

Plan du cours

17 chapitres

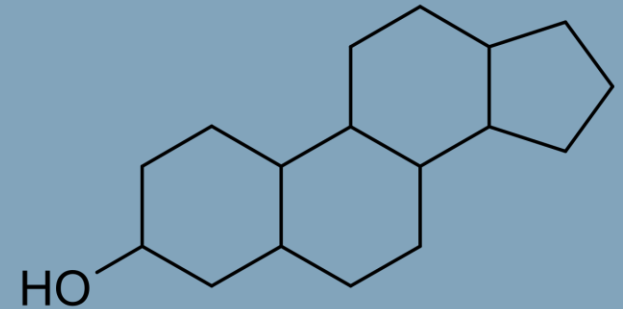
- ◆ Les anti-inflammatoires (chapitres 1 et 2)
- ◆ Les modificateurs de la fonction circulatoire (5 à 7)
- ◆ Les modificateurs de la fonction urinaire (4)
- ◆ Les modificateurs des fonctions digestive et hépatique (3)
- ◆ Les modificateurs respiratoires (8)
- ◆ Les modificateurs de la fonction de reproduction (16)
- ◆ Les modificateurs du système nerveux (9 à 15)
- ◆ Les promoteurs de croissance en élevage (17)

Les anti-inflammatoires

🔹 Anti-inflammatoires stéroïdiens

🔹 = Glucocorticoïdes

🔹 = Glucocorticostéroïdes



🔹 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

🔹 AINS

Les A.I.S.

- ◆ hormones glucocorticoïdes et dérivés artificiels
- ◆ structure stéroïdique
- ◆ propriétés :
 - ◆ anti-inflammatoires
 - ◆ antiallergiques
 - ◆ immunodépressives
- ◆ liste I

Les A.I.S.

Importance

- 💧 Largement utilisés en médecine vétérinaire
 - 💧 = **Corticothérapie**
- 💧 Nombreux effets secondaires :
 - 💧 Problème de prise en charge thérapeutique
 - 💧 Règles de prescription particulières

Historique

- Reichstein, Kendall : 1936
 - découverte de la cortisone
- Hench : 1948
 - traitement avec succès de polyarthrite rhumatoïde
- Prix Nobel en 1950



Historique

En médecine vétérinaire

- 1950 : Acétonémie de la vache laitière
 - Première utilisation expérimentale de corticoïde
- 1953 : Début de la corticothérapie vétérinaire
- 1969 : Corticoïdes et parturition chez la vache

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
- STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS
PHYSICO-CHIMIQUES
- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
- PROPRIETES
PHARMACODYNAMIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
- STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS
PHYSICO-CHIMIQUES
- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
- PROPRIETES
PHARMACODYNAMIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

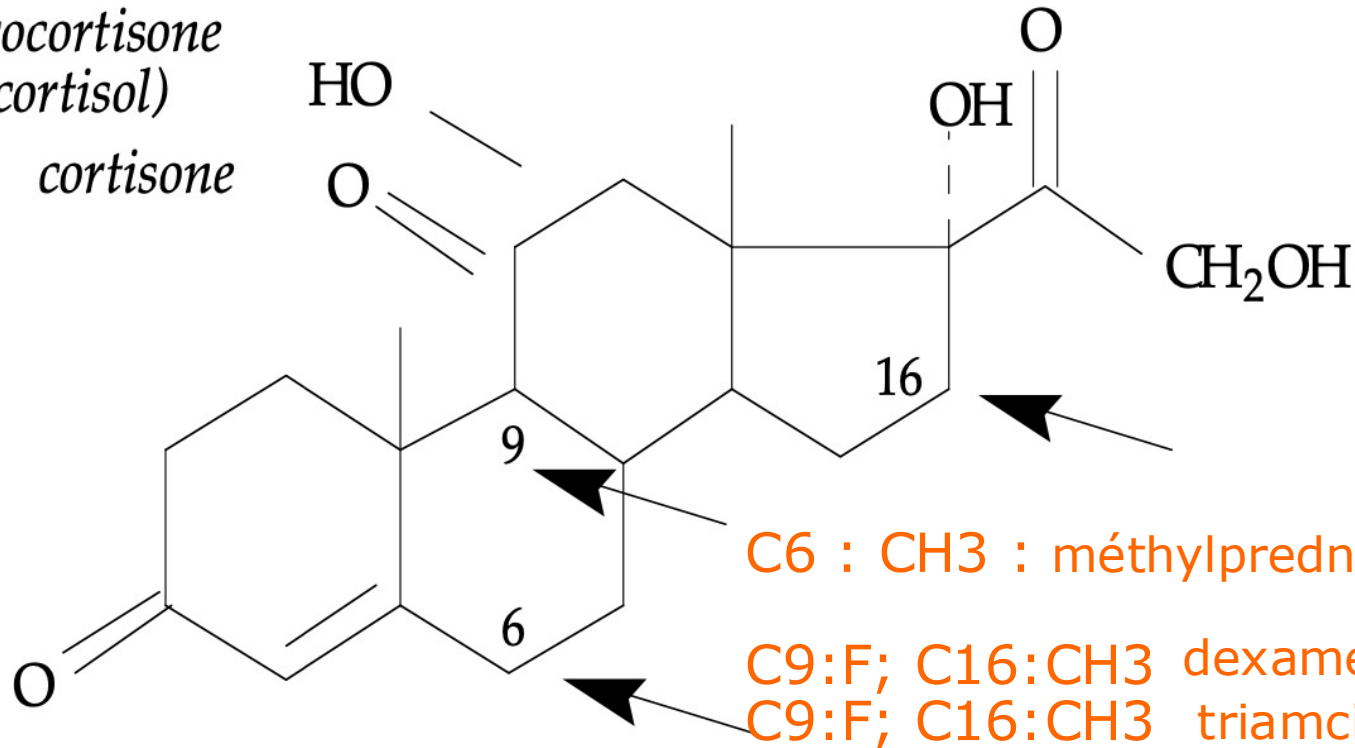
Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
- STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS
PHYSICO-CHIMIQUES
- PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES
- PROPRIÉTÉS
PHARMACODYNAMIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

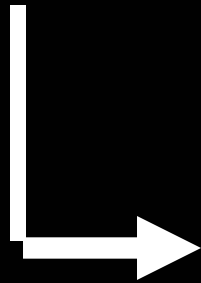
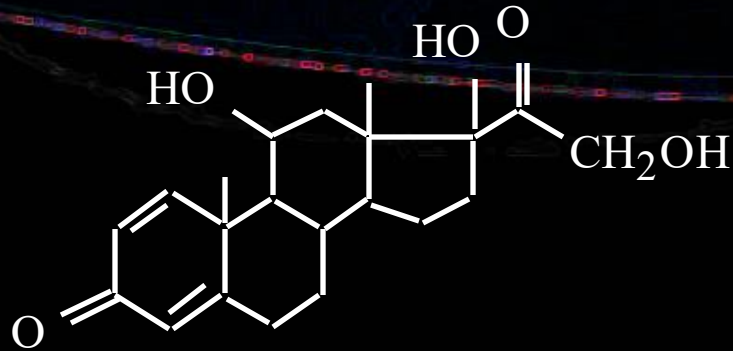
Filiation structurale

- Grande homogénéité
- Dérivés de l'hydrocortisone (ou cortisol)
- Molécules :
 - Méthylprednisolone
 - Dexaméthasone

hydrocortisone
(ou *cortisol*)
cortisone

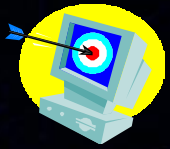


Caractère liposoluble et neutre

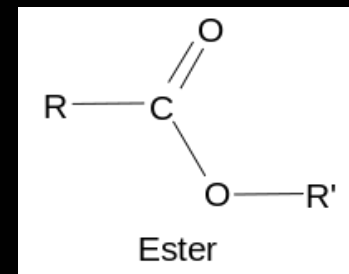
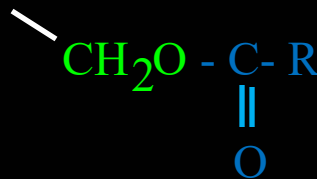
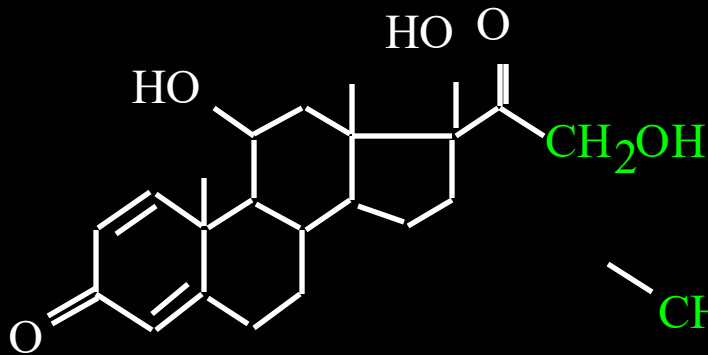


- conséquences galéniques
préparation de solutions organiques
- conséquences pharmacocinétiques
distribution large et homogène

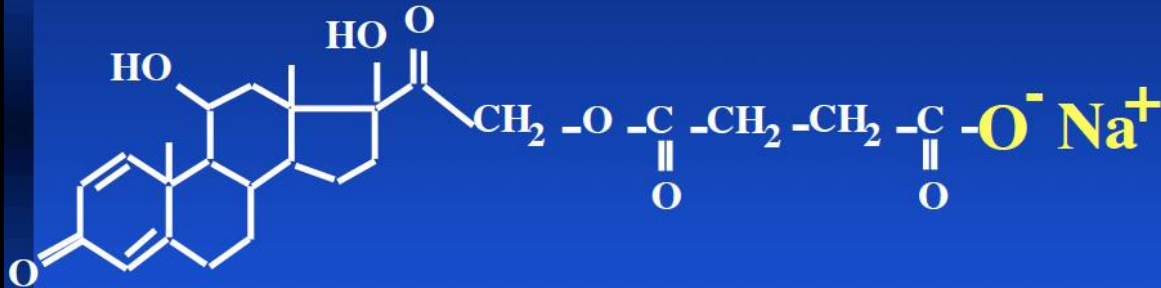
Fonction alcool primaire



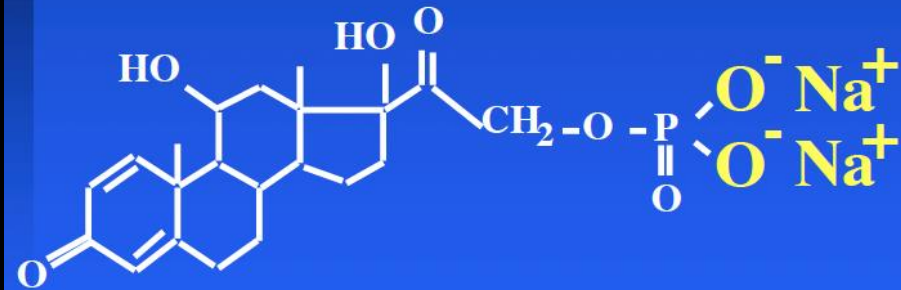
- conséquences galéniques
préparation d'ESTERS
liposolubles (monoacides)
hydrosolubles (polyacides)



Esters hydrosolubles de polyacides

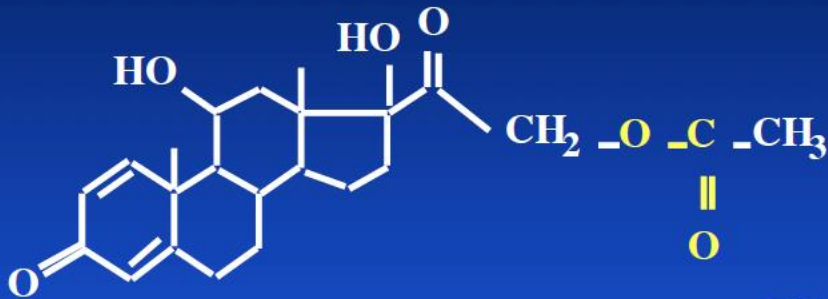


**hémisuccinate
sodique**



**phosphate
disodique**

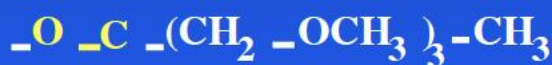
Esters liposolubles de monoacides



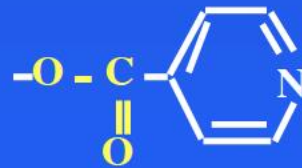
Acétate
Diacétate



Propionate
Dipropionate



Tétrathoxyacétate



Isonicotinate

Esters hydrosolubles
de polyacides

Esters liposolubles de
monoacides

Hémisuccinate de prednisolone

Phosphate disodique de dexaméthasone



Voie intraveineuse
En cas d'urgence

Acétate de méthylprednisolone
Di-acétate de triamcinolone



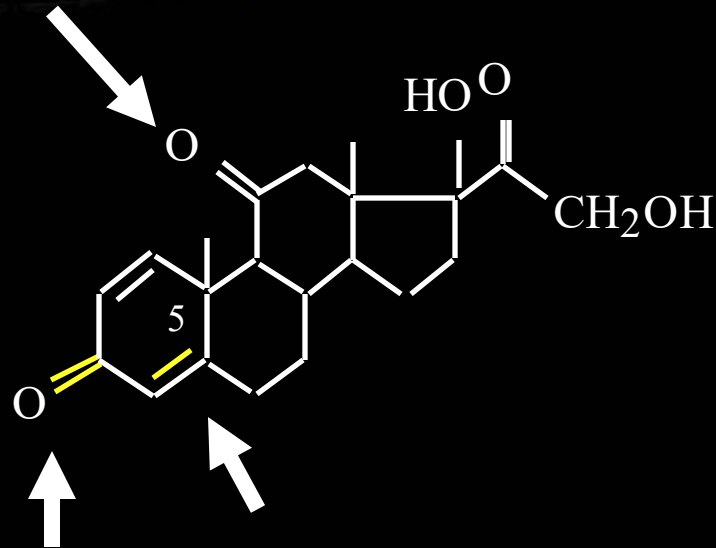
Formes retard (IM, SC, IA)

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
- STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Biotransformations

activation métabolique
: réduction (cortisone)



inactivation métabolique
glucuroconjugaison

Elimination

- 💧 rénale et biliaire
 - 💧 forme inchangée
 - 💧 Métabolites
- 💧 Demi-vie plasmatique : 1 à 5 heures
- 💧 Durée d'action (à l'état basal) : 1 à 2 jours

Demi-vies plasmatiques et durée d'action

	Demi-vie plasmatique (en minutes)	Durée d'action (en heures)
<i>cortisone</i>	90	8 - 12
<i>hydrocortisone</i>	90	8 - 12
<i>prednisone</i>	≥ 200	18 - 36
<i>prednisolone</i>	≥ 200	18 - 36
<i>méthylprednisolone</i>	≥ 200	18 - 36
<i>triamcinolone</i>	≥ 200	18 - 36
<i>dexaméthasone</i>	≥ 300	36 - 54
<i>bétaméthasone</i>	≥ 300	36 - 54
<i>fluméthasone</i>	≥ 300	36 - 54

durée d'action

Durée d'action (en jours)

hémisuccinate

acétate



méthylprednisolone

1,5 - 2

21

dexaméthasone

1 - 2

7 - 10



Influence prépondérante
de la forme chimique ou galénique

Plan

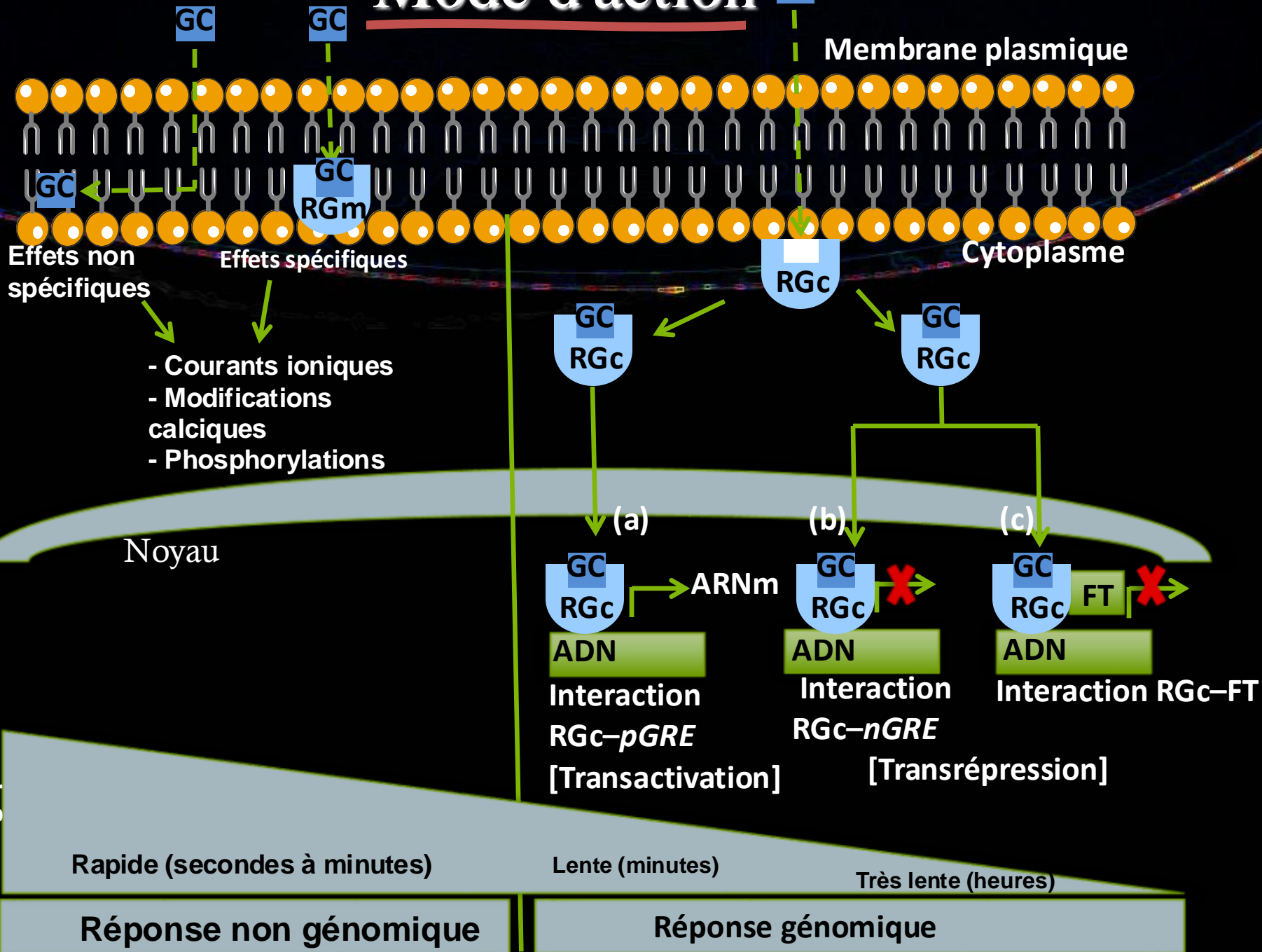
- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
- STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Pharmacodynamie



- ◆ Mode d'action cellulaire
- ◆ Effet anti-inflammatoire et antiallergique
- ◆ Autres effets biologiques
 - ◆ Effets physiologiques
 - ◆ Effets systémiques

Mode d'action



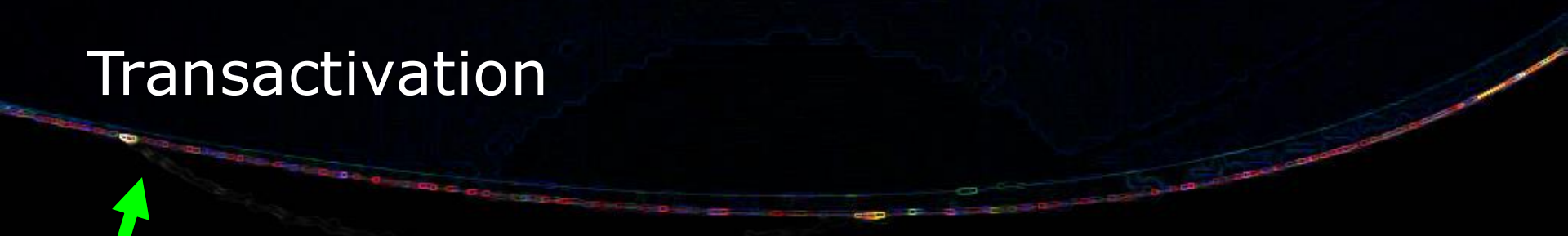
Action membranaire

Effet stabilisant

- ◆ lié :
 - ◆ à la présence du corticoïde dans les membranes
- ◆ protection des cellules par diminution :
 - ◆ de la formation des radicaux libres
 - ◆ de la dégranulation
 - ◆ de la libération de médiateurs et d'enzymes

Action génomique

Transactivation

- 
- protéines anti-inflammatoires (lipocortine, annexine-1)
 - cytokines anti-inflammatoires (IL10,...)

Action génomique

Transrépression

cytokines (IL1, IL6, TNF α ,...)

COX2

Effets anti-inflammatoire et anti-allergique

- Interférence avec les trois phases de l'inflammation :
 - Vasculaire (*PG, LT, histamine, kinines*)
 - Cellulaire (*immunosuppression*)
 - Réparation (*baisse de cicatrisation*)
- Interférence avec les médiateurs de l'allergie
 - *Inhibition de la synthèse de médiateurs et/ou induction de leur dégradation*
 - *Inhibition de la dégranulation*

Autres effets biologiques

- Effets physiologiques
 - Rétro-action hypophysaire
 - Effets métaboliques
- Effets systémiques
 - système circulatoire
 - système nerveux
 - autres effets

Rétro-action hypophysaire



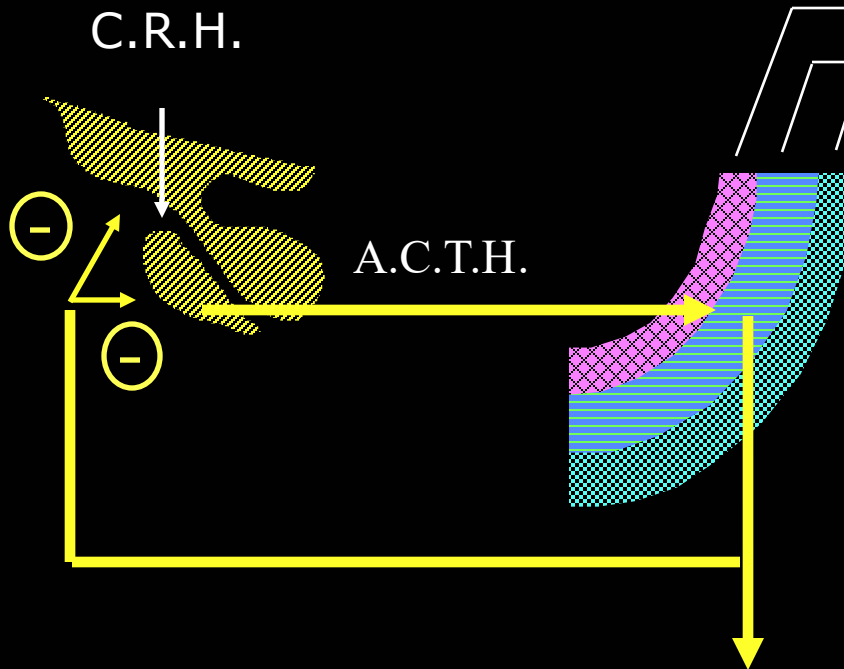
Hypothalamo-
hypophyse

Cortex :

Zone réticulée (androgènes)

Zone fasciculée (cortisol)

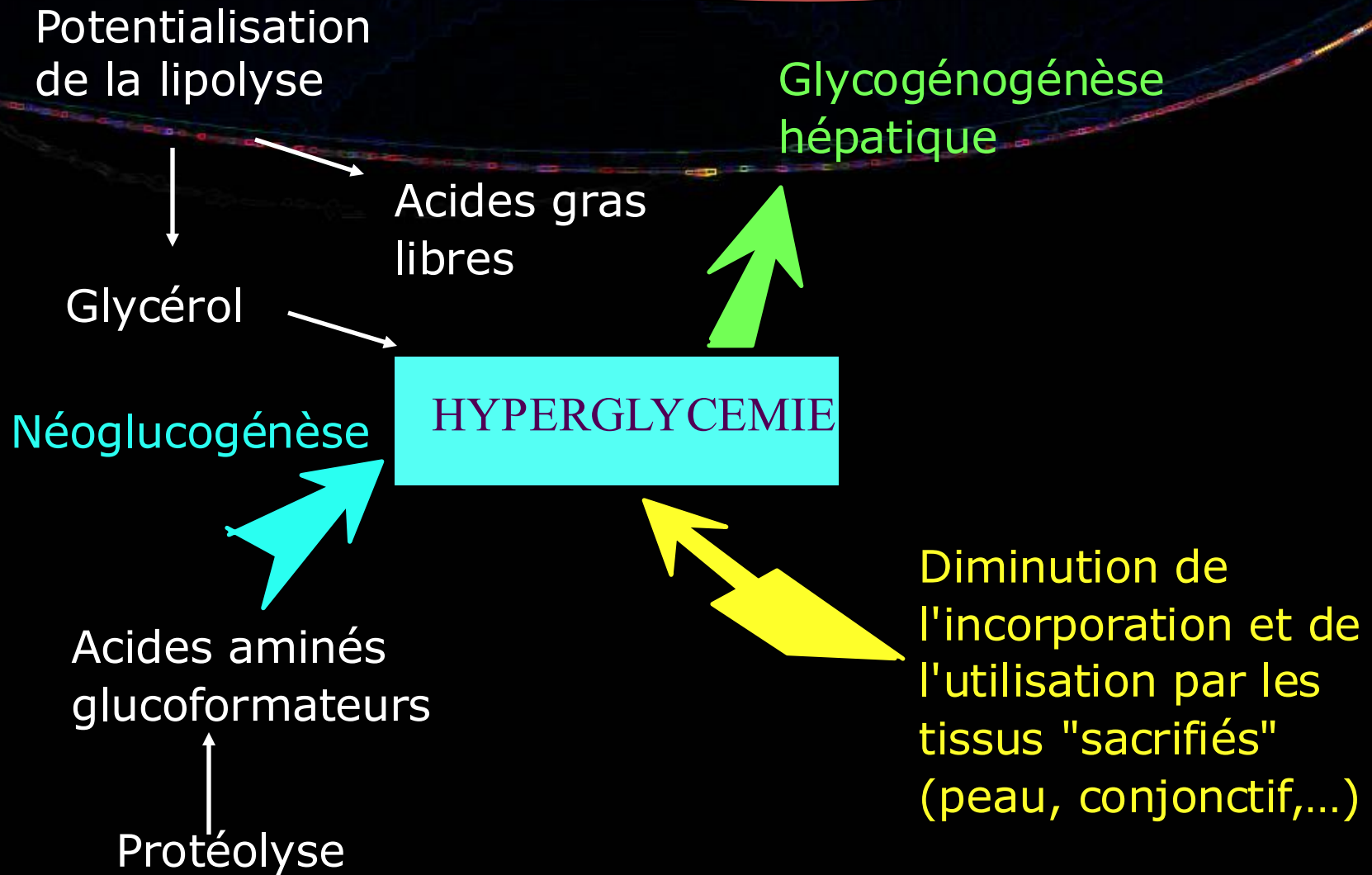
Zone glomérulée (aldostérone)



Surrénale

cortisol, corticostérone

Effets métaboliques



Effets systémiques



- **Système nerveux**
 - Psychostimulation
 - Stimulation de l'appétit
- **Circulation**
 - Augmentation du débit cardiaque
- **Tube digestif**
 - Baisse de la barrière mucus-bicarbonates

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
 - STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
 - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
 - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES
 - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
- ## APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications et contre-indications

Formes pharmaceutiques

Effets indésirables

Critères de choix et modalités

d'administration

Indications thérapeutiques (1)

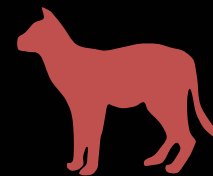
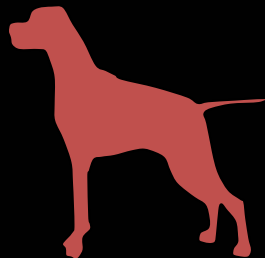
- ◆ **Endocrinienne (*doses physiologiques*) :**
insuffisance surrénalienne
- ◆ Non endocrinienne (*doses pharmacologiques*) :
 - ◆ anti-inflammatoire, antiallergique, immunosuppressive
 - ◆ troubles métaboliques (ruminants)
 - ◆ infections bactériennes
 - ◆ contexte d'urgence

Indications thérapeutiques

Insuffisance surrénalienne

- Symptômes dominés par le manque d'aldostérone
- Traitement aigu ou chronique :
Fludrocortisone (ou 9α -fluorocortisol) chez le chien et le chat

Desoxycortone pivalate (2015) : chez le chien



Indications thérapeutiques

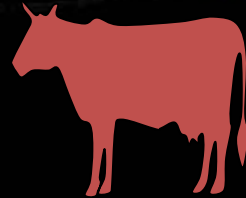
- **Réactions inflammatoires, allergiques ou immunopathologiques**
 - Rhumatologie : boiteries, arthrites
 - Dermatologie : dermites
 - Pneumologie : bronchopneumopathies
 - Maladies auto-immunes

Indications thérapeutiques

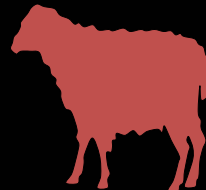
Troubles métaboliques

Acétonémie

- primaire :
- secondaire



Toxémie de gestation



Indications thérapeutiques

Maladies infectieuses

- Corticoïdes seuls
 - **Non recommandés : pro-infectieux**
- Association Antibiotiques / Corticoïdes
 - chute de la fièvre
 - reprise du comportement alimentaire
 - psychostimulation

En contexte d'urgence

- Oedème aigu du poumon
- Oedème cérébral, compressions médullaires
- Troubles de la reperfusion
- Etats de choc



Doses très élevées
Formes hydrosolubles

Allergie et maladies auto-immunes



- ◆ Doses 5 à 10 fois plus élevées

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
 - STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
 - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
 - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES
 - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
- Indications et contre-indications
 - Formes pharmaceutiques
 - Effets indésirables
 - Critères de choix et modalités d'administration

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
- STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications et contre-indications

Formes pharmaceutiques

Effets indésirables

Critères de choix et modalités
d'administration

Probabilité d'apparition différente



- 💧 A court terme (**risque modéré**)
 - 💧 formes d'action rapide
 - 💧 traitement inférieur à 2 semaines
- 💧 A long terme (**risque élevé**)
 - 💧 formes retard, surtout en usage répété
 - 💧 traitements prolongés

A court terme...



- Hyperphagie
- Polyuro-polydipsie
- Avortements (vache)
- Chute de production lactée (vache)
- Effet immunodépresseur
- Retards de cicatrisation
- Fourbure (cheval, fortes doses)



A long terme...



- ◆ Syndrome de Cushing iatrogène (chien)
- ◆ Hépatopathie (chat surtout)
- ◆ Effet immunodépresseur
- ◆ Fourbure (cheval)
- ◆ Hypocorticisme après traitement

Contre-indications



- ◆ Ulcères cornéens
- ◆ Femelle en fin de gestation (vache)

- ◆ Infections
- ◆ Fractures et chirurgies abdominales
- ◆ Insuffisance rénale chronique
- ◆ Diabète sucré
- ◆ Vaccination

Plan

- RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES
 - STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
 - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES
 - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES
 - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES**
- Indications et contre-indications
 - Formes pharmaceutiques
 - Effets indésirables
 - Critères de choix et modalités d'administration

Critères de choix

- ◆ Toujours palliatifs
- ◆ Absence de contre-indications
- ◆ Balance risque/bénéfices
- ◆ Recherche de la dose minimale efficace
- ◆ Les plus actifs ont le plus d'effets indésirables
- ◆ Attention aux formes retard
- ◆ Corticoïdes/antibiotiques : prudence

Actualités des A.I.S.

- 🟡 Nouveaux principes actifs innovants: non ?
 - 🟡 difficile de dissocier les effets AI, métaboliques et les effets secondaires
- 🟡 Nouvelles formulations: oui ?
 - 🟡 Pour administrations locales : e.g. inhalation (cheval)

Aservo° EquiHaler°, le premier inhalateur vétérinaire de corticoïde (ciclésotide) contre l'asthme des chevaux



Conclusion (1)

Les principaux A.I.S. utilisés en MV

- Méthylprednisolone
- Prednisolone
- Dexaméthasone
- Ciclésonide

Conclusion (2)

- Indications absolues = A.I.S. nécessaire
 - Etats de choc, œdème cérébral
- Indications relative : aide certaine
 - Chat asthmatique diabétique
- Indications accessoires = emploi d'autres substances (*AINS*)
 - Mammites ou infections respiratoires