'ordre de 2 mg.kg^{-1} , cette action s'exerce par le biais d'une stimulation des chémorécepteurs aortiques et sinocarotidiens. Son mécanisme d'action n'est pas connu.

On l'emploie surtout en anesthésie pour combattre les **apnées d'induction**, pour stimuler la reprise respiratoire après thoracotomie et ventilation artificielle, et pour **accélérer le réveil**. Son efficacité est parfois telle qu'il faut prendre des précautions dans les grandes espèces car le réveil peut être brutal. On l'administre également aux nouveau-nés pour **stimuler les premiers mouvements respiratoires**.



Principe actif	Nom déposé
doxapram	Dopram-V

Figure 8-11 : Structure chimique et principale spécialité pharmaceutique à base de doxapram.



Sa **tolérance** générale est **excellente**. Son indice thérapeutique est d'environ 70. Mais à très fortes doses, le doxapram provoque une stimulation globale du système nerveux central et peut entraîner des convulsions.

Le **doxapram** est inscrit en annexe II (LMR inutiles) pour toutes les espèces de production.

3.2. Nicéthamide - crotéthamide - cropropamide

Ce sont des amides de l'acide nicotinique dans le cas du **nicéthamide** et de l'acide crotétamique dans le cas du **crotéthamide** et du **cropropamide** (fig. 8-12). Elles sont utilisées sous forme de base.

Leurs indications sont les mêmes que celles du doxapram. Ces composés sont moins efficaces pour accélérer le réveil de l'animal.

Ces stimulants respiratoires agissent par le même mécanisme d'action que le doxapram. Leur action convulsivante s'extériorise cependant à doses plus faibles. La **nicéthamide** semble posséder en outre une action chronotrope et inotrope positives.

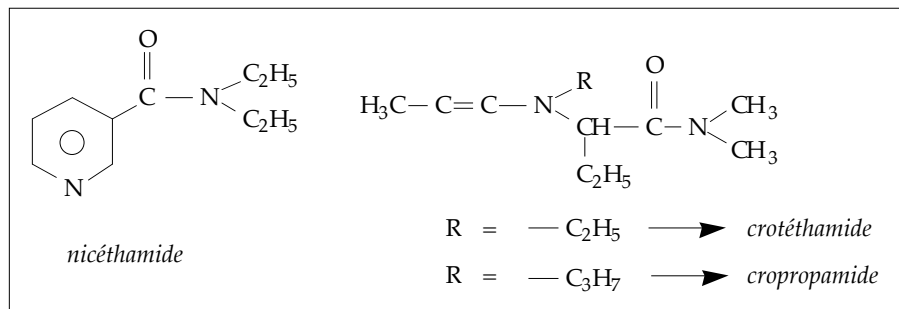


Figure 8-12 : Structure chimique de la *nicéthamide* du *crotéthamide* et du *cropropamide*.

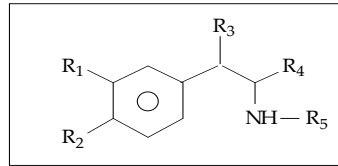
La remarquable rapidité de leur action après quelques secondes lors d'administration sur les muqueuses orales (voie sublinguale) ou nasales laisse supposer une action indirecte supplémentaire de stimulation des réflexes excito-respiratoires d'origine buccale ou nasale.

Principe actif	Nom déposé
<i>nicéthamide</i>	in Coramine glucose (H)

Tableau 8-9 : Principales spécialités pharmaceutiques.

3.3. Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques sont des agonistes de la noradrénaline. Ils sont compétitifs (α 1-sympathomimétiques), ou non compétitifs (indirects). Ces derniers agissent en favorisant sa libération par les neurones présynaptiques. Les deux principaux sympathomimétiques indirects sont l'*éphédrine* et la *phénylpropanolamine* (ou *noréphédrine*, ou *nordéfrine*) (fig. 8-13). Ils sont habituellement utilisés sous forme de chlorhydrate. Les α 1-sympathomimétiques directs comme la naphazoline sont parfois utilisés.



DENOMINATION COMMUNE	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₃
<i>éphédrine</i>	H	H	OH	CH ₃	CH ₃
<i>nordéfrine</i>	OH	OH	OH	CH ₃	H

Figure 8-13 : Structure générale des sympathomimétiques indirects.

Les sympathomimétiques indirects exercent une légère action stimulante respiratoire, en complément de leurs autres effets comparables à ceux de l'adrénaline dont ils favorisent la libération. Cette action est cependant toujours beaucoup moins marquée, mais plus prolongée.

Ils entrent en médecine humaine dans la composition de spécialités à tropisme respiratoire, destinées à décongestionner les voies nasales par vasoconstriction. Ils sont utilisés surtout par voie locale, ce qui limite leur intérêt en médecine vétérinaire. Ils ne sont pas utilisés en réanimation. La plupart de ces substances sont réservées aux thérapeutiques symptomatiques des affections respiratoires⁴.

Leur toxicité, en relation avec leurs effets biologiques sur le cœur et les vaisseaux, n'est pas négligeable et limite beaucoup leur emploi.

Principe actif	Nom déposé
<i>éphédrine</i> <i>naphazoline</i>	in Spécifique Éphédrix, in Actifed (H) in Dérinox (H)

Tableau 8-10 : Principaux sympathomimétiques indirects ou directs

3.5. Dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone CO₂ possède des propriétés stimulantes sur le centre bulbaire de la respiration. Il peut être utilisé en anesthésie, en mélange à 5 % avec l'oxygène (carbogène à 5%), pendant des périodes toutefois assez courtes, car son administration s'accompagne d'une acidose indésirable.

⁴ Chez la chienne, la phénylpropanolamine est utilisée pour renforcer le tonus du sphincter vésical dans le traitement de l'incontinence urinaire de castration.

4. ANTITUSSIFS

Les antitussifs sont indiqués lors de **toux sèche, improductive et quinteuse**, génératrice de fatigue, d'agitation, voire d'inconfort pour le propriétaire de l'animal. Ils sont également indiqués lorsque la toux provoque des reflux gastro-oesophagiens chez l'animal couché, ou des syncopes bénignes consécutives à la surpression thoracique qui gêne le retour veineux. Ils peuvent alors être administrés soit en permanence, soit seulement à certaines heures de la journée ou de la nuit.

Ils sont en revanche contre-indiqués lors de **toux grasse** qui permet l'élimination brutale des sécrétions en excès ou des produits de la lyse obtenue par les thérapeutiques mucolytiques, anti-inflammatoires et anti-infectieuses.

On distingue deux types d'antitussifs :

- les **antitussifs centraux** d'action directe sur les centres de la toux : ce sont les **dérivés morphiniques**, les antihistaminiques H₁ et la noscapine,
- les antitussifs périphériques qui désensibilisent localement les récepteurs de diverses façons, comme les anesthésiques locaux et les bronchodilatateurs.

Les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires et les anti-infectieux sont indirectement antitussifs par rétablissement du fonctionnement normal de la muqueuse. Ils permettent souvent de se passer des antitussifs vrais.

Antitussifs centraux

Ce sont surtout des composés morphiniques, comme la **codéine**, la codéthyline, la pholcodine, le dextrométhorphan, dépourvus des effets toxiques de la morphine aux doses usuelles (chapitre 12). Il faut respecter les doses prescrites : 10% de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.

Les antihistaminiques H₁ de première génération (alimémazine) ont également une action antitussive marquée.

Principe actif	Nom déposé
codéine	in Bronchocanis, in Néo-Codion (H), in Tussipax (H)
codéthyline (éthylmorphine)	in Broncho-sédaryl, in Tussipax (H)
<i>pholcodine</i>	in Trophirès (H)
<i>dextrométhorphan</i>	Tussidane (H)
<i>noscapine</i>	in Tussisédal (H),
<i>oxomémazine</i>	Toplexil (H)
<i>triméprazine (= alimémazine)</i>	Théralène (H)
<i>piméthixène</i>	Calmixène (H)
<i>oxéladine</i>	Paxéladine (H)

Tableau 8-11 : Principaux antitussifs commercialisés en médecine humaine et vétérinaire.

Antitussifs périphériques

La pentoxyvérine et la butopirine sont des bronchodilatateurs légers, d'où une action antitussive. Les informations pharmacologiques sur ces composés sont limitées.

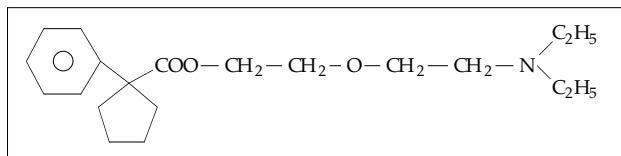


Figure 8-14 : Structure chimique de la *pentoxyvérine*.

5. COMPOSES DIVERS Cromoglycate et apparentés

Le cromoglycate disodique, sel de l'acide cromoglycique, est un inhibiteur de la dégranulation des mastocytes. Hydrosoluble, il a une faible diffusion, d'où une administration par aérosol, ce qui en limite les effets sur les mastocytes extra-respiratoires. On l'utilise en traitement de fond, il est moins actif en cas de crise.

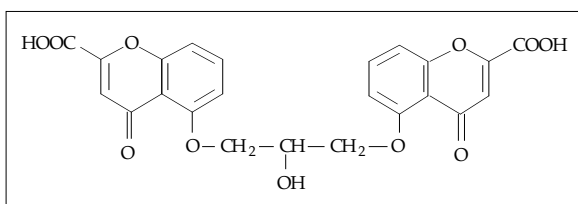


Figure 8-15 : Structure chimique de l'acide cromoglycique.

Principe actif	Nom déposé
<i>cromoglycate de sodium</i> <i>nédocromil (sel de sodium)</i>	Lomudal (H), Lomusol (H) Tilavist (H)

Tableau 8-12 : Principales spécialités à base de *cromoglycate* et de *nédocromil*.

Résumé

Principaux dérivés

- bronchodilatateurs : clenbutérol, théophylline
- mucolytiques et mucorégulateurs : acétylcystéine, carbocystéine
- antitussifs : codéine, alimémazine

Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- bases faibles liposolubles, stables

Pharmacocinétique

- résorption orale : rapide et complète
- résorption pulmonaire : faible sous forme d'aérosols : action locale
- distribution intracellulaire
- élimination : rénale, durée d'action de quelques heures, grandes variations individuelles (clenbutérol, théophylline)

Pharmacodynamie

- *clenbutérol, salbutamol* :
 - stimulant β_2 , d'où la bronchodilatation. Effet tocolytique et légèrement vasodilatateur.
 - stimulant β_1 à doses un peu plus élevées : effets indésirables cardiaques
- *théophylline* : IPDE. Bronchodilatateur, diurétique, stimulant central. Tachycardie. Nausées parfois si voie orale.
- *acétylcystéine, carbocystéine* : mucolytiques et mucorégulateurs, stimulent les battements ciliaires, efficacité peu démontrée
- *codéine* : action sur les récepteurs morphiniques. Effets des morphiniques à plus forte dose.
- anti-H1 : antitussifs si passage de la BHE

Principales indications

- bronchodilatateurs : asthme bronchique, pneumopathies obstructives.
- mucolytiques, mucorégulateurs : affections respiratoires productives
- antitussifs : toux sèche.

Pour en savoir plus :

- AGUILERA-TEJERO E., PASCOE J.R., SMITH B.L., WOLINER M.J. The effect of doxapram-induced hyperventilation on respiratory mechanics in horses. *Res Vet Sci.* 1997, **62**: 2, 143-146.
- BOOTHE D.M., MCKIERNAN B.C. Respiratory therapeutics. *Vet Clin North Am, Small Anim Practice*, 1992, **22**: 5, 1231-1258.
- CHURCH DB. Drugs used in the management of respiratory diseases In *Small Animal Clinical Pharmacology*, Saunders, Philadelphia, 2002, 417-428.
- DEFONTIS J-C. Le doxapram. *Nouveau Praticien Vet*, 2005, **23**, 247-248.
- FRIIS C., BJERREGAARD J, HOFFMANN K. Pharmacokinetics of bromhexine and its effect on oxytetracycline penetration into bronchial secretions in calves. *Acta Veterinaria Scand.* 1991, Suppl 87, 158-160
- GOGNY M. La bromhexine. *Nouveau Praticien Vet Eq.* 2004, **1**, 61-62.
- GOGNY M. Le clenbutérol. *Nouveau Praticien Vet Eq.* 2005, **4**, 62-63.
- HARKINS JD, ROBINSON NE, WOODS WE, LEHNER AF, SMITH MD, GATES RS, FISHER M, TOBIN T. Intratracheal clenbuterol in the horse : its pharmacological efficacy and analytical detection. *J Vet Pharmacol Ther* 2000, **23**: 4, 251-256.
- JOHNSON L, ETTINGER SJ, FELDMAN EC. Diseases of the bronchus. In *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat.* Saunders, Philadelphia. 2000, 5th Ed, 1055-1061.
- KEARNS CF, MCKEEVER KH, MALINOWSKI K, STRUCK MB, ABE T. Chronic administration of therapeutic levels of clenbuterol acts as a repartitioning agent. *J Appl Physiol.* 2001, **91**: 5, 2064-2070.
- ROBINSON NE, DERKSEN FJ, JACKSON CA, PERONI D, GERBER V. Management of heaves. *Eq Vet Educ.* 2001, **13**: 5, 247-259
- SAMS R.A., DETRA R.L., MUIR W.W. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous doxapram in horses. *Equ Vet J*, 1992, **24**: Supplement 11, 45-58.
- SOUILEM W., GOGNY M. La théophylline. *Nouveau Praticien Vet*, 2001, **3**, 59-60.