



Corticoides et corticothérapie chez les animaux domestiques: propriétés pharmacodynamiques & usages thérapeutiques

P.L. Toutain

Physiologie & thérapeutique

Propriétés pharmacologiques des Corticostéroïdes

- Sur les systèmes physiologiques
- Propriétés anti-inflammatoires
- Propriétés immunosuppressives

Action des corticoïdes sur les métabolismes

Action des corticoïdes sur le métabolisme glucidique

Monogastriques

Ruminants

GLUCOCORTICOIDES

Métabolisme glucidique et protidique

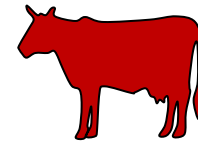
Monogastriques

- Réduction de l'utilisation du glucose (action anti-insuline)
- Augmentation de la néoglucogenèse
 - La réduction de l'utilisation des acides aminés (action anti-insuline) entraîne une augmentation des concentrations en alanine qui est un stimulant de la sécrétion de glucagon, une hormone qui stimule la néoglucogenèse via une augmentation des enzymes de la néoglucogenèse

GLUCOCORTICOIDES

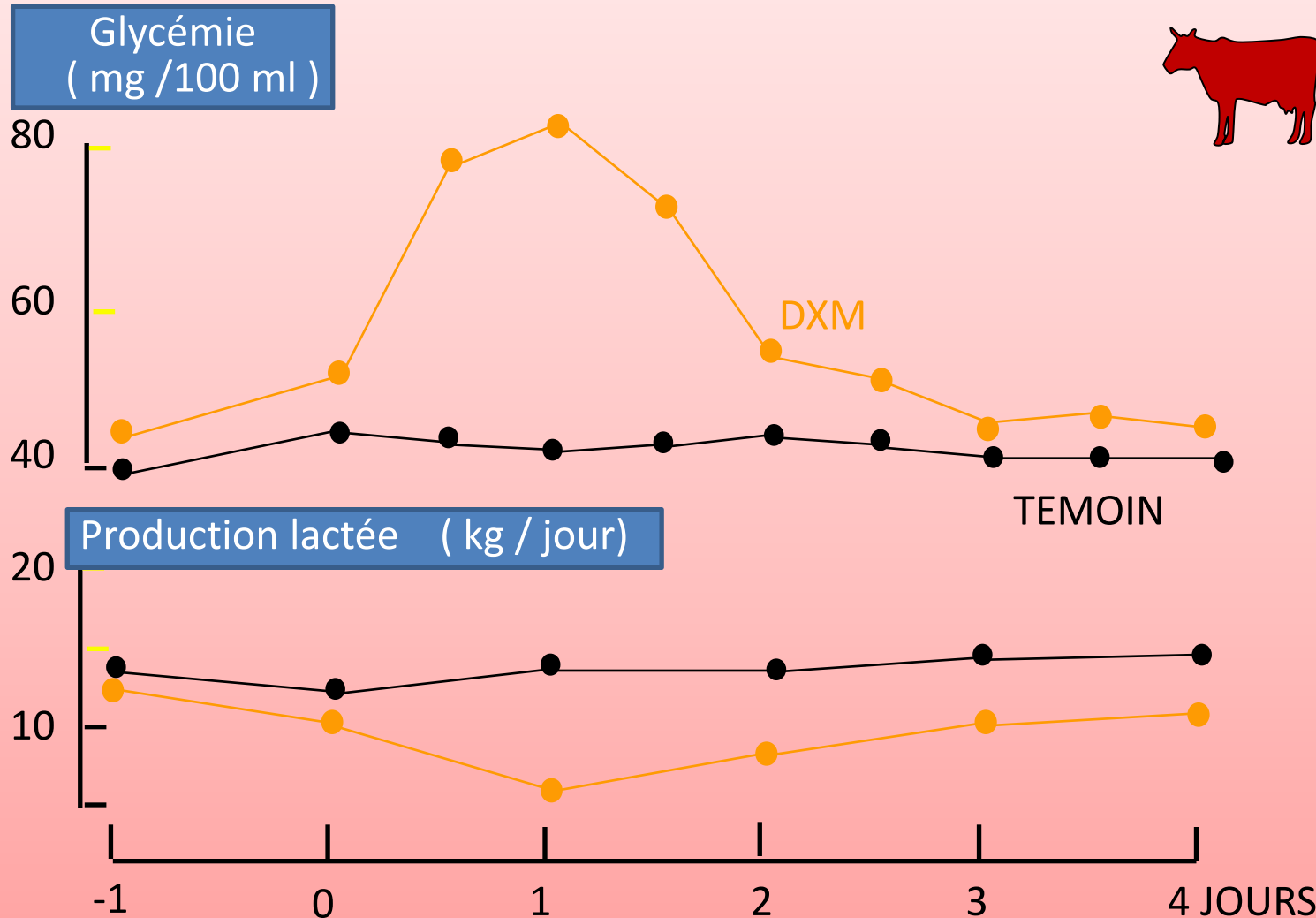
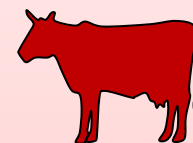
Métabolisme glucidique et protidique

Ruminants



- Action anti-insuline
- Mais peu ou pas d'effet sur la néoglucogénèse qui relève essentiellement de la transformation des AGV, une voie métabolique non contrôlée par les corticoïdes

Hyperglycémie et dépression de la production lactée pour la dexaméthasone



GLUCOCORTICOIDES

Métabolisme glucidique et protidique

Applications thérapeutiques

- Acétonémie de la vache laitière
- Toxémie de gestation
- Chéloïdes

GLUCOCORTICOIDES

Métabolisme glucidique et protidique

Effets secondaires

- **Glucide** : effets diabétogènes
arrêt des contractions du réticulo-rumen.
- **Protéine** : amyotrophie
ostéoporose
épaisseur de la peau
cicatrisation
croissance (viandes, laine)

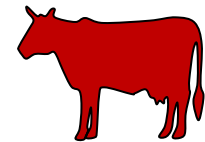
Action des corticostéroïdes sur les autres systèmes physiologiques

- Système nerveux
- Circulation
- Tube digestif
- Sang

CORTICOIDES

Action sur le système nerveux

- Psychostimulation
 - Épilepsie
 - Association AB / Corticoïdes
 - Dopage
- Stimulation de l'appétit
 - Acétonémie



CORTICOIDES

Action sur le système cardiovasculaire

Action permissive sur les catécholamines

Utilisation dans le choc

Vasoconstriction cutanée
(test de blanchiment de la peau)

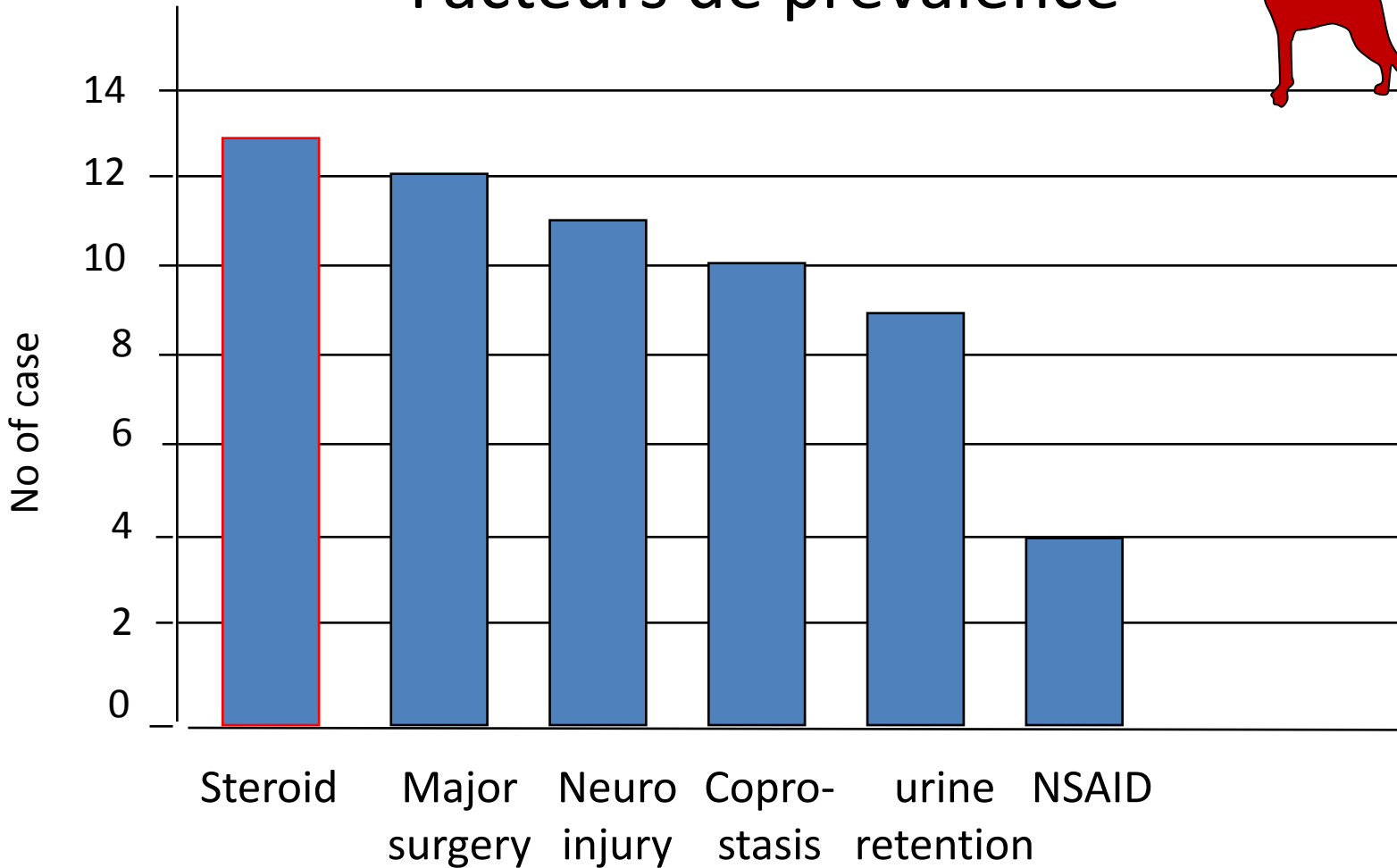
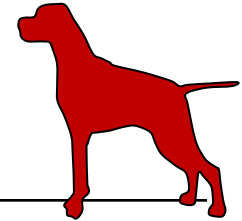


Corticothérapie et ulcère du côlon

- En cas de neurochirurgie, une corticothérapie s'accompagne souvent d'effets secondaires gastro-intestinaux (50 cas sur 257)
 - pancréatite / hémorragie GI / ulcération
- Perforation côlonique signalée chez les chiens à paresie ou paralysie secondaire à une pathologie intervertébrale et ayant reçu de très fortes doses de Dexaméthasone (ex: 20 mg)

Ulcère perforé du côlon

Facteurs de prévalence

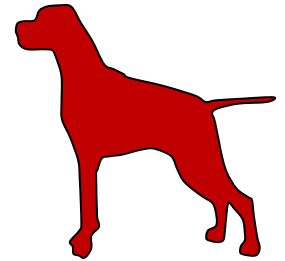


Corticoïdes - Action sur le sang

- Vitesse de sédimentation diminuée
- Hématies augmentées
- Eosipénie
- Neutrophilie
- Lymphocytopenie
- Plaquettes augmentées
- Attention aux biais d'interprétation

Corticoïdes

Effets sur l'oeil



1- Glaucome

2- Opacification du cristallin

3- Potentialisation des viroses
risque d'ulcère perforé

Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme hydrominéral

Élimination du sodium et du potassium

- Réabsorption du Na^+ :
(action type aldostérone)
- Élimination du K^+ :
risques d'hypokaliémie

Action des corticoïdes sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes

- Effets minéralocorticoïdes
 - Prednisolone et méthylprednisolone ++
 - Isofluprédone +++
- Pas d'effet minéralocorticoïde
- Tout les corticoïdes fluorés sauf l'isofluprédone

Effets secondaires sur le métabolisme hydrominéral

- Action minéralocorticoïde (Prednisolone, MP)
 - Oedème
 - Gain de poids
 - Hypokaliémie
- Action diurétique (corticoïdes fluorés)
 - Filtration glomérulaire
 - Inhibe action de l'ADH

Effets secondaires sur le métabolisme phosphocalcique

- Absorption du Ca^{++} diminuée
- Minéralisation de l'os diminuée
- Calciurie augmentée
- Risques d'hyperparathyroïdie secondaire

Effets secondaires de la corticothérapie chez les animaux domestiques

Effets des corticoïdes sur la fonction surrénalienne et son exploration avec le test à l'ACTH

Exploration de la fonction surrénalienne

Mesure de la cortisolémie

Test à l' ACTH

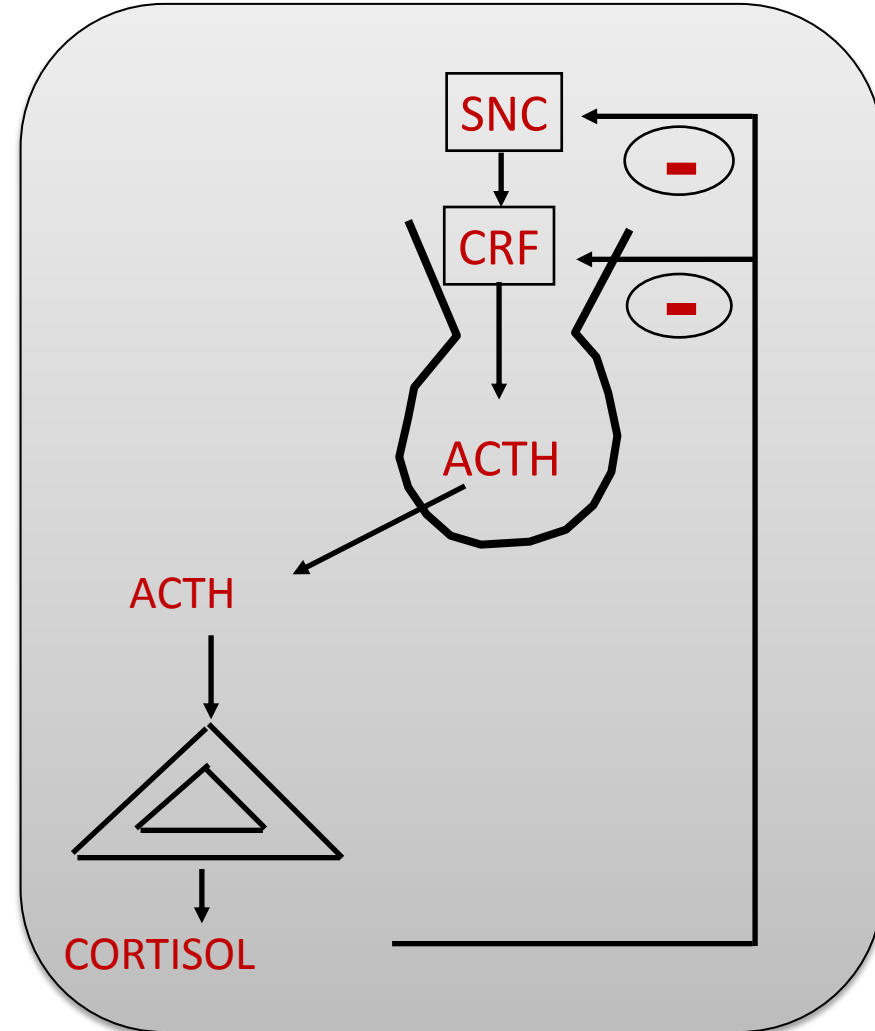
ACTH (Adreno-Cortico-Tropic-Hormone)

Corticotrophine

- Une chaîne polypeptidique simple
 - 39 Acides aminés (M.W. 3500)
 - Produit par les cellules basophiles de l'adénohypophyse
- Acides aminés de 1 à 24
 - Nécessaires pour une pleine activité
- Acides aminés de 25 à 33
 - différences interspécifiques
 - spécificité immunologique

Action de l' ACTH

- Stimulation de la **synthèse du cortisol** (pas de réserve de cortisol dans la surrénale)
- **Action trophique** sur les zones fasciculée et réticulaire (expression enzymatique)



Test à l'ACTH

Objectifs :

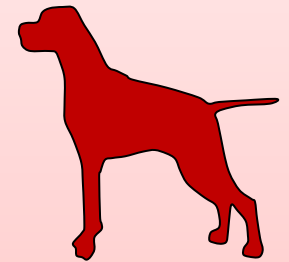
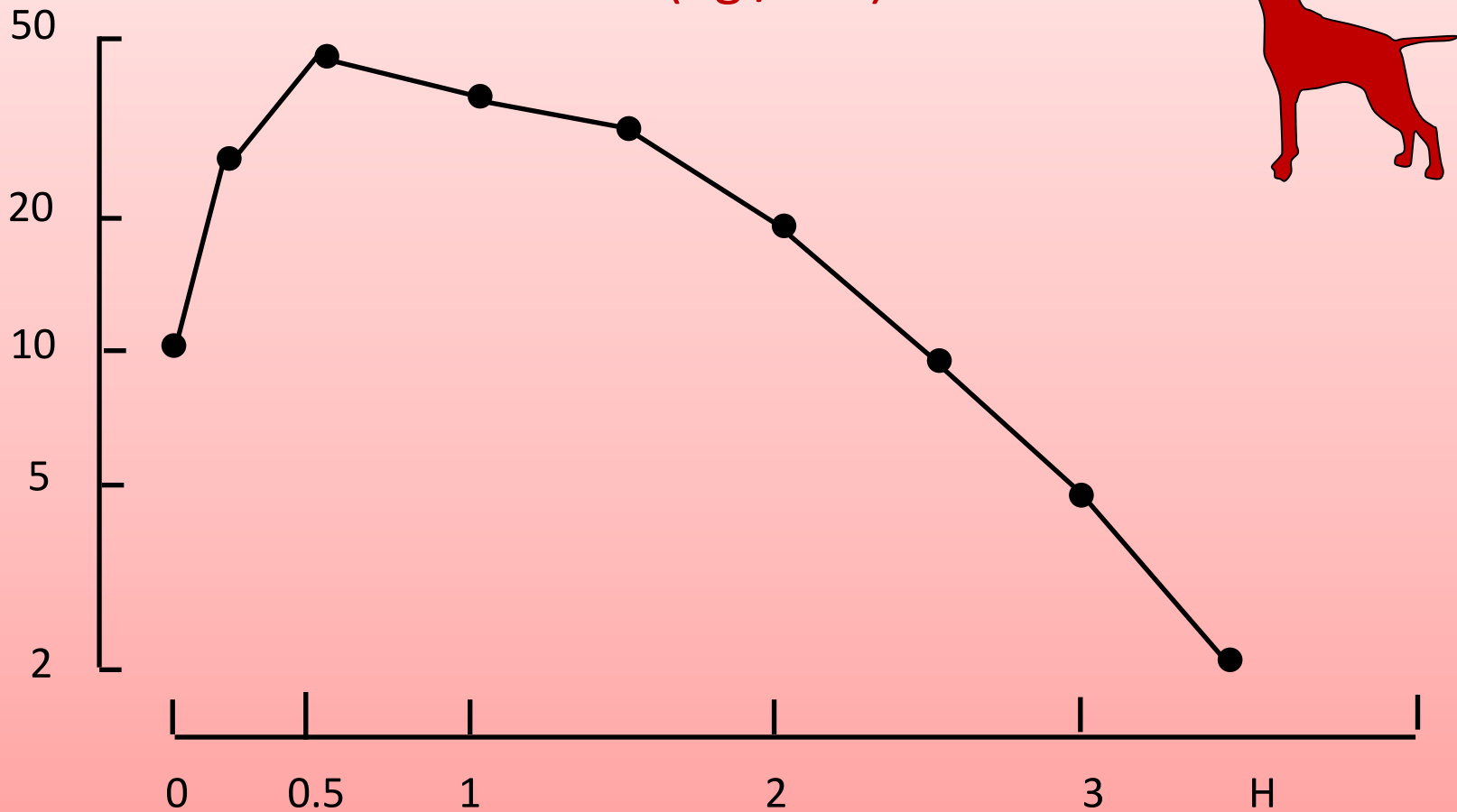
- évaluer l'état fonctionnel du cortex qui dépend des sécrétions passées d'ACTH
(Rôle trophique de l'ACTH)

Mise en œuvre

- Tétracosactide (Synacthène®) (ACTH 1-24)
 - Voie IV
 - Rythme circadien de la réponse

Réponse à un test à l'ACTH (2 UI / kg, voie IV)

Cortisol concentration (ng / ml)

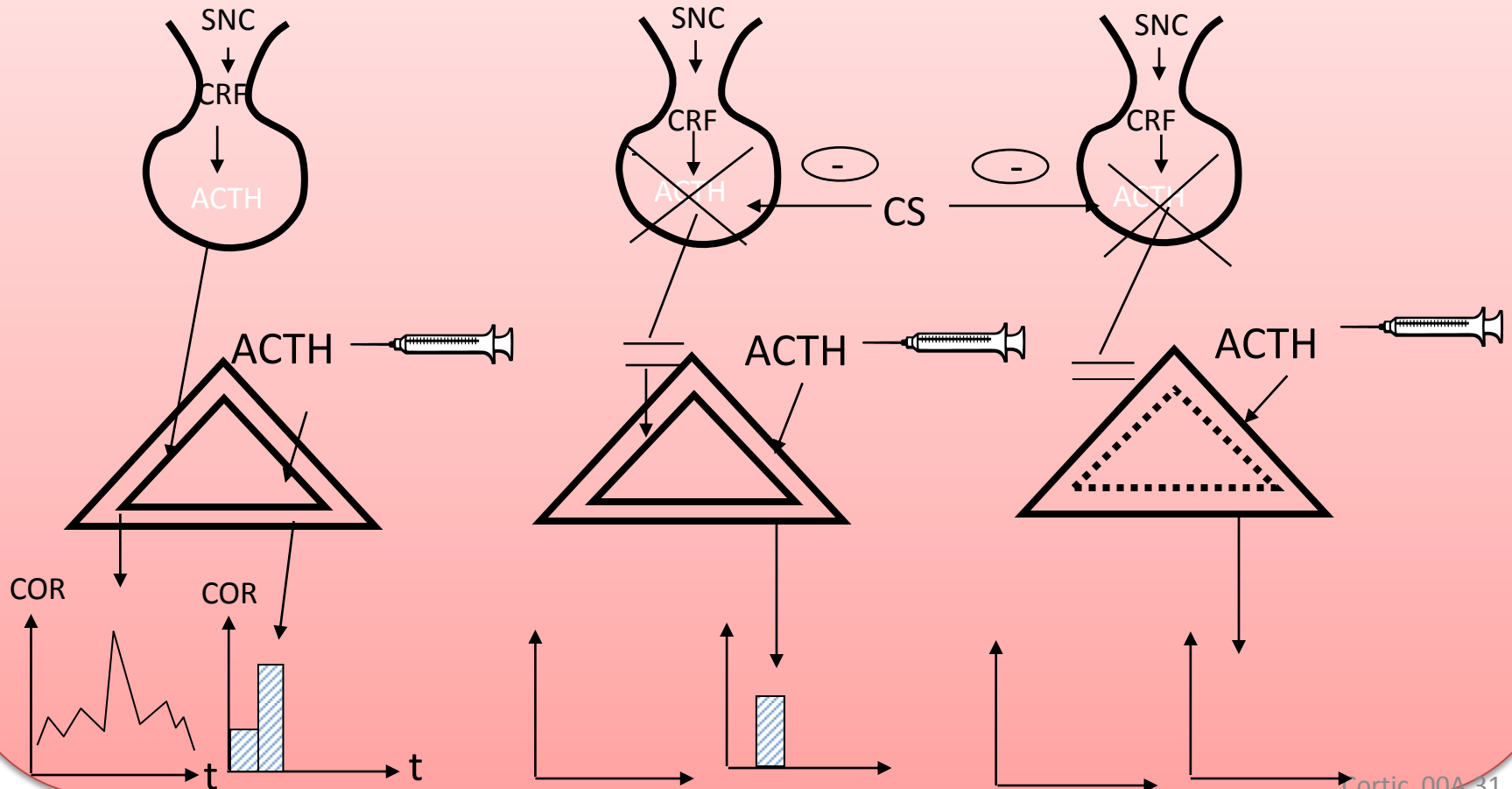


Actions frénatrices des corticoïdes de synthèse (cs)

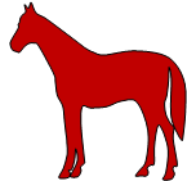
CONTROLE

COURT TERME

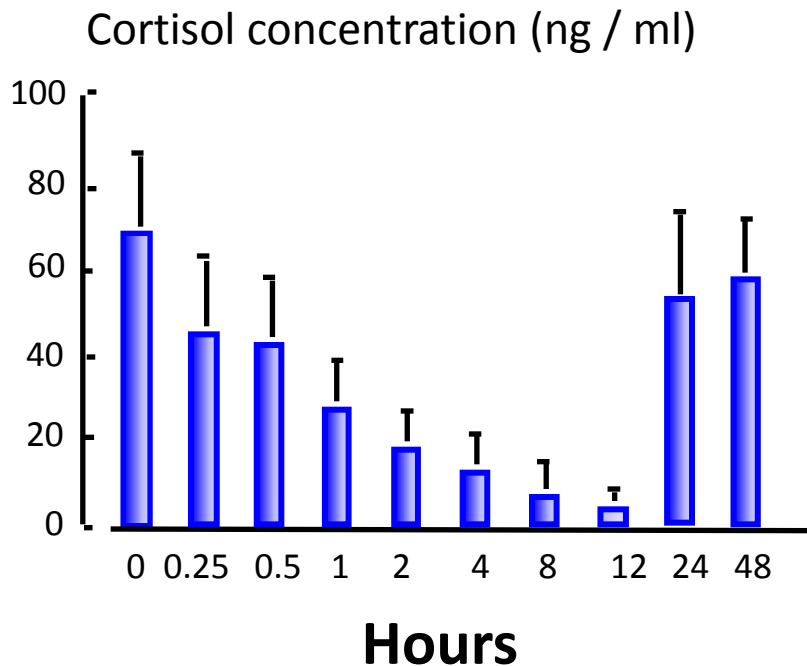
LONG TERME



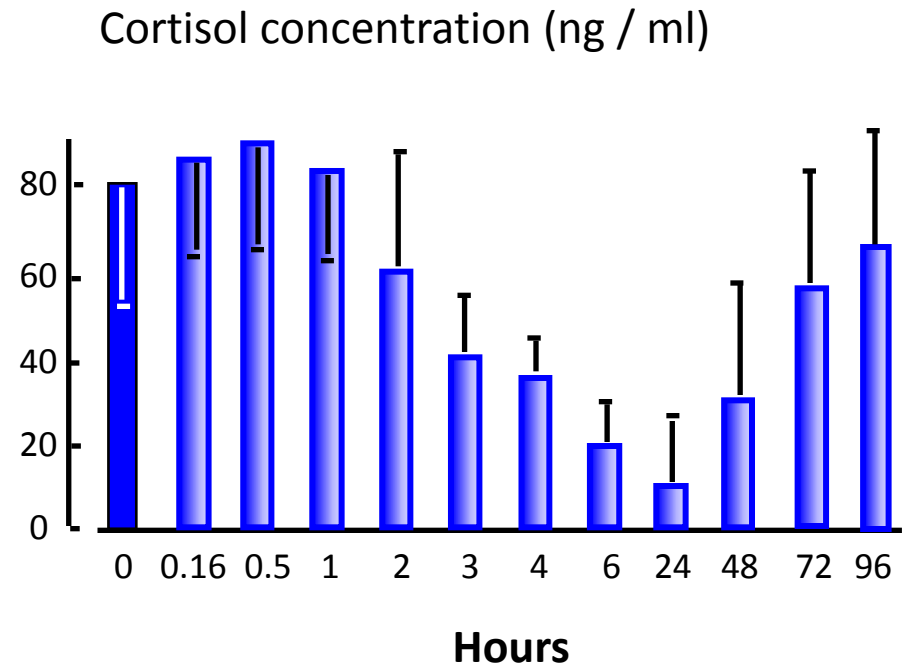
Effets supprimeur comparés de la prednisolone et de la dexaméthasone par voie IV



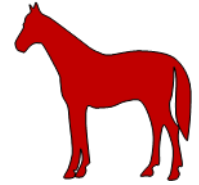
Prednisolone
(600µg/kg)
Short action



Dexamethasone
(50µg/kg)
Longer duration of action



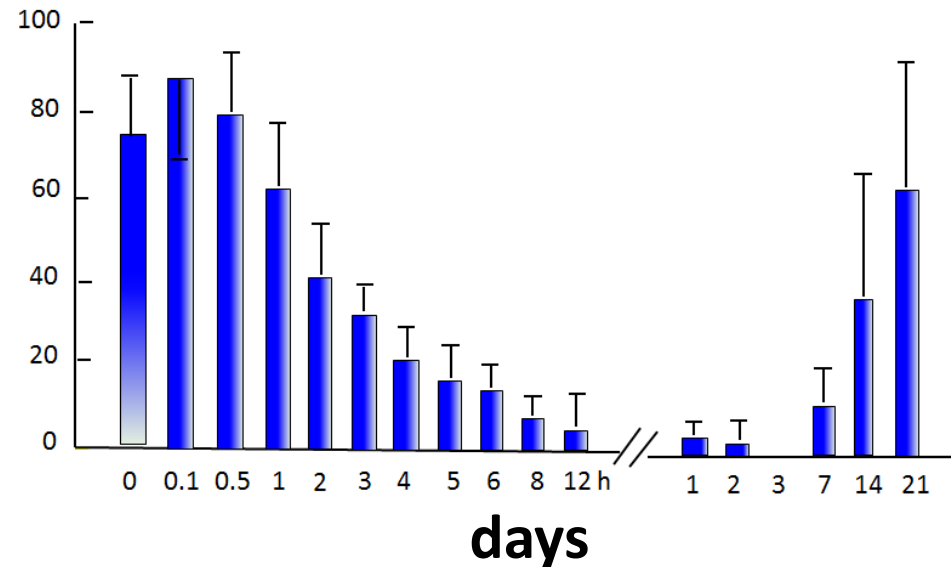
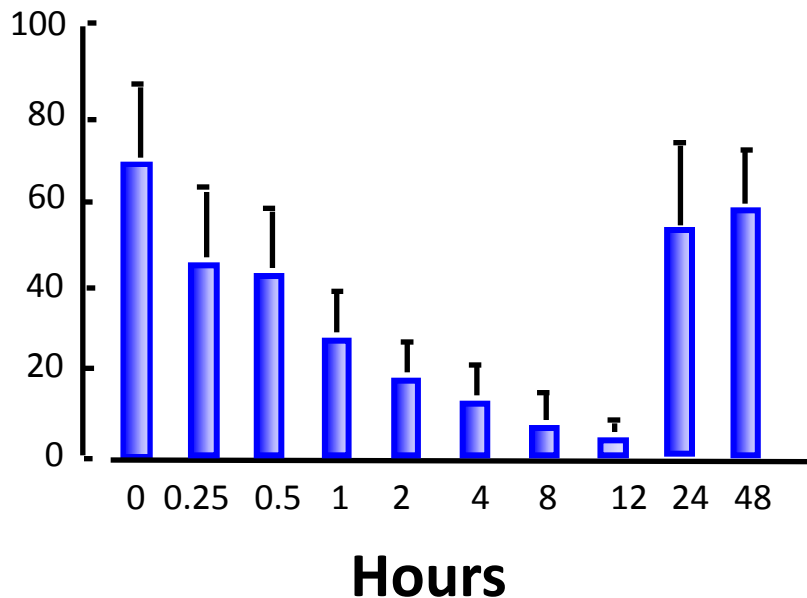
Adrenal suppression of prednisolone (600 μ g/kg) succinate vs. Acetate (IM)



Succinate (IM)
Short action

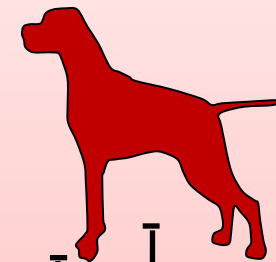
Acetate (IM)
long action

Cortisol concentration (ng / ml)

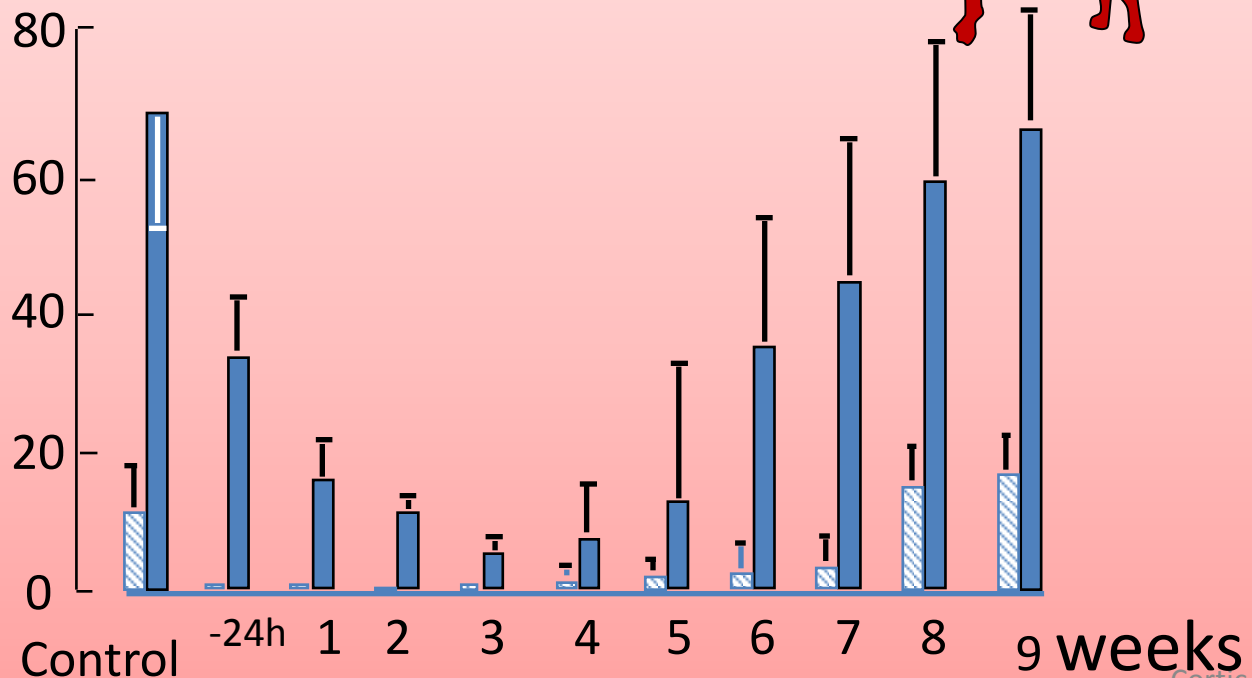


Effets frénateur de la méthylprednisolone acétate (Dépomédrol®)

4 mg/kg by IM route



Cortisol concentration (ng / ml)



CORTICOIDES

Action sur le système immunitaire

Action sur les cellules de la ligne blanche

Production

Distribution

Fonctions

CORTICOIDES

Action sur le système immunitaire

1- Lymphocytopénie

- Chez toutes les espèces
- Durée et importance fonctions de la formulation
- Mécanismes
 - Lymphocytolyse (rat, souris, lapin)
 - Redistribution (autres espèces)

CORTICOIDES

Action sur le système immunitaire

1- Lymphocytopénie

- Lymphocytes non recirculants

 - B1 : réponse I (courte durée)

 - B2 : réponse II (longue durée)

- Lymphocytes recirculants :

 - Lymphocyte T.

Conséquences : pas d'interférence avec les vaccinations (rage, rouget, grippe équine)

CORTICOIDES

Action sur le système immunitaire

2 - Monocytes et macrophages

- Monocytopénie
- Inhibition de l'activité des macrophages

Conséquences

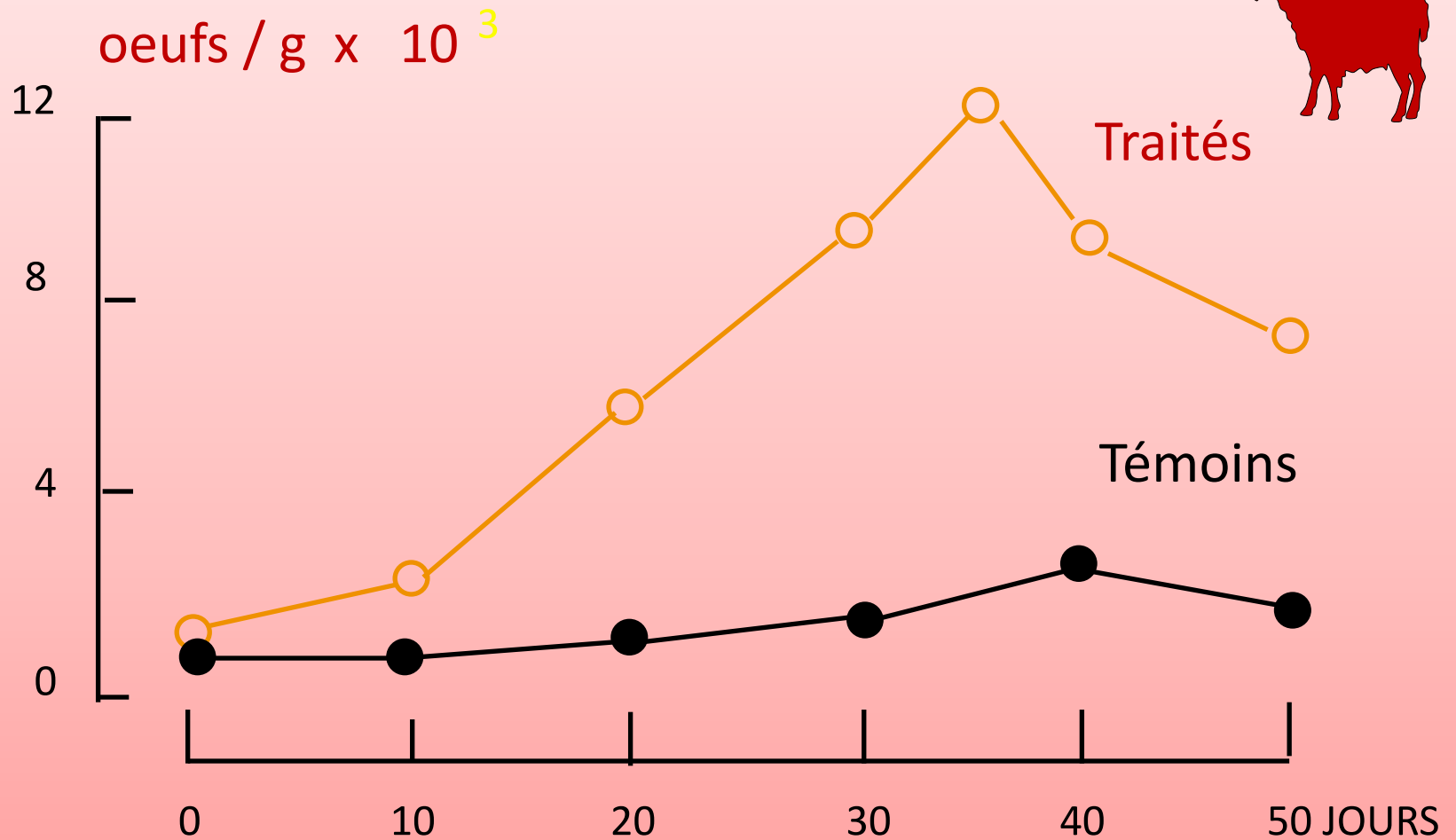
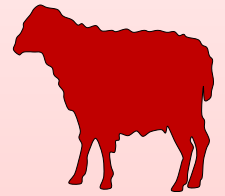
Interférence avec l'immunité à médiation cellulaire

Complications pro-infectieuses



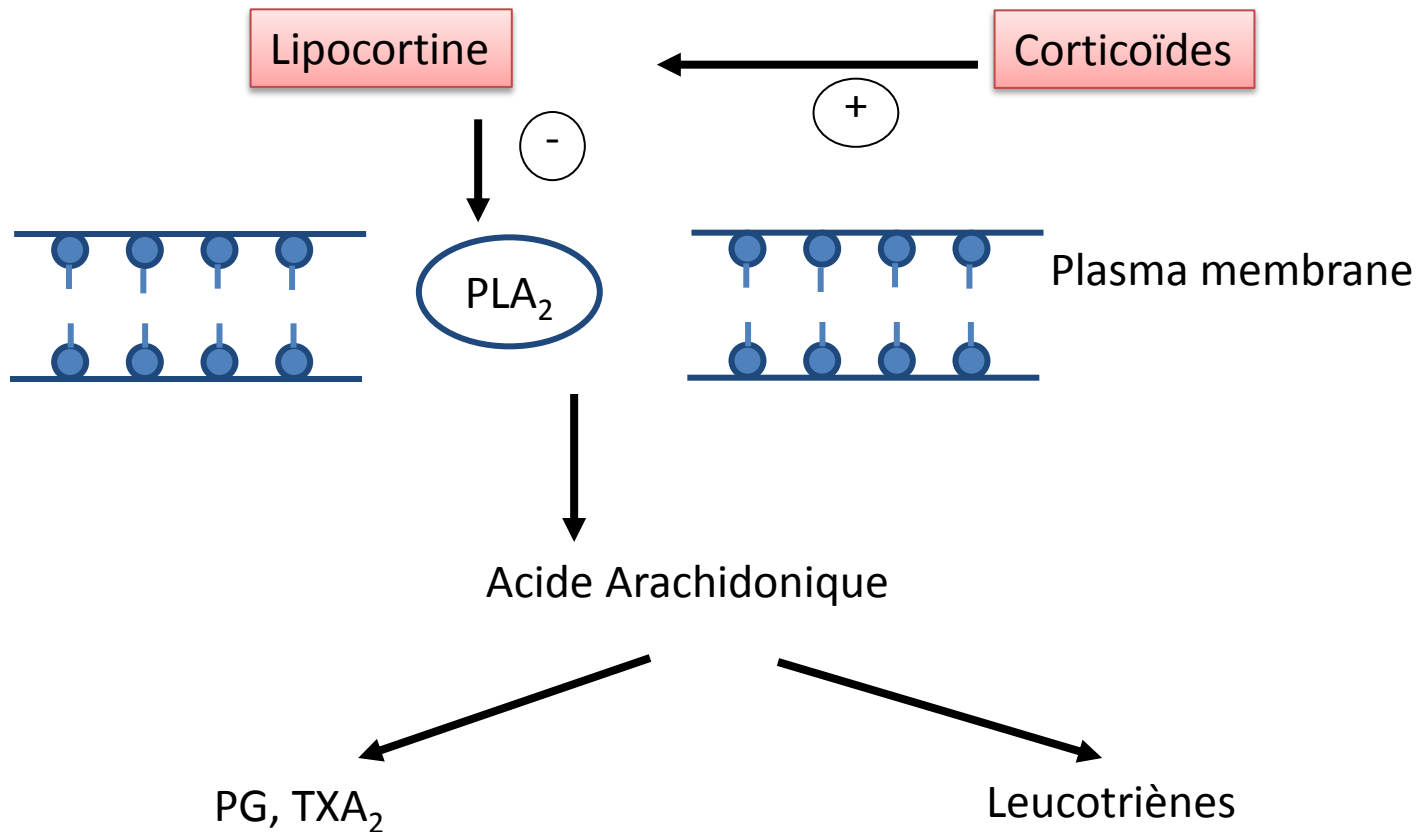
- Installations ou disséminations des infections
- Viroses

Effets de la DXM sur le parasitisme (strongylose)

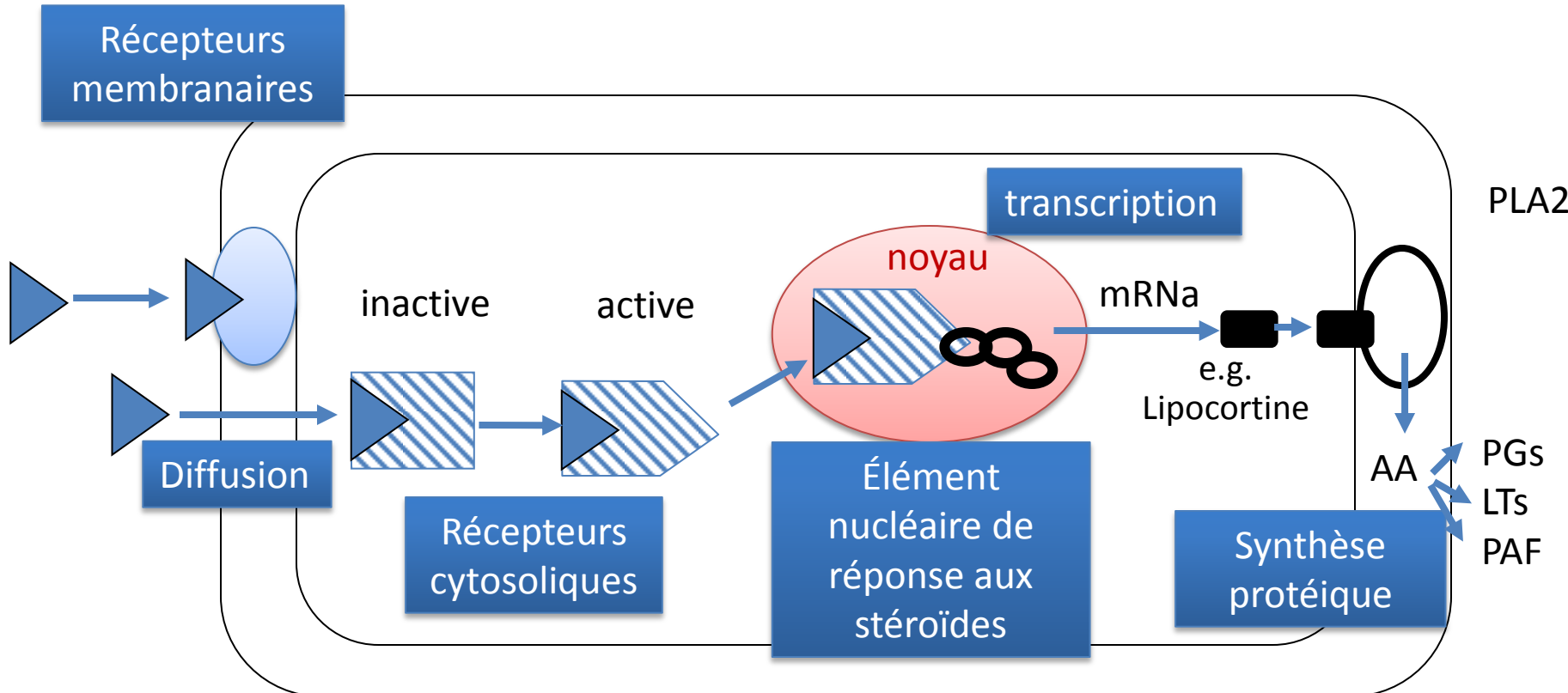


Mécanismes d'action des corticoïdes

Mécanismes d'action des corticoïdes



Mécanismes d'action des corticoïdes à l'échelon cellulaire



Corticoïdes :

Mécanismes d'action

- Action sur les cytokines (1)
 - les cytokines jouent un rôle important dans l'inflammation
 - les stéroïdes inhibent la transcription de plusieurs cytokines (IL₁, TNF α , GM-CSF, IL₃, IL₄, IL₅, IL₆ et IL₈)
 - Les stéroïdes peuvent bloquer l'action des cytokines

Corticoïdes :

Mécanismes d'action

Les médiateurs de l'inflammation (2):

- les cyclooxygénases (COX)
 - COX 1 : non régulés par les glucocorticoïdes sont impliqués dans la production basale de Pg
 - COX 2 : exprimé dans l'inflammation sous l'action des endotoxines, IL₁₈, et inhibé par les stéroïdes

CORTICOIDES

Action anti-inflammatoire

- Non spécifique
- Directe
- Interférence avec les eicosanoïdes
- Action sur les trois phases
 - vasculaire
 - cellulaire
 - réparation

Usage thérapeutiques des corticoïdes

Indications thérapeutiques des corticoïdes

- Thérapeutique de substitution
- Troubles métaboliques (ruminants)
- Thérapeutiques Anti-inflammatoire et anti-allergique
 - Intra-articulaire
- Thérapeutique du choc (endotoxine)
- Thérapeutique Immunosuppressive
- Dans les maladies infectieuses en association avec les antibiotiques
- Parturition (ruminants)
- Intoxication (Vitamine D, eau,...)
- Divers

CORTICOIDES

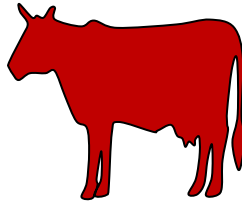
Indications thérapeutiques

Substitutions

- Symptômes cliniques dominés par le manque d'aldostérone
- Crise aiguë : Désoxycorticostérone
DOC pivalate, Cortisone
- Traitement chronique : Fludrocortisone (ou 9 α - fluorocortisol) 0.015 mg/kg/jour chez le chien

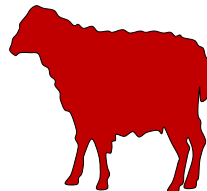
Indications thérapeutiques: troubles métaboliques

Acétonémie



- primaire : glucose, propylène glycol
corticoïdes
- secondaire

Toxémie
de gestation



Indications thérapeutiques: Allergie

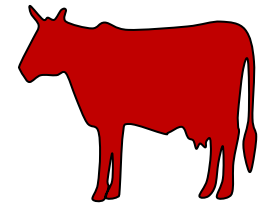
Dermatite
Urticaire
Asthme (RAO)
Uvéite
Bronchiolite

Indications en pneumologie équine

- Obstruction récurrente des voies pulmonaires (RAO) et autres inflammations
 - S'apparente à l'asthme
 - Inhalation sous forme de traitement de plusieurs jours
 - Effets observables après un délai de 24-72h

Indications thérapeutiques

- Œdème de la mamelle
Naquaden[®], Diurizone[®]



- Intoxication à l'eau (potomanie)
- Intoxication à la Vitamine D

Indications thérapeutiques: Maladies infectieuses

- Association Antibiotique / Corticoïde
 - Chute de la fièvre
 - reprise du comportement alimentaire
 - Psychostimulation

Mise en œuvre d'une corticothérapie

- Absence de contre-indications
- Maîtrise de la dose et du rythme d'administration
 - A court terme : Non toxique
 - A long terme (corticothérapie alternée) :
Risque d'hypocorticisme iatrogène

Indications de la corticothérapie: Parturition provoquée chez les bovins

- Les corticoïdes fluorés avec un radical OH⁻ ou CH₃ en C₁₆ sont abortifs chez les ruminants mais pas chez le cheval
- On peut mettre à profit cette propriété pour déclencher une parturition en fin de gestation (trois dernières semaines)
- Il faut choisir une formulation à action rapide (ex: phosphate de dexaméthasone), les formulations retard donnant des veaux mort-nés
- Les effets secondaires sont nombreux
 - Rétention placentaire, mauvaise montée du lait, pas d'absorption de colostrum, risque accru d'infection etc.
 - Pas d'applications zootechniques
 - Il faut réserver cette application des corticoïdes à des indications médicales (angustie pelvienne, excès de volume, danger pour la mère etc.

Posologie pour une corticothérapie

1. La dose doit être déterminée par essai/erreur
2. Une dose unique, même massive, est sans danger
3. Une corticothérapie d'une durée inférieure à 15 jours est sans danger
4. Si plus de 2 - 3 semaines, envisager une corticothérapie alternée

Mise en œuvre d'une corticothérapie:

La durée du traitement plus que la dose est le principal danger d'une corticothérapie

Durée du traitement	Court (jours)	Long <3 semaines	Très long >3 semaines
Voie d'administration	IV, IM	IM, orale quotidiennement	Orale à jours alternés
exemples	choc	Syndromes inflammatoires	Syndromes inflammatoires immunosuppression
Formulation	hydrosolubles	À longue action	prednisolone
Probabilité d'effets secondaires spécifiques des GC	nulle	Faible	élevées

La corticothérapie à jour alternés (Alternate-day therapy)

- **But**
 - Réduire les effets secondaires d'une corticothérapie à long terme en administrant le corticoïde (prednisolone) une journée sur deux (every-other-day)
- **Principe**
 - Permettre à l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien de récupérer chaque second jour son activité normale (sécrétion d'ACTH)
- **Principe actif et voie administration à sélectionner**
 - Prednisolone : action AI \approx 24-36h; action frénatrice \approx 24 h
- **Indications**
 - dans les syndromes inflammatoires légers
 - Pour maintenir une rémission après un traitement à long terme

Future de la corticothérapie

- Nouveaux principes actifs innovants: non ?
 - impossibilité de dissocier les effets AI, métaboliques et les effets secondaires)
- Nouvelles formulations: oui ?
 - Pour administrations locales : e.g. inhalation (cheval)
- Nouvelles indications
- Meilleures pratiques
 - Besoins d'essais cliniques contrôlés
 - Ex: choc

Questions à se poser avant d'entreprendre une corticothérapie

- Corticoïdes ou AINS?
- Quelle est la sévérité de l'entité à traiter?
- Quelle sera la durée du traitement?
- Le patient est-il à risque?
- Quel principe actif (fluorés vs non fluorés)?
- Une corticothérapie à jours alternés est elle à envisager
- Quel sera le schéma posologique?
- Quelle formulation ?