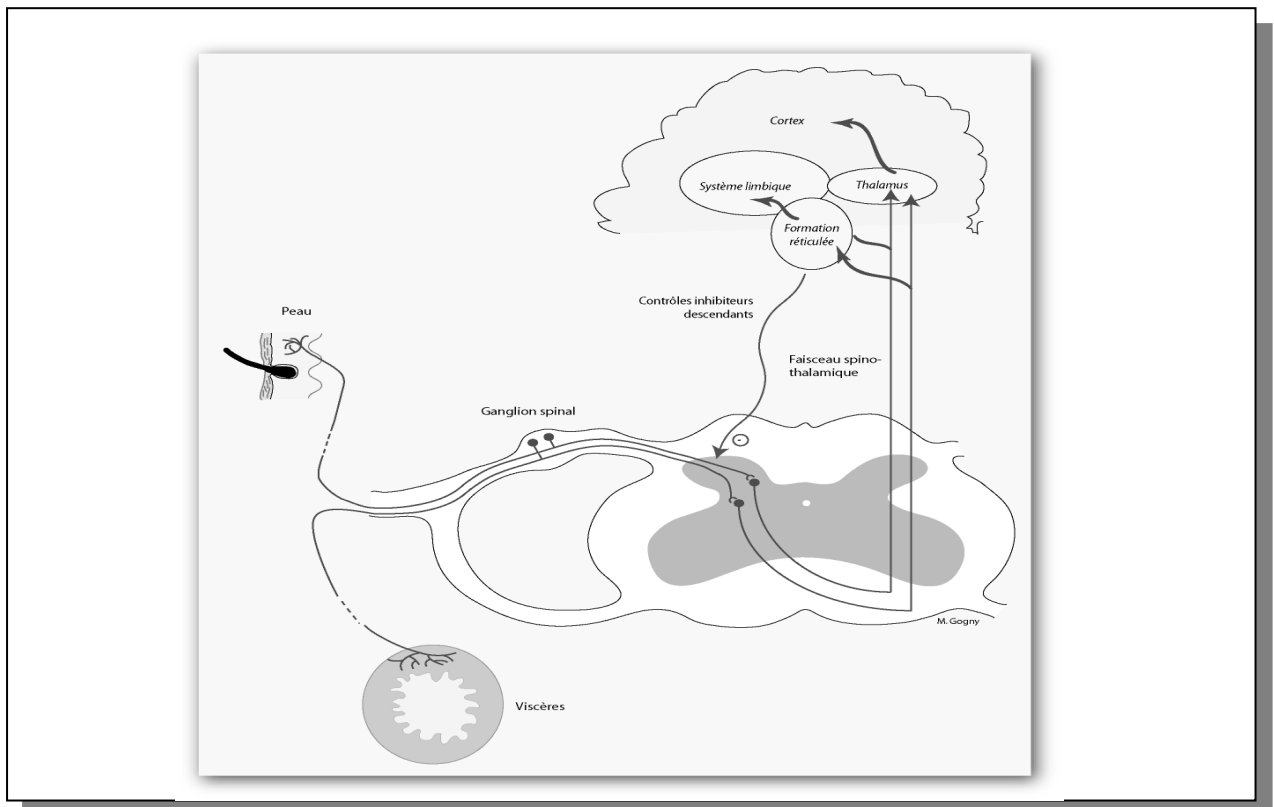


# MÉDICAMENTS DES GRANDES FONCTIONS



## **Tome 4**

Les analgésiques centraux  
Les anesthésiques locaux  
Les curarisants  
Les promoteurs de croissance en élevage

**Professeur Jean-Claude Desfontis**  
**Professeur Yassine Mallem**

UE 066, Pharmacologie et Toxicologie Cliniques  
Année scolaire 2024-2025

Conception et réalisation : Pr M. Gogny, Pr J-D Puyt, Octobre 1989  
15ème édition : Pr Jean-Claude Desfontis, Pr Yassine Mallem Janvier 2024  
Nombre de pages : 90

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).**

# 13

## LES ANALGÉSIFIQUES CENTRAUX

	Introduction
<b>1.</b>	<b>NOCICEPTION ET DOULEUR</b>
1.1.	Définitions
1.2.	Les voies de la nociception
1.3.	Les systèmes de contrôle
1.4.	L'hyperalgésie et l'allodynie
1.5.	L'évaluation de la douleur
1.6.	Les stratégies thérapeutiques
<b>2.</b>	<b>L'OPIUM ET LA MORPHINE</b>
2.1.	Pharmacie chimique
2.2.	Pharmacocinétique
2.3.	Pharmacodynamie
2.3.1.	Effets analgésiques
2.3.2.	Autres effets biologiques
<b>3.</b>	<b>LES ANALGÉSIFIQUES CENTRAUX DE SYNTHÈSE</b>
3.1.	Agonistes purs
3.2.	Agonistes partiels-antagonistes
<b>4.</b>	<b>THERAPEUTIQUE</b>
4.1.	Indications
4.2.	Formes pharmaceutiques
4.3.	Effets indésirables et toxiques
4.4.	Réglementation des stupéfiants
4.5.	Résidus

Les analgésiques centraux ou morphiniques regroupent :

- un ensemble de composés organiques d'origine végétale, extraits de l'opium (opiacés), avec pour chef de file la **morphine**, ainsi que leurs analogues artificiels (opioïdes);
- caractérisés sur le plan structural par la présence d'une structure de base  **$\gamma$ -phénylpipéridine**,
- doués de propriétés **analgésiques** très marquées à faibles doses, d'où un intérêt thérapeutique est majeur dans le traitement des **douleurs modérées à fortes** (palier II à palier III), en médecine et surtout en chirurgie ;
- exerçant, chez l'homme, pour une majorité d'entre eux, des propriétés stupéfiantes engendrant des **toxicomanies**, d'où leur inscription au **tableau des stupéfiants** pour la plupart des spécialités. En médecine vétérinaire, les rares spécialités, qui renferment des molécules moins actives, ne sont pas au tableau des stupéfiants.

On les opposait parfois aux antalgiques ou analgésiques périphériques, beaucoup moins puissants (classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf. chapitre 2). Aujourd'hui, au contraire, on les associe : c'est **l'analgésie multimodale**.

# 1. NOCICEPTION ET DOULEUR

## 1.1. Définitions

La **douleur** est une sensation résultant de l'activité centrale supérieure (tableau 13-1). Elle peut avoir deux origines :

- les *douleurs nociceptives*, de loin les plus fréquentes ; elles naissent d'une lésion tissulaire ou d'une altération susceptible de devenir lésionnelle ; l'information qui chemine depuis la zone concernée jusqu'aux structures centrales est appelée **nociception** ; elle est ensuite interprétée et devient douleur ;
- les *douleurs non nociceptives* qui prennent naissance directement dans le système nerveux central ; elles résultent d'un dysfonctionnement neuronal (douleurs *neuropathiques*) ou de facteurs psychiques ; ces douleurs sont plus difficiles à caractériser chez l'animal.

<p><b>Douleur</b> Expérience sensorielle aversive, déclenchée par une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et peut modifier le comportement spécifique de l'espèce, y compris le comportement social.</p> <p><b>Nociception</b> Sensibilité résultant d'une altération tissulaire, projetée vers des structures centrales, avant toute intégration dans les circuits de l'émotion ou de la mémoire.</p> <p><b>Hyperalgésie</b> Sensibilité exagérée à une stimulation nociceptive.</p> <p><b>Allodynie</b> Douleur engendrée par un stimulus normalement non nociceptif.</p>
---

Tableau 13-1 : Quelques définitions officielles et internationales concernant la douleur chez l'animal (*International Association for the Study of Pain*).

*Douleur  
physiologique vs  
douleur clinique*

La douleur, à l'instar de la toux ou du vomissement, fait partie de ces réactions de défense de l'organisme dont la frontière entre le normal et la pathologique n'est pas facile à définir. Les « réactions motrices et végétatives » qu'elle entraîne ne sont protectrices que jusqu'à un certain point, au-delà duquel elles deviennent plus délétères que le stimulus qui en est à l'origine. Autrement dit, il faut combattre la douleur lorsqu'elle est exagérée en intensité et/ou en durée (cf. fig. 13-4). En revanche, viser le "zéro douleur" est un objectif à la fois irréaliste et inutile.

*Difficultés  
d'évaluation*

C'est une sensation difficile à caractériser et à évaluer, malgré la fréquence des situations où elle est rencontrée. Contrairement à la sensibilité somesthésique (vision, audition par exemple), dans laquelle un stimulus donné provoque une sensation spécifique et reproductible, les stimuli algogènes sont nombreux et la sensation qui en découle peut présenter une très grande variabilité. Elle s'exprime différemment d'un individu à l'autre, et chez un même sujet selon son expérience émotionnelle.

*Sensibilisation  
ou hyperalgésie*

La plupart des fonctions sensorielles, comme le toucher ou l'olfaction, subissent en règle générale un phénomène d'habituation, alors que la sensibilisation reste l'exception. La nociception présente des caractéristiques inverses : la sensibilisation (ou hyperalgésie) est de règle. Ainsi, même après la disparition du stimulus initial, la douleur continue d'évoluer pour son propre compte.

## 1.2. Les voies de la nociception

Le message nociceptif suit le trajet habituel de l'information somesthésique (figure 13-1)

- convergence de neurones vers la moelle épinière, dont les axones pénètrent par les racines dorsales et dont les corps cellulaires se trouvent dans les ganglions spinaux ;
- synapse dans les cornes dorsales de la substance grise ;
- croisement immédiat et remontée vers les centres par plusieurs faisceaux, le principal étant le faisceau spino-thalamique, cheminant dans le cordon ventro-latéral de la substance blanche ;
- intégration par le biais du thalamo-cortex (prise de conscience et localisation), mais réception d'une copie de l'information par la formation réticulée et le système limbique (réactions de défense, mémorisation, apprentissage).

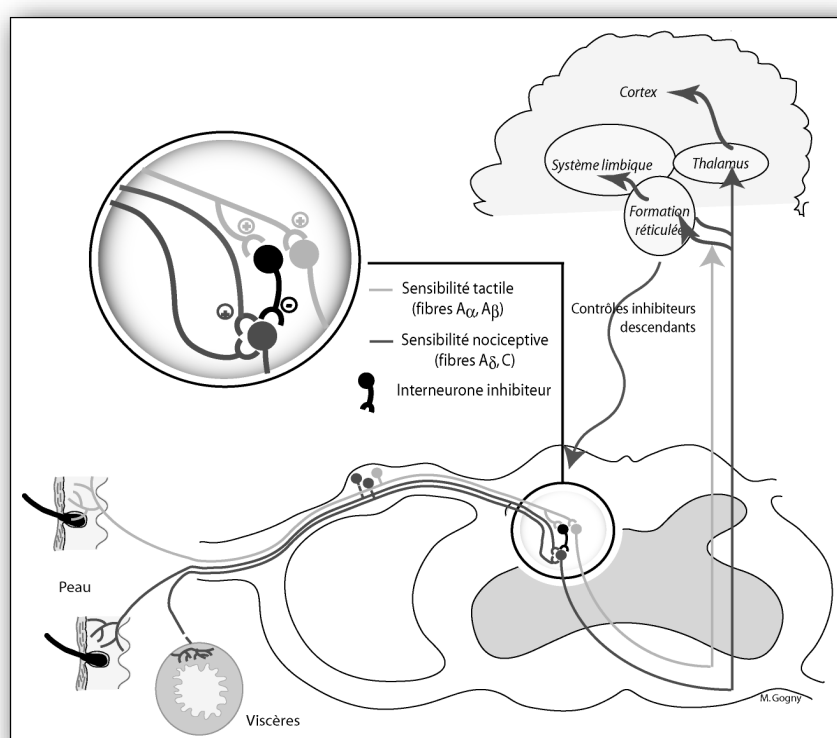


Figure 13-1 : Les principales voies de la nociception (tous les faisceaux spinaux n'ont pas été représentés). Les mécanismes neuronaux du "gate control" sont mentionnés dans la zone agrandie.

La répartition des récepteurs dans l'organisme est hétérogène ; ils sont nombreux dans la peau et les muscles, plus rares dans les viscères profonds, sauf dans le cœur ou la pulpe dentaire. On distingue des nocicepteurs spécifiques et des nocicepteurs dits polymodaux qui répondent à des stimuli tactiles ou thermiques et engendrent un signal nociceptif si ces stimuli s'exacerbent. Le seuil de décharge des nocicepteurs est très variable, mais toujours supérieur à celui des autres récepteurs.

Les stimuli nociceptifs sont le plus souvent d'origine **mécanique** (ex. distension ou compression tissulaire) ou **inflammatoire**.

Il y a convergence, sur un même neurone médullaire, de neurones afférents d'origine cutanée, viscérale, musculaire ou articulaire. Ceci est à l'origine des phénomènes de douleur projetée. Les centres interprètent un message comme provenant de la région la plus fréquemment sollicitée, c'est-à-dire la peau, même s'il vient des viscères, du

muscle ou de l'articulation. Un cheval en coliques se regarde et se frotte ainsi des zones cutanées parfois éloignées de la région pariétale correspondant à la partie digestive malade.

Les neurones afférents primaires issus des nocicepteurs ont un faible diamètre ; ce sont des fibres amyéliniques C issues des nocicepteurs spécifiques et des fibres myélinisées fines  $A\delta$  pour les récepteurs polymodaux. Leurs vitesses de conduction sont différentes, d'où la sensation double associée à un stimulus nociceptif : une première (de type "piqûre",  $A\delta$ ), rapide et bien localisée par les centres, puis une seconde (de type "brûlure", C), moins bien localisée et plus étendue.

## 1.3. Les systèmes de contrôle

### 1.3.1. Contrôle périphérique

Le seuil d'excitabilité des nocicepteurs baisse sous l'action de certains médiateurs locaux, au sein d'un foyer inflammatoire. Physiologiquement, il s'agit d'un système protecteur qui permet de soustraire la zone lésée d'une sollicitation répétée. Lorsque ce phénomène s'amplifie (hyperalgésie périphérique), il est à l'origine d'une extension spatiale de la zone concernée, et d'une allodynie.

### 1.3.2. Contrôle médullaire

Le message nociceptif fait l'objet d'un véritable filtrage médullaire sans lequel les stimulations aléatoires et permanentes des nocicepteurs parviendraient jusqu'aux centres et engendreraient sans arrêt des sensations douloureuses.

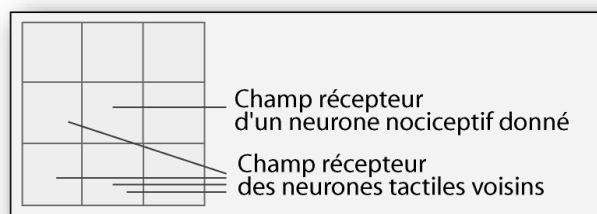


Figure 13-2 : Représentation schématique des champs récepteurs. Un champ récepteur est une surface tissulaire innervée par l'ensemble des terminaisons dendritiques réceptrices d'un neurone donné. Il est représenté ici par une case. Le léger grisé des cases de cette figure schématise les stimuli aléatoires permanents subis par la peau dans les conditions normales. Cf. fig. 13-3.



Ce **contrôle "en porte"**, ou **"gate control"**, a été postulé par Melzack et Wall en 1965 (figure 13-1). Les afférences tactiles, véhiculées par des neurones rapides de gros diamètre ( $A\alpha$  et  $A\beta$ ), donnent une collatérale stimulant un interneurone court, qui lui-même inhibe la transmission médullaire de l'influx nociceptif. Autrement dit, la sensibilité tactile inhibe la sensibilité nociceptive. Au repos, les stimulations aléatoires inévitables des récepteurs tactiles suffisent à bloquer la "porte". La douleur suppose une exacerbation de la stimulation nociceptive (figure 13-3, stades 1 et 2).

### 1.3.3. Contrôle central

Les structures supraspinales (substance grise périaqueducale, noyaux du raphé) envoient en retour des neurones descendants dans la moelle épinière : ce sont les contrôles inhibiteurs descendants (C.I.D.). L'arrivée d'un influx nociceptif au niveau central active les C.I.D. En retour, ceux-ci viennent diminuer l'activité des neurones afférents, supprimant ainsi le "gate control" et facilitant le passage du message nociceptif (stade 3 de la figure 13-3).

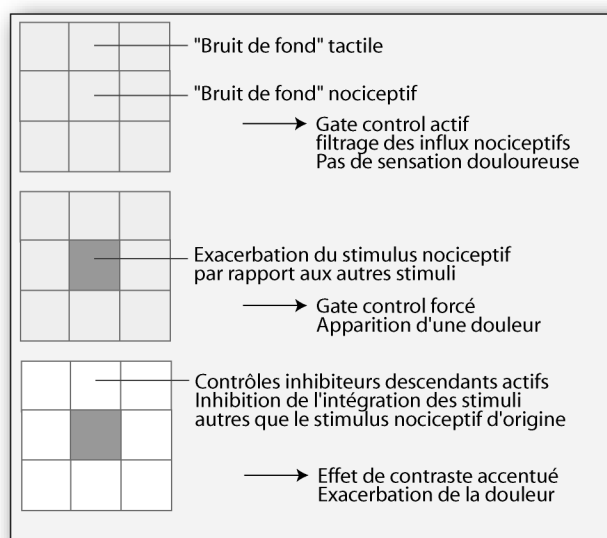


Figure 13-3 : Schématisation du rôle du "gate control" et des C.I.D.

Les C.I.D. dépriment le passage des influx somesthésiques, tactiles ou nociceptifs, dans toute la moelle épinière, sauf l'influx nociceptif qui a déclenché leur activation. Ce système permet une meilleure extraction du message nociceptif, par augmentation du rapport « signal/bruit ». Ainsi une douleur peut en atténuer une autre ; c'est le principe du tord-nez chez le cheval.

Ce système d'extraction du message n'exclut pas l'existence de voies analgésiques descendantes, qui pourraient être mises en jeu par exemple lors de stimulation centrale massive, en cas de riposte à une agression importante.

### 1.3.4. Les médiateurs impliqués

#### *Les voies ascendantes*

Les neurones nociceptifs élaborent des médiateurs peptidiques. La *substance P* (ou neurokinine-1, 11 acides aminés) est le principal médiateur impliqué dans la transmission d'un stimulus nociceptif. D'autres médiateurs peptidiques ont cependant été colocalisés (VIP, CaGRP, bombésine, somatostatine, CCK).

#### *Les systèmes de contrôle*

De nombreux médiateurs sont impliqués dans les systèmes de contrôle médullaire ou central. Ils favorisent l'extraction du message nociceptif ou interviennent au contraire comme analgésiques endogènes.

Les principaux médiateurs excitateurs qui favorisent ou amplifient la douleur sont le **glutamate** et l'aspartate. Leurs récepteurs sont les récepteurs AMPA, kaïnate (KA) et **NMDA**. Les **prostaglandines E2**

jouent aussi un rôle au niveau médullaire, ainsi que la cholécystokinine (CCK, récepteurs CCK<sub>B</sub>).

Le gate control est sous la dépendance des endomorphines : le médiateur libéré par l'interneurone inhibiteur est une **enképhaline** (fig. 13-1). Plusieurs familles d'endomorphines, aux rôles respectifs mal connus, ont été isolées : les enképhalines, les dynorphines, les endorphines et la nociceptine/orphanine. On distingue trois types principaux de récepteurs morphiniques, sollicités par les endomorphines et appelés  $\mu$  (ou MOP),  $\delta$  (ou DOP) et  $\kappa$  (ou KOP).

La **sérotonine** ainsi que les **catécholamines** sont libérées par les voies inhibitrices descendantes provenant des noyaux du raphé et de la substance grise péri-aqueducule.

## 1.4. L'hyperalgésie et l'allodynie

Tout message nociceptif se caractérise par l'intensité du stimulus et la durée pendant laquelle il est appliqué. Ce couple intensité/durée est déterminant pour distinguer une « douleur physiologique » d'une « douleur clinique ». Dans le second cas, l'intensité et/ou la durée de l'agression tissulaire sont anormales. L'aire sous la courbe (fig. 13-4) est très augmentée.

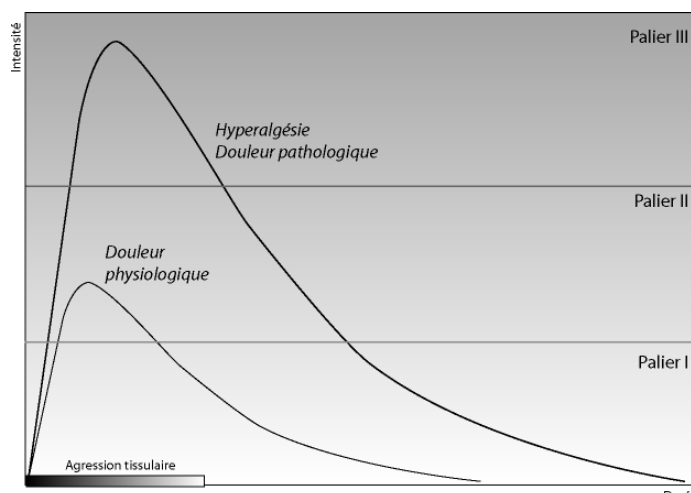


Figure 13-4. Evolution schématique d'une douleur en intensité et en durée après une agression tissulaire. Si la réponse est excessive en intensité et/ou en durée (douleur pathologique), l'aire sous la courbe est nettement augmentée et les conséquences délétères sont importantes. Cette hyperalgésie doit être prévenue ou traitée.

Au-delà des répercussions cliniques immédiates d'une telle stimulation, un phénomène de sensibilisation se met en place : le seuil d'excitabilité des nocicepteurs est nettement abaissé (sensibilisation périphérique), ce qui amplifie et entretient leur intervention, et l'extraction médullaire du signal est facilitée (sensibilisation centrale ou *wind-up*). Ce cercle vicieux se met en place très rapidement, de quelques minutes à quelques heures après le début de l'agression. Il entretient la douleur et l'amplifie.

### Hyperalgésie périphérique

Les nocicepteurs ont un seuil d'activation élevé. Lorsque les agents chimiques impliqués dans leur activation (prostaglandines, histamine, sérotonine, substance P, ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>) sont libérés en excès, ils agissent en synergie, activent durablement les nocicepteurs et abaissent leur seuil d'activation.



*Allodynie*

Si le phénomène s'intensifie, il atteint même les mécanorécepteurs de bas seuil véhiculant la sensibilité tactile. C'est l'allodynie.

Il engendre également l'extension du processus aux zones saines voisines, par un mécanisme de conduction antidromique (i.e. dans le sens contraire de la propagation normale) appelé *réflexe d'axone*. Les nocicepteurs environnant la zone altérée sont ainsi recrutés.

*Hyperalgésie centrale*

Une caractéristique des neurones nociceptifs spinaux, après une brève stimulation des fibres C, est la longue durée de leur réponse. Mais ce phénomène s'amplifie avec le temps : en cas de stimulation répétitive, la réponse s'accroît peu à peu. On parle de *wind-up*.

Le glutamate est l'un des principaux médiateurs du *wind-up*, via ses récepteurs NMDA. Il favorise l'entrée de calcium dans les neurones médullaires, et déclenche la synthèse de NO et de prostaglandines. Il permet ainsi une sommation temporelle des influx nociceptifs. La douleur s'accroît ainsi peu à peu en intensité au cours du temps.

## 1.5. L'évaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur est impérative car elle détermine la nature du traitement. Elle doit être faite à intervalles réguliers, de manière à suivre la courbe intensité-durée de l'épisode douloureux. Après un traitement antalgique, il faut la réitérer pour vérifier l'efficacité du traitement et corriger si nécessaire.

Plusieurs systèmes de mesures ont été proposés. A l'heure actuelle, on utilise surtout :

- l'**échelle descriptive simple** (pas de douleur, douleur faible, douleur modérée, douleur intense)
- les grilles multiparamétriques, dans lesquelles plusieurs critères comportementaux ou physiologiques sont notés ; la somme des scores permet de caractériser la douleur ; en France, **les grilles « 4A-Vet »**, élaborée pour la douleur postopératoire du chien et du chat, sont les plus employées pour évaluer la douleur aiguë. La douleur chronique peut être évaluée chez le chien à l'aide de grilles comme la « canine brief pain inventory » (CBPI). Il n'en existe pas pour les autres espèces animales à ce jour.

Quel que soit le système employé, la douleur est classée en **trois niveaux ou paliers** chez l'homme comme chez l'animal : **palier I (douleur légère), II (douleur modérée) ou III (douleur intense)**.

## 1.6. Les stratégies thérapeutiques

*Analgésie pharmacologique*

L'Organisation Mondiale de la Santé a défini trois types de protocoles employés chez l'homme pour lutter contre les douleurs de palier I à III. Ces protocoles sont applicables à l'animal (figure 13-5).

<p><b>Douleur de palier I</b> (douleur légère) prévisible ou constatée</p> <p>AINS ou apparentés seuls ou morphine faible dose</p>	<p><b>Douleur de palier II</b> (douleur modérée) prévisible ou constatée ou échec des analgésiques de palier I</p> <p>AINS + morphiniques faibles ou AINS + morphine faible dose ou anesthésie locale</p>	<p><b>Douleur de palier III</b> (douleur intense) prévisible ou constatée ou échec des analgésiques de palier II</p> <p>AINS + morphine en titration ou AINS + autre morphinique vrai ou anesthésie loco-régionale + potentialisation éventuelle (kétamine, <math>\alpha_2</math>-agoniste)</p>
--	---	---

Figure 13-5. Les trois protocoles analgésiques adaptés aux paliers de douleur (d'après 4A-Vet).

Dans les douleurs de palier III, et notamment en chirurgie, il est impératif de lutter contre la douleur par une action complémentaire de différents principes actifs. **C'est l'analgésie multimodale.**

Par exemple, l'action antihyperalgésiante des antagonistes NMDA (kétamine) potentialise l'effet analgésique de la morphine et/ou des sédatifs analgésiques. Dans tous les cas, les AINS complètent cette activité.

Chez l'homme, on peut également avoir recours à des substances interférant avec la libération ou la recapture des catécholamines et/ou de la sérotonine (néfopam, antidépresseurs tricycliques).

### *Analgésie non pharmacologique*

Une attention particulière est portée à limiter les causes de douleur lors de la manipulation ou des soins aux animaux. De même, en chirurgie, la maîtrise du geste et la connaissance du manuel opératoire permettent de limiter les traumatismes tissulaires, donc la mise en place de l'hyperalgésie et les besoins en analgésiques.

Chez l'homme, le "gate control" est le support de l'utilisation de la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) dont l'efficacité analgésique est parfois remarquable.

## 2. L'OPIUM ET LA MORPHINE

### 2.1. Pharmacie chimique

#### 2.1.1. Origine et extraction

L'**opium** (du grec *οπιον* ou suc de pavot) correspond au latex desséché des capsules de plusieurs variétés de pavot, dont *Papaver somniferum var. nigrum L.*, famille des Papavéracées.

Par séchage et broyage de cette pâte, on obtient de la poudre d'opium qui renferme environ 10 % en poids de **morphine**, la *morphine* représentant 60 % de tous les alcaloïdes présents.

L'opium renferme en réalité une trentaine d'alcaloïdes répartis en deux groupes, les alcaloïdes morphiniques et les alcaloïdes papavériniques dérivés de la *papavérine*, le chef de file des inhibiteurs des phosphodiesterases, à propriétés spasmolytiques.

L'extraction des alcaloïdes de l'opium se fait par des solvants organiques appropriés par solubilité différentielle selon le pH du milieu.

#### 2.1.2. Structure générale

Tous les alcaloïdes morphiniques et leurs analogues artificiels ont une structure de base commune, un noyau  **$\gamma$ -phénylpipéridine**. La morphine a une structure pentacyclique (squelette "époxy-morphinane") (fig. 13-6).

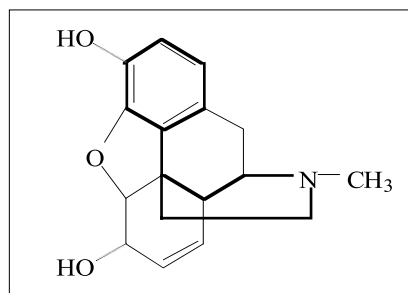
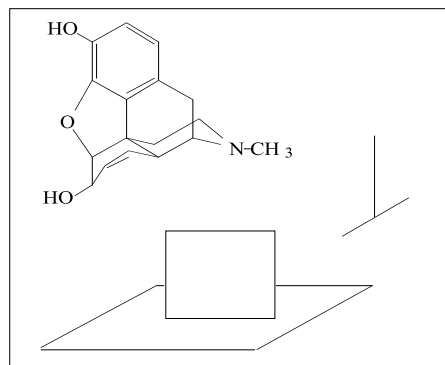


Figure 13-6 : Structure chimique de la morphine.

Figure 13-7 : Structure stéréospatiale de la *morphine*

Deux autres alcaloïdes de l'opium sont voisins de la *morphine* : la **codéine** (ou méthylmorphine) et la *thébaïne*, non utilisée en thérapeutique mais servant à la préparation industrielle de certains dérivés.

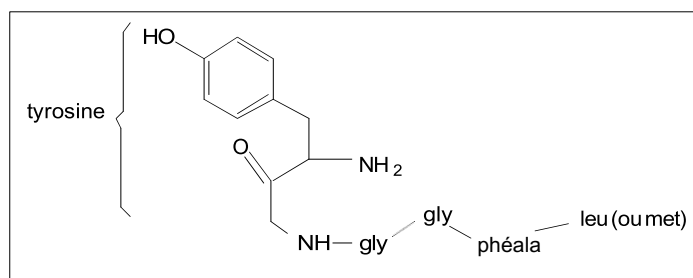


Figure 13-8 : Structure des enképhalines

La *morphine* a une **structure stéréospatiale en T, stéréospécifique**, s'adaptant aux récepteurs morphiniques et présentant une similitude avec celle des enképhalines et des endorphines (fig. 13-7 et 13-8).

### 2.1.3. Propriétés physiques et chimiques

#### Propriétés physiques

La *morphine* est un composé pratiquement insoluble dans l'eau, mais liposoluble. La présence de carbones asymétriques permet une action sur la lumière polarisée ; seuls les isomères lévogyres sont biologiquement actifs.

#### Propriétés chimiques

Un caractère basique lui est conféré par la présence d'un atome d'azote tertiaire hétérocyclique : ce sont donc des **bases faibles** ( $pK_a \approx 8$ ), d'où la préparation de sels (chlorhydrate ou sulfate de *morphine*, phosphate de *codéine*).

L'estérification et l'éthérification des hydroxyles phénolique ou d'alcool secondaire conduisent à des dérivés : la *codéine* est obtenue par éthérification de l'hydroxyle d'alcool secondaire de la *morphine*,

l'héroïne (ou diacétylmorphine) est obtenue par estérification des deux hydroxyles de la *morphine* par l'anhydride sulfurique.

## 2.2. Pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme de la *morphine* est principalement conditionné par son caractère de base faible liposoluble. La résorption orale et parentérale est rapide (chlorhydrate) ; la résorption orale est très incomplète (< 20 %) à cause d'un effet de premier passage hépatique. La distribution est intracellulaire, et la diffusion dans le système nerveux central est rapide.

Les biotransformations sont importantes, essentiellement des glucuroconjugaisons, le glucuronide représentant plus de 50 % de tous les métabolites, sauf chez le chat.

Il existe un cycle entéro-hépatique et l'élimination est surtout urinaire. La **demi-vie plasmatisque** de la *morphine* est comprise dans la plupart des espèces entre **1 et 3 heures**, de l'ordre de 1 heure chez le chien, 1,5 heure chez le cheval et 3 heures chez le chat.

La détection est encore possible dans les urines du cheval 6 jours après une administration intraveineuse.

## 2.3. Pharmacodynamie

### 2.3.1. Effets analgésiques

Les morphiniques agissent à trois niveaux : la moelle épinière, le tronc cérébral et les centres supérieurs (fig. 13-9).

#### *Moelle épinière*

Les interneurones inhibiteurs qui participent au "gate control" sont enképhalinerigiques. La morphine se fixe sur les mêmes récepteurs et inhibe de la même manière le passage de l'influx nociceptif, mais de façon très puissante.

#### *Tronc cérébral*

Les morphiniques, à plus faibles concentrations que dans la moelle épinière, inhibent fortement les **contrôles inhibiteurs descendants** et rétablissent ainsi la sensibilité somesthésique globale.

#### *Centres supérieurs*

La morphine diminue ou supprime probablement la mémorisation de la douleur, l'impact émotif de celle-ci par rapport au "passé douloureux" individuel, et sa traduction comportementale, notamment dans les espèces comme le cheval qui extériorisent violemment la douleur.

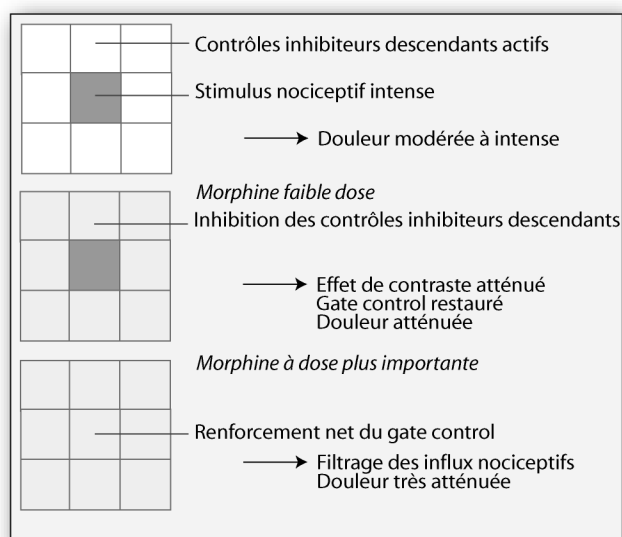


Figure 13-9 : Mode d'action analgésique de la morphine. A faible dose, c'est surtout une action centrale par suppression des C.I.D. A dose supérieure, c'est une action médullaire mimant puissamment le gate control. Il faut y ajouter une action (non représentée) sur les circuits de mémorisation de la douleur.

Au total, l'action analgésique de la morphine est à la fois **puissante** (elle agit à partir de 0,1 mg/kg dans la plupart des espèces), **intense** (douleurs de palier II et III), et **dose-dépendante**. Seules des douleurs non nociceptives (neuropathiques) échappent partiellement à son action.

### 2.3.2. Autres effets biologiques

Certains effets sont exploités en thérapeutique, d'autres sont gênants et exigent des précautions d'emploi et le respect des doses.

#### Actions centrales

La plus gênante est la **dépression respiratoire**, tant en amplitude qu'en fréquence, qui peut aller jusqu'à l'**apnée**. Elle est aggravée par la suppression de la chémosensibilité qui contrôle la ventilation et par une gêne des mouvements respiratoires liée à l'augmentation du tonus musculaire. Cependant **cette dépression n'est pas à craindre** aux doses recommandées de la *morphine* chez le chien, le chat ou le cheval, mais seulement lors de surdosage.

L'action excitante ou sédatrice varie beaucoup selon l'espèce, l'état physiopathologique, la dose et la voie d'administration. Le terme de *morphine* vient d'ailleurs de Morphée, le dieu du sommeil et des songes dans la mythologie grecque.

Chez le chat, à forte dose (plus de 20 fois la dose usuelle), on observe une action excitante nette qui lui vaut le nom de folie morphinique : poil hérissé, griffes sorties, attaque de proies fictives ; les modifications neurovégétatives concomitantes sont importantes (activation sympathique), d'où l'emploi de plus faibles doses que chez le chien. **Mais aux doses usuelles et chez un chat qui souffre, cette action excitante n'existe pas.** Il en va de même dans l'espèce équine.

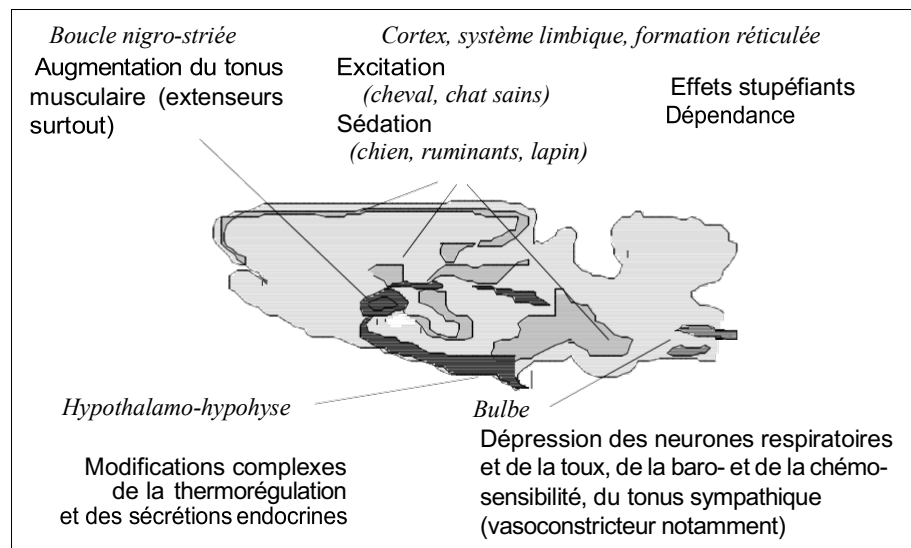


Figure 13-10 : Effets secondaires centraux de la morphine

Chez le chien, aux doses utilisées et par voie sous-cutanée, la *morphine* provoque plutôt une sédation, de même que chez les ruminants et chez le rat, avec une grande indifférence vis-à-vis du monde extérieur et une dépression profonde de la motricité spontanée, associée à une rigidité des extenseurs (catatonie) par modification de la boucle nigro-striée.

Les neurones paroxystiques de la toux sont également déprimés ; cette action **antitussive** est très nette pour la codéine. Dans certaines espèces, la morphine est **vomitiv** à faibles doses. Cet effet disparaît lorsque la dose augmente.

Les morphiniques induisent une **dépendance physique et psychique**, à l'origine de la toxicomanie humaine. Cette dépendance existe aussi chez l'animal s'il recevait des administrations répétées, ce qui est anecdotique en médecine vétérinaire.

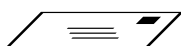
*Actions périphériques*

Certaines actions périphériques (tableau 13-2) dérivent d'effets centraux ; ainsi la dépression du tonus sympathique provoque une **hypotension** dans les espèces où la morphine est plutôt sédative. D'autres résultent de la fixation sur des récepteurs morphiniques périphériques et de l'interaction probable avec d'autres médiateurs, notamment avec la sérotonine dans le tube digestif.

Les effets cardio-vasculaires (vasodilatation et légère dépression cardiaque) doivent inciter à la prudence lors d'association avec d'autres hypotenseurs, en anesthésiologie notamment (barbituriques). Ils sont plus marqués par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée, en raison d'une histaminolibération par dégranulation des mastocytes.

La *morphine* **contracte les tuniques circulaires du colon**, déprime les fibres longitudinales et le péristaltisme ; il s'ensuit une constipation. Ces effets digestifs confèrent à la *morphine* des propriétés **antidiarrhéiques** majeures qui ont motivé la recherche de substances administrables par voie orale et passant peu la barrière digestive (**lopéramide**, cf. chapitre 3).

La *morphine* modifie également la température centrale, produisant le plus souvent une hypothermie, provoque un myosis, sauf en cas d'excitation, et a tendance à entraîner une hyperglycémie.



<p><i>Appareil respiratoire</i></p> <p><b>Dépression profonde, en fréquence et en amplitude</b>  <b>Dépression des réflexes de toux et d'éternuement</b>  <b>Gêne des mouvements par rigidité musculaire</b>                  Bronchoconstriction (histaminolibération)</p> <p><i>Appareil cardio-vasculaire</i></p> <p>                 [ Bradycardie (action bulbaire, et parasympathomimétique directe)                  Vasodilatation                  ] → hypotension</p> <p><i>Appareil digestif</i></p> <p>Spasmogène sur les tuniques circulaires                  —► renforce la segmentation rythmique non propagée</p> <p>Dépression du réflexe de défécation (constipation)                  Diminution des sécrétions (action sérotoninergique ?)</p> <p><i>Appareil urinaire</i></p> <p>Diminution de la diurèse (libération d'ADH et hypotension)</p>
---

Tableau 13-2 : Principaux effets secondaires périphériques de la *morphine*. L'action sur les centres respiratoires découle de l'action centrale, mais elle est renforcée par la bronchoconstriction.

### 3. LES ANALGESIQUES CENTRAUX DE SYNTHÈSE

A partir du modèle naturel de la *morphine*, de nombreux dérivés artificiels, plus simples chimiquement et moins coûteux à produire, ont été développés. Tous ces composés ont des caractéristiques structurales communes : le noyau  $\gamma$ -phénylpipéridine ou un noyau isostère, une structure stéréospatiale en "T" qui détermine leur fixation sur les récepteurs. On en distingue deux catégories :

- des agonistes purs, qui reproduisent globalement les effets de la morphine,
- des agonistes partiels (ou agonistes-antagonistes) et des antagonistes, selon les récepteurs morphiniques sur lesquels ils se fixent.



Pour bien comprendre les différences entre ces molécules, il **ne faut pas confondre puissance et efficacité**. La puissance, donnée en pharmacologie par la DE<sub>50</sub>, traduit l'aptitude à produire un effet à faible dose, par affinité importante pour les récepteurs. L'efficacité (E<sub>max</sub>) traduit l'intensité de l'effet obtenu, notamment en augmentant la dose.

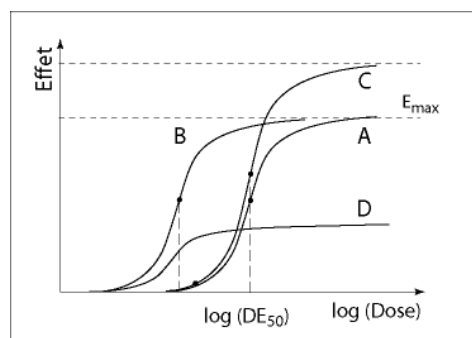


Figure 13-11 : Puissance et efficacité d'une drogue. Si A est la substance de référence, B est plus puissante mais aussi efficace, C est aussi puissante et plus efficace. Enfin, D (agoniste partiel) est plus puissante mais beaucoup moins efficace.

#### 3.1. Agonistes purs

Depuis 2011, un autre agoniste entier, présentant des **actions similaires à la morphine**, est maintenant disponible en spécialité vétérinaire. Il s'agit de la **méthadone**.

La majorité des agonistes ont une activité analgésique plus puissante mais leur efficacité est rarement supérieure à celle de la morphine. Leurs effets indésirables et stupéfiants sont maintenus, voire augmentés. Quelques-uns n'exercent que peu de propriétés analgésiques et ne sont plus stupéfiants.

Le substituant méthyle sur l'atome d'azote hétérocyclique présent dans la *morphine* est inchangé. Selon leur complexité structurale, on les regroupe en :

- dérivés pentacycliques de l'époxy-morphinane,
- dérivés hexacycliques de l'endo-éthéno-époxy-morphinane,
- dérivés tétracycliques du morphinane,
- dérivés bicycliques de la *g*-phénylpipéridine,
- structures apparentées.

### Dérivés pentacycliques

Les dérivés pentacycliques, comme dans la *morphine*, comprennent :

- la **codéine**, l'éther monométhyle de la morphine,
- l'*oxycodone* et l'*hydromorphone*,
- la *codéthyline*, l'éther monoéthyle de la morphine,
- la *pholcodine*,
- l'héroïne, l'ester diacétique de la morphine, ou diacétyl-morphine.

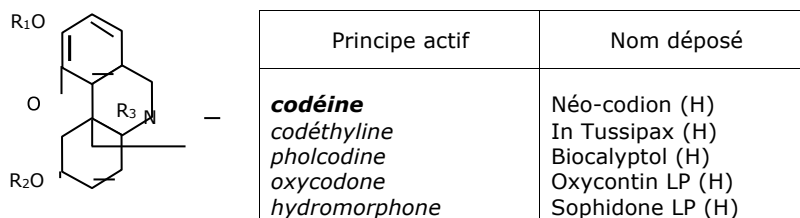


Figure 13-12 : Structure générale des agonistes pentacycliques

La codéine et les dérivés proches sont essentiellement des **antitussifs**. A fortes doses, un effet analgésique peut apparaître ainsi que les autres effets, notamment la dépression respiratoire. L'*oxycodone* et l'*hydromorphone* sont employées comme analgésiques chez l'homme, ou chez l'animal en Amérique du Nord. L'héroïne, très liposoluble, produit des effets majeurs et n'est pas commercialisée sur le circuit légal.

### Dérivés hexacycliques

Le seul représentant est l'étorphine, douée d'une activité analgésique considérable, de 6 000 à 10 000 fois plus puissante que la morphine, étant 200 fois plus liposoluble et présentant une affinité pour les récepteurs morphiniques  $\mu$  et  $\kappa$  20 à 30 fois supérieure. 4 milligrammes suffisent à immobiliser un éléphant de cinq tonnes !

En contrepartie, elle provoque également une dépression respiratoire plus importante. Après administration intraveineuse, sa résorption est quasi-immédiate puisque ses effets biologiques s'observent en une vingtaine de secondes. Ses effets durent entre une et deux heures. Elle n'est cependant pas commercialisée en France.

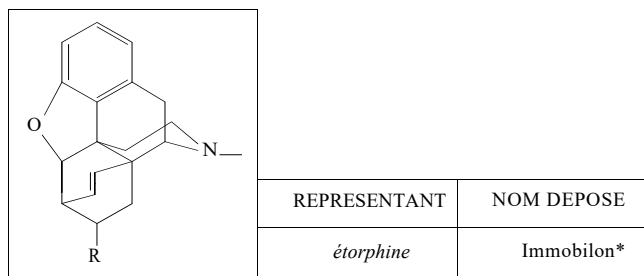


Figure 13-13 : Structure générale des agonistes hexacycliques (\* non commercialisé en France)



## Dérivés tétracycliques

Le seul représentant est le *dextrométhorpane*, une molécule dextrogyre qui se fixe moins bien sur les récepteurs morphiniques et qui est donc moins active ; c'est surtout un antitussif.

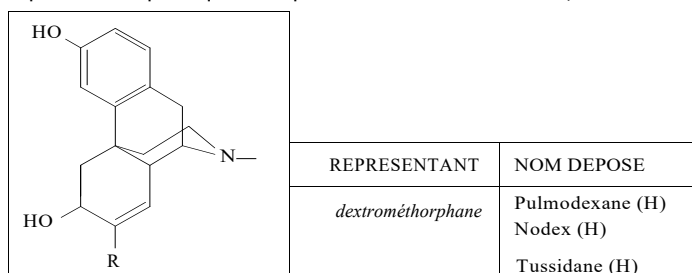


Figure 13-14 : Structure générale des agonistes tétracycliques

## Dérivés bicycliques et apparentés

Les dérivés bicycliques de la  $\gamma$ -phénylpipéridine comptent :

- la *péthidine*, ou *mépéridine*, le premier analgésique morphinique artificiel,
- le *diphénoxylate* (antidiarrhéique).

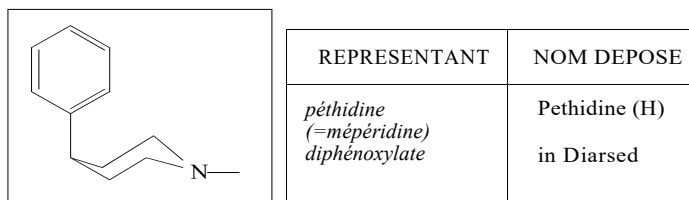


Figure 13-15 : Structure générale des agonistes bicycliques

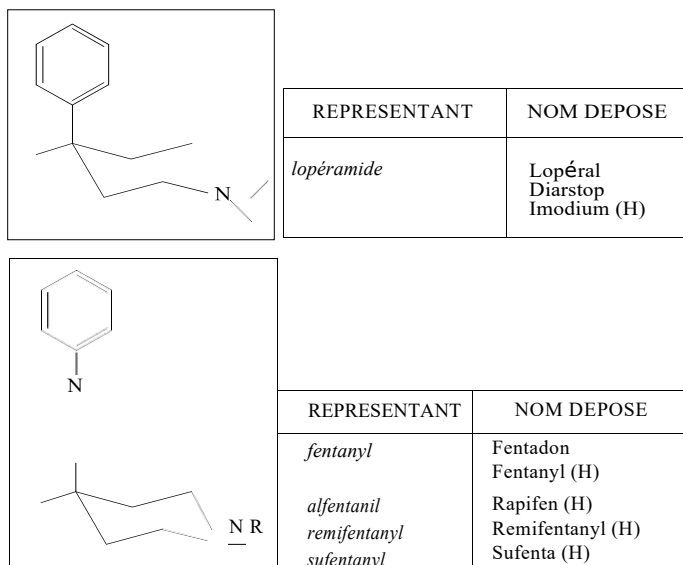


Figure 13-16 : Structure générale des agonistes apparentés aux morphiniques

Il existe d'autres composés bicycliques, plus éloignés structurellement de la morphine. Ils dérivent de la  $\gamma$ -aniline-pipéridine :

- le *fentanyl*,
- l'*alfentanil*, le *sufentanyl*, le *remifentanyl*.

D'autres dérivent de la diphenylpropylamine :

- la ***méthadone***,
- le ***lopéramide***.

Le ***fentanyl*** est environ 100 fois plus puissant que la *morphine*, mais avec des effets secondaires plus importants. Sa résorption est très rapide : l'analgésie apparaît moins de 5 minutes après l'injection intramusculaire. Cette action analgésique est par ailleurs plus brève que celle de la *morphine*, de l'ordre de 30 à

60 minutes après administration intraveineuse ou intramusculaire chez le chien. La forme **patch** permet de prolonger son action pendant 3 à 4 jours (chien ou chat), mais cette action ne débute qu'au bout de 4 à 6 heures après la pose du dispositif.

La *péthidine* est 10 fois moins active que la *morphine*. Le *dextromoramide*, bien que dextrogyre, possède une activité analgésique environ 5 fois supérieure à la *morphine* et son action est plus durable car ses métabolites sont actifs ; il conserve des propriétés stupéfiantes. Le *dextropropoxyphène* comme la plupart des composés dextrogyres est moins actif que la *morphine*. Il est pratiquement dépourvu d'effets secondaires gênants aux doses thérapeutiques et n'est que sur la liste I des substances vénéneuses. Quelques accidents de surdosage lors d'automédication chez l'homme ont conduit à son retrait progressif du marché.

Le **lopéramide** passe peu la barrière digestive et la barrière hémato-encéphalique en raison d'une hydrophilie conférée par la présence de groupes ionisables ; ce ne sont donc pas des analgésiques centraux mais des antidiarrhéiques. Chez des chiens exprimant une mutation du gène MDR-1 (avec baisse d'efficacité des "pompes à efflux" de la barrière hémato-méningée), le lopéramide peut néanmoins exprimer des effets centraux. C'est le cas chez les colleys.

### 3.2. Agonistes partiels-antagonistes

Les agonistes partiels/antagonistes de la morphine se fixent sur les récepteurs morphiniques mais les activent soit pas du tout (antagonistes purs), soit partiellement (agonistes partiels), suivant les molécules et/ou le type de récepteur. Leur structure est voisine de celle des agonistes avec :

- un noyau  $\gamma$ -phénylpipéridine,
- un **substituant volumineux** sur l'atome d'azote hétérocyclique, le plus souvent allylique (-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), substituant qui interdit une déformation correcte des récepteurs morphiniques et, de là, leur activation.

Les agonistes partiels sont employés comme analgésiques. Leurs effets secondaires sont moins marqués que ceux de la morphine, mais leur effet analgésique est également plus modéré. A partir d'un certain niveau de douleur, ils deviennent inefficaces (**effet "plafond"**).

Les antagonistes purs sont utilisés comme antidotes des morphiniques en cas de surdosage.

#### Dérivés pentacycliques

Les dérivés pentacycliques comprennent :

- la *naloxone*
- la *nalorphine*
- la **buprénorphine**

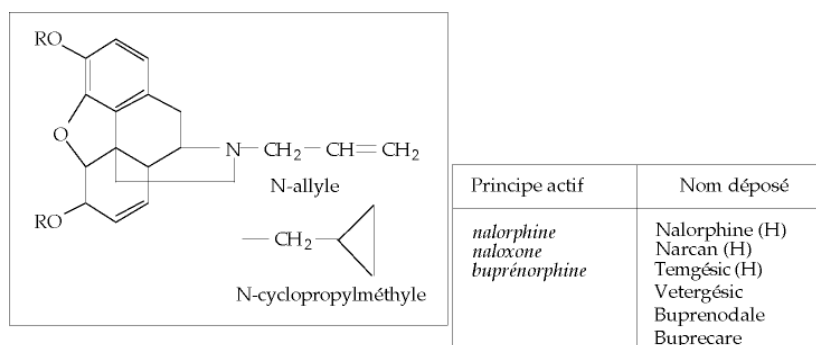


Figure 13-17 : Structure générale des antagonistes pentacycliques

Les deux premiers antagonistes doivent leur appellation à la présence d'une chaîne allylique sur l'azote hétérocyclique ; la *buprénorphine* possède pour substituant sur l'atome d'azote tertiaire un groupe cyclopropylméthyle.

La *naloxone*, l'antagoniste le plus pur, bloque les récepteurs  $\mu$  et ne se fixe pratiquement pas sur les autres. La *nalorphine* est un antagoniste à la fois  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ .

La ***buprénorphine*** est un agoniste partiel à effet plafond, mais dont l'intérêt réside dans une **longue durée d'action**, de l'ordre de 6 à 8 heures, notamment chez le cheval. Elle est inscrite en liste I de la réglementation sur les substances vénéneuses (et non pas sur la liste des stupéfiants). Elle est plus puissante que la morphine mais beaucoup moins efficace : son affinité pour les récepteurs est telle qu'en cas d'analgésie insuffisante, il est difficile de prendre le relais avec de la morphine, qui peine à la déplacer des récepteurs qu'elle occupe.

La résorption intramusculaire de la buprénorphine est rapide et relativement complète, mais très incomplète par voie orale en raison d'un effet de premier passage hépatique. Son volume apparent de distribution est élevé (8 L/kg chez le chat). Elle s'élimine principalement par voie biliaire sous forme de métabolites (après désalkylation et/ou glucuronoconjugaison). Sa **demi-vie plasmatique est de 6 à 7 heures** chez le chat.

## Dérivés hexacycliques

Les dérivés hexacycliques ont un représentant essentiel, la *diprénorphine* ou *cyprénorphine*, l'antagoniste spécifique de l'*étorphine*. Elle est utilisée chez les animaux sauvages pour permettre leur "réveil" après "anesthésie" à l'*étorphine*. Elle n'est pas commercialisée en France.

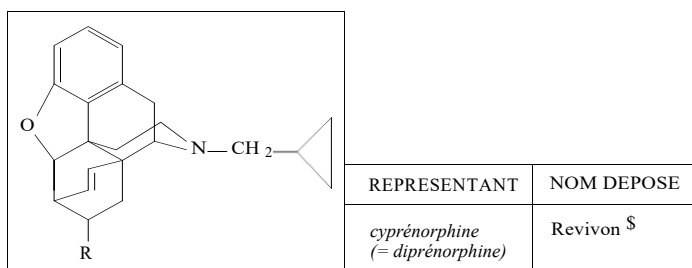


Figure 13-18 : Structure générale des antagonistes hexacycliques (<sup>§</sup> non commercialisé en France)

## Dérivés tétracycliques

Il existe un seul représentant important, le ***butorphanol***, doué d'une action analgésique de palier II (car à effet plafond) et brève (de l'ordre de 2 heures chez le chien et 4 heures chez le cheval). Il est surtout **sédatif**. C'est surtout un agoniste partiel  $\kappa$ . et antagoniste  $\mu$ .

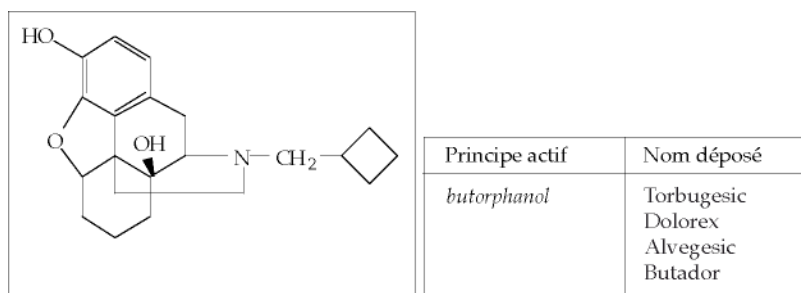


Figure 13-19 : Structure générale des antagonistes du type du *butorphanol*

La résorption orale du butorphanol est très incomplète ( $\approx 15\%$ ) à cause d'un effet de premier passage hépatique. Il franchit la barrière placentaire. Il subit principalement une hydroxylation.

Sa demi-vie plasmatique est inférieure à 2 heures chez le chien et les bovins et de l'ordre de 3 à 4 heures chez le cheval. Son indice thérapeutique est élevé ( $< 15$  par voie intraveineuse). Sa durée d'action est comprise entre 2 et 4 heures chez le chat.

Il est commercialisé sous forme de tartrate en solution aqueuse injectable. Il est inscrit en liste I des substances vénéneuses et non comme stupéfiant.

### Dérivés tricycliques

Les dérivés tricycliques comptent un agoniste-antagoniste, la pentazocine qui se comporte à peu près comme la nalorphine.

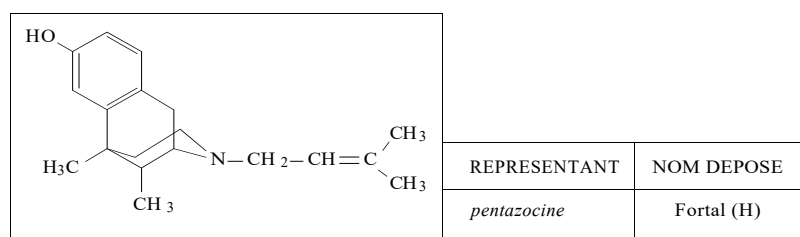


Figure 13-20 : Structure générale des antagonistes du type de la *pentazocine*

### Dérivés bicycliques

Le **tramadol**, qui dérive du phénylcyclohexanol, est un agoniste partiel, dont l'action est complétée par une modification de la libération des catécholamines au niveau médullaire. Cette action reste toutefois très inférieure à celle de la morphine, et le *tramadol* n'est pas inscrit au tableau des stupéfiants.

## 4. THERAPEUTIQUE

### 4.1. Indications

Les analgésiques centraux sont indiqués en médecine vétérinaire :

- comme analgésiques, pour des douleurs de palier II ou III, notamment en anesthésie ou en neuroleptanalgie,
- comme antitussifs,
- et, pour certains, comme sédatifs ou comme antidiarrhéiques.

#### *Analgesie*

L'effet analgésique trouve sa place dans de nombreuses indications, mais notamment dans les douleurs aiguës comme **la douleur péri-opératoire** ou les **coliques du cheval**. Lors de douleurs chroniques, par exemple en cancérologie, ils commencent à être employés, notamment les formes qui ne sont pas inscrites au tableau des stupéfiants.

En anesthésie, la *morphine* est de plus en plus souvent associée dans les protocoles afin d'améliorer notablement **l'analgésie peropératoire**, et de limiter l'hyperalgésie à l'origine d'une plus grande douleur postopératoire. On l'associe à d'autres analgésiques ( $\alpha_2$ -agonistes), ou à des antihyperalgésiants (kétamine, propofol). La buprénorphine et le butorphanol ont un intérêt plus limité en peropératoire à cause de leur effet plafond, souvent insuffisant (fig. 13-20).

Avec la buprénorphine en outre, si l'effet analgésique est insuffisant, il est difficile d'améliorer la situation ensuite avec de la morphine, tant son affinité pour les récepteurs est importante.

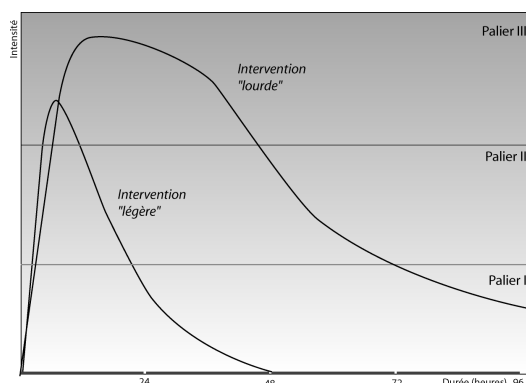


Figure 13-20 : Courbes de douleur lors d'intervention « légère » (ex. : ovariectomie par chirurgien expérimenté) et d'intervention « lourde » (ex. orthopédie ou mastectomie). Dans les deux cas, le palier III est atteint. La différence se fait sur l'évolution dans le temps.

Par voie SC ou IV, l'action de la *morphine* se prolonge de 2 à 4 heures selon la dose ; par voie orale, elle n'agit pas immédiatement mais avec un délai de 3 heures environ. La buprénorphine et le butorphanol ne sont disponibles que sous forme injectable et agissent respectivement pendant environ 6 à 8 heures, et deux heures. Des formulations orales (gélules d'hydromorphone) ou des suppositoires d'oxycodone sont utilisables chez le chien. Les formes orales humaines à libération prolongée (LP) ne permettent pas d'augmenter la plage de couverture analgésique après une prise. On manque actuellement de données chez le chien pour en valider l'emploi. Les effets secondaires à long terme ne sont pas bien connus non plus.

Le **patch de fentanyl** constitue une forme très intéressante chez le chien et chez le chat. Il n'agit qu'après quelques heures, mais son action se prolonge de façon stable pendant plusieurs jours.

Le *tramadol* est une alternative intéressante à la morphine dans les douleurs de palier II car il n'est pas inscrit au tableau des stupéfiants. Les données chez les carnivores sont néanmoins encore incomplètes. Son action est assez brève, de l'ordre de deux heures.

L'alternative à l'anesthésie générale est la **neuroleptanalgie** qui associe un neuroleptique à un analgésique central. Cela évite le recours à une anesthésie générale, notamment chez des animaux affaiblis ou âgés, et permet la capture, la contention ou la manipulation d'animaux sauvages. Cette technique, trop peu employée par les vétérinaires praticiens, a de plus le mérite d'être très économique. Le coût des morphiniques est en effet modique en comparaison à celui des sédatifs analgésiques, des anesthésiques dissociatifs et des AINS.

#### Toux

Les morphiniques sont aussi utilisés comme **antitussifs** (*codéine, codéthyline, pholcodine et dextrométhorphane*). Vu les faibles concentrations des présentations, ces spécialités sont exonérées de toute inscription au tableau des stupéfiants et ne sont inscrites que sur les listes I ou II.

#### Diarrhée

Le **lopéramide** est utilisé comme **antidiarrhéique par voie orale**. Dans les conditions normales d'emploi, il est dénué de propriétés stupéfiantes (à part chez le colley).

## 4.2. Formes pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques sont variées (tableau 13-3) :

- injectables, solutions aqueuses de chlorhydrate de *morphine*,

- orales, comprimés, gélules traditionnelles ou à libération programmée,
- transcutanées : patch de *fentanyl*.

Il existait autrefois une préparation officinale ancienne très connue, l'élixir parégorique, encore connue sous les noms de teinture d'opium benzoïque ou camphrée à 5% de poudre d'opium, dépourvu d'effets centraux aux doses recommandées.

Principe actif	Nom déposé	Dose
<b>morphine</b>	Morphine Méram <sup>(H)</sup> Morphine Aguetant <sup>(H)</sup> Moscontin <sup>(H)</sup> Skénan LP <sup>(H)</sup>	0,1 mg/kg IV (cheval) 0,1-0,6 mg/kg SC (chien) 0,05-0,4 mg/kg
<b>méthadone</b>	Comfortan, Insistor	0,5-1 mg/kg (Chien) 0,3-0,6 mg/kg (Chat)
<b>buprénorphine</b>	Bupaq, Buprécare, Bupredine, Vétergésic	0,02 - 0,04 mg/kg (chien)
<b>butorphanol</b>	Alvegesic, Butador, Dolorex, Torbugésic, Torphadine, Torphasol	0,05 - 0,1 mg/kg (cheval) 0,2 - 0,4 mg/kg (chien)
<i>oxycodone hydromorphone</i>	Oxycontin LP <sup>(H)</sup> , Eubine <sup>(H)</sup> Sophidone <sup>(H)</sup>	à préciser (PO, chien)
<i>tramadol</i>	Traliève, Tramadog, Tramvetol, Contramal <sup>(H)</sup> , Topalgic <sup>(H)</sup>	2 - 5 mg/kg PO (chien)
<i>fentanyl</i>	Fentadon	5 µg/kg IV, 12-24 µg/kg.h IV
<i>étorphine</i>	in Immobilon	non commercialisé en France 0,5-1 µg/kg

Tableau 13-3 : Principales spécialités pharmaceutiques commercialisées en médecine vétérinaire et humaine (H) avec leurs doses usuelles.

### 4.3. Effets indésirables et toxiques

#### 4.3.1. Toxicité aiguë

En médecine vétérinaire, la toxicité aiguë est uniquement liée à l'exacerbation des effets secondaires.

Le plus dangereux est la **dépression respiratoire**, mortelle en cas de surdosage et qui chez l'homme est à l'origine du décès des toxicomanes. Par redistribution tissulaire, il peut exister deux pics de dépression respiratoire : l'un pendant la phase d'analgésie, l'autre plus tardif qui peut arriver quand l'animal n'est plus sous surveillance. La dépression cardiaque et l'hypotension peuvent aggraver la toxicité des anesthésiques généraux.

#### 4.3.2. Toxicomanie

La toxicomanie ou dépendance, problème majeur chez l'homme, est "l'état qui résulte de l'absorption périodique ou continue d'une certaine drogue (morphinique), ses caractéristiques variant selon la nature du composé" (définition de l'O.M.S.). Elle se caractérise par les quatre effets suivants : un besoin irrésistible de prendre de la drogue et de se la procurer par tous les moyens, une augmentation progressive des doses pour atteindre les mêmes effets psychiques (tolérance), une dépendance psychique vis-à-vis des effets de la drogue résultant d'une appréciation individuelle et subjective de ces effets, une dépendance physique vis-à-vis des effets de la drogue dont la présence dans l'organisme est nécessaire pour maintenir l'homéostasie, cet assujettissement se traduisant par un syndrome d'abstinence bien défini, caractérisé et limité dans le temps en cas de sevrage.

Le syndrome d'abstinence apparaît quelques heures après la dernière prise, atteint son paroxysme en 12 heures ou plus, et s'atténue spontanément en une semaine environ, avec des variations selon le stupéfiant en cause. Il se traduit par des tremblements, de l'anxiété, de l'agitation, des nausées, des vomissements, de l'hyperthermie, de la tachycardie, une augmentation de la pression artérielle, des crampes musculaires notamment abdominales, des sudations, des larmolements, de la rhinorrhée, une mydriase, de la déshydratation et une perte de poids.

Le sevrage thérapeutique substitutif s'effectue principalement à l'aide de *méthadone*.

## 4.4. Réglementation

L'approvisionnement et la prescription des stupéfiants sont strictement réglementés pour éviter tout détournement d'usage. Il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques vétérinaires disponibles classées comme stupéfiants.

Les stupéfiants doivent impérativement être entreposés dans des armoires fermées à clé, situées dans un local non accessible au public.

Le tramadol, le butorphanol et la buprénorphine, classés en liste I, ne sont pas soumis à la législation des stupéfiants.

La *morphine* n'a fait l'objet d'aucune évaluation toxicologique des résidus en vue de la fixation de LMR. Elle est donc interdite chez les animaux d'élevage, y compris chez le cheval susceptible d'avoir une destination bouchère. Son emploi chez un cheval n'est possible qu'après l'avoir exclu définitivement de la consommation humaine, par mention sur son passeport.

## 4.5. Résidus

Le *butorphanol* a fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus en vue de son emploi dans l'espèce équine. Compte tenu de l'usage très occasionnel, du caractère hautement improbable de l'abattage des animaux rapidement après une anesthésie et de l'élimination très rapide des résidus après administration intraveineuse, aucune LMR n'a été requise pour le *butorphanol* par voie intraveineuse dans l'espèce équine.

## Résumé

### **Principaux dérivés**

- agonistes vrais : morphine, fentanyl
- agonistes partiels à effet plafond : buprénorphine, butorphanol

### **Principaux caractères structuraux et physico-chimiques**

- bases faibles liposolubles

### **Pharmacocinétique**

- résorption orale : rapide et très incomplète. Parentérale et transcutanée : complète.
- distribution intracellulaire
- élimination : rénale, durées d'action 2h (butorphanol), 3h (morphine), 6-8h (buprénorphine)

### **Pharmacodynamie**

- agonistes des endorphines et des enképhalines (récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ )
- action centrale par suppression des contrôles inhibiteurs descendants (C.I.D.), par diminution de la mémorisation de la douleur et surtout par renforcement du "gate control" médullaire
- autres effets : bradycardie et hypotension, dépression respiratoire si surdosage, constipation par stimulation des mouvements de segmentation rythmique. Action antitussive. Vomissements possibles.

### **Principales indications**

- analgésiques : douleurs péri-opératoires, coliques du cheval : *morphine, fentanyl, buprénorphine, butorphanol*. Douleurs chroniques : morphine, tramadol.
- neuroleptanalgie = neuroleptique + analgésique central, en remplacement de l'anesthésie : *halopéridol + fentanyl*
- antitussifs : *codéine, codéthyline*
- antidiarrhéiques : *lopéramide* (cf. modificateurs digestifs)

### **Principaux effets secondaires ou toxiques**

- dépression respiratoire

### **Règlementation**

- approvisionnement chez le pharmacien avec des ordonnances sécurisées
- stockage dans une armoire fermée à clef non accessible au public
- remise d'une ordonnance simple à chaque utilisation (bon de sortie)
- non tenue de registres des stupéfiants, conservation du duplicata de l'ordonnance sécurisée et des bons de sortie pendant dix ans



**Pour en savoir plus :**

- Clarke K.W., Paton B.S. Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet J.* 1988, **20**: 5, 331-334.
- Combie J.D., Dougherty J., Nugent T.E., Tobin T. The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV. Dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone, and hydromorphone. *J Equine Med Surg*, 1979, **3**: 8, 377-385.
- Combie J.D., Blake J.W., Ramey B.E., T.E., Tobin T. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: quantitative detection of morphine in equine blood and urine and logit-log transformations of this data. *Am J Vet Res*, 1981, **42**: 9, 1523-1530.
- Combie J.D., Nugent T.E., Tobin T. Pharmacokinetics and protein binding of morphine in horses. *Am J Vet Res*, 1983, **44**: 5, 870-874.
- Fusellier M., Sachot E., Gogny M. Le fentanyl. *Nouveau Praticien Vét*, 2001, **6**, 63-64.
- Gogny M. Les propriétés pharmacologiques des morphiniques utilisés chez le chien et le chat. *Point Vet* 2001, **312**, 24-28.
- Kohn C.W. Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *J Vet Int Med*, 1988, **2**: 2, 85-91.
- Lees P., Hillidge C.J., Serrano L. Influence of anaesthetics and ancillary agents on cardiovascular and respiratory systems in the horse. In RUCKEBUSCH Y. TOUTAIN P.-L., Koritz G.D *Veterinary pharmacology and toxicology*, 1983, 341-351.
- Paton B.S., Clarke K.W. A preliminary trial of detomidine/opiate combination in the horse. *J Assoc Vet Anaesth*, 1986-1987, **14**, 44-52.
- Souilem W., Gogny M. Le loperamide. *Nouveau Praticien Vét*, 2003, **14**, 65-66.



# 14

## LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

	Introduction
<b>1</b>	<b>LA COCAÏNE</b>
<b>2.</b>	<b>PHARMACIE CHIMIQUE</b>
2.1.	Structure générale et classification
2.2.	Propriétés physico-chimiques
<b>3.</b>	<b>PHARMACOLOGIE</b>
3.1.	Pharmacocinétique
3.2.	Pharmacodynamie
<b>4.</b>	<b>THERAPEUTIQUE</b>
4.1.	Indications
4.2.	Formes pharmaceutiques
4.3.	Effets indésirables et toxiques

Les anesthésiques locaux :

- sont des composés organiques artificiels, dérivés initialement d'amino-alcools,
- capables d'abolir **localement** et **temporairement** la sensibilité nociceptive.

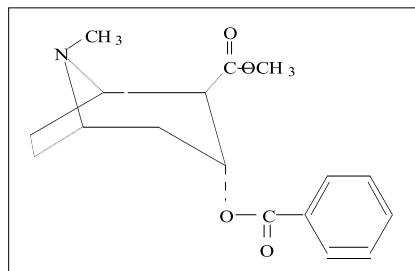
Ils sont dotés d'un suffixe en -aïne, car ils dérivent d'un modèle naturel, la *cocaïne*, anesthésique local très puissant, mais abandonné car stupéfiant. Leur faible toxicité explique leur inscription sur la liste **II** des substances vénéneuses.

### 1. LA COCAINE

C'est le principal alcaloïde de la coca, *Erythroxylon coca L.* (Erythroxylacées). C'est une base faible liposoluble, utilisée sous forme de chlorhydrate. Sa fonction ester s'hydrolyse surtout en milieu alcalin.

Sa pharmacocinétique est celle des bases faibles liposolubles avec une bonne résorption orale, mais une hydrolyse digestive rapide de la fonction ester, et surtout nasale et oculaire. Sa durée d'action est brève car son catabolisme est rapide.

Figure 14-1 : Structure chimique de la *cocaïne*, alcaloïde dérivé du noyau



tropane - ester benzoïque de la méthylecgonine (ester d'amino-alcool)

La *cocaïne* est un bon anesthésique local "de surface". Elle a été abandonnée à cause de ses effets secondaires nombreux : propriétés sympathomimétiques indirectes (par inhibition de la recapture des catécholamines), excitantes du

système nerveux central et stupéfiants. Elle diminue la fatigue et la faim. En périphérie, elle provoque une vasoconstriction, de la tachycardie et une mydriase.

A fortes doses, on observe des tremblements, des convulsions et une paralysie des centres bulbares respiratoires et vasomoteurs.

La *cocaïne* engendre une dépendance, d'où son inscription au tableau des stupéfiants.

## 2. PHARMACIE CHIMIQUE

### 2.1. Structure générale et classification

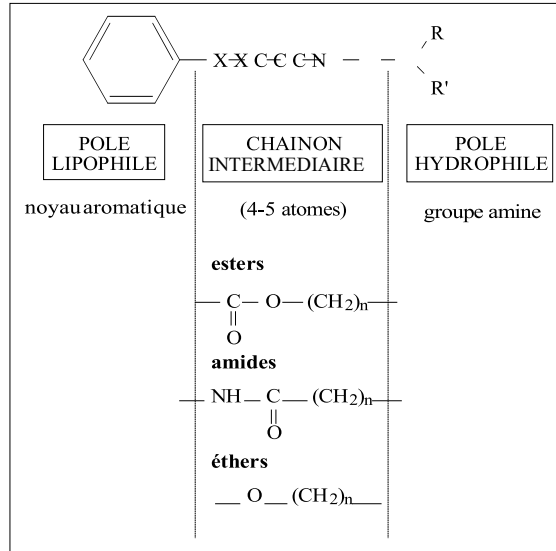


Figure 14-2 : Structure générale des anesthésiques locaux de synthèse.

La structure générale des anesthésiques locaux comporte trois parties.

#### *Pôle lipophile*

Le pôle lipophile est constitué par un noyau aromatique qui dérive habituellement de l'acide benzoïque ou de l'acide para-aminobenzoïque. Il conditionne la puissance de l'action anesthésique locale (traversée des membranes phospholipidiques).

#### *Chaînon intermédiaire*

Le chaînon intermédiaire comprend entre 1 et 3 atomes de carbone qui sont reliés à la partie aromatique par une liaison **ester**, **amide** ou éther-oxyde, base de la classification chimique.

#### *Pôle hydrophile*

Le pôle hydrophile est un groupe amine secondaire ou tertiaire, ionisable qui est indispensable à l'action anesthésique locale puisque responsable de l'interaction avec le site accepteur.

Deux dérivés sont majeurs en médecine vétérinaire : la **procaïne** et la **lidocaïne**.

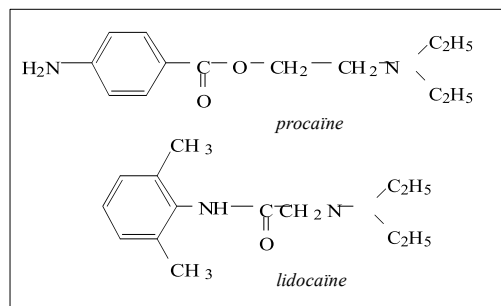


Figure 14-3 : Structures chimiques de la *procaïne* et de la *lidocaïne*.

Principe actif	Nom déposé
<b>Esters</b> de l'acide para-aminobenzoïque <b>procaïne</b> tétracaïne propoxycaine benzocaïne  de l'acide benzoïque amyléine = stovaïne  de l'acide hydroxybenzoïque paréthoxycaine  <b>Amides</b> <b>lidocaïne (= lignocaïne)</b>  bupivacaïne prilocaïne mépivacaïne ropivacaïne  <b>Ethers</b> pramocaïne	Procaïne (H), in Sylvocaïne  in Sylvocaïne Sédorectal  in Dolodent (H)  Maxicaïne (H)  <b>Xylovet, Laocaïne, Lurocaïne</b> <b>Xylocaïne (H), in Emla (H)</b> Marcaïne (H) in Emla (H) Carbocaïne (H) Naropeine (H)  Tronothane (H)

Tableau 14-1 : Principaux anesthésiques locaux de synthèse.

## 2.2. Propriétés physiques et chimiques

Ce sont des bases faibles liposolubles ( $pK_a \approx 8 - 9$ ). Leurs sels hydrosolubles les plus employés sont les chlorures, ce qui permet la préparation de solutions aqueuses injectables.

La stabilité des amides (lidocaïne) et des éther-oxydes est excellente ; elle est nettement **inférieure pour les esters d'amino-alcools** (procaïne). La liaison ester est en effet sensible aux hydrolyses alcaline, acide ou enzymatique (estérases). En conséquence, la durée d'action est supérieure pour les amides et les éther-oxydes.

## 3. PHARMACOLOGIE

### 3.1. Pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme est celui des bases faibles liposolubles. Les différences entre les molécules sont directement liées à leur stabilité.

#### 3.1.1. Résorption

La résorption parentérale est rapide et complète, ce qui est contraire à l'effet local recherché, d'où une diminution rapide de l'effet anesthésique. On peut ralentir cette résorption parentérale par ajout de vasoconstricteurs dans les formulations pharmaceutiques (*adrénaline*). La résorption transcutanée est possible seulement sous forme de base, facilitée par des excipients liposolubles adéquats.

Après injection péridurale, les pics de concentrations plasmatiques sont atteints entre 10 et 30 minutes.

### 3.1.2. Distribution

La distribution est intracellulaire. Les anesthésiques locaux peuvent passer la barrière hémato-méningée et le placenta.

### 3.1.3. Biotransformations

Les biotransformations sont intenses pour les **esters** d'amino-alcools, par hydrolyse enzymatique par des cholinestérases plasmatiques, ou par la procaïnestérase hépatique. Une conjugaison complémentaire des noyaux aromatiques se produit ensuite. Leurs demi-vies plasmatiques sont brèves, de 30 minutes à 1 heure habituellement ; celle de la lidocaïne ou de la bupivacaïne chez le chien est d'environ une heure.

Ces biotransformations sont plus limitées pour les **amides** et les **éthers**, d'où une **durée d'action supérieure**.

### 3.1.4. Elimination

L'élimination se fait par voie urinaire, sous forme de métabolites.

## 3.2. Pharmacodynamie

### 3.2.1. Propriétés anesthésiques

#### Caractéristiques

Les anesthésiques locaux bloquent l'excitabilité et/ou la conductibilité des neurones, en diminuant la perméabilité sodique membranaire, de façon dose-dépendante.

Leur action n'est **pas spécifique** des neurones nociceptifs ; seules la voie d'administration et la dose utilisée déterminent le type de neurones anesthésiés. Les neurones les plus sensibles sont les neurones amyéliniques du groupe C, et les neurones myélinisés de petit diamètre (A $\delta$ ), véhicules de la sensibilité nociceptive.

Après application au contact d'un nerf mixte périphérique, il y a disparition d'abord de la nociception, puis des sensibilités thermique et tactile, enfin de la motricité.

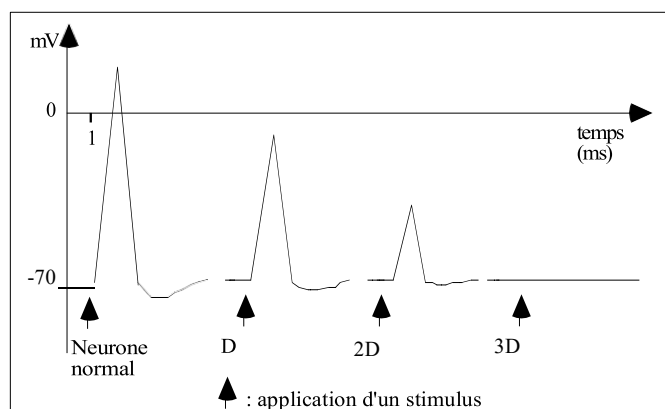


Figure 14-4 : Evolution du potentiel d'action d'un neurone en réponse à une stimulation, et après application de doses croissantes (D, 2D, 3D) d'un anesthésique local. L'amplitude du signal décroît progressivement au fur et à mesure du nombre de canaux sodiques bloqués.

Le délai et la durée d'action dépend de la liposolubilité de la molécule (donc de son pKa qui détermine son degré d'ionisation, mais aussi du pH local au point d'injection) et de son affinité pour les canaux sodiques. La lidocaïne agit rapidement produit un effet pendant 1 à 3 heures. La bupivacaïne et la prilocaïne produisent leur effet plus lentement, mais il dure 2 à 3 fois plus longtemps.

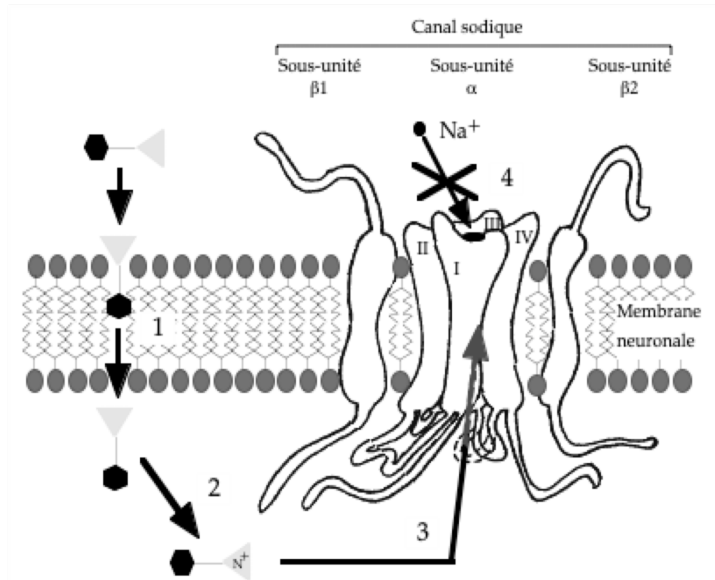


Figure 14-5 : Mode d'action présumé des anesthésiques locaux. L'extrémité triangulaire de l'icône de la molécule représente le pôle hydrophile ionisable. Après traversée de la membrane (1), et ionisation intracellulaire (2), l'anesthésique pénètre dans le canal sodique et se fixe sur le domaine IV de la sous-unité alpha, bloquant le canal (3) et l'entrée du sodium (4).

Lors d'administration en perfusion lente par voie intraveineuse (50 µg/kg/min), la lidocaïne potentialise l'action des analgésiques morphiniques. Elle semble également avoir un effet prokinétique sur l'intestin grêle, et exercer un effet antithrombotique. Cette voie d'administration est surtout exploitée chez le cheval.

### 3.2.2. Effets secondaires

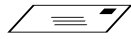
Les effets secondaires (tableau 14-2) sont modérés aux doses usuelles et par les voies d'administration habituelles ; leur utilisation est facile et sûre.

<p><b>Doses usuelles, voies usuelles :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vasodilatation</li> <li>• hypotension lors de péridurale haute</li> </ul> <p><b>Surdosage et/ou administration intraveineuse :</b></p> <p><i>Système nerveux central</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stimulation diffuse, légère <b>excitation</b></li> <li>• <b>convulsions épileptiformes</b></li> <li>• <b>dépression et arrêt respiratoire (fortes doses)</b></li> </ul> <p><i>Système cardiovasculaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>effet anti-arythmique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ période réfractaire diminuée (dépolarisation ralentie, repolarisation accélérée)</li> <li>○ dépression de l'automatisme</li> </ul> </li> <li>• <b>hypotension (baisse de débit cardiaque et vasodilatation)</b></li> </ul>
--

Tableau 14-2 : Principaux effets secondaires des anesthésiques locaux.

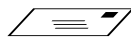
Lors d'anesthésie par infiltration sous-cutanée, le seul effet notable est une **vasodilatation** au lieu d'injection, liée au blocage des canaux sodiques des fibres lisses vasculaires elles-mêmes, et favorisant l'hémorragie locale en cas de plaie.

Lors d'anesthésie **péridurale** haute, cette vasodilatation est plus étendue, avec **hypotension** possible (dépression des voies sympathiques vasoconstrictrices). Par cette même voie, une paralysie des nerfs moteurs du train postérieur est possible, d'où un couchage de l'animal.



A doses plus fortes ou après administration intraveineuse malencontreuse, on peut observer une **excitation nerveuse centrale**, voire des convulsions. A doses encore supérieures, lors d'administration intraveineuse massive et rapide, on observe d'emblée une dépression avec un arrêt respiratoire.

L'action excitante est supérieure avec la *procaïne*, surtout chez le cheval.



La *lidocaïne* exerce en outre un **effet anti arythmique cardiaque** majeur, exploitable en situation d'urgence (tachycardies ou extrasystoles ventriculaires, fibrillations). Elle est employée à une dose initiale de 1 à 2 mg/kg en IV lente, avec un relais de 50 µg/kg/min. Cependant, comme tous les anti-arythmiques, son utilisation dans des conditions inappropriées peut entraîner d'autres types de troubles du rythme.

## 4. THERAPEUTIQUE

### 4.1. Indications et techniques d'administration

Les anesthésiques locaux sont utilisés pour supprimer ou prévenir la douleur dans tout type d'intervention : "petite chirurgie", prélèvements, sondages urinaire, intubation trachéale, et parfois dans des interventions plus importantes comme chez les bovins pour des césariennes ou des ruminotomies.

L'étendue du territoire anesthésié dépend du lieu d'administration. L'application sur les terminaisons nerveuses réceptrices (suppression de l'excitabilité) donne l'anesthésie de **contact** (de surface) et d'**infiltration**. L'application sur un tronc nerveux (suppression de la conductibilité) correspond à l'anesthésie **tronculaire (paravertébrale, ou blocs loco- régionaux)**. Enfin, l'application dans l'espace péridural (large dépression somesthésique, voire motrice) donne l'anesthésie **péridurale** (ou épidurale), dont la plus fréquemment utilisée est la **caudale** (haute ou basse). L'administration intrathécale, ou sous-arachnoïdienne, plus délicate, suppose la traversée des méninges.



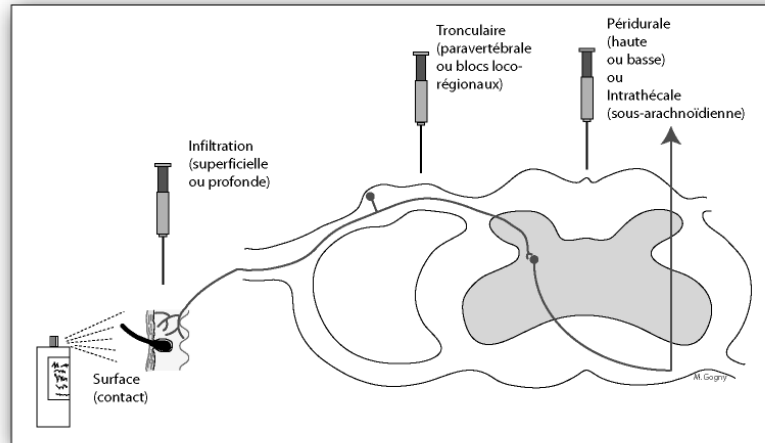


Figure 14-6 : Les différentes techniques d'anesthésie locale.

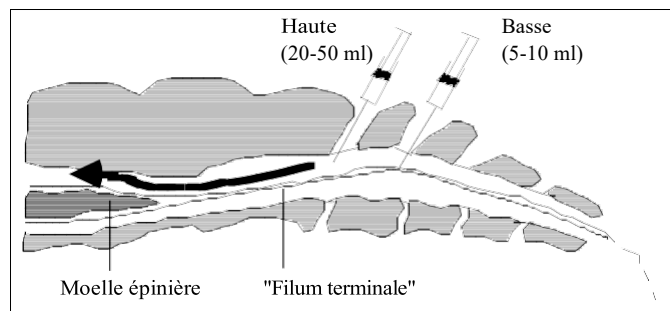


Figure 14-7 : L'anesthésie péridurale caudale chez les bovins. En ces lieux d'injection, on ne trouve que les nerfs de la "queue de cheval" (non représentés) ainsi que le filum terminal de la moelle épinière. C'est le degré de diffusion antérograde de la substance, en fonction du lieu d'injection et de la dose, qui détermine l'étendue de la zone anesthésiée.

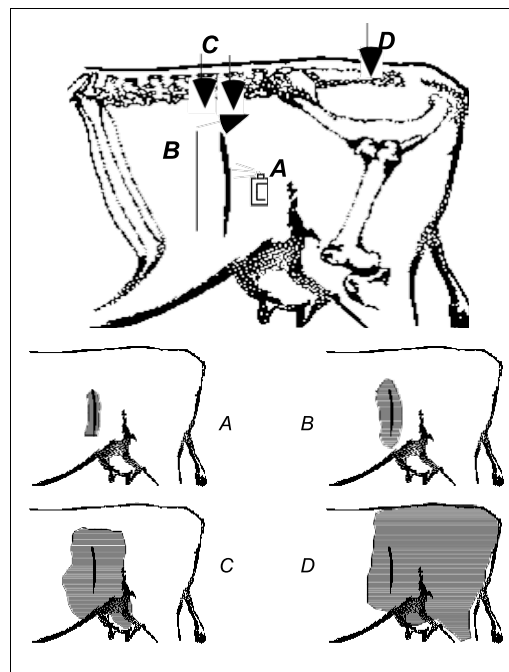


Figure 14-8 : Les différentes techniques d'anesthésie locale chez les bovins. A : anesthésie locale de surface. B : infiltration traçante sous-cutanée. C : anesthésie tronculaire paravertébrale (bloc locorégional). D : anesthésie péridurale.

La *lidocaïne* est aussi un **anti-arythmique** d'urgence, par voie intraveineuse, dans les tachycardies ventriculaires paroxystiques, et avec un succès moindre, dans les fibrillations.

## 4.2. Formes pharmaceutiques

Les présentations injectables sont des solutions aqueuses de chlorhydrate (*procaïne* ou de *lidocaïne*) de 2 à 5 %. Les formes locales consistent en des pommades (*pramocaïne*) ou encore des solutions à usage externe (*pistocaïne*).

Principe actif	Nom déposé	Forme
<b>procaïne</b> <i>lidocaïne</i>	Procaïne (H) In Ekyflogyl, Laocaïne, Lidcosal, Lidor, Lurocaïne, Xylocaïne (H)	solution aqueuse solution aqueuse
<i>bupivacaïne</i>	Bupivacaïne (H), Marcaïne (H)	solution aqueuse
<i>benzocaïne</i>	Sédorectal in Synotyl	pommade recto-anale solution auriculaire

Tableau 14-3 : Principales spécialités pharmaceutiques commercialisées en médecine vétérinaire avec leurs doses usuelles.

## 4.3. Effets secondaires et toxiques

La toxicité est faible, ce qui explique leur inscription en liste II (seulement).

### *Vasodilatation*

La vasodilatation est parfois gênante en chirurgie car elle s'accompagne de saignements anormaux. C'est la raison pour laquelle, à chaque fois que c'est possible, on préfère un bloc locorégional à une infiltration sous-cutanée.

### *Intolérance générale*

Ces réactions sont rares ; elles font suite à l'**administration intraveineuse malencontreuse** d'anesthésiques locaux en **forte quantité**. Ce sont des troubles nerveux d'excitation, d'agitation, des tremblements, des convulsions, accompagnés d'hypotension et de bradycardie. On observe parfois une dépression respiratoire. Leur prévention est facile, par **vérification de l'absence de sang dans l'aiguille avant l'administration**.

### *Intolérance locale au point d'injection*

Les intolérances locales au point d'injection sont possibles avec certaines solutions trop acides (*procaïne*) ; ces intolérances sont inexistantes avec les solutions de *lidocaïne* car elles sont tamponnées.

## 4.4. Résidus

La *procaïne* et la *lidocaïne* ont fait d'une évaluation toxicologique des résidus en vue de leur emploi chez les animaux de production. Compte tenu de l'usage très occasionnel, du caractère hautement improbable de l'abattage des animaux rapidement après une anesthésie et de l'élimination très rapide des résidus après administration loco-régionale, aucune LMR n'est requise pour la *procaïne* dans toutes les espèces animales de production. Il en est de même de la *lidocaïne* pour les anesthésies loco-régionales exclusivement dans l'espèce équine.

## Résumé

### **Principaux dérivés**

- *procaïne, lidocaïne*

### **Principaux caractères structuraux et physico-chimiques**

- bases faibles liposolubles
- ester (procaïne) : instable
- amide (lidocaïne) ou éther : stable

### **Pharmacocinétique**

- résorption parentérale et cutanée : rapide et complète (réduite par l'addition de vasoconstricteurs)
- distribution intracellulaire
- biotransformations importante pour les esters : hydrolyse
- élimination : rénale, durées d'action 1h (lidocaïne), 3h (bupivacaïne)

### **Pharmacodynamie**

- action anesthésique locale par blocage des canaux sodiques, non spécifique des neurones nociceptifs
- action vasodilatatrice locale
- lidocaïne : action anti-arythmique

### **Principales indications**

- anesthésies locales : interventions de petite chirurgie (carnivores), césarienne (vache), ruminotomie (bovins)
- anesthésies de contact, d'infiltration, tronculaires (paravertébrales), épidurale
- lidocaïne : extrasystoles et tachycardies ventriculaires, fibrillation atriale

### **Principaux effets secondaires ou toxiques**

- vasodilatation, excitation nerveuse centrale (fortes doses)
-

### ***Pour en savoir plus :***

- Day T.K., Skarda R.T. The pharmacology of local anesthetics. *Vet Clin North Am, Equine Pract*, 1991, **7**: 3, 489-500.
- Duke T. Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat : part I, pharmacology of local anesthetics and topical anesthesia. *Can Vet J*, 2000, **41**: 11, 883-884.
- Harkins J.D., Stanley S., Mundy G.D., Sams R.A., Woods R.E., Tobin T. A review of the pharmacology, pharmacokinetics, and regulatory control in the US of local anaesthetics in the horse. *J Vet Pharmacol Therap*, 1995, **18**: 6, 397-406.
- Harkins J.D., Mundy G.D., Woods W.E., Lehner A., Karpiesiuk W., Rees W.A., Dirikolu L., Bass S., Carter W.G., Boyles J., Tobin T. Lidocaine in the horse : its pharmacological effects and their relationship to analytical findings. *J Vet Pharmacol Therap*, 1998, **21**: 6, 462-476.
- Heavner J.E. Local anesthetics. *Vet Clin North Am, Large Anim Pract*, 1981, **3**: 1, 209-221.
- Kamerling S.C. Narcotics and local anesthetics *Vet Clin North Am, Equine Pract*, 1993, **9**: 3, 605-620.
- Robinson E.P., Natalini C.C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet Clin North Am, Equine Pract*, 2002, **18**: 1, 61-82.
- Schmotzer W.B., Timm K.I. Local anesthetic techniques for diagnosis of lameness. *Vet Clin North Am, Equine Pract*, 1990, **6**: 3, 705-728.
- Souilem W, Barhoumi K. La lidocaïne. *Le Nouveau Praticien Vet*, 2005, 25, 415-416.
- Taylor P. Equine analgesia special issue. *Vet Anaesth Analg*, 2003, **30**: 3, 69.
- Tobin T. Pharmacology review: a review of the pharmacology of procaine in the horse. *J Equine Med Surg*. 1978, **2**: 5, 209-214.
- Tobin T., Blake J.W., Sturma L., Arnett S., True-Love J. Pharmacology of procaine in the horse: pharmacokinetics and behavioral effects. *Am J Vet Res*, 1977, **38**: 5, 637-647.
- Wilcke J.R., Davis L.E., Neff-Davis C.A., Koritz G.D. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolites in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, 1983, **6**: 1, 49-57.

# 15

## LES CURARISANTS

Introduction
<b>1. PHARMACIE CHIMIQUE</b>
1.1. Structure générale et classification
1.2. Propriétés physico-chimiques
<b>2. PHARMACOLOGIE</b>
2.1. Pharmacocinétique
2.2. Pharmacodynamie
<b>3. THERAPEUTIQUE</b>
3.1. Indications
3.2. Formes pharmaceutiques
3.3. Effets indésirables et toxiques

Les curarisants :

- sont constituées par des substances naturelles d'origine végétale, les curares, ainsi que par des analogues artificiels,
- se caractérisent habituellement au plan structural par la présence de **deux fonctions ammonium quaternaires**,
- bloquent la transmission neuro-musculaire et provoquent ainsi une **paralysie musculaire**.

Leur importance concerne surtout la médecine humaine, en particulier l'anesthésie. Leur intérêt est beaucoup plus limité en médecine vétérinaire, de par leur difficulté d'utilisation qui demande une surveillance étroite des animaux.

Leur toxicité est élevée de telle sorte qu'ils sont inscrits sur la liste **I** des substances vénéneuses.

# 1. PHARMACIE CHIMIQUE

## 1.1. Structure générale et classification

Les curares ont une structure générale commune caractérisée par (figure 15-1) :

- la présence de **deux fonctions ammonium quaternaires**,
- séparées par une structure intermédiaire X qui maintient les deux fonctions ammonium à une certaine distance l'une de l'autre, de l'ordre de 1 à 2 nm selon les composés.

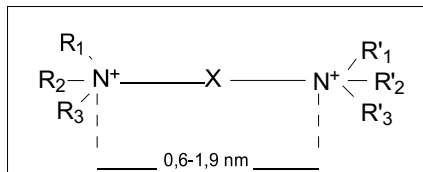


Figure 15-1 : Structure générale des curares.

On les classe habituellement en deux groupes d'activité biologique très différente, qui se distinguent par la nature de la chaîne intermédiaire (figure 15-2) :

- les pachycurares (ou curares "rigides"),
- les leptocurares (ou curares "mous").

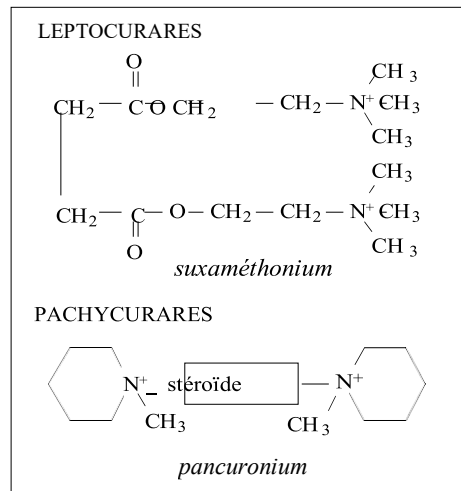


Figure 15-2 : Différences structurales entre pachycurares et leptocurares.

### *Pachycurares*

Les deux fonctions ammonium quaternaires sont séparées et maintenues à une distance parfaitement **fixe** par une structure intermédiaire rigide (d'où leur appellation - du grec  $\pi\alpha\chi\upsilon\sigma$  = dur), souvent cyclique. Les principaux dérivés sont la *d-tubocurarine*, l'*atracurium*, le *cisatracurium*, le *mivacurium*, le *rocuronium*, le *pancuronium*.

### *Leptocurares*

La chaîne intermédiaire X aliphatique est donc souple et susceptible de déformations (du grec  $\lambda\epsilon\pi\tau\omicron\sigma$  = mou), de sorte que les deux fonctions ammonium quaternaires sont maintenues à une distance **variable**. Ce groupe ne comprend actuellement qu'un unique dérivé : le *suxaméthonium* ou *succinylcholine*.

## 1.2. Propriétés physiques et chimiques

### 1.2.1. Propriétés physiques

Les curares sont des substances très **hydrosolubles**, d'où la préparation de solutions aqueuses injectables.

### 1.2.2. Propriétés chimiques

*Caractère cationique*

La plupart sont des bases faibles, donc des **cations**, du fait de la présence de deux groupes ammonium quaternaires. Ils sont donc utilisés sous forme de sels (chlorure, iodure ou bromure).

*Stabilité*

Ces composés sont en règle générale stables, y compris en solution aqueuse, ce qui permet de disposer de solutions aqueuses prêtes à l'emploi.

Le *suxaméthonium* fait exception par la présence d'une fonction ester hydrolysable dans sa chaîne intermédiaire.

## 2. PHARMACOLOGIE

### 2.1. Pharmacocinétique

Leur devenir dans l'organisme est conditionné par leur hydrophilie et leur caractère cationique.

*Résorption*

La résorption orale est nulle à cause de leur hydrosolubilité qui leur interdit de franchir la barrière digestive. C'est d'ailleurs pourquoi les peuplades qui chassent leur gibier avec des flèches empoisonnées à base de curares peuvent consommer leurs proies sans risque pour leur vie !

La résorption parentérale est rapide et complète. Toutefois, on évite d'employer ces composés par voie intramusculaire en raison d'une **fixation** importante sur les charges anioniques des **protéines musculaires**, ce qui en limite considérablement la biodisponibilité. On a surtout recours à la **voie intraveineuse**.

*Distribution*

Ils franchissent difficilement les membranes biologiques à cause de leur hydrophilie. Leur distribution est de type **extracellulaire**.

Après injection intraveineuse, la distribution tissulaire est très importante dans les muscles, du fait de leur affinité pour les charges anioniques des protéines musculaires. Les curares ne passent pas la barrière hémato-méningée, d'où une action uniquement périphérique.

*Bio-transformations*

Les biotransformations sont très limitées dans l'organisme car il n'y a pas de pénétration dans les hépatocytes.

*Élimination*

L'élimination de l'organisme se fait principalement par voie urinaire par filtration glomérulaire sous forme inchangée.

Par voie intraveineuse, les demi-vies biologiques sont brèves, surtout pour les leptocurares.

## 2.2. Pharmacodynamie

### 2.2.1. Rappels de physiologie de la jonction neuro-musculaire

Le neurone moteur (motoneurone  $A\alpha$ ) perd sa gaine de myéline près de la cellule musculaire et innerve environ une centaine de cellules (l'ensemble est appelé **unité motrice**).

Le médiateur de la synapse est l'**acétylcholine** ; ses récepteurs appartiennent au groupe des récepteurs nicotiques  $N_m$ , différents des récepteurs ganglionnaires du système neurovégétatif ( $N_g$ ). Elle est stockée dans des vésicules, fixée à une protéine, ce qui lui permet d'échapper à l'action des cholinestérases. Aléatoirement, en permanence, il y a migration de quelques vésicules vers la membrane, libérant des "quanta" d'acétylcholine qui provoquent sur la plaque motrice des micro-potentiels (potentiels "miniatures") insuffisants pour engendrer un courant capable de dépolariser la membrane du myocyte.

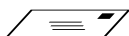
Lorsqu'une onde de dépolarisation atteint la synapse neuro-musculaire, des canaux calciques s'ouvrent, les vésicules migrent, le nombre de points de rupture vésiculaire augmente brutalement, ce qui libère une grande quantité d'acétylcholine. La liaison acétylcholine-récepteur provoque l'ouverture de canaux sodiques proportionnellement à la concentration du médiateur. L'influx sodique ainsi créé dépolarise la membrane de la plaque (potentiel "de plaque motrice"). Au-delà d'un certain seuil, cette **dépolarisation** se transmet à la membrane plasmique voisine de la plaque ; une onde de dépolarisation propagée naît alors, suivie d'une contraction de la cellule.

### 2.2.2. Mode d'action des curarisants



La curarisation consiste en une **paralysie des muscles striés** squelettiques, liée à un blocage des jonctions neuro-musculaires au niveau des récepteurs cholinergiques.

Cependant l'action des pachycurares et des leptocurares est différente :



- les **pachycurares** (curares vrais) sont des **antagonistes compétitifs** de l'acétylcholine sur les récepteurs  $N_m$ .
- les **leptocurares**, (curares dépolarisants cholinomimétiques) sont des **agonistes compétitifs** qui miment au départ l'action de l'acétylcholine, mais entraînent des modifications profondes et prolongées des récepteurs ; ils restent en état insensibilisé.

#### *Pachycurares*

La structure chimique des pachycurares tels que la *d-tubocurarine* explique qu'ils occupent le pore membranaire, se fixant sur deux récepteurs pour une même molécule par le biais de leurs atomes d'azote chargés positivement ; la distance entre les deux atomes d'azote est voisine de 2 nm. Cette fixation anormale n'entraîne pas l'activation du récepteur ; il s'agit d'un antagonisme compétitif.

La fixation est réversible, soumise à la loi d'action de masse. L'augmentation de la concentration locale en acétylcholine, obtenue par exemple à l'aide d'un anticholinestérasique comme la



néostigmine, permet de déplacer le curarisant des récepteurs ; c'est la **décurarisation**.

Le processus de curarisation par les pachycurares est stéréotypé et progressif ; il commence par une hypotonie et évolue vers une paralysie complète, par suite de l'atteinte successive de différents groupes musculaires (tableau 15-1). Cette progression s'explique par une sensibilité différente des types de cellules ; ainsi les fuseaux neuro-musculaires sont atteints avant les fibres extra-fusales, et les muscles des paupières sont affectés les premiers. Les muscles rouges, phasiques, sont plus sensibles aux pachycurares que les muscles blancs, toniques.

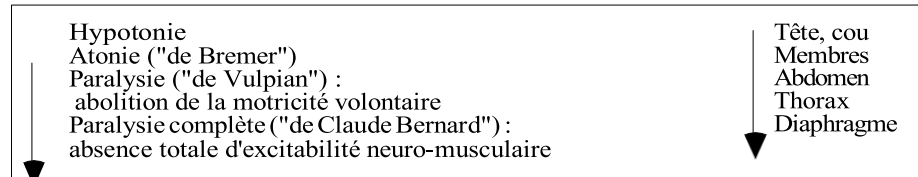


Tableau 15-1 : Les différents stades de la curarisation. A gauche, sur un muscle donné ; à droite et indépendamment, selon les groupes musculaires.

### *Leptocurares*

Ils se fixent sur les récepteurs, ce qui provoque leur activation et conduit à un potentiel de plaque et à une potentialisation des contractions musculaires. Cependant, soit par suite d'une inactivation ou d'une désensibilisation prolongée du récepteur, soit à cause du potentiel trop important qu'ils induisent, on observe ensuite une paralysie flasque analogue à celle provoquée par les pachycurares.

Il y a donc une dépolarisation initiale avec augmentation du potentiel de plaque, de la force des contractions, sans réelle contracture ; sur un animal anesthésié, sans mouvements volontaires, il n'y a pas de contraction directe après administration de leptocurares. Puis les potentiels de plaque disparaissent, par insensibilisation de la membrane, aussi bien au départ lorsqu'elle est dépolarisée qu'après sa repolarisation.

La **décurarisation** provoquée n'est pas possible dans ces cas-là : la membrane est désensibilisée. De plus, dans le cas du *suxaméthonium* sensible aux cholinestérases, un anti-cholinestérasique retarde la dégradation du curarisant et donc potentialise ses effets.

### **2.2.3. Effets secondaires**

Les effets secondaires des curarisants sont peu importants au regard du danger de leur effet principal, une **asphyxie mortelle**.

Les curares peuvent se fixer sur d'autres types de récepteurs cholinergiques. Les pachycurares sont ganglioplégiques par suite d'un antagonisme des récepteurs  $N_9$  ; les leptocurares sont légèrement excito-ganglionnaires (agonistes  $N_9$ ) et parasymphomimétiques ( $M_1$  et  $M_2$ ). Par ailleurs, les pachycurares ont un net pouvoir histaminolibérateur, ce qui accroît l'hypotension liée à la ganglioplégie ; enfin, à fortes doses, ils diminuent la contractilité myocardique (effets inotropes négatifs).

Une hyperkaliémie est possible avec les leptocurares, avec quelques modifications de l'électrocardiogramme sans grandes conséquences.

### 3. THERAPEUTIQUE

#### 3.1. Indications

Les indications des curares sont limitées en médecine vétérinaire. Leur principale indication est l' **euthanasie**  des animaux. Ils sont habituellement associés à des hypnotiques (T61®). On peut par ailleurs les utiliser :

- en anesthésie pour provoquer une myorésolution, notamment en chirurgie osseuse pour faciliter l'abord chirurgical lors de contracture musculaire d'origine traumatique,
- lors de thoracotomie pour augmenter la béance intercostale et supprimer les mouvements respiratoires spontanés.

Lors de neuroleptanalgie, ils permettent de s'opposer à la rigidité musculaire produite par les dérivés morphiniques.

Lorsqu'on emploie des curarisants en anesthésie ou en neuroleptanalgie, l'évaluation de la douleur éventuellement perçue par l'animal est faussée, car aucun mouvement musculaire n'est possible en cas de stimulation nociceptive.

On les a parfois employés pour lutter contre les effets du tétanos ou lors d'intoxications par des poisons convulsivants. Cependant, il est essentiel d'utiliser des doses qui n'entraînent pas de paralysie des muscles respiratoires et de surveiller étroitement l'animal.

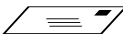
#### 3.2. Formes pharmaceutiques

Les curares sont uniquement utilisés en présentations injectables sous forme de solutions aqueuses de sels (tableau 15-2).

Principe actif	Nom déposé
mébézonium	in T61
atracurium	Tracrium (H)
cisatracurium	Nimbex (H)
mivacurium	Mivacron (H)
rocuronium	Esméron (H)
pancuronium	Pavulon (H)

Tableau 14-2 : Principaux curares utilisés en thérapeutique.

#### 3.3. Effets secondaires et toxiques

 Leur forte toxicité est directement en rapport avec leur action biologique. Ils provoquent une  **paralysie des muscles respiratoires** , ce qui entraîne rapidement un arrêt de la ventilation spontanée. Cette action impose de placer l'animal sous surveillance respiratoire, avec détecteur d'apnée, et de disposer d'un appareillage de respiration assistée, ce qui limite leur emploi en médecine vétérinaire.

Ne franchissant pas la barrière hémato-méningée, les curarisants n'altèrent pas du tout la conscience. Les animaux sont

donc conscients et sentent peu à peu cette paralysie les atteindre, d'où une anxiété croissante qui atteint son paroxysme quand l'asphyxie s'installe ; pour éviter cette inquiétude, on administre en même temps des neuroleptiques ou des anesthésiques.

## Résumé

### **Principaux dérivés**

- *pancuronium, cisatracurium*

### **Principaux caractères structuraux et physico-chimiques**

- bases faibles liposolubles stables

### **Pharmacocinétique**

- résorption orale nulle. Parentérale : rapide et complète
- distribution extracellulaire, fixation dans les muscles
- biotransformations importante pour les leptocurares : hydrolyse
- élimination : rénale rapide

### **Pharmacodynamie**

- pachycurares : antagonistes compétitifs de l'acétylcholine, décurarisation possible
- leptocurares : agonistes compétitifs de l'acétylcholine, décurarisation impossible

### **Principales indications**

- euthanasie des animaux : en association avec des barbituriques
- chirurgie thoracique, cardiaque ou osseuse, pour obtenir une myorésolution

### **Principaux effets secondaires ou toxiques**

- paralysie des muscles respiratoires : asphyxie mortelle

## **Pour en savoir plus :**

Adams H.R. Neuromuscular blocking agents. In Veterinary pharmacology and therapeutics, 8<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia, 2001, 137-152.

Besset M, Verwaerde P., Autefage A. Les curares : étude bibliographique. Rev Méd Vét, 2001, **152**: 10, 667-680.

Brouwer G.J. Clinical use of neuromuscular blocking agents in dogs and cats. In Practice, 1990, **12**: 3,115-119.

Hildebrand S.V., Holland M., Copland V.S., Daunt D., Brock N. Clinical use of the neuromuscular blocking agents atracurium and pancuronium for equine anesthesia. J Am Vet Med Assoc, 1989, **195**: 2, 213-219.

Hildbrand S.V. Neuromuscular blocking agents in equine anesthesia. Vet Clin North Am, Equine Practice, 1990, **6**: 3, 587-606.

Martinez E.A. Neuromuscular blocking agents. Vet Clin North Am, Equine Practice, 2002, **18**: 1, 181-188.

# 16

## LES MODIFICATEURS DE LA REPRODUCTION

Introduction
<b>1. HORMONES STEROIDIQUES SEXUELLES</b>
1.1. Pharmacie chimique
1.2. Pharmacologie
1.3. Thérapeutique
<b>2. HORMONES GONADOTROPES ET FACTEURS DE CONTROLE</b>
<b>3. PROSTAGLANDINES</b>
<b>4. MÉDICAMENTS UTÉRINS</b>
4.1. Utérokinétiques
4.2. Tocolytiques

Les modificateurs de la fonction de reproduction comprennent une grande diversité de substances douées d'effets biologiques variés :

- Sur l'appareil génital, avec éventuellement un retentissement métabolique : hormones stéroïdiques sexuelles, hormones hypothalamiques et antehypophysaires, prostaglandines,
- sur l'utérus : utérokinétiques et tocolytiques,
- sur la sécrétion lactée.

### 1. Hormones stéroïdiques sexuelles et dérivés

Les hormones sexuelles, élaborées principalement par les gonades, et leurs succédanés artificiels :

- se caractérisent fondamentalement par une structure stéroïdique dérivée du noyau stérane (ou gonane) ou une structure isostère (isomère stéréospacial).

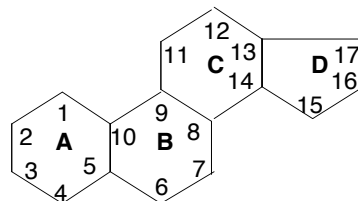


Figure 16-1 : Noyau stérane

- sont douées d'une action marquée sur les organes de la reproduction,
- sont principalement utilisées :

- en thérapeutique pour corriger la fonction de reproduction, ou, grâce à leurs propriétés anabolisantes pour favoriser la synthèse protéique des animaux,
- en zootechnie pour aider à la maîtrise de la reproduction ou pour favoriser la croissance des animaux (cf. chapitre 17),
- sont douées d'une faible toxicité (liste II), ce qui est en contradiction avec une réglementation d'emploi très stricte pour éviter les fraudes en élevage.

## 1.1. Pharmacie chimique

### 1.1.1. Structure générale et classification

Les composés naturels regroupent les androgènes, les estrogènes et les progestagènes. Ce groupe chimique très homogène présente en commun :

- un noyau stérane (ou gonane),
- deux fonctions oxygénées, fonction cétonique ou groupe hydroxyle en C<sub>3</sub> et C<sub>17</sub>,
- des substitutions en C<sub>10</sub> (sauf pour les estrogènes), en C<sub>13</sub> et en C<sub>17</sub> par un groupe méthyle.

#### **Androgènes et anti-androgènes**

Les androgènes sont des composés stéroïdiques en C<sub>19</sub> qui comprennent d'une part les hormones sexuelles mâles aux stéroïdiques, d'autre part leurs dérivés artificiels. Leur chef de file est la **testostérone**. On distingue deux groupes de dérivés artificiels (cf. figure 16-2) :

- des dérivés de l'**androstane** à 19 atomes de carbone : *méthyltestostérone*,
- des dérivés de l'**estrane** à 18 atomes de carbone (encore appelés composés 19-nor) : **nandrolone** (ou *19-nortestostérone* ou *norandrosténolone*), *noréthandrolone*, *trenbolone*.

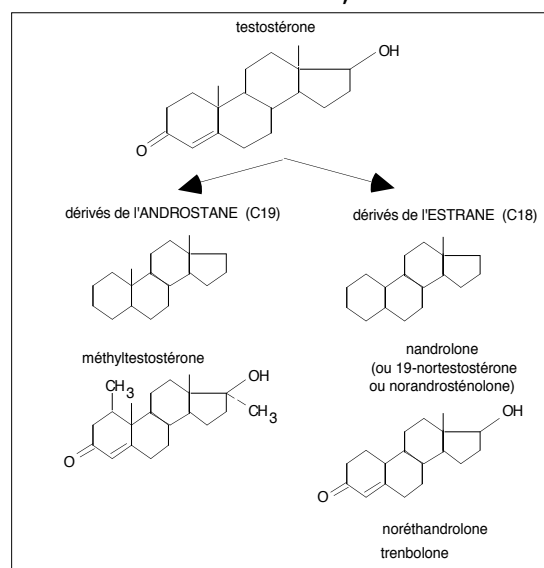


Figure 16-2 : Principaux androgènes utilisés en thérapeutique

Les anti-androgènes directs (antagonistes compétitifs) sont représentés surtout par l'**osatérone**, la **delmadinone** et la cyprotérone. Ce sont le plus souvent des progestagènes (cf. plus bas).

Il existe par ailleurs des anti-androgènes indirects, comme le finastéride, inhibiteur compétitif de la 5 $\alpha$ -réductase qui a un rôle clé dans l'activation métabolique de la testostérone.

### **Estrogènes et anti-estrogènes**

Les estrogènes sont des composés stéroïdiques en C<sub>18</sub> caractérisés par un noyau A phénolique ; ils correspondent aux hormones sexuelles femelles et leurs dérivés artificiels. Leur chef de file est l'**estradiol**. On trouve aussi l'estriol. Toutes les autres molécules sont artificielles et pour la plupart interdites d'emploi en médecine vétérinaire (cf. figure 16-3) :

- des dérivés de l'**estrane** avec pour principal représentant, l'**éthynylestradiol**, le seul composé artificiel autorisé en thérapeutique,
- des dérivés du stilbène, ou stilbènes, avec le **diéthylstilbestrol**, le **diénestrol** et l'**hexoestrol**,
- des myco-estrogènes, c'est-à-dire des estrogènes d'origine fongique avec pour principal représentant le **zéranol**, dérivé de réduction de la zéaralénone, sécrétée par une moisissure du maïs, *Fusarium graminearum* (encore appelée *Gibberella zae*). Il s'agit de lactones de l'acide résorcylique (groupe des **resorcylic acid lactones** ou R.A.L.).

Il existe aussi des agonistes partiels-antagonistes : tamoxifène, clomifène.

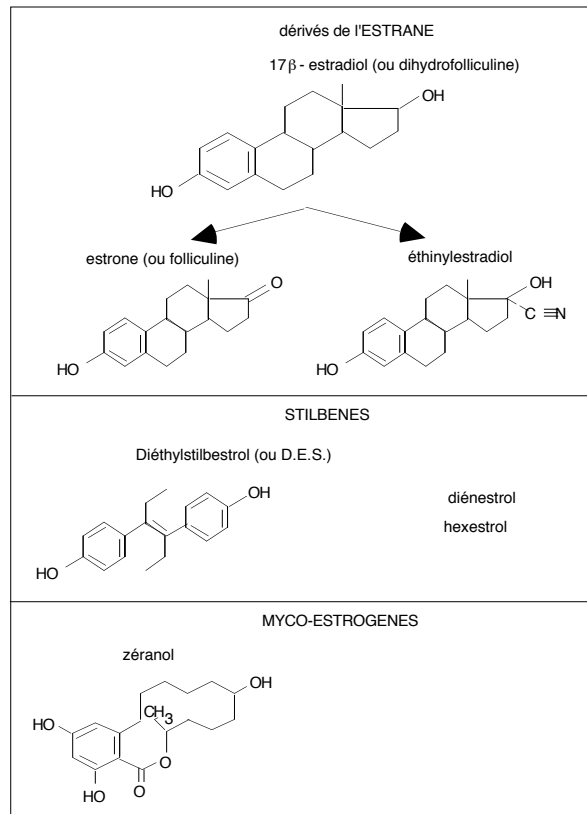


Figure 16-3 : Principaux estrogènes utilisés en thérapeutique

## Progestagènes et anti-progestagènes

Les progestagènes sont des composés stéroïdiques en C<sub>21</sub> correspondant aux hormones sexuelles de la gestation et leurs dérivés artificiels.

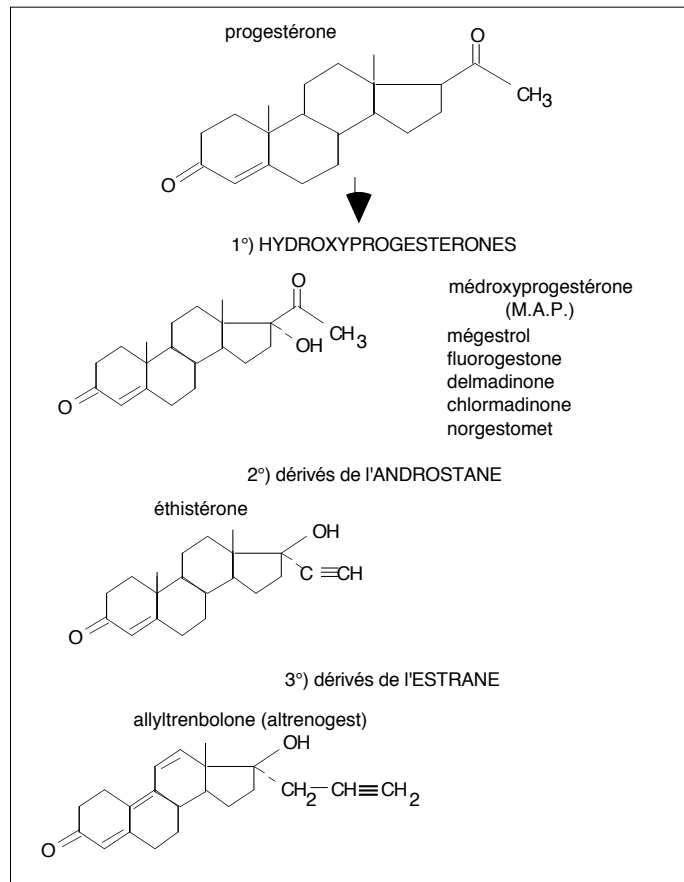


Figure 16-4 : Principaux progestagènes utilisés en thérapeutique

Leur chef de file est la **progestérolone**. Trois groupes de dérivés artificiels ont été élaborés (cf. figure 16-4) :

- les dérivés du **prégnane** : **médroxyprogestérolone**, *delmadinone*, *chlormadinone*, *mégésterol*, *fluorogestone* (*flugestone*), *proligestone*, *norgestomet*, *17β-acétoxy, yne-20,5α,17α-prégnène 2*, *osatérolone*,
- les dérivés de l'androstane : *éthistérolone*,
- les dérivés de l'**estrane** : **altrenogest** (*allyltrenbolone*), *lynestrénol*.

Des anti-progestagènes ont également été synthétisés comme l'**aglépristone** ou la *mifépristone* (RU 486).

### 1.1.2. Préparation

La préparation actuelle aussi bien des composés naturels (hormones) que des dérivés artificiels se fait par synthèse chimique totale, ce qui a permis de s'affranchir totalement des sources naturelles d'approvisionnement.



### 1.1.3. Propriétés physiques et chimiques

#### **Propriétés physiques**

Les hormones sexuelles sont des composés très peu solubles dans l'eau, mais très solubles dans les solvants organiques. Il est impossible de préparer directement des solutions aqueuses.

#### **Propriétés chimiques**

Ces composés sont **neutres**, sans aucune fonction ionisable. Ils sont stables. On note cependant un très léger caractère acide des estrogènes (dû à la fonction phénolique en C<sub>3</sub>).

On en prépare des esters à partir du groupe hydroxyle en C<sub>17</sub>. A la différence des corticoïdes, tous les esters préparés sont des **esters de monoacides** qui se caractérisent par une liposolubilité élevée : **benzoate** (*estradiol*), acétate (*médroxy-progestérone*, *fluorogestone*), propionate (*testostérone*), phénylpropionate (*testostérone*), hexahydro-benzoate (*testostérone*, *estradiol*), isocaproate (*testostérone*), décanoate (*testostérone*), valérate (*estradiol*). Ces esters permettent la préparation soit de solutions huileuses, soit de suspensions aqueuses, ce qui confère un "**effet retard**" et donc une action biologique plus durable du principe actif.

La réduction en hydroxyle de la fonction cétonique en C<sub>3</sub> des androgènes et des progestagènes, notamment par voie enzymatique dans l'organisme, conduit à l'inactivation de la molécule. Il peut aussi y avoir réduction de la double liaison située entre les carbones C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> avec perte d'activité biologique.

## 1.2. Pharmacologie

### 1.2.1. Pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme des hormones sexuelles et de leurs succédanés artificiels est relativement similaire du fait de leur homogénéité structurale.

#### *Résorption*

La résorption orale est à la fois rapide et complète, quelle que soit la forme chimique employée. Mais on observe un effet de premier passage majeur pour les composés naturels (hormones), qui les détruit dans le foie à plus de 99%, ce qui empêche toute usage par voie orale de ces composés naturels.



La résorption parentérale est complète. La rapidité de cette résorption est en relation étroite avec l'ester utilisé. Un **effet "retard"** est obtenu pour tous les esters liposolubles en **suspension aqueuse** ou en solution organique (acétate, benzoate, propionate, phénylpropionate, hexahydrobenzoate, décanoate, valérate). La durée de cet effet varie selon les esters. On peut ainsi assurer une imprégnation hormonale suffisante et obtenir l'effet hormonal recherché.

Du fait de leur liposolubilité, la résorption des hormones sexuelles est bonne par voies locales, notamment au travers de la peau et des muqueuses, d'où un développement de présentations locales dermiques à action systémique, surtout en médecine humaine.

#### *Distribution*

La distribution est homogène dans l'organisme en raison de leur caractère neutre. La pénétration intracellulaire est bonne, avec transport jusqu'au noyau cellulaire, le siège de leur activité biologique.

*Bio-  
transformations*

Les transformations sont assez variables selon les composés, très intenses pour les composés naturels (hormones) au point d'en interdire leur usage par voie orale (effet de premier passage hépatique). Ces biotransformations sont plus limitées pour des composés artificiels.

Les esters qui sont en fait des prodrogues subissent dans le sang une hydrolyse enzymatique. La *testostérone* subit une activation métabolique par réduction en dihydrotestostérone, sa forme active grâce à une 5 $\alpha$ -réductase. Cette enzyme peut être inhibée de façon compétitive par le finastéride, base de son effet anti-androgène. Les autres biotransformations sont des réductions de la fonction cétone en C<sub>3</sub> et de la double liaison entre les carbones C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>, glucurono- et/ou de sulfoconjuguaisons.

*Elimination*

Les hormones sexuelles sont éliminées par voie rénale et biliaire avec cycle entéro-hépatique.



Comme pour les corticoïdes, les différences pharmacocinétiques sont beaucoup plus importantes entre les formes chimiques ou galéniques d'un même principe actif qu'entre deux stéroïdes présentés sous une même forme chimique (dues à des différences de solubilité, donc de vitesse de résorption). La persistance dans l'organisme de ces composés dépend beaucoup des formes chimiques et galéniques employées.

## 1.2.2. Pharmacodynamie

### **Mécanisme d'action**

Les hormones sexuelles se fixent compétitivement sur les récepteurs RA de la testostérone, RE de l'estradiol, ou RP de la progestérone. Ces récepteurs sont cytosoliques (récepteurs de type 4, facteurs de transcription). Le complexe hormone-récepteur est acheminé jusqu'au noyau et provoque la dérégulation de certains gènes. La synthèse protéique qui en découle varie alors selon la nature des cellules-cibles concernées.

### **Effets biologiques**

*Effets sur les  
caractères  
sexuels*

A dose physiologique, les **androgènes** favorisent l'activité fonctionnelle testiculaire (caractères sexuels primordiaux). A forte dose, ils provoquent un effet inhibiteur par un mécanisme de rétro-contrôle hypophysaire négatif.

Ils stimulent le développement des caractères sexuels primaires mâles : épидидyme, canal déférent, prostate, vésicules séminales. Ils sont également responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires mâles (masses musculaires, conformation générale, phonation), et du comportement sexuel mâle.

Chez la femelle, les androgènes exercent une action inhibitrice de l'activité génitale avec atrophie ovarienne, suppression de l'ovulation et de l'oestrus. Cette action est essentiellement indirecte par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamo-hypophyse.

Les **estrogènes** agissent surtout sur le tractus génital en

reproduisant les modifications contemporaines de l'oestrus, et favorisent le développement des caractères sexuels secondaires. Ils provoquent principalement :

- la prolifération de l'endomètre et de sa vascularisation,
- le développement du myomètre, ce qui est à l'origine d'un test biologique de dosage des estrogènes, le test d'Astwood, fondé sur l'augmentation du poids de l'utérus chez la souris impubère,
- des modifications histologiques et biochimiques de la muqueuse vaginale (métaplasie squameuse ou kératinisation, hyperplasie des glandes de Bartholin à l'origine d'un test histologique de dépistage des traitements anabolisants, abaissement du pH),
- le développement de la glande mammaire et la multiplication des canaux galactophores.

Les estrogènes interviennent aussi dans la genèse du comportement d'oestrus chez la femelle.

Chez le mâle, les estrogènes inhibent l'activité génitale et le comportement sexuel. Cette action est essentiellement indirecte par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamo-hypophyse.

Les **progestagènes** n'agissent qu'après imprégnation préalable par les estrogènes, ou par association avec eux. Sur le tractus génital, ils provoquent :

- la prolifération de l'endomètre, effet indispensable à la nidation,
- une inhibition active puissante de la motricité utérine, indispensable au maintien de la gestation,
- la mise en place d'un mucus cervical épais et compact,
- le développement de la mamelle conjointement avec les estrogènes, notamment des acini, mais en inhibant la potentialité sécrétoire.

*Autres effets  
biologiques*

Les androgènes et les estrogènes stimulent l'anabolisme protéique. Les androgènes agissent quelle que soit l'espèce, tandis que les estrogènes ont une action anabolisante surtout chez les bovins et favorisent la formations de dépôts de graisse chez la volaille. Chez la poule pondeuse, les estrogènes jouent un rôle clé dans le contrôle de la calcémie et de la concentration en acides gras libres. Cette action des estrogènes pourrait être lié à la stimulation de la libération hypophysaire de GH.

Les progestagènes exercent un effet indirect, en stimulant l'appétit, donc la prise de poids. Estrogènes et progestagènes provoquent en outre une rétention hydro sodée.

Toutes les hormones sexuelles inhibent l'activité gonadotrope hypophysaire. Androgènes et estrogènes diminuent surtout la libération de FSH et de LH par l'hypophyse antérieure, tandis que la progestérone freine la pulsativité sécrétoire du GnRH. Chez la femelle, les estrogènes sont inhibiteurs à faible et à forte dose. A dose intermédiaire, comparable à la concentration circulante en fin de

maturation folliculaire, il y a inversion du rétrocontrôle, ce qui déclenche l'ovulation.

Les **progestagènes** en inhibant la libération du GnRH :

- provoquent une **inhibition de l'ovulation** chez la femelle,
- exercent une action anti-androgène, ce qui entraîne à fortes doses une azoospermie chez le mâle.

Les androgènes et surtout les **estrogènes** exercent une action **immunodépressive** mal connue, qui semble liée à une inhibition de la libération des cytokines. Cet effet pourrait expliquer partiellement l'apparition de **métrites** lors de traitement d'une femelle par les estrogènes.

#### *Antagonistes*

Les antihormones sont soit des antagonistes compétitifs qui bloquent les récepteurs, soit des agonistes partiels qui inhibent la libération des hormones gonadotropes. Leurs effets indésirables sont souvent liés à l'effet hormonal résiduel d'un agoniste partiel. Les antiprogestérones bloquent partiellement les récepteurs du cortisol. Les conséquences de cet effet ne sont pas évaluées à ce jour.

### **Relations structure-activité**

Les composés naturels et artificiels sont des structures isostères avec un encombrement stéréospacial similaire, d'où d'une part une fixation identique sur les mêmes récepteurs, d'autre part des activités biologiques identiques. Ainsi, s'expliquent les propriétés estrogéniques de structures éloignées comme les stilbènes (D.E.S.) et le zéranol (figure 16-5).

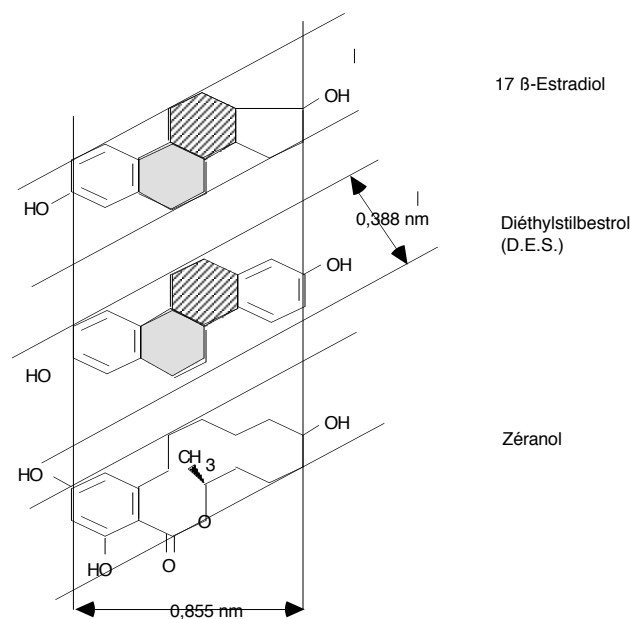


Figure 16-5 : Relation structure-activité entre l'estradiol, le D.E.S. et le zéranol

## **1.3. Thérapeutique**

### **1.3.1. Indications**

#### ***Indications médicales***

#### *Androgènes*

L'utilisation principale des **androgènes** et dérivés résulte de leur action anabolisante protidique, d'où leurs utilisations quasi-

exclusives chez les carnivores, compte tenu de la réglementation en vigueur :

- lors de convalescence ou lors d'**affection rénale sévère** pour favoriser la rétention de protéines,
- lors de fractures pour favoriser la formation de la trame protéique indispensable à la formation convenable du cal de fracture,
- lors d'anémies graves pour stimuler l'érythropoïèse, comme dans certaines maladies auto-immunes telles que l'anémie hémolytique, en association avec les corticoïdes.

Ils ont été proposés aussi dans des indications discutables :

- dans l'incontinence urinaire de la chienne castrée,
- lors d'hypogonadisme,
- pour arrêter une lactation de pseudo-gestation de la chienne.

### *Estrogènes*

La principale indication médicale des estrogènes est **l'incontinence urinaire de castration** (chienne).

Des indications anciennes sont aujourd'hui abandonnées en raison d'une balance bénéfices/risques défavorable :

- l'hyperplasie bénigne de la prostate chez le chien ;
- l'avortement de convenance (carnivores).

### *Progestagènes*

Les **progestagènes** sont employés :

- dans **la prévention ou l'interruption de l'oestrus** ( chaleurs, carnivores surtout) par blocage de l'ovulation,
- dans l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les carnivores mâles,
- dans la dermatite miliaire du chat (*mégestrol*) ; le traitement est long et les effets secondaires importants.
- pour arrêter une lactation de pseudo-gestation de la chienne ; l'indication est discutable.

## ***Indications zootechniques***

Les plus employés sont les progestagènes, pour **l'induction** et la **synchronisation des chaleurs** chez les ruminants et les porcins.

L'utilisation comme anabolisants est interdite depuis 1988 (cf. chapitre 17).

## ***Indications des anti-hormones***

L'osatéronne, la delmadinone et la cyprotérone sont des progestagènes à action anti-androgène utilisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (cf. ci-dessus). La cyprotérone est également employée chez le chien dans le traitement de certains troubles du comportement.

Le *tamoxifène* est un agoniste partiel-antagoniste de l'*estradiol* utilisé chez les femelles de carnivores qui présentent des rémanences estrogéniques après une ovariectomie. La gestion des effets estrogéniques résiduels est délicate.

L'*aglépristone* est très utilisée pour provoquer des **avortements**, dans le traitement du pyomètre, dans l'induction de la mise-bas, voire dans la programmation de la césarienne chez les carnivores. Elle a un intérêt potentiel dans toutes les affections pour lesquelles la progestérone est impliquée (fibro-adénomatoses mammaires de la chatte, dysendocrinines, certains diabètes et, peut-être, certaines tumeurs mammaires).

### **1.3.2. Formes pharmaceutiques**

Les formes commercialisées en médecine vétérinaire sont variées :

- des formes injectables
  - solutions huileuses d'esters ou suspensions aqueuses d'esters de monoacides,
- des formes orales (chez les carnivores domestiques)
  - comprimés de base ou d'esters,
  - des formes locales,
  - spirales ou éponges vaginales.

Principe actif	Nom déposé
<b>androgènes</b> <i>testostérone</i>	Androtardyl (H)
<i>nandrolone</i>	Laurabolin, Nilévar (H)
<b>anti androgènes</b> <i>delmadinone</i>	Tardak
<i>osatérone</i>	Ypozane
<i>chlormadinone</i>	Lutéran (H)
<i>cyprotérone</i>	Androcur (H)

Tableau 16-1 : Principales spécialités à base d'androgènes ou d'anti-androgènes.

Principe actif	Nom déposé
<b>estrogènes</b> <i>estradiol</i>	aucun
<i>éthinyloestradiol</i>	Ethinyloestradiol (H)
<i>estriol</i>	Incurin
<b>anti-estrogènes</b> <i>tamoxifène</i>	Tamofène (H), Tamoxifène (H)
<i>clomifène</i>	Clomid (H)

Tableau 16-2 : Principales spécialités à base d'estrogènes ou d'anti-estrogènes.

Principe actif	Nom déposé
<b>progestagènes</b> <i>progestérone</i>	Prid, in Prid Delta, in Ornistéiril
<b>médroxyprogestérone</b>	Perlutex, Supprestral, Controlestrial, Hebdo'Pil
<i>flugestone</i>	Chrono-gest, Syncro-part
<i>altrénogest</i>	Régumate, Altrésyn, Virbagest
<i>proligestone</i>	Delvostéron (retiré)
<i>mégésterol</i>	Mégécat, Canipil, Félipil, in Dogalact, Mégépil Chat
<i>lynestrénol</i>	Orgamétril (H)
<b>anti-progestagènes</b> <b>aglépristone</b>	Alizine
<i>mifépristone</i>	RU 486 (H)

Tableau 16-2 : Principales spécialités à base de progestagènes ou d'anti-progestagènes.

### 1.3.3. Réglementation

En raison des risques de détournement d'emploi d'un certain nombre d'hormones sexuelles à des fins anabolisantes chez les animaux d'élevage, la législation est très stricte, y compris pour la médecine des carnivores domestiques (cf. articles R.234-6 et 234-7).

Conformément à la directive européenne 96/22/CE du 29 avril 1996, l'administration des stéroïdes hormonaux chez les animaux de rente ainsi qu'en aquaculture est autorisée aussi bien à titre thérapeutique que zootechnique pour la **synchronisation du cycle oestral**, et la **préparation des donneuses et receveuses d'embryons**. A titre thérapeutique, chez les animaux d'élevage, ces **administrations ne peuvent être pratiquées que par un vétérinaire** sous forme d'injections ou de spirales vaginales et doivent faire l'objet d'un **enregistrement sur un registre** de la nature du traitement, des produits utilisés, de la date du traitement et de l'identité des animaux traités. Les **spécialités employées sont interdites si le temps d'attente dépasse par 15 jours** (implants hormonaux interdits). A titre zootechnique, l'administration est faite sous la responsabilité directe d'un vétérinaire.

Par ailleurs, pour éviter là encore tout détournement, **tout traitement hormonal** à base d'androgènes, estrogènes ou progestagènes chez les animaux d'exploitation, doit faire l'objet d'un **enregistrement sur un registre** pendant **cinq ans** avec précision du numéro de l'ordonnance, de la nature et de la date du traitement, de la nature du médicament et de l'identité des animaux traités et de leur détenteur (art. R. 5146-53-4 et 5).

L'**usage des stilbènes** est par ailleurs **totalemt interdit** en thérapeutique vétérinaire, aussi bien chez les animaux de production que chez les carnivores domestiques.

### 1.3.4. Effets indésirables ou toxiques

Les troubles les plus classiques sont en relation directe avec les effets hormonaux de ces substances sur les organes de la reproduction et les métabolismes. **La vache et la chienne sont particulièrement sensibles à l'action des estrogènes**. Chez la chienne, estrogènes et progestatifs provoquent facilement des métrites, voire des pyomètres, surtout s'ils sont administrés pendant le pro-oestrus ou l'oestrus.

**Les estrogènes** ont en outre des **effets myélotoxiques**, chez la **chienne** notamment. Ils induisent des aplasies médullaires irréversibles, mortelles par thrombocytopénie et syndrome hémorragique. Il ne faut pas dépasser chez la chienne la dose journalière de  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$  d'*estradiol*.

L'interdiction totale d'utilisation des stilbènes chez la femme enceinte et chez l'animal provient de la mise en évidence dans l'espèce humaine d'effets toxiques (malformations congénitales, cancers vaginaux et utérins) retrouvés chez les enfants de femmes traitées au diéthylstilboestrol dans les années 1940 à 1980. Des malformations (hypospadias) ont même été découvertes chez les petits-enfants (effets épigénétiques).

## 2. Hormones GONADOTROPES ET FACTEURS DE CONTROLE

Les hormones gonadotropes et leurs facteurs de croissance comprennent les

hormones gonadotropes hypophysaires et leurs équivalents, le GnRH hypothalamique et ses analogues, enfin les inhibiteurs de la sécrétion de prolactine.

## 2.1. Pharmacie chimique

Les hormones hypophysaires et hypothalamiques :

- ont une structure peptidique pour les hormones hypothalamiques, et protéique de masse moléculaire beaucoup plus élevée pour les hormones hypophysaires et leurs équivalents,
- sont en général hydrosolubles,
- et se caractérisent par une demi-vie plasmatique brève.

Les antiprolactines ont des structures aromatiques qui interagissent avec les récepteurs de la dopamine ou de la sérotonine.

### *Gonadotrophines*

La FSH et la LH sont des hormones glycoprotéiques antehypophysaires qui sont préparées par extraction ou par génie génétique. Elles sont bicaténaires, comprenant une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$  ; leur poids moléculaire est élevé ; elles sont hydrosolubles, instables en milieu aqueux et instables à la lumière et à l'oxydation.

Deux équivalents, moins coûteux à extraire et à purifier, sont utilisés en pratique :

- la **PMSG** ou *gonadotrophine sérique* (ou *eCG*), extraite du sérum de jument gravide, à activité mixte FSH et LH, c'est-à-dire agoniste des deux types de récepteurs,
- l'**hCG** ou *gonadotrophine chorionique*, hormone extraite de l'urine de femme enceinte (PM  $\approx$  100 000 D), à activité LH.

La *prolactine*, hormone monocaténaire gonadotrope et mammatrope, n'est pas utilisée en thérapeutique.

Leurs dosages quantitatifs sont délicats car biologiques et de ce fait susceptibles de variations importantes ; ils doivent toujours être comparés à un étalon international, d'où l'expression de ces titrages en unités internationales.

Ce sont principalement des produits d'extraction, d'où des degrés de pureté assez variables selon les préparations, allant de 2.000 à 5.000 UI/mg (0,1 mg = 1 UI).

Ces protéines sont fragiles, d'où un conditionnement en ampoules scellées, à l'abri de l'air, de la lumière et de la chaleur, à mise en solution extemporanée, l'activité disparaissant en quelques heures.

### *Gonadolibérines*

Le **GnRH** (ou gonadolibérine) est une hormone hypothalamique décapeptidique de PM  $\approx$  11 000, hydrosoluble. Elle est obtenue par synthèse.

La *buséreléline* et la *desloréline* sont des analogues de la gonadolibérine. Ce sont des nonapeptides préparés par synthèse. Par rapport au GnRH, ces molécules se caractérisent



par une stabilité chimique accrue (résistance aux hydrolyses enzymatiques), d'où une demi-vie biologique plus longue. On les utilise sous forme de sel, d'acétate.

### *Inhibiteurs de la prolactine*

On utilise des dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle : **cabergoline**, **méteergoline** et **bromocryptine**.

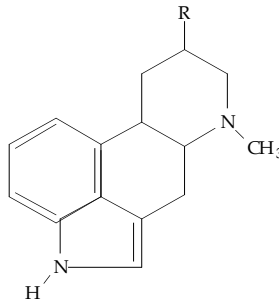


Figure 16-6 : Structure générale des alcaloïdes de l'ergot (indole)

## 2.2. Pharmacologie

### 2.2.1. Pharmacocinétique

#### ***Gonadotrophines et gonadolibérines***

La résorption orale des gonadotrophines et des gonadolibérines est nulle en raison de leur structure protéique qui est dégradée dans le tractus digestif. Leur résorption parentérale est rapide et complète. Leur distribution est extracellulaire. Les biotransformations sont intenses par hydrolyse des liaisons amides, d'où une élimination très rapide et des demi-vies très brèves de l'ordre de quelques dizaines de minutes au maximum. Les temps d'attente sont nuls.

#### ***Inhibiteurs de la prolactine***

Leur comportement est celui des bases faibles liposolubles. Leur résorption orale et parentérale est rapide et complète. Leur distribution est intracellulaire. Les biotransformations sont intenses, donnant dans le cas de la *méteergoline* un métabolite actif (déméthylméteergoline). L'élimination de la *cabergoline* est beaucoup plus lente que celle de la *méteergoline*.

### 2.2.2. Pharmacodynamie

Le mode d'action de toutes ces molécules est très spécifique. Elles agissent sur des récepteurs membranaires.

#### *FSH et PMSG*

La FSH et la PMSG stimulent la spermatogénèse et la folliculogénèse. Elles interviennent dans le recrutement (et la sélection ?) folliculaire, stimulent la maturation folliculaire, et augmentent la production d'aromatase, transformant les androgènes en estrogènes.

La PMSG est utilisée surtout pour son action FSH. Chez la jument, elle aurait toutefois une action LH prédominante.

#### *LH et hCG*

Elles stimulent la production d'androgènes dans les cellules de Leydig. Chez la femelle, elles provoquent l'ovulation et stimulent la synthèse de progestérone (thèque interne du follicule, corps jaune) et d'androgènes (thèque interne).

*GnRH et analogues*

Ces composés (*gonadolibérine, buséreline, licéreline, nafaréline, desloréline*) stimulent les cellules gonadotropes de l'hypophyse, par un effet fréquence-dépendant délicat à reproduire qui nécessite des pompes spéciales. Une fréquence pulsatile trop élevée, simulée par une dose élevée ou une perfusion, provoque une désensibilisation de l'hypophyse et aboutit à une inhibition de la libération de LH et de FSH.

L'inhibition de la libération de LH et de FSH peut également être provoquée par un traitement immunologique, c'est le cas principe actif contenu dans Improvac, un analogue (une substance similaire) du facteur GnRH. Improvac agit en stimulant le système immunitaire du porc à produire des anticorps dirigés contre le GnRH, qui fait partie du système contrôlant le développement sexuel. Chez les porcs mâles, cela inhibe temporairement la fonction des testicules et la libération de stéroïdes, y compris l'androsténone, l'une des deux causes de l'odeur de verrat ; chez les porcs femelles, la production d'anticorps contre le GnRH entraîne une suppression temporaire de la fonction ovarienne et des chaleurs, et réduit par conséquent l'incidence des gestations non désirées.

Le GnRH déclenche le comportement sexuel après imprégnation par les androgènes (mâle) ou les estrogènes (femelle).

*"Antiprolactines"*

Appelées à tort des antagonistes compétitifs de la prolactine, elles sont en fait des inhibiteurs de sa libération par l'hypophyse antérieure. Elles agissent en stimulant les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (*cabergoline, bromocryptine*), ou en bloquant les récepteurs 5HT<sub>1</sub> de la sérotonine (*méteergoline*).

Les agonistes dopaminergiques (*cabergoline*) provoquent des nausées et des vomissements. Ils diminuent les résistances périphériques, notamment splanchnique avec un risque d'hypotension en cas de surdosage.

La *méteergoline*, antisérotonine 5HT<sub>1</sub>, est vomitive aussi, mais à plus forte dose. Elle est bradycardisante, d'où un risque hypotensif supérieur. L'action antisérotoninergique centrale est à l'origine de troubles comportementaux variables mais parfois spectaculaires chez des chiennes sensibles : anorexie ou boulimie, abattement ou excitation, fugues, ...

*Galactogènes*

Représentés principalement par la dompéridone et le sulpiride. Ce sont tous les deux des antagonistes de la dopamine qui augmentent le taux de prolactine ; leur action est attribuée principalement aux effets antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, localisés sur les cellules lactotrophes de l'hypophyse antérieure. Ils sont utilisés hors AMM dans l'induction de la lactation chez la Jument non gravide et aussi pour stimuler le développement mammaire et la lactogénèse dans le traitement de l'intoxication par *Acrenomyium coenophalium*, endophyte parasite de la fétuque.

## 2.3. Thérapeutique

### 2.3.1. Indications

Les indications médicales sont :

- la cryptorchidie (hCG),
- l'anoestrus, les kystes folliculaires (hCG, PMSG, GnRH),
- la lactation de pseudogestation de la chienne (*cabergoline*, *méteergoline*),
- l'interruption de gestation chez la chienne (*cabergoline*).

On les utilise également en maîtrise de la reproduction :

- pour l'induction de l'ovulation, la superovulation (PMSG, GnRH et analogues),
- pour la castration chimique du chien mâle et la suppression de la libido (*desloréline* en implants)
- pour l'induction de l'oestrus chez la chienne (*cabergoline*, *méteergoline*).

Dans l'espèce humaine, le GnRH et ses analogues sont utilisés dans le traitement de certaines infertilités, en administration pulsatile à l'aide de pompes spéciales. A l'inverse, des analogues du GnRH sont utilisés en continu pour bloquer la libération de FSH et LH dans le traitement du cancer de la prostate et de l'endométriose.

### 2.3.2. Formes pharmaceutiques

Les gonadotrophines sont uniquement utilisées en présentations injectables sous forme de lyophilisats à mise en solution aqueuse extemporanée (tableau 16-4). On doit les conserver au frais et à l'abri de la lumière.

Principe actif	Nom déposé
<i>gonadotrophine sérique (PMSG)</i>	Chronogest PMSG, Syncro-Part-PMSG, Gestavet600
<i>gonadotrophine chorionique (hCG)</i>	Chorulon
<i>gonadotrophine sérique + chorionique</i>	in PG 600

Tableau 16-4 : Principales spécialités à base de gonadotrophines

Les gonadolibérines sont uniquement utilisées en présentations injectables sous forme de solutions aqueuses prêtes à l'emploi (tableau 16-5). On les conserve au frais et à l'abri de la lumière.

Principe actif	Nom déposé
<i>gonadoréline</i>	Cystoréline, Fertagyl, Acegon, Gonavet Vexy,
<i>buséréline</i> <i>desloréline</i>	Busol 0,004 mg/ml Suprelorin

Tableau 16-5 : Principales spécialités à base de la gonadolibérine et analogues

Les inhibiteurs de la prolactine sont utilisés uniquement par voie orale, sous forme de comprimés ou de solution buvable.

Principe actif	Nom déposé
<i>cabergoline</i>	Galastop, Finilac, Kelactin
<i>méteergoline</i> <i>bromocryptine</i>	Contralac Parlodel (H)

Tableau 16-6 : Principales spécialités à base d'inhibiteurs de la prolactine

### 3. PROSTAGLANDINES PGF<sub>2</sub>alpha et dérivés

#### 3.1. Pharmacie chimique

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras monocarboxyliques à 20 atomes de carbone naturels et leurs succédanés artificiels.

La seule prostaglandine naturelle utilisée en reproduction est la **PGF<sub>2</sub>α** ou **dinoprost**, caractérisée par un hydroxyle en C<sub>9</sub> (PGF), deux double liaisons (PGF<sub>2</sub>), les deux hydroxyles portés par le cycle cyclopentanique situés du même côté (PGF<sub>2</sub>α).

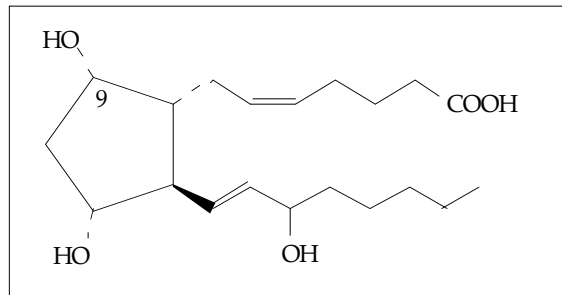


Figure 16-6 : Structure chimique de la prostaglandine PGF<sub>2</sub>α (ou dinoprost)

Les analogues artificiels sont caractérisés au plan structural par la greffe d'une structure cyclique, souvent aromatique, en début de chaîne. Les principaux analogues utilisés en médecine vétérinaire sont le **cloprosténol**, l'**alfaprostol**, l'**étiproston**, le **luprostiol**.

On en prépare des sels ; ainsi le *dinoprost* est utilisé sous forme de sel de trométhamine.

#### 3.2. Pharmacocinétique

Leur résorption parentérale est rapide et complète. Leur distribution est extracellulaire. Leurs biotransformations sont intenses et ont lieu principalement dans les poumons, d'où des demi-vies très brèves de l'ordre de quelques minutes pour les composés naturels (*dinoprost*). Il n'y a pas d'élimination dans le lait.

Les demi-vies sont un peu plus longues pour les analogues artificiels, moins sensibles aux dégradations enzymatiques.

Les temps d'attente sont toujours très brefs (1 ou 2 jours) ou nuls (lait).

### 3.3. Pharmacodynamie

La  $PGF_{2\alpha}$  et ses analogues se fixent sur un récepteur membranaire spécifique et unique.

*Appareil génital* Ils provoquent la lutéolyse par un mécanisme d'action direct sur les cellules folliculaires (inhibition de la stéroïdogénèse) et par vasoconstriction.

Les  $PGF_{2\alpha}$  sont douées d'une action utérokinétique forte, stimulant les mouvements péristaltiques de façon prolongée et relâchant le col utérin. L'action persiste sur un utérus non imprégné par les estrogènes mais elle est plus faible. Sur une femelle gestante, l'avortement est possible. *Chez la femme enceinte, la manipulation de ces substances doit être très prudente ; même le contact avec la peau est dangereux.*

*Autres effets* Malheureusement, les **autres effets** sont **tous indésirables** et parfois **graves** :

- circulatoires : vasoconstriction, **tachycardie**, état de **choc** possible ;
- respiratoires : **polypnée** et **bronchoconstriction**, d'où les précautions à prendre chez les insuffisants respiratoires ;
- digestifs : nausées, salivation, hyperpéristaltisme, stimulation de la défécation, diarrhée.

### 3.4. Indications

Les indications des prostaglandines sont assez variées :

- anoestrus avec persistance du corps jaune, kyste lutéinique,
- interruption de la gestation chez la chienne,
- déclenchement de la mise bas chez la vache et la truie,
- post-partum : rétention placentaire, métrites,
- métrites et pyromètres,
- maîtrise des cycles, synchronisation des chaleurs.

### 3.5. Formes pharmaceutiques

Les prostaglandines sont présentées en solutions aqueuses injectables prêtes à l'emploi, à conserver à l'abri de la lumière.

Principe actif	Nom déposé
<i>dinoprost</i> <i>cloprosténol (PGF2alpha)</i>	Dinolytic, Enzaprost Estrumate, Planate, Cyclix, PGF Veyx, Uniandine, Bioestrovét,
<i>luprostiol</i>	Prosolvín

Tableau 16-8 : Principales spécialités à base de prostaglandines et dérivés artificiels

## 4. MEDICAMENTS A VISEE UTERINE

### 4.1. Utérokinétiques

#### 4.1.1. Ocytocine (oxytocine)

L'*oxytocine* est un nonapeptide constitué d'acides aminés de série L, préparé aujourd'hui en quasi-totalité par synthèse chimique et non plus par extraction. Le produit de synthèse est ainsi beaucoup plus pur, exempt de vasopressine. C'est une substance hydrosoluble qui permet la préparation de solutions aqueuses injectables. Elle est présentée en ampoules dosées à 3 U.I./ml.



Elle exerce une **action contracturante sur l'utérus, seulement s'il est sensibilisé par les estrogènes**, stimulant le péristaltisme avec peu d'effets sur le col. Une désensibilisation rapide (tachyphylaxie) est fréquente. Chez le mâle, elle favorise la contraction des voies génitales lors de l'éjaculation.

Elle favorise l'éjection du lait chez la femelle allaitante.

Elle a une action résiduelle de type vasopressine, ce qui induit notamment une vasoconstriction et une rétention hydrique.



On l'utilise pour **stimuler la parturition, l'expulsion du placenta** et l'involution utérine. Cet **emploi** doit être **prudent** en cas de col insuffisamment dilaté ou de dystocie. Chez les truies hyperprolifiques, son utilisation trop systématique par les éleveurs a conduit à une augmentation de la mortalité.

Elle s'emploie en présentations injectables sous forme de solutions aqueuses dosées généralement à 10 UI/ml. Il faut la conserver au frais et à l'abri de la lumière.

Un dérivé synthétique d'action prolongée a récemment été mis sur le marché : la *carbétocine*. Aucune LMR n'a été requise pour cette substance.

Principe actif	Nom déposé
<i>oxytocine</i>	Biocytocine, Ocytocine, Ocytovem, Oxytobel
<i>carbétocine</i>	Reprocine, Hypophysin

Tableau 16-9 : Principales spécialités à base d'oxytocine

#### 4.1.2. Ergométrine (ergonovine) et ergobasine

L'*ergométrine* est un alcaloïde de l'ergot du seigle, utilisé sous forme de sel (maléate). C'est probablement un agoniste des récepteurs 5HT<sub>1</sub> ou 5HT<sub>2</sub> de la sérotonine. Elle provoque une contraction prolongée de l'utérus, avec augmentation du tonus basal. On l'utilise avec moins de succès dans les mêmes indications que l'*oxytocine*, notamment pour lutter contre les métrorragies.

Principe actif	Nom déposé
<i>ergométrine</i>	in Sergotonine (retiré)

Tableau 16-10 : Principales spécialités à base d'ergométrine

### 4.1.3. Prostaglandines (pour mémoire)

Cf. § 3.

## 4.2. Tocolytiques

### 4.2.1. $\beta_2$ -sympathomimétiques

Deux  $\beta_2$ -sympathomimétiques sont utilisés comme tocolytiques, le *clenbutérol* et l'*isoxsuprine* (figure 16-7). Comme tous les  $\beta_2$ -agonistes, ils possèdent un substituant  $R_4$  volumineux, un groupement tert-butylamine dans le cas du *clenbutérol*, un groupe phénoxy méthyle dans le cas de l'*isoxsuprine* (cf. chapitre 7).

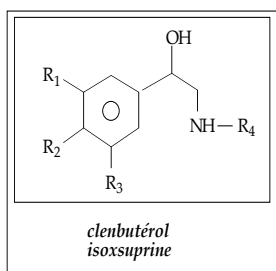


Figure 16-7 : Structure générale des  $\beta_2$ -sympathomimétiques

#### Pharmacocinétique

Ils sont résorbés rapidement et complètement par voie orale, ce qui permet leur utilisation par cette voie. Leur métabolisme hépatique est très rapide. L'*isoxsuprine* a une action de l'ordre de quelques dizaines de minutes, le *clenbutérol* de quelques heures. Le temps d'attente est nul pour le *clenbutérol*, mais de 7 jours pour l'*isoxsuprine* (Duphaspasmin®), car son élimination très lente.

#### Pharmacodynamie

Ce sont des agonistes des récepteurs  $\beta_2$ , doués d'une action faible (*clenbutérol*) à modérée (*isoxsuprine*) sur les récepteurs  $\beta_1$ .

Ils exercent donc une action tocolytique, bronchodilatatrice et légèrement vasodilatatrice. Les effets  $\beta_1$  sont une tachycardie, une sudation et une polypnée à plus forte dose.

#### Formes pharmaceutiques

On les utilise sous forme de sels hydrosolubles, ce qui permet la préparation de solutions aqueuses injectables : chlorhydrate (*clenbutérol*), lactate (*isoxsuprine*) (aujourd'hui retiré du marché). Les présentations sont uniquement injectables dans les indications obstétricales (tableau 16-11).

Principe actif	Nom déposé	Dose (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ )
<b><i>clenbutérol</i></b>	Planipart multidose	0,5 à 1 I.M. - I.V. (bovins) 5 I.M. - I.V. (ovins)

Tableau 16-11 : Principaux  $\beta_2$ -sympathomimétiques (les doses indiquées sont exprimées en microgrammes et non en milligrammes par kilogramme).

## 4.2.2. Inhibiteurs des phosphodiesterases

Le *phloroglucinol* correspond au benzènetriol. Son dérivé triméthylé lui est souvent associé. La *camylofine* et la *vétrabutine* sont également employées. Ils agissent comme la *papavérine*, en inhibant les phosphodiesterases, avec une action plus nette sur les fibres lisses génitales, urinaires et digestives. Leurs effets secondaires sont limités, marqués en cas de surdosage par une tachycardie et une hypotension. Les présentations sont soit des solutions injectables, soit des formes orales (comprimés) (tableau 16-12).

Principe actif	Nom déposé
<i>phloroglucinol</i> <i>vétrabutine</i>	Spasmoglucinol Monzal

Tableau 16-12 : Principales spécialités à base d'inhibiteurs des phosphodiesterases

## 4.2.3. Indications

On les utilise pour supprimer les contractions utérines lors de manoeuvres obstétricales, d'opération césarienne ou de réduction de prolapsus utérin. Le choix de la molécule dépend surtout de la durée d'action souhaitée. L'*isoxsuprine* a un effet assez bref, le *clenbutérol* et les inhibiteurs des phosphodiesterases ont un effet qui se prolonge quelques heures.

## Résumé

### Principaux dérivés

- hormones stéroïdiques sexuelles : testostérone, estradiol, progestérone, médroxyprogestérone, altrénoGEST
- hormones gonadotropes : gonadotrophines (*gonadotrophine sérique, gonadotrophine chorionique*), gonadolibérines (*gonadolibérine, buséreline, léciréline*), inhibiteurs de la prolactine (*cabergoline, métergoline*)
- prostaglandines : PGF<sub>2α</sub>, *cloprostérol*
- *ocytocine* : utérokinétique
- *clenbutérol* : tocolytique

### Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- hormones stéroïdiques sexuelles : stéroïdes neutres, liposolubles
- hormones gonadotropes : gonadotrophines et gonadolibérines, *ocytocine* : peptides ou protéines hydrosolubles
- inhibiteurs de la prolactine, ergométrine : bases faibles liposolubles
- prostaglandines : acides faibles liposolubles

### Pharmacocinétique

- hormones sexuelles :
  - résorption orale : effet de premier passage interdisant les hormones naturelles par cette voie. Sinon rapide et complète. Parentérale : complète, retardée et variable selon l'ester de mono-acide.
  - distribution large et homogène
  - élimination : rénale et biliaire
- hormones gonadotropes et agonistes du GnRH : résorption orale nulle, rapide et complète par voie parentérale. Distribution extracellulaire. Hydrolyse intense et demi-vie brève.
- antiprolactines : RAS (base faible liposoluble). Demi-vie de la cabergoline supérieure à celle de la métergoline.
- prostaglandines : résorption parentérale rapide et complète. Distribution extracellulaire. Biotransformations intenses (poumons) et demi-vie brève.

### Pharmacodynamie et indications

- Actions physiologiques de chaque groupe de molécules sur la fonction de reproduction, avec pour indications :
  - hormones stéroïdiques sexuelles :
    - androgènes : stimulation de l'anabolisme protéique et de l'érythropoïèse
    - estrogènes : incontinence urinaire, avortements de convenance, drainage métriques (bovins)



- progestagènes : prévention des chaleurs (carnivores), hypersexualité mâle, adénome prostatique (delmadinone) (chien), synchronisation des chaleurs (ruminants, porcins)
- antiprogestagènes : avortement de convenance, pyomètre
- hormones gonadotropes et facteurs de contrôle :
  - gonadotrophines, gonadolibérines : maîtrise des cycles, cryptorchidie
  - inhibiteurs de la prolactine : lactation de pseudogestation
- prostaglandines : lutéolyse, déclenchement du part, drainage utérin post-partum
- *ocytocine* : stimulation de la parturition, expulsion placentaire
- tocolytiques : obstétrique

### **Principaux effets secondaires ou toxiques**

- hormones stéroïdiques androgènes et progestagènes : néant en administration unique, même en surdosage
- estrogènes : aplasie médullaire (chienne), sensibilité des bovins
- prostaglandines : tachycardie, polypnée, choc, bronchoconstriction
- $\beta_2$ -agonistes : tachycardie (surdosage)

## **Pour en savoir plus :**

1. Ayliffe T.R., Noakes D.E. The effect of oxytocin on the myometrium of the sow during experimentally induced hypocalcaemia. *J Vet Pharmacol Therap*, 1985, **8**: 2, 211-214.
2. Drion P.V., Rémy B., Houtain J.Y., McNamara M., Baril G., Heyman Y., Cognie Y., Théau-Clément M.C., Leboeuf B., Ectors F., Segers K., Beckers J.F. Utilisation répétée des gonadotropines exogènes dans le contrôle de la reproduction : justifications, relations structure-activité biologique, effets secondaires potentiels. Une synthèse. *Annales Med Vet*, 1998, **142**: 6, 373-396.
3. Gogny M., Fiéni F. L'aglépristone. *Nouveau Praticien Vét*, 2004, **15**, 217-218.
4. Mallem MY, Gogny M. Les médicaments de l'appareil reproducteur en médecine vétérinaire. EMC - Vétérinaire [2017 - Doi : 10.1016/S1283-0828(17)63153-3].
5. Peters A.R., Ward S.J., Warren M.J., Gordon P.J., Mann G.E., Webb R. Ovarian and hormonal responses of cows to treatment with an analogue of gonadotrophin releasing hormone and prostaglandin F2alpha. *Vet Rec*, 1999, **144**: 13, 343-346.
6. Prakash-Nadoor P. Gonadotrophins: a review of basic properties as applicable to reproductive endocrinological/pharmacological research. *Int J Anim Sci*, 1997, **12**: 1, 139-143.
7. Putnam M.R. Toxicological problems in food animals affecting reproduction. *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1989, **5**: 2, 325-344.
8. Rachail-Bertin M. Emploi des progestatifs chez la chienne. *Rec Méd Vét*, 1998, **174**: 7-8, 125-131.
9. Souilem W., Hatem S. L'osatérone. *Nouveau Praticien Vét*, 2007, **35**, 67-68.

# 17

## LES PROMOTEURS DE CROISSANCE EN ÉLEVAGE

	Introduction
1.	<b>HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES</b>
2.	<b>β2-AGONISTES</b>
3.	<b>NEUROPEPTIDES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES</b>
4.	<b>SUBSTANCES THYREOSTATIQUES</b>
5.	<b>ANTIBIOTIQUES</b>

Selon les recommandations de l'O.M.S., on désigne sous le terme d'anabolisants, "toute substance, de nature hormonale ou non, susceptible d'améliorer l'équilibre azoté des organismes animaux par une augmentation de la biosynthèse protéique."

Les anabolisants (en anglais = "growth stimulants" ou stimulants de croissance), sont donc toute substance qui stimule la biosynthèse de protéines, donc la production de viande. En pratique, on réserve communément cette appellation aux hormones stéroïdiques sexuelles et leurs dérivés artificiels.

Les substances utilisables sont très variées :

- des hormones stéroïdiques sexuelles,
- des β2-agonistes,
- des thyrostatiques,
- des neuropeptides hypothalamo-hypophysaires,
- des antibiotiques.

Leur intérêt économique et zootechnique est considérable, car ils contribuent à la productivité et la rentabilité des élevages. Mais ces procédés artificiels pour stimuler la croissance, en particulier dans un contexte de surproduction, sont très contestés.

### ***Législation***

Les anabolisants sont interdits d'emploi en Europe (hormones stéroïdiques sexuelles, antithyroïdiens et β-agonistes), conformément à la directive européenne 96/22/CE du 29 avril



1996. Sont autorisés à titre d'additifs seulement quelques antibiotiques et antibactériens artificiels (facteurs de croissance).

## Historique

- 1959 : interdiction des stilbènes (D.E.S.) en élevage,
- A.M. du 27 novembre 1976 : interdiction d'emploi en élevage d'animaux de rente de tous les estrogènes, aussi bien naturels qu'artificiels,
- Loi du 16 juillet 1984 : interdiction d'emploi en élevage d'animaux de rente des estrogènes artificiels ; réhabilitation des estrogènes naturels, utilisation des anabolisants sous contrôle strict vétérinaire ; interdiction des stilbènes y compris chez les animaux de compagnie,
- Directive C.E. 85/649 du 31-13-1985 : interdiction d'emploi chez les animaux de rente dans la C.E. de toutes les hormones stéroïdiques sexuelles
- 01-1-1988 : entrée en application de l'interdiction des hormones stéroïdiques.
- Directive C.E. 96/22 du 29-04-1996 : interdiction d'emploi chez les animaux de rente dans la C.E. des  $\beta$ -agonistes

# 1. HORMONES STEROIDES SEXUELLES (OU "ANABOLISANTS")

## 1.1. Pharmacie chimique

Toutes les hormones stéroïdiques sont susceptibles dans certaines conditions de stimuler la croissance :

- les androgènes, avec surtout la testostérone, la nandrolone et la trenbolone,
- les estrogènes, avec surtout le 17 $\beta$ -estradiol, le zéranol (groupe des **resorcylic acid lactones** ou R.A.L.) et les stilbènes (D.E.S., diénestrol, hexestrol),
- les progestagènes, avec notamment la progestérone et la médroxyprogestérone.

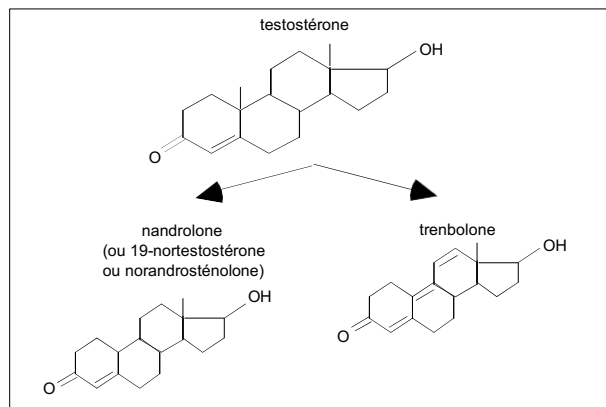


Figure 17-1 : Principaux androgènes utilisés comme anabolisants

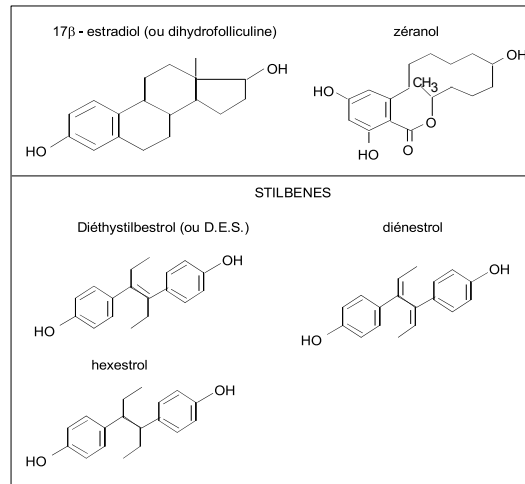


Figure 17-2 : Principaux estrogènes utilisables en production animale (les stilbènes sont interdits dans tous les pays).

## 1.2. Pharmacologie

### 1.2.1. Pharmacocinétique

#### Résorption

Les seules différences pharmacocinétiques par rapport aux stéroïdes hormonaux utilisés en reproduction résident dans la vitesse de résorption, qui dépend de la forme chimique et galénique :

bases < acétate < propionate < hexahydrobenzoate < décanoate < valérate, solutions huileuses < implants solides (comprimés).

Les implants hormonaux solides assuraient un **effet "retard"** important qui maintient une imprégnation normale et donc l'effet recherché pendant un à deux mois.

L'effet de premier passage est massif (à plus de 99 %) pour les composés naturels (testostérone, 17 $\beta$ -estradiol et progestérone), ce qui empêche leur emploi par voie orale dans l'aliment et oblige leur injection sous-cutanée ou intramusculaire.

#### Élimination et temps d'attente

Dans le cas des implants hormonaux solides autrefois utilisés comme anabolisants, la vitesse d'élimination étant en proportion beaucoup plus rapide que la résorption, les teneurs résiduelles atteintes dans les denrées alimentaires restaient toujours très faibles, du même ordre de grandeur (de l'ordre de 0,1 à 1 ppb) que les niveaux physiologiques produits par les sécrétions hormonales endogènes et même, chez le veau traité, même inférieures aux teneurs hormonales naturelles retrouvées chez les animaux adultes pubères.

Ceci explique l'absence de délai d'attente dans les spécialités pharmaceutiques autorisées avant leur interdiction en élevage, car il n'y a aucun risque pour le consommateur dans ces conditions d'emploi avec ce type de forme galénique.

### 1.2.2. Pharmacodynamie

#### Effet anabolisant

Ces composés favorisent l'anabolisme protidique en assurant une meilleure rétention dans l'organisme de l'azote alimentaire et en réduisant les pertes azotées endogènes par voie

urinaire. L'amélioration de la balance azotée varie de 10 à 20 %. Ils favorisent ainsi la croissance des animaux.

Au plan zootechnique, chez les bovins, on note une amélioration du gain de poids moyen quotidien (G.M.Q.) de 10 à 15 %, notamment chez les vaches de réforme, avec diminution de 3 à 5 % de l'indice de conversion alimentaire (I.C.). Les effets les plus bénéfiques sont observés en élevage chez les veaux et chez les vaches de réforme.

Il y a des différences de résultats importantes selon les substances employées, les associations et les formulations galéniques. L'indice myotrophique, qui mesure le rapport entre l'effet anabolisant et l'effet androgène, est de 1 pour la testostérone, 3 pour la trenbolone, 20 pour la nandrolone.

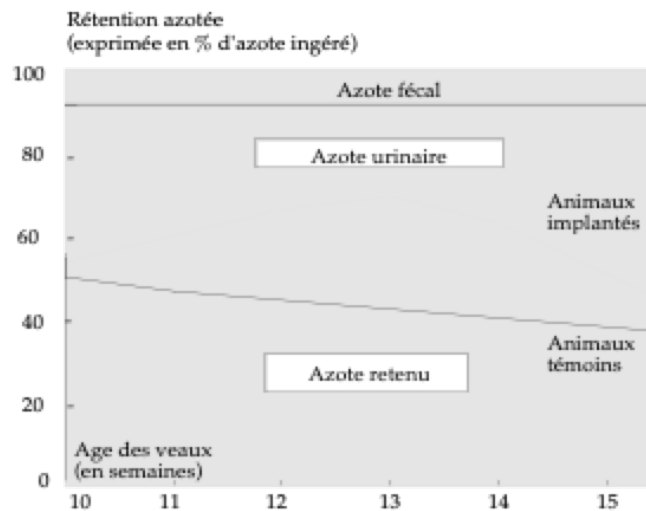


Figure 17-3 : Rétention azotée chez le veau sous l'action d'anabolisants. La fraction d'azote retenu est calculée par la différence entre l'azote alimentaire ingéré et les pertes azotées fécales et urinaires sous leurs différentes formes chimiques. Trois semaines après implantation d'estradiol (20 mg) et de trenbolone (120 mg), la proportion de protéines alimentaires converties en protéines animales dépasse les 65 % chez le veau. Cette proportion n'est que 40 % chez les mêmes animaux non implantés.

Chez les bovins, on observe une prédominance du rôle des estrogènes sur les androgènes, à la différence de l'homme ou du cheval. Mais ces effets sont potentialisés lors d'associations estrogènes + androgènes. D'où les associations d'androgènes et d'estrogènes dans la plupart des spécialités pharmaceutiques autorisées avant l'interdiction européenne, sauf celles destinées aux femelles pubères chez lesquelles on bénéficiait de la potentialisation naturelle produite par les estrogènes endogènes sécrétés par l'animal lui-même.

Chez le porc et la volaille (poulet de chair notamment), l'effet anabolisant protidique est plus limité, avec l'inconvénient des estrogènes de favoriser la formation de dépôts adipeux. Ceci explique que ces hormones aient été très vite abandonnées, avant même leur interdiction, dans ces espèces.

### Autres effets biologiques

La conformation des animaux est modifiée, avec, grâce aux estrogènes, un développement des masses musculaires de l'arrière-train, d'autant plus que ces substances sont appliquées sur des animaux jeunes. L'avantage est ainsi une amélioration du rendement des carcasses et une augmentation de la proportion de morceaux nobles.

Chez les bovins, il y a une réduction des dépôts adipeux, d'où une amélioration de la qualité et du rendement des carcasses. Cela correspond au souhait et au goût des consommateurs.

Il n'y a pas de rétention d'eau, contrairement à une idée répandue. Il y a pourtant perte d'eau de la viande de veau à la

cuisson. Ce défaut était réel, imputable non pas aux anabolisants mais à la réduction de la durée d'élevage avec un abattage trop jeune des animaux à 90 jours au lieu de 115 jours ; cet abattage précoce a été abandonné.

## 1.3. Thérapeutique

### 1.3.1. Indications et conditions d'emploi

On les utilise chez les bovins exclusivement :

- association d'estrogènes et de progestagènes chez les mâles,
- association d'estrogènes et d'androgènes chez les femelles pubères.

Les formes pharmaceutiques sont principalement des implants hormonaux solides injectables (à l'aide d'un trocart).

**Ils sont interdits d'emploi à des fins anabolisantes sur les animaux destinés à la consommation humaine dans la CE depuis le 01-01-1988.**

Mais leur utilisation est très large ailleurs dans le monde, en Amérique du Nord et du Sud, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Ceci explique la très forte pression exercée par les États-Unis pour obtenir la réhabilitation des hormones stéroïdiques en élevage.

### 1.3.2. Risques pour le consommateur

#### Nature des risques

Deux risques sont suspectés pour la santé du consommateur, surtout pour les estrogènes : un risque hormonal, de cancer et de malformations congénitales. Ces risques ont été avérés clairement pour les stilbènes.

#### *Risque hormonal*

La connaissance du risque hormonal remonte aux années 1955 avec le célèbre "poulet aux hormones", totalement interdit et abandonné depuis 1959, auquel on a imputé principalement des accidents de féminisation chez des cuisiniers et des abatteurs de volaille, gros mangeurs de cous de poulet.

On a observé des accidents hormonaux (hyperestrogénisme) en Italie et à Porto-Rico en 1980 chez des bébés, mais les relations de cause à effet sont loin d'avoir été établies, voire très obscures dans beaucoup de cas.

#### *Risque de cancer*

Le risque de cancer a été mis en exergue avec certains accidents liés à des emplois thérapeutiques du diéthylstilbestrol aux États-Unis dans les années 1970, préconisé à l'époque pour prévenir l'avortement chez la femme enceinte, mais à des doses journalières de plusieurs milligrammes par kg (20 à 30 millions de fois supérieures aux quantités de résidus hormonaux susceptibles d'être présentes dans les denrées alimentaires d'origine animale). Dans ces circonstances, on a vu apparaître dans un certain nombre de cas (0,5 pour 1 000 environ) des adénocarcinomes du vagin chez les filles nées de ces mères. Ceci explique la très mauvaise réputation du D.E.S. et le discrédit important jeté sur les autres anabolisants.

#### *Malformations Congénitales*

Toujours avec le D.E.S., des malformations congénitales de

l'appareil génito-urinaire chez les garçons (hypospadias) ont été avérées récemment même à la troisième génération (leur grand-mère avait été traitée lorsqu'elle était enceinte).

### Réalité des risques

Au plan scientifique, dans les conditions d'emploi thérapeutiques prévues par les laboratoires, les risques sont limités.

#### Données

##### pharmacocinétiques

Les teneurs résiduelles des anabolisants, quelle que soit leur nature, dans les conditions habituelles de leur emploi lorsqu'ils étaient autorisés, sont très faibles, comprises entre 0,01 et 4 ppb.

Ces teneurs hormonales dans les viandes d'animaux implantés sont du même ordre que chez le veau non implanté, et même inférieures à celles présentes dans la viande ou le foie d'animaux adultes en activité sexuelle qui n'ont pas reçu de traitements hormonaux.

De plus les composés naturels, par voie orale et à la différence des stilbènes, sont détruits à plus de 99 % dès leur arrivée au foie (effet de premier passage). Les résidus présents dans les denrées alimentaires sont donc indisponibles chez le consommateur humain pour exercer un quelconque effet biologique ou toxique.

#### Données toxicologiques

A l'exception du D.E.S., aucune étude n'a permis de révéler chez l'animal de laboratoire des effets toxiques des anabolisants aux concentrations résiduelles présentes dans les denrées alimentaires, même en prenant des coefficients de sécurité importants pour tenir compte des usages frauduleux.

Des seuils sans effet hormonal ont été établis pour les composés naturels et pour certains dérivés artificiels (trenbolone, zéranol).

#### Autres arguments

La comparaison de ces apports hormonaux de la viande par notre alimentation aux autres sources alimentaires d'hormones et aux quantités d'hormones produites par nos propres sécrétions démontre que la viande ne représente que le 1/10<sup>ème</sup> de toutes nos sources alimentaires et le 1/100<sup>ème</sup>, voire le 1/1 000<sup>ème</sup> des quantités d'hormones produites chaque jour par notre propre organisme.

Enfin, l'apport hormonal d'une pilule contraceptive minidosée est équivalent à celui qui résulte de l'ingestion de 10 000 kg de viande, la viande de 100 veaux réunis !

Malgré ces différents arguments, une réévaluation permanente, à la lumière des progrès de l'épigénétique, est toutefois nécessaire.

## 2. $\beta_2$ -AGONISTES (OU "AGENTS REPARTITEURS")

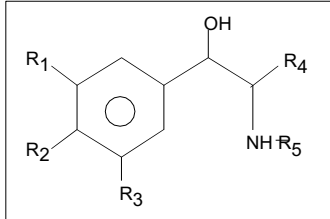
Les  $\beta_2$ -sympathomimétiques (ou  $\beta_2$ -agonistes), à côté de leurs propriétés bronchodilatatrices et tocolytiques, sont également doués de propriétés anabolisantes, sous certaines conditions. Néanmoins, jamais aucune spécialité pharmaceutique n'a été commercialisée dans cette indication. Par ailleurs, ils sont interdits d'emploi à des



fins anabolisantes sur les animaux destinés à la consommation humaine conformément à la Directive européenne 96/22/CE du 29 avril 1996.

## 2.1. Pharmacie chimique

Tous les  $\beta_2$ -agonistes sont doués de ces propriétés anabolisantes. Les substances utilisables frauduleusement sont très variées, directement en rapport avec le nombre de molécules étudiées (*ractopamine*, *quintérérol*, *sotérérol*, *zintérol*, *procatérol*, *cimatérol*) ou commercialisées en médecine humaine en vue du traitement de l'asthme (tableau 17-1).




	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<i>Métaprotérérol</i> (ou <i>orciprénaline</i> )	OH	H	OH	H	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<i>salbutamol</i> (sulfate)	CH <sub>2</sub> OH	OH	H	H	NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<i>terbutaline</i> (sulfate)	OH	H	OH	H	NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<i>fénotérol</i>	OH	H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH
<i>quintérérol</i> (ou <i>quinprénaline</i> )		H	H	H	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<i>sotérérol</i>	H <sub>3</sub> C SO <sub>2</sub> HN	OH	H	H	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
<i>ritodrine</i>	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<i>isoétharine</i>	OH	OH	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<i>isoxsuprine</i>	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	
<i>clenbutérol</i> (chlorhydrate)	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	H	NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<i>cimatérol</i>	N≡C	NH <sub>2</sub>	H	H	NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Figure 17-4 : Principaux  $\beta_2$ -sympathomimétiques

Dénomination commune	N.D. humain	N.D. vétérinaire
clenbutérol		Planipart Ventipulmin
fénotérol isoxsuprine orciprénaline ritodrine salbutamol	Bérotec Duvadilan Alupent Pré-par Salbutamol, Ventoline	Duphaspasmin

terbutaline pirbutérol salmétérol formotérol	Bricanyl Maxair Serevent Foradil	
---	---	--

Tableau 17-1 : Principales spécialités pharmaceutiques humaines et vétérinaires à base de  $\beta_2$ -agonistes commercialisées en France

## 2.2. Pharmacologie

### 2.2.1. Pharmacocinétique

La résorption orale est excellente pour toutes ces substances, d'où la possibilité de leur utilisation frauduleuse par voie orale par incorporation dans l'aliment (poudre de lait chez le veau, granulés, compléments minéraux et vitaminiques). Elles ont une forte affinité pour le foie, et se fixent dans les poils (détection possible). Les biotransformations intenses et les métabolites sont nombreux.

Les demi-vies biologiques de toutes ces molécules sont assez longues ; celle du *clenbutérol* chez le rat est de 28 heures. Les particularités pharmacocinétiques chez l'animal sont peu connues.

### 2.2.2. Effet anabolisant

L'effet majeur concerne une action sur les récepteurs  $\beta_3$  des adipocytes, favorable à la **diminution de la synthèse des lipides** et une **augmentation de leur catabolisme** (figure 17- 5). Les acides gras libres libérés par la stimulation des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques des adipocytes sont utilisés comme une source d'énergie à la place des acides aminés en même temps que la lipogénèse est inhibée.

Ces effets peuvent être potentialisés par une élévation des concentrations sériques de la somatotropine, l'hormone de croissance.

L'action est proportionnellement moins intense sur l'anabolisme protidique. En parallèle, il y a stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques du tissu musculaire, avec diminution du catabolisme des protéines et de là une **hypertrophie des muscles**. Aussi le terme d'"**agents répartiteurs**" a été proposé pour qualifier les  $\beta_2$ -agonistes et les distinguer des stéroïdes sexuels et analogues. L'efficacité a été démontrée chez l'animal pour certaines molécules comme le clenbutérol, le salbutamol ou le cimatérol.

L'effet anabolisant est observé à très faibles doses, cependant environ 5 fois supérieures aux doses thérapeutiques usuelles, de l'ordre de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Des teneurs dans l'aliment en clenbutérol comprises entre 0,1 et 2 ppm (de 100 mg à 1 g par tonne d'aliment) sont suffisantes pour obtenir un effet bénéfique, ce qui représente sur une période de 80 jours de distribution entre 25 et 250 mg par veau.

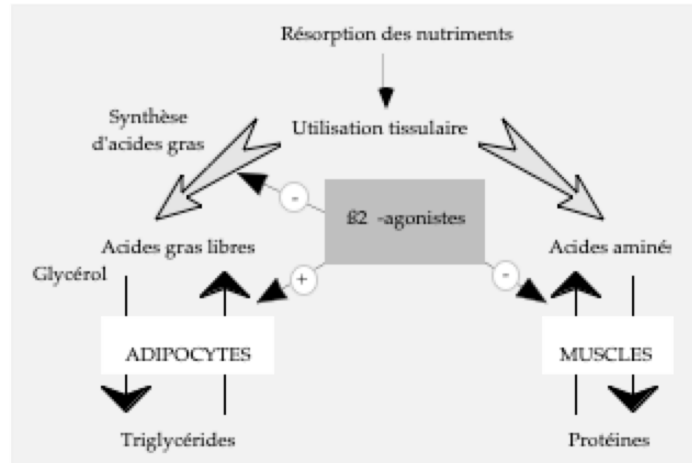


Figure 17-5 : Schéma simplifié du mécanisme d'action des  $\beta_2$ -sympathomimétiques sur les métabolismes.

## 2.3. Thérapeutique

### 2.3.1. Indications et conditions d'emploi

Aucune indication légale n'existe comme anabolisant dans l'Union Européenne. Les formes pharmaceutiques frauduleusement employées sont des préparations extemporanées (poudres) mélangées à l'aliment.

### 2.3.2. Risques pour le consommateur

Les risques pour la santé du consommateur sont faibles dans les conditions d'emploi définies aux États-Unis. Mais, lors d'emplois frauduleux, le risque cardio-vasculaire est cependant réel. Les premiers accidents connus chez l'homme sont survenus en France et en Espagne au début des années 1990 avec des troubles cardiaques (tachy-arythmies) chez plusieurs personnes âgées avec des antécédents cardiaques, à la suite de la consommation de foie de veau qui contenait des teneurs en clenbutérol de l'ordre de 300 ppm par suite d'administrations frauduleuses de produits interdits.

## 3. HORMONE SOMATOTROPE ET NEUROPEPTIDES

### 3.1. Hormone somatotrope (ou bST)

#### 3.1.1. Pharmacie chimique

L'hormone somatotrope bovine (STH, somatotropine, growth hormone, GH, bovine somatotropine hormone, bST) est la première hormone hypophysaire à avoir été commercialisée.

Son utilisation a été rendue possible grâce au génie génétique qui permet une production en quantité importante : recombinaison d'ADN codant pour la synthèse de bST dans le génome d'*Escherichia coli*, clonage des cellules hybrides et biosynthèse de bST. On obtient ainsi une somatotropine bovine recombinée (rBST) qui se distingue de l'hormone naturelle par un acide aminé supplémentaire, la méthionine, la somatotropine bovine méthionylée (methionyl bovine somatotropin ou MBS). C'est une hormone protéique de 191 à 192 acides aminés, monocaténaire, de masse relative d'environ 21 700 D, hydrosoluble.

Les différences de structure de la somatotropine sont assez importantes selon les espèces animales, entraînant une

**spécificité d'espèce** : 35 % de la séquence de la somatotropine bovine est différente de la somatotropine humaine.

### 3.1.2. Pharmacologie

#### Pharmacocinétique

La **résorption orale est nulle** (hydrosolubilité), d'où l'obligation d'administration par injection, et la mise au point de présentations injectables à effet retard permettant une seule administration tous les 15 jours à 3 semaines. La dégradation se fait par hydrolyse enzymatique. L'élimination est rapide, la demi-vie biologique brève.

#### Pharmacodynamie

Chez les bovins, la bST entraîne une très forte stimulation de la production de lait, dans des proportions de l'ordre de 15 à 20%

Son effet anabolisant est marqué : elle **stimule la production de protéines dans la plupart des cellules**, la croissance osseuse, et elle diminue les réserves graisseuses. Ces effets sont observés dans beaucoup d'espèces animales (bovins, petits ruminants, porc, saumon). Chez les ruminants, l'augmentation de la production de viande est comprise entre 15 et 20 % ; elle s'accompagne d'une amélioration de l'indice de conversion alimentaire dans des proportions similaires.

L'action sur la glande mammaire est indirecte, par le biais des somatomédines ou IGF (insuline-like growth factors) : la somatotropine stimule surtout la biosynthèse de l'IGF-1, principalement localisée dans le foie. Elle stimule également l'expression des récepteurs des IGF dans le parenchyme mammaire.

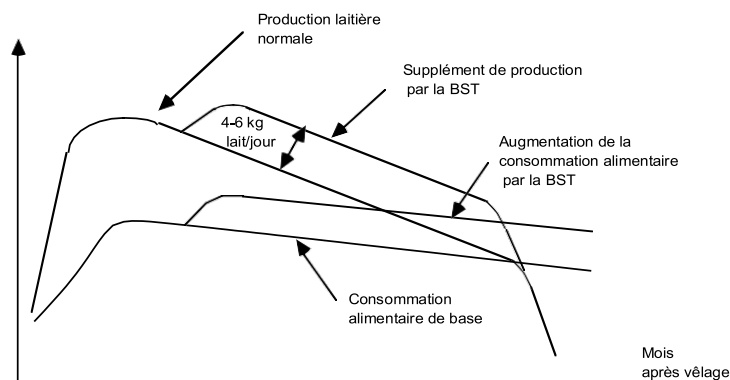


Figure 17-6 : Influence de la somatotropine sur la production laitière et sur la consommation alimentaire

Une action de la somatotropine et/ou des IGF est vraisemblable dans d'autres tissus, entraînant une modification de la répartition des nutriments résorbés dirigés vers la glande mammaire (cf. figure 17-7).

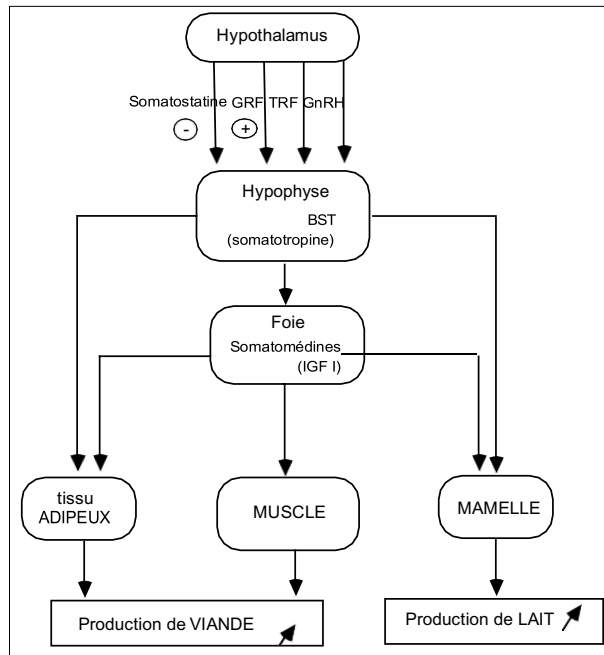


Figure 17-7 : Schéma du mécanisme d'action de la somatotropine et de sa régulation endogène

L'action est très nette sur les métabolismes, surtout lipidiques et glucidiques. Sur le métabolisme lipidique, il y a réduction des dépôts adipeux. Sur le métabolisme glucidique, la bST entraîne une réduction de l'oxydation du glucose qui est ainsi disponible en plus grandes quantités (30%) pour la production de lait. Son action est plus modeste sur le métabolisme protéique.

### 3.1.3. Thérapeutique

#### Indications et conditions d'emploi

Aucune autorisation n'a été accordée dans l'Union Européenne. La bST, de même que les hormones stéroïdiques sexuelles et les  $\beta$ 2-agonistes, est même rigoureusement interdite depuis 1996 (directive européenne 96/22/CE du 29 avril 1996) après avoir été soumise à un moratoire fondé sur des arguments socio-économiques (surproduction laitière, risque de disparition des éleveurs les moins performants, connotation très péjorative des hormones) en l'absence d'arguments scientifiques objectifs.

En cas d'autorisation, l'AMM serait obligatoirement communautaire au titre de substances produit par génie génétique.

Elle est commercialisée aux Etats-Unis depuis 1993, sous forme de suspensions aqueuses injectables (Posilac®, Sometribove®).

#### Risques pour l'animal

L'emploi de la bST tend à augmenter la fréquence des mammites si les conditions d'ambiance ne sont pas parfaitement maîtrisées (en relation avec la stimulation complémentaire du parenchyme mammaire).

#### Risques pour le consommateur

La bST n'entraîne aucun risque pour le consommateur.

*Données pharmacocinétiques* Les niveaux résiduels dans le lait d'animaux de vaches traitées à la bST sont du même ordre de grandeur que chez les vaches témoins non traitées : 0,3 et 2,0 nanogramme par millilitre (ng/ml ou ppb).

Les teneurs dans le lait de l'IGF-1 sont pratiquement inchangées : 0 à 30 ng/g. Il n'y a pas de résorption orale de l'IGF-1 qui est également une protéine.

Les **résidus** de bST, éventuellement présents dans le lait, sont **inactivés par voie orale** dans le tube digestif sous l'action des enzymes protéolytiques, du fait de leur structure protéique.

*Données pharmacodynamiques* La spécificité d'espèce de cette hormone protéique conduit à une **absence complète de reconnaissance par les récepteurs** et une **absence d'activité chez l'homme**.

*Données toxicologiques* L'absence de tout effet biologique chez le rat a été constatée jusqu'à des doses de bST de 50 000 µg/kg/jour pendant 90 jours. Son indice de sécurité est supérieur à 50 000.

## 3.2. Autres neuropeptides de croissance

Les efforts de recherche considérables sur les neuropeptides de croissance, jusqu'à présent, en dehors de l'hormone de croissance, n'ont pas abouti à cause de problèmes de mise en forme galénique. Toutes ces recherches ont été abandonnées après l'interdiction européenne des anabolisants et de la bST. Ces recherches étaient conduites :

- sur les neuropeptides hypothalamiques
  - essais fructueux et prometteurs conduits avec le GHRH (growth hormone releasing hormone ou somatocrine) chez le veau, le porcelet et le poulet, mais variations de réponse zootechnique encore mal expliquées et gênantes ;
  - effets sur la croissance de la thyroïdolibérine (TRF ou TRH) favorables chez les bovins mais médiocres chez les ovins ;
  - immunisation active (vaccination) ou passive (sérumisation) contre la somatostatine en complément de l'administration de GRF mais avec des résultats encore peu probants ;
  - immunisation active contre le GnRH (LHRH), castration immunologique des porcs.
  
- sur des neuropeptides "périphériques", directement actifs sur la croissance des cellules, les somatomédines (IGF ou Insuline-like growth factors), mais ces substances ne sont pas encore disponibles à grande échelle par génie génétique.

## 4. SUBSTANCES THYREOSTATIQUES

### 4.1. Pharmacie chimique

Les thyrostatiques sont des composés caractérisés par l'enchaînement N-C-S. Ils dérivent soit de l'uracile (thio-uracile ou TU, méthylthio-uracile ou MTU, benzylthio-uracile, n-butylthio-uracile), soit des mercapto-imidazoles (méthimazole) (figure 17-8).

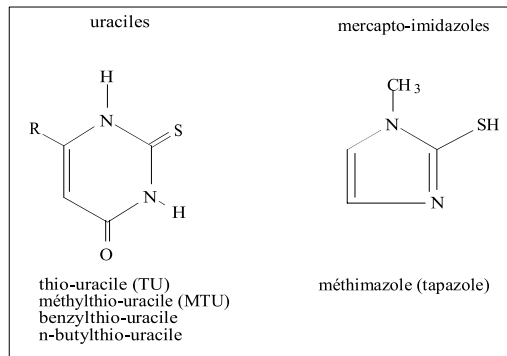


Figure 17-8 : Structure des substances thyrostatiques

### 4.2. Pharmacologie

Ces substances s'accumulent dans la glande thyroïde et en inhibent partiellement le fonctionnement, ce qui aboutit à l'inhibition partielle de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Elles entraînent une rétention importante d'eau dans l'organisme, et n'ont aucun effet sur l'anabolisme protéique. Elles provoquent un doublement, voire un triplement du volume de la glande thyroïde pour atteindre jusqu'à 500 g chez le veau, ce qui est très facile à voir à l'abattoir.

### 4.3. Utilisation

Ces substances sont interdites en élevage dans tous les pays. Elles ont parfois été employées frauduleusement pour favoriser la rétention d'eau dans l'organisme, ce qui permet d'accroître artificiellement le poids de carcasse et de vendre de l'eau au prix de la viande !

Les résidus n'ont pas de conséquence néfaste directe pour le consommateur.



## 5. ANTIBIOTIQUES

### 5.1. Pharmacie chimique

La plupart des antibactériens, à très faible dose, exercent une action favorable sur la croissance des animaux. Certains ont été autorisés en incorporation dans les aliments des animaux de rente, non pas à titre thérapeutique, mais à titre d'additifs de manière légale, conformément à la législation des additifs alimentaires. On parlait de "stimulants de croissance" ("growth permitters").

Les composés qui ont été autorisés à cet usage nutritionnel sont très peu nombreux. Ils avaient été retenus :

- soit en raison de leur absence de résorption par voie générale (virginiamycine, bacitracine),
- soit en raison de leur spectre d'activité étroit orienté sur les bactéries à Gram positif (spiramycine, tylosine, virginiamycine, bacitracine),
- soit parce qu'ils appartenaient à des familles chimiques non utilisées ni en médecine humaine, ni en médecine vétérinaire (antibiotiques ionophores, antibiotiques glycopeptidiques : avoparcine, flavophospholipol, quinoxaline di-N-oxydes : carbadox et olaquinox).

Les antibiotiques qui ont été autorisés comme additifs (figure 17-9) étaient :

- des bambermycines : flavophospholipol (flavomycine ou moénomycine),
- des antibiotiques ionophores : monensin, lasalocide, salinomycine, maduramycine, narasine,
- la mocimycine et le nosiheptide (polythiazoles),
- des antibiotiques polypeptidiques : bacitracine-zinc,
- des macrolides (spiramycine, tylosine), ou apparentés aux macrolides (virginiamycine),
- des antibiotiques glycopeptidiques : avoparcine (interdite)
- des quinoxaline di-N-oxydes (figure 17-9).

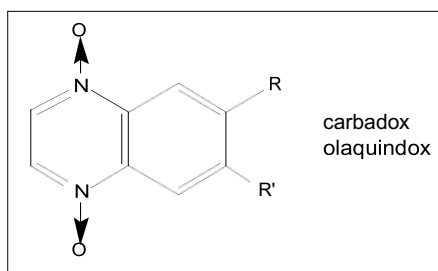


Figure 17-9 : Structure des quinoxaline di-N-oxydes

## 5.2. Pharmacologie

Ces additifs exercent un effet favorable sur la croissance : ils entraînent une augmentation de la synthèse des protéines de 5 à 15%. Ils améliorent également l'efficacité alimentaire.

Les antibiotiques ionophores et l'avoparcine chez les ruminants améliorent surtout l'efficacité alimentaire plus qu'ils ne stimulent réellement la croissance.

Le mécanisme d'action est encore incomplètement connu. L'hypothèse la plus communément admise est une **action antibactérienne locale digestive** entraînant une modification de l'équilibre de la flore bactérienne digestive et de là :

- une épargne d'énergie, de nutriments, de vitamines et d'acides aminés essentiels,
- une diminution de la production de catabolites irritants ou toxiques : ammoniac, amines,
- un amincissement très net de l'épaisseur de la paroi digestive, favorable à la résorption des nutriments,
- dans le cas des antibiotiques ionophores, une orientation de la synthèse des acides gras volatils vers la production d'acide propionique et succinique au détriment des acides formique et acétique.

## 5.3. Usages

Ces substances étaient incorporées à titre d'additifs de manière systématique et permanente dans les aliments des animaux à des teneurs comprises entre 5 et 100 ppm, c'est-à-dire à des teneurs entre 10 et 25 fois inférieures aux teneurs des aliments médicamenteux curatifs. Elles étaient utilisées dans toutes les espèces animales de rente : volaille, porc, veau, bovins adultes, chevreuil, caille, perdrix,...

## Législation

Leur usage est interdit depuis 2006 dans toute la CE. Cet usage était régi par une réglementation communautaire (non pas nationale) applicable dans tous les pays de l'Union Européenne :

- la Directive du Conseil du 23 novembre 1970 (70/524/CEE),
- la Directive du Conseil du 17 décembre 1973 (74/63/CEE),

Cette réglementation européenne a été largement inspirée par la loi française du 1er août 1905 sur la répression des fraudes. La réglementation française émane du Ministère de l'Economie et de Finances :

- la loi sur la répression des fraudes du 1<sup>er</sup> août 1905,
- le décret d'application n° 73-1101 du 28 novembre 1973,
- des arrêtés ministériels fixant la liste et les conditions d'incorporation des additifs aux aliments des animaux, arrêtés modifiés environ tous les deux ans pour mettre à jour la liste des additifs autorisés.

Cette législation faisait une distinction arbitraire entre antibiotiques (substances naturelles) et facteurs de croissance. Par ailleurs, en fonction de leur efficacité et de leur innocuité, ces additifs pouvaient être inscrits sur l'une des deux listes suivantes :

- liste I, additifs autorisés dans tous les pays de la C.E et devant impérativement répondre aux critères suivants :
  - posséder une efficacité parfaitement établie,
  - n'exercer aux concentrations d'incorporation aucun effet défavorable sur la santé animale ou humaine, ni porter de préjudice au consommateur en altérant les caractéristiques des productions animales,
  - être parfaitement contrôlable dans les aliments,
  - n'exercer, compte tenu de leur teneur admise dans les aliments, aucun effet thérapeutique ou prophylactique,
  - ne pas être réservés pour des raisons sérieuses concernant la santé humaine ou animale, à l'usage médical ou vétérinaire ;
- liste II, additifs autorisés, à titre transitoire seulement, dans certains pays et ne partagent que les impératifs b) et c) ; période probatoire limitée dans le temps mais prorogée de plein droit au-delà de la date fixée sauf décision contraire, avant de recevoir un agrément définitif en annexe I.

Les conditions d'utilisation des additifs sont très strictement définies par la législation (tableau 17-2) en contrepartie de l'absence de prescription vétérinaire : espèces animales destinataires, âge maximal de distribution, teneur minimale et maximale d'incorporation, autres dispositions (périodes particulières d'interdiction, temps d'attente,...).

N° CEE	ADDITIF	Espèce animale	Age maximal	Teneur (ppm) aliment complet		Autres dispositions
				mini	maxi	
E 757	Monensin-sodium	poulets d'engraissement	-	100	125	Administration interdite au moins trois jours avant l'abattage indiquer dans le mode d'emploi "danger pour les équidés"
		dindons	-	90	100	

Tableau 17-2 : Exigences réglementaires des additifs

## 5.4. Sécurité du consommateur

Le principal risque pour le consommateur réside dans l'induction d'antibiorésistances avec transfert de plasmides de résistance de bactéries d'origine animale à des bactéries digestives de l'homme entéropathogènes (*Salmonella*, *E. coli*) ou à des bactéries commensales comme les entérocoques (streptocoques fécaux).

Ce risque est lié à l'emploi de tout antibiotique en élevage. Il a été mis en exergue avec la découverte de la parenté chimique entre l'avoparcine et la vancomycine, qui a abouti à l'interdiction de l'avoparcine en additif.

L'appréciation objective de ce risque est difficile, car il n'est pas en rapport avec la présence de résidus dangereux dans les denrées alimentaires, mais fait suite à la dissémination dans l'environnement de bactéries digestives animales avec les déjections d'animaux nourris avec une alimentation supplémentée en antibiotiques.

#### **5.4.1. Arguments favorables**

Globalement, on estime que la participation des antibiotiques utilisés comme additifs à la création des antibiorésistances très faible, voir négligeable pour les raisons suivantes :

- des données de physiologie bactérienne
  - ces antibiotiques avaient été choisis pour leur spectre d'activité à Gram positif (macrolides, bacitracine, virginiamycine, nosiheptide, flavophospholipol) dénués d'action sur les entérobactéries ;
  - à faible dose, ils exercent une faible pression de sélection, d'où l'absence de déséquilibre entre espèces bactériennes permettant la domination de bactéries résistantes ;
  - les phénomènes de résistance sont réversibles avec pertes de plasmides bactériens, comme cela a été prouvé avec l'avoparcine, l'olaquinox et le carbadox ;
- des données épidémiologiques
  - la pression de sélection est directement proportionnelle aux doses employées, or :
  - la consommation d'antibiotiques est 10 fois supérieure en thérapeutique vétérinaire et 100 fois supérieure en thérapeutique humaine ;
  - les antibiorésistances s'observent principalement en milieu hospitalier, là où les antibiotiques sont le plus prescrits et où les échanges de bactéries pathogènes d'un patient à l'autre ont les plus grandes chances d'exister ;
  - les suivis de résistance chez l'animal n'ont pas permis de révéler une augmentation des résistances imputables à l'usage nutritionnel des antibiotiques après plus de 40 ans d'emploi ;
  - l'interdiction d'emploi des tétracyclines à dose nutritionnelle en Grande-Bretagne n'avait guère modifié 4 ans plus tard la résistance d'*E. coli* ;
  - l'interdiction d'emploi des antibiotiques en Suède à dose nutritionnelle a même conduit à une augmentation de la consommation d'antibiotiques à titre thérapeutique et donc à l'effet inverse ;
  - les graves problèmes de résistances d'entérocoques à la vancomycine ont été observés aux Etats-Unis mais pas en Europe, alors que l'avoparcine, molécule de la même famille, est utilisée comme additif en Europe mais non aux Etats-Unis ;
  - l'antibiosupplémentation par son action antibactérienne incontestable semble limiter les traitements antibiotiques préventifs et curatifs, et donc permet de réduire la pression de sélection sur les bactéries d'origine animale.

#### **5.4.2. Arguments défavorables**

- le transfert de résistances est possible d'une espèce bactérienne à une autre et donc de l'animal à l'homme ;
- le transfert de résistances est possible par ingestion directe d'aliments contaminés par des bactéries animales résistantes aux antibiotiques par suite de souillures en surface au moment de l'abattage (volaille, porc) avec possibilité de transfert de plasmides de résistance à des bactéries de la flore bactérienne intestinale de l'homme ;
- le transfert de résistances des staphylocoques au entérocoques est possible (résistance MLS), ce qui a remis en question l'usage nutritionnel des macrolides.



## Résumé

### **Principaux dérivés**

- hormones stéroïdiques sexuelles (interdits) :
  - androgènes : testostérone, nandrolone, trenbolone
  - estrogènes : 17 $\beta$ -estradiol, zéranol
  - progestagènes : progestérone
- $\beta_2$ -agonistes : clenbutérol (interdits)
- hormone somatotrope : bST (interdite)
- antibiotiques : antibiotiques ionophores, flavophospholipol (interdits)

### **Pharmacodynamie**

- hormones stéroïdiques sexuelles : améliorent l'anabolisme protéique
- $\beta_2$ -agonistes : agents répartiteurs, stimulent l'anabolisme protéique, favorisent le catabolisme protéique
- hormone somatotrope : stimule la synthèse des somatomédines (IGF)
- antibiotiques : effet antibactérien digestif, épargne de nutriments, d'acides gras volatils, de vitamines, diminution de l'inflammation digestive, effet antibactérien préventif

### **Principales indications**

- hormones stéroïdiques sexuelles,  $\beta_2$ -agonistes, hormone somatotrope : interdits dans la CE
- amélioration de l'anabolisme protéique (GMQ) et de l'indice de conversion alimentaire (IC) de l'ordre 10 %, amélioration du rendement des carcasses (moins de gras meilleure conformation)
- antibiosupplémentation interdite depuis 2006 dans la CE

### **Principaux effets secondaires ou toxiques**

- hormones stéroïdiques sexuelles : risques toxiques à réévaluer, majeurs pour les stilbènes
- $\beta_2$ -agonistes : effets cardiaques lors d'emploi frauduleux
- hormone somatotrope : risques toxiques nuls (spécificité des hormones protéiques)
- antibiotiques : sélection de résistances bactériennes – balance bénéfices/risques contestée

## Pour en savoir plus :

- Crooker B.A., Otterby D.E. Management of the dairy herd treated with bovine somatotropin. *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1991, 7: 2, 417-437.
- FAO/WHO. "Hormones in animal production", Rome, 1982.
- Hanrahan J.P. Beta-agonists and their effects on animal growth and carcass quality. Elsevier Applied Science, 1987.
- Lafontan M., Bertan M., Prud'hon M. Les agonistes beta-adrenergiques. Mécanismes d'action : lipomobilisation et anabolisme. *Reprod Nutr Develop.* 1988, **28**: 1, 61-84
- Léan I.J., Troutt H.F., Bruss M.L., Baldwin R.L. Bovine somatotropin. *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1992, **8**: 1, 147-163.
- O.I.E. "Anabolics in animal production", Paris, 1983.
- Moloney A. Application of beta agonists in ruminants explored. *Feedstuffs*, 1988, **60**, 13-26.
- Peel C.J., Bauman D.E. Somatotropin and lactation. *J Anim Sci*, 1987, **70** : 474-86.
- Puyt J.D. Les anabolisants en élevage. *Méd Nutr*, 1985, **5**, 315 - 337.

