RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 82

UTILISATION DES CORTICOÏDES EN THERAPEUTIQUE RESPIRATOIRE CHEZ LES EQUIDES

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 28 octobre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

LECOSTEY Emma

UNIVERSITÉ DE LYON

Listes des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2021)

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements au Jury

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOUQUET,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,

De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury,

Mes hommages les plus respectueux.

A Madame la Professeure Vanessa LOUZIER,

De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

De m'avoir proposé ce sujet passionnant et encadré avec bienveillance,

Pour sa disponibilité et ses précieux conseils,

Mes sincères remerciements.

A Madame la Professeure Agnès LEBLOND,

De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

D'voir accepté de prendre part au jury de cette thèse,

Pour son accessibilité et sa gentillesse en clinique,

Mes sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures ***12***

Tables des tableaux ***13***

Listes des abréviations ***15***

INTRODUCTION ***17***

PARTIE 1 : PHARMACOCINETIQUE DES GLUCOCORTICOIDES CHEZ LES EQUIDES ***19***

I. Généralités sur les glucocorticoïdes endogènes : le cortisol ***19***

A. Synthèse du cortisol 19

B. Rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien 20

1. Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien 20

2. Conséquences cliniques 21

C. Facteurs influençant la sécrétion du cortisol et de l'ACTH 21

1. Facteurs intrinsèques influençant la sécrétion de cortisol 22

2. Facteurs extrinsèques 24

D. Formule chimique du cortisol et influence de ces composants 28

II. Glucocorticoïdes synthétiques étudiées et/ou utilisées en thérapeutique respiratoire chez les équidés ***29***

A. Généralités sur la pharmacocinétique 29

1. Définition 29

2. Etude de la cinétique 29

B. Pharmacocinétique des glucocorticoïdes synthétiques 34

1. Formes d'administration des glucocorticoïdes 34

2. Glucocorticoïdes synthétiques non fluorés 35

3. Glucocorticoïdes synthétiques fluorés 43

III. Voie d'administration des glucocorticoïdes ***48***

A. Voies « classiques » 48

1. Voie injectable 48

2. Voie orale 48

3. Avantages et inconvénients de ces deux voies 48

B. Voie locale : nébulisation, aérosolthérapie et inhalation 49

1. Principe 49

2. Administration 50

3. Pharmacocinétique de la voie inhalée 52

4. En conclusion 53

PARTIE 2 : PHARMACODYNAMIE DES GLUCOCORTICOIDES CHEZ LES EQUIDES ***54***

I. Mécanismes d'action moléculaire et cellulaire des glucocorticoïdes 54
A. Effets génomiques des glucocorticoïdes 54
1. Récepteur cytosolique aux glucocorticoïdes 54
2. Régulation transcriptionnelle 56
3. Régulation post transcriptionnelle 58
4. Régulation post traductionnelle 59
B. Effets non génomiques des glucocorticoïdes 59
II. Effets et conséquences de l'utilisation des glucocorticoïdes 60
A. Modification du métabolisme intermédiaire 60
1. Métabolisme glucidique 60
2. Métabolisme lipidique 61
3. Métabolisme protéique 62
B. Activité minéralocorticoïde 62
1. Modification de l'équilibre électrolytique 62
C. Activités multiples dans l'organisme 63
1. Action anti-inflammatoire 64
2. Action immunosuppressive 70
3. Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire 74
4. Fourbure cortico-induite 77
5. Action sur le métabolisme phosphocalcique et osseux 79
6. Action sur le développement fœtal et la croissance 79
7. Actions sur l'appareil digestif 81
8. Autres actions des glucocorticoïdes 83
D. Effets indésirables mentionnés dans les RCP des glucocorticoïdes ayant une AMM équine ... 84
PARTIE 3 : UTILISATION DES GLUCOCORTICOIDES EN THERAPEUTIQUE RESPIRATOIRE EQUINE 87
I. Indications en thérapeutique respiratoire 87
A. Malades des voies respiratoires supérieures 87
1. Déplacement dorsal du voile du palais 87
2. Pharyngite 89
3. Collapsus trachéal dorso-ventral 90
4. Accrochement de l'épiglotte 91
B. Maladies des voies respiratoires inférieures 92
1. Pneumonie interstitielle 92
2. Pneumonie granulomateuse 95
3. Pneumonie éosinophilique 95

4. Asthme équin 97
Dexaméthasone 101
Dexaméthasone 21-isocotinate 105
Prednisolone 106
Triamcinolone 108
Isoflupredone 109
Béclométhasone 110
Fluticasone 111
C. Autres indications en lien avec des affections respiratoires 121
1. Inhalation de fumée 121
Effet immunosuppresseur : prédispose aux bronchopneumonies bactériennes 122
Néfaste si brûlure de surface 122
2. Purpura hémorragique 123
D. Et chez les ânes ? 124
II. Conduite à tenir en cas de cheval asthmatique et choix du glucocorticoïde 125
A. Anamnèse et commémoratifs 125
B. Examen clinique 126
1. A distance 126
2. Rapproché 127
C. Examens complémentaires et diagnostic 129
1. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) 129
2. Endoscopie 129
3. Mécanique respiratoire 130
4. Tests 130
D. Thérapeutique 130
1. Contre-indications 130
2. Médicaments disponibles 131
3. Schéma posologique 131
4. Réglementations 131
5. Algorithme décisionnel 132
6. Mesures environnementales 135
CONCLUSION 136
BIBLIOGRAPHIE 138

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la synthèse des différentes hormones produites par les corticosurrénales à partir du cholestérol d'après Ferguson et Hoenig (2018) 19
Figure 2 : Schéma bilan de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien d'après Ferguson et Hoenig (2018) 21
Figure 3 : Concentration plasmatique en cortisol en fonction du temps (Toutain et al. 1988) 22
Figure 4 : Concentrations quotidiennes en cortisol salivaire (prélèvement à 6h, midi et 18h) de décembre à mai chez 94 chevaux (Aurich et al. 2015) 25
Figure 5 : Concentrations plasmatique moyenne quotidiennes de chevaux sains en mai (n = 8) et en septembre (n = 8) 25
Figure 6 : Concentrations plasmatiques moyennes en ACTH de 8 chevaux non atteints de DPIH (barres bleues) et de 8 chevaux atteints de DPIH (barres rouges) échantillonnés sur 5 jours non consécutifs en fonction de l'heure de la journée (Rendle et al. 2014) 26
Figure 7 : Représentations graphiques des variations des concentrations plasmatiques en ACTH de poneys et chevaux sains en fonction de la période de l'année - janvier, mai et septembre - (Donaldson et al. 2005) 26
Figure 8 : Représentations graphiques des variations des concentrations plasmatiques en ACTH de poneys et chevaux sains en fonction de la période de l'année (Copas, Durham 2012) 27
Figure 9 : Formule chimique du cortisol (Ferguson, Hoenig 2018a) 28
Figure 10 : Les étapes du métabolisme d'un xénobiotique d'après Hsu et Martin (2008) 32
Figure 11 : Schéma bilan de la pharmacocinétique d'après Hsu et Martin (2008) 34
Figure 12 : Formule chimique de la prednisone et de la prednisolone (Ferguson, Hoenig 2018a) 36
Figure 13 : Formule chimique du dipropionate de béclométhasone 38
Figure 14 : Formule chimique du budésonide 40
Figure 15 : Formule chimique du ciclésonide et du des-ciclésonide (Schaffner, Skoner 2009) 42
Figure 16 : Formule chimique de la dexaméthasone 43
Figure 17 : Formule chimique du propionate de fluticasone 45
Figure 18 : Formule chimique l'acétonide de triamcinolone 47
Figure 19 : Inhalation chez le cheval (Cha, Costa 2017) 49
Figure 20 : Les trois domaines fonctionnels du récepteur cytosolique 55
Figure 21 : Schéma du mécanisme d'action intracellulaire d'un glucocorticoïde d'après Schimmer et Funder (2017) 56
Figure 22 : Les différentes phases de l'inflammation d'après Thiebault (1985) 64
Figure 23 : Stade vasculaire et plasmatique de l'inflammation d'après Méat et Bonnet (1992) 65
Figure 24 : Le système des kinines d'après Méat et Bonnet (1992) 67
Figure 25 : Schéma synthétique du système du complément d'après Méat et Bonnet (1992) 67
Figure 26 : Action des glucocorticoïdes sur la cascade de l'inflammation d'après Méat et Bonnet (1992) 69
Figure 27 : Mécanisme d'action proposé par Boivin et al. de la modulation de la perméabilité des jonctions épithéliales par le TNF-α (Boivin et al. 2007) 82
Figure 28 : Modèle de l'étude de Leclere et al. (2020) 107
Figure 29 : Modèle de la partie de l'étude (Lavoie, Bullone, et al. 2019) 117
Figure 30 : Les trois étapes d'évolution lésionnelle lors d'inhalation de fumée 122
Figure 31 : Aire d'auscultation thoracique du cheval (Maurin 2017) 128

Tables des tableaux

Tableau 1 : Influence de la race sur la synthèse de cortisol et d'ACTH 22
Tableau 2 : Modifications de la molécule de cortisol et impact sur son activité d'après Ferguson et Hoenig (2018) 28
Tableau 3 : Classification des organes en fonction du ratio débit sanguin / masse tissulaire 31
Tableau 4 : Voie d'administration et durée d'action des esters de glucocorticoïde, espèce non renseignée, d'après Ferguson et Hoenig (2018) 35
Tableau 5 : Données pharmacocinétiques issues des RCP de l'Equipred® 50 mg (Anses 2021) et de l'Equisolon®100 mg (EMA) 37
Tableau 6 : Propriétés du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif d'après Cuming et al. (2018) 39
Tableau 7 : Pharmacocinétique de plusieurs médicaments vétérinaires à destination des chevaux disponible en France d'après leurs RCP disponibles sur site de l'Anses NR : Non Renseigné dans le RCP (Source : site de l'Anses) 43
Tableau 8 : Comparaison des avantages et des inconvénients de l'utilisation de la voie orale et de la voie parentérale chez les chevaux d'après Hsu et Martin (2008) 48
Tableau 9 : Avantages et inconvénients de la voie inhalée (Cha, Costa 2017) 50
Tableau 10 : Avantage et inconvénients des nébuliseurs d'après Cha et Costa (2017) et Maurin (2017) 51
Tableau 11 : Liste non exhaustive des gènes transactivés par les glucocorticoïdes et leur rôle d'après Sibilia (2003) et Ferguson et Hoenig (2018) 57
Tableau 12 : Liste non exhaustive des gènes transréprimés par les glucocorticoïdes et leur rôle d'après Sibilia (2003) et Ferguson et Hoenig (2018) 58
Tableau 13 : Liste non exhaustive des gènes dont les ARN messagers subissent des modifications post-transcriptionnelles et le rôle des protéines chez l'Homme (Sibilia 2003) 59
Tableau 14 : : Résultats de l'étude de Brennan et Urschel (2014) 61
Tableau 15 : Potentiel minéralocorticoïde selon le glucocorticoïde - espèce non renseignée - d'après Ferguson et Hoenig (2018) 62
Tableau 16 : Quelques cytokines impliquées dans l'inflammation d'après Méot et Bonnet (1992) ... 68
Tableau 17 : Effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes d'après Felippe (2015) 71
Tableau 18 : Modifications hématologiques résultant de l'utilisation des glucocorticoïdes d'après Boothe (2011) 72
Tableau 19 : Paramètres de l'immunité étudiés dans l'étude de Dauvillier et al. (2011) 74
Tableau 20 : Effets des glucocorticoïdes systémiques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien 75
Tableau 21 : Effets des glucocorticoïdes inhalés sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ... 75
Tableau 22 : Effets indésirables mentionnés dans les RCP des glucocorticoïdes commercialisés en France d'après l'Anses et l'EMA 85
Tableau 23 : Les grades de l'hyperplasie folliculaire laryngée chez le cheval d'après Holcombe et Ducharme (2007) 89
Tableau 24 : Utilisation des glucocorticoïdes lors de pneumonie interstitielle d'après Wilkins et Lascola (2015) 94
Tableau 25 : Les deux entités principales de l'asthme équin (Couëtil et al. 2016) 97
Tableau 26 : Résumé de l'utilisation de la dexaméthasone dans le traitement de l'asthme équin ... 101
Tableau 27 : Résumé de l'utilisation de la dexaméthasone 21 isocotinate dans le traitement de l'asthme équin 106

Tableau 28 : Etude de Couroucé-Malblanc et al. (2008) 106
Tableau 29 : Résumé de l'utilisation de la prednisolone dans le traitement de l'asthme équin 107
Tableau 30 : Résumé de l'utilisation de l'acétonide de triamcinolone dans le traitement de l'asthme équin 109
Tableau 31 : Résultats de l'étude de Soma et al. (2011) 109
Tableau 32 : Résumé de l'utilisation de l'isoflupredone dans une étude dans le traitement de l'asthme équin 110
Tableau 33 : Résumé de l'utilisation du dipropionate de béclométhasone dans le traitement de l'asthme équin 111
Tableau 34 : Traitements et résultats de l'étude de Robinson et al. (2009) 113
Tableau 35 : Récapitulatif des études portant sur le traitement de l'asthme équin avec du propionate de fluticasone 114
Tableau 36 : Résultat de l'étude 1 de Lavoie et al. (2019) 115
Tableau 37 : Récapitulatif des études portant sur le traitement de l'asthme équin avec du budésonide 116
Tableau 38 : Objectifs de l'étude de Lavoie et al. (2019) 117
Tableau 39 : Résultats de l'étude de Lavoie et al. (2019) 118
Tableau 40 : Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude de Pirie et al. (2021) 119
Tableau 41 : Protocole de l'étude de Pirie et al. (2021) 119
Tableau 42 : Récapitulatif des études portant sur le traitement de l'asthme équin avec du ciclésonide 120
Tableau 43 : Ensemble des glucocorticoïdes ayant montré une amélioration de la fonction pulmonaire et/ou des signes cliniques dans le traitement de l'asthme équin 120
Tableau 44 : Avantages et inconvénients de l'utilisation des glucocorticoïdes lors d'inhalation de fumée chez le cheval 122
Tableau 45 : Utilisation des glucocorticoïdes lors de purpura hémorragique 123
Tableau 46 : Résultats de l'étude portant sur le purpura hémorragique (Pusterla, Watson, et al. 2003) 124
Tableau 47 : Signes cliniques lors d'asthme équin d'après Maurin (2017) 129
Tableau 48 : Traitement lors d'asthme équin sévère 132
Tableau 49 : Traitement lors l'asthme équin léger à modéré 134

Listes des abréviations

ACTH : Adrenocorticotropic Hormone
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AHV : Asinine Herpes Virus
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AIS : Anti-inflammatoire Stéroïdien
ALI : Acute Lung Injury
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome
ARNm : Acide Ribonucléique messager
CBG : Corticosteroid Binding Globulin
COX : Cyclooxygénase
CRF : Corticotropin Releasing Factor
CRH : Corticotropin Releasing Hormone
Cmax : Concentration maximale
Da : Dalton
DDVP : Déplacement Dorsal du Voile du Palais
DPIH : Dysfonctionnement de la Pars Intermedia de l'Hypophyse
EHV-1 : Equine Herpesvirus de type 1
EMPF : Equine Mutlinodular Pulmonary Fibrosis
FSH : Follicule-Stimulating Hormone
GH : Growth Hormone
GR : Glucocorticoid Receptor
GRE : Glucocorticoid Response Element
HHS : Hypothalamo-hypophysaire-surrénalien
HSP : Heat-Shock Protein
l'IFG-1 : Insulin-like growth factor-1
IgG : Immunoglobulines de type G
IM : Intra-musculaire
IV : Intra-veineux
LBA : Lavage Broncho-alvéolaire
LPS : Lipopolysaccharide
LTT : Lavage Trans-trachéal
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
Mpm : Mouvements par minute
NR : Nuclear Receptor
ONC : Origine Non Constatée
PA : Péri-articulaire
PCR : Polymerase Chain Reaction
pMDI : pressurized Metered Dose Inhalers
PNE : Polynucléaires Eosinophiles
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PO : Per Os

POMC : Pro-opiomelanocortin
PUPD : Polyuro-polydipsie
P450scc : P450 side-chain clivage enzyme
RAO : Recurrent Airway Obstruction
RCP : Résumé des Caractéristiques du Médicament
StAR : Steroidogenic Acute Regulatory
SME : Syndrome Métabolique Equin
SPAEA : Summer Pasture Associated Equine Asthma
TNF-α : Tumor Necrosis Factor-α
T_{max} : Temps maximal
TSH : Thyroid-stimulating Hormone
V_D : Volume de distribution
11-β HSD : 11-βhydroxystéroïde déshydrogénase

INTRODUCTION

Les chevaux ont été domestiqués par l'homme il y a environ 5500 ans et leur usage a évolué au cours des siècles ; d'animal de travail, ils sont aujourd'hui employés dans de multiples disciplines, pour le loisir ou le sport de haut niveau.

Le volume et la masse pulmonaire des chevaux sont proportionnellement plus importants comparés aux autres espèce domestiques. Par conséquent, les affections respiratoires occupent une place prépondérante en médecine vétérinaire équine. Elles sont la deuxième cause majeure de contre-performance. En conséquence, de nombreuses études sont rapportées à ce jour et en cours.

Parmi les molécules utilisées en thérapeutique respiratoire chez les équidés, les glucocorticoïdes, plus généralement appelés corticoïdes, occupent une place prépondérante. En médecine humaine, ils ont été découverts dans les années 1920, leur efficacité est prouvée lors de polyarthrite rhumatoïde à partir des années 1940 (Cuming et al. 2018). Les divers travaux menés sur les corticoïdes par le docteur Hench et les professeurs Kendall et Reichstein leurs permettent d'obtenir le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1950 (Liljestrand 1950). Leur première utilisation chez le cheval s'est faite lors d'affections articulaire et tendineuse (Wheat 1955). A la fin des années soixante, nous retrouvons le premier article témoignant de leur usage en thérapeutique respiratoire, chez 63 chevaux en Ohio présentant une toux épizootique (Pressler 1967).

Les glucocorticoïdes sont des hormones de synthèse dérivant du cortisol (nom de l'hormone naturelle). Ils appartiennent à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens fréquemment administrés en médecine vétérinaire lors d'affections neurologique, ophtalmologique, immunologique… (Cuming et al. 2018).

Deux particularités liées à leur emploi sont à prendre en compte lors de la prescription. Premièrement, le cheval étant considéré comme un athlète lors de sa participation à une compétition, il peut être soumis à un contrôle anti-dopage afin de garantir sa sécurité, celle son cavalier et l'équité dans l'épreuve sportive. Deuxièmement, le cheval peut être destiné à la consommation humaine. Dans les deux cas de figure, le vétérinaire doit consulter les restrictions liées l'utilisation des glucocorticoïdes dans chaque pays avant de les prescrire (Waterman, Durenburger 2014).

Ils sont largement employés en médecine vétérinaire et continuent à être étudiés. Le manque de protocoles standardisés (suite à des études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques) et le manque d'essais cliniques chez les chevaux conduit à une utilisation souvent basée sur l'extrapolation à partir de données humaines, de l'expérience clinique du vétérinaire et de rapports anecdotiques publiés (Ferguson, Hoenig 2018a ; Cuming et al. 2018).

A travers ce travail bibliographique, nous illustrerons les effets des glucocorticoïdes sur l'organisme et réciproquement (pharmacodynamique), ainsi que leur devenir dans l'organisme (pharmacocinétique), afin de comprendre les conséquences de leur utilisation qu'elles soient voulues ou indésirables. Ce travail permettra de mettre en exergue les clés de leur utilisation lors d'affections respiratoires chez les équidés en particulier dans l'asthme.

PARTIE 1 : PHARMACOCINETIQUE DES GLUCOCORTICOIDES CHEZ LES EQUIDES

La pharmacocinétique se définit comme étant « l'utilisation de modèles mathématiques pour quantifier l'évolution temporelle de l'absorption et de la disposition du médicament chez l'homme et les animaux » (Riviere 2018). Il s'agit de connaître le devenir des glucocorticoïdes dans l'organisme après leur administration aux équidés. Il existe peu d'étude de pharmacocinétique des glucocorticoïdes chez les chevaux, c'est pourquoi, l'extrapolation des données découvertes en médecine humaine est régulièrement utilisée.

Après un bref rappel sur le cortisol (glucocorticoïde endogène « modèle »), nous étudierons les caractéristiques pharmacocinétiques des glucocorticoïdes endogènes et exogènes.

I. Généralités sur les glucocorticoïdes endogènes : le cortisol

A. Synthèse du cortisol

Les glucocorticoïdes sont naturellement présents sous forme d'hormones produites dans les glandes surrénaliennes (le cortex), via deux voies métaboliques distinctes.

Le cortisol (appelé également hydrocortisone) est le glucocorticoïde majeur chez la plupart des animaux domestiques. Avec la corticostérone, elles sont produites au niveau de la zone fasciculée des glandes surrénaliennes via la voie des glucocorticoïdes. A contrario, l'aldostérone est produite au niveau de la zone glomérulée via la voie des minéralocorticoïdes.

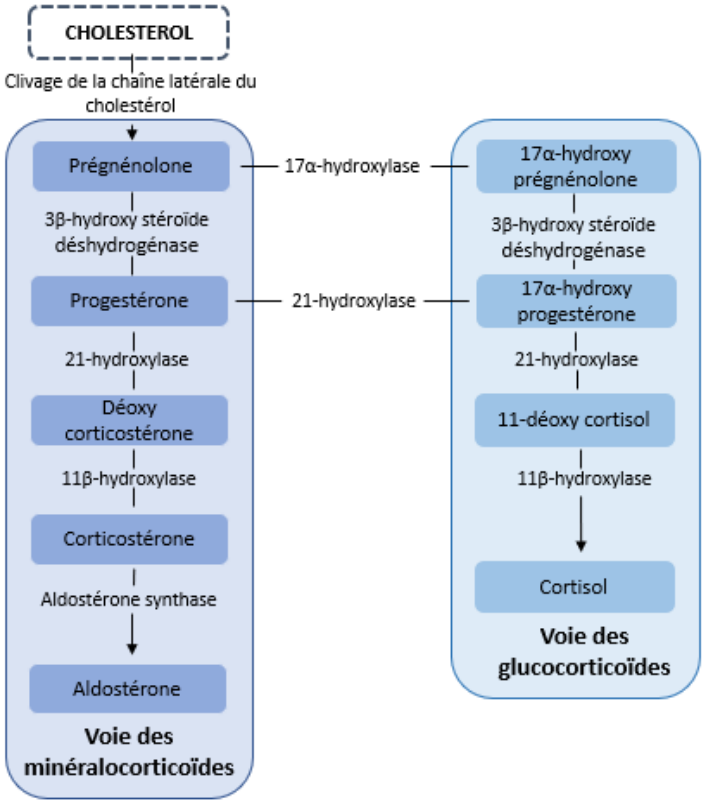


Figure 1 : Schéma de la synthèse des différentes hormones produites par les corticosurrénales à partir du cholestérol d'après Ferguson et Hoenig (2018)

La stéroïdogenèse nécessite la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory). Il s'agit d'un transporteur mitochondrial du cholestérol, permettant le passage du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie. Le cholestérol devient alors accessible au complexe P450scc (Side-Chain Clivage enzyme). Plusieurs enzymes (voir Figure 1) du cytochrome P450 interviennent ensuite dans la synthèse du cortisol (Alpy et al. 2009).

B. Rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

1. Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Lors d'un stress (excitation, blessure, fièvre…), la CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) est sécrétée par l'hypothalamus. Cette dernière[2], libérée dans le système porte veineux, agit sur l'hypophyse en stimulant la sécrétion pulsatile d'ACTH ((*AdrenoCorticotropin Hormone*), dérivé de la POMC *(Pro-OpioMelanoCortin*)), qui elle-même stimule la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales (voir Figure 2).

Le cortisol libéré en grande quantité dans la circulation ainsi que d'éventuels glucocorticoïdes exogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de CRH et d'ACTH. Ce dernier se manifeste via deux mécanismes d'action :

- Un rétrocontrôle rapide sans interaction avec le récepteur nucléaire des glucocorticoïdes.
- Un rétrocontrôle lent avec une interaction avec le récepteur nucléaire des glucocorticoïdes.

Par ailleurs, une courte boucle de rétrocontrôle négatif de l'ACTH sur les cellules productrices d'ACTH a également été renseignée (Ferguson, Hoenig 2018b).

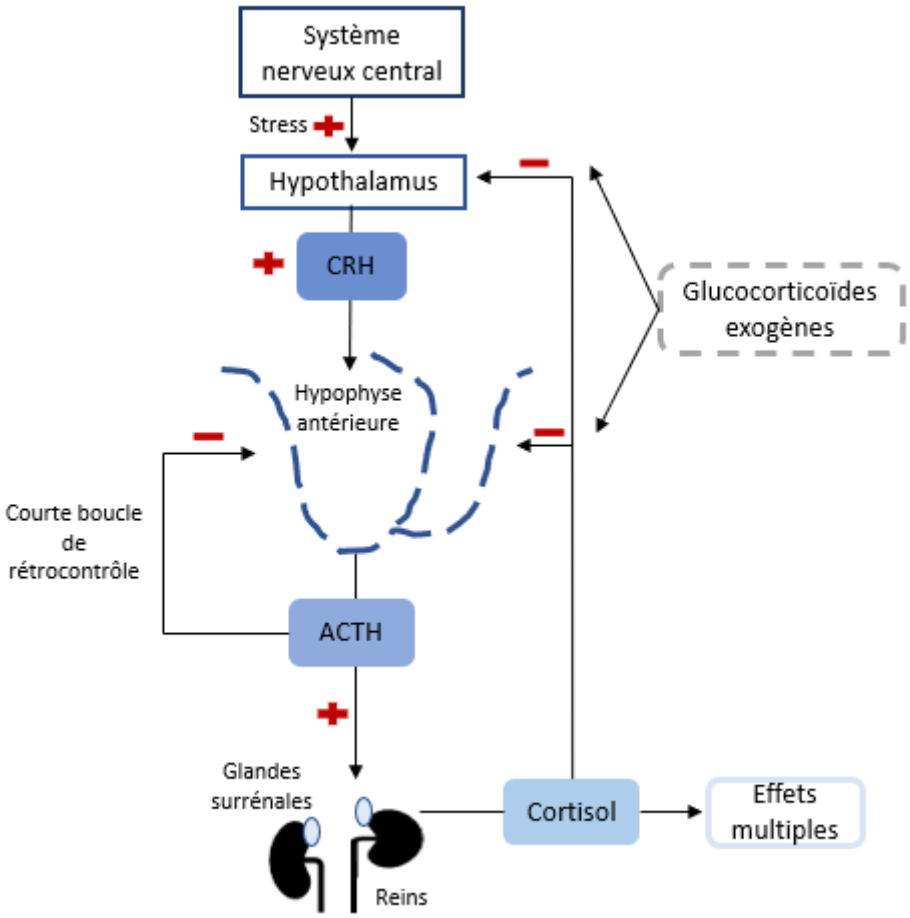


Figure 2 : Schéma bilan de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien d'après Ferguson et Hoenig (2018)

Le « + » signifie stimulation et le « - » inhibition et correspond au rétrocontrôle négatif.

2. Conséquences cliniques

L'administration de glucocorticoïdes exogènes chez le cheval peut être à l'origine d'une diminution - voir une suppression - de la production de glucocorticoïdes endogènes (le cortisol) selon la dose utilisée. A l'arrêt du traitement, des signes d'insuffisance surrénalienne allant jusqu'à l'atrophie des glandes surrénaliennes peuvent être observés. Si le cheval est en situation de stress, il peut répondre de manière inadéquate (RCP Equisolon®). Les conséquences cliniques seront détaillées dans la partie 2.

C. Facteurs influençant la sécrétion du cortisol et de l'ACTH

Les productions respectives d'ACTH et de cortisol sont pulsatiles et soumises à des variations. Il est intéressant pour le vétérinaire de connaître les facteurs qui influencent la sécrétion de cortisol, notamment lorsqu'il suspecte un dysfonctionnement de la pars intermédia de l'hypophyse et que des dosages d'ACTH sont à réaliser.

Dans des conditions dites normales, c'est-à-dire, en l'absence de stress, la production quotidienne de cortisol est de 1 mg/kg chez la plupart des espèces (Ferguson, Hoenig 2018a).

Le graphique suivant (Figure 3) illustre l'aspect pulsatile de la sécrétion de cortisol (Toutain et al. 1988).

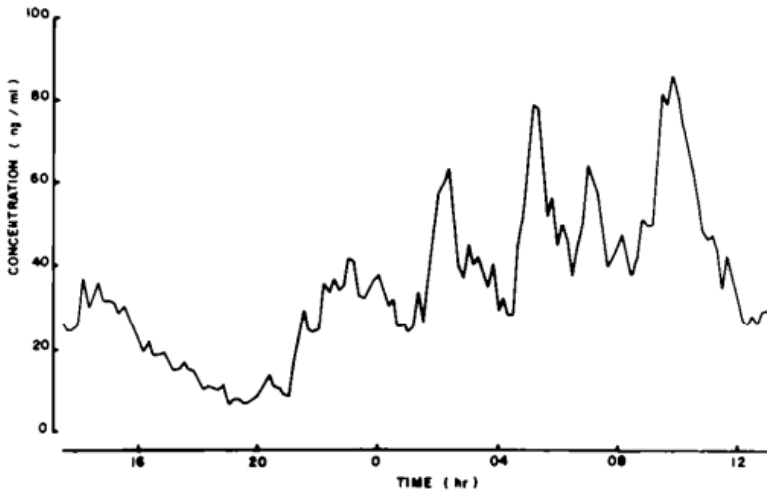


Figure 3 : Concentration plasmatique en cortisol en fonction du temps (Toutain et al. 1988)

Dans cette étude, la concentration en cortisol (appelé hydrocortisone) est mesurée toutes les 10 minutes et cela durant 24 heures.

1. Facteurs intrinsèques influençant la sécrétion de cortisol

Les facteurs intrinsèques sont ceux qui dépendent du cheval.

a) Influence de la race, du sexe et de l'âge

(i) Race

Les résultats de plusieurs études divergent en ce qui concerne ce facteur d'influence et ils sont détaillés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Influence de la race sur la synthèse de cortisol et d'ACTH

Auteurs et année	Nombres de chevaux	Race	Influence de la race
(Donaldson et al. 2005)	29 10	Poney (Race non renseignée) Chevaux (Trotteur américain, Pur-sang, Cheval de sport américain)	**Non** (ACTH)
(McFarlane et al. 2011)	12 9	Chevaux (Quarter horse, Paint horse, Cheval de sport américain, Finlandais) Poneys (Shetlands, Poneys estoniens, Gotland, Poney ONC)	**Non** (ACTH)
(McFarlane et al. 2011)	13 12	Chevaux de Morgan Chevaux légers (Pur-sang, Trotteur américain, quarter horse, cheval de sport américain, ONC)	**Oui** : ACTH plasmatique plus élevée chez les chevaux de Morgan
(Jacob et al. 2018)	16	Trotteur américain, Pur-Sang	**Non** (ACTH et cortisol)
(Bamford et al. 2020)	6 6 6	Andalou Poney ONC Trotteur américain	**Oui** : ACTH plasmatique (ONC, Andalous) plus élevée en automne

Etant donné que des différences de concentrations en ACTH entre les races ont été montrées (McFarlane et al. 2011 ; Bamford et al. 2020), il serait pertinent, notamment pour aider au diagnostic de dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse (DPIH), de posséder des intervalles de référence pour les valeurs d'ACTH en fonction des races.

(ii) Sexe

Actuellement, le sexe ne semble pas être un facteur d'influence ; le cortisol salivaire, reflet de la fraction libre, ne varie pas entre les mâles et les femelles (Aurich et al. 2015).

(iii) Age

Dans la littérature scientifique, l'âge est un facteur intrinsèque discuté.

Les auteurs de cette étude (Donaldson et al. 2005) suggèrent que la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien à la dexaméthasone diminuerait avec l'âge chez les chevaux et poneys. Dans l'étude, un test de freinage à la dexaméthasone (appelé « dexamethasone suppression test » en anglais) est réalisé chez les équidés pour explorer l'axe HSS. Si nous administrons de la dexaméthasone à un cheval sain, la sécrétion d'ACTH est freinée et cela se traduit par une diminution de l'ACTH plasmatique et/ou une diminution de la cortisolémie. Ici, une corrélation positive entre l'âge et la concentration plasmatique en cortisol au début et à la fin du test de suppression à la dexaméthasone a été mise en évidence. De plus, les auteurs remarquent que la baisse de sensibilité de l'axe HSS aux glucocorticoïdes chez les chevaux âgés est cohérente avec la pathogénèse de la « maladie de Cushing » (excès de production de glucocorticoïdes endogènes) chez les équidés.

Aucun effet de l'âge sur la concentration basale en cortisol salivaire - reflet de la fraction non lié et par conséquent active du cortisol - n'est montré dans cette étude (Aurich et al. 2015). Aucun effet significatif de l'âge sur le cortisol total et libre n'est montré également (Hart et al. 2016).

b) Influence de la reproduction

La concentration salivaire en cortisol varie au cours de la saison de reproduction ; elle augmente pendant la saison de monte chez les étalons (Aurich et al. 2015) et juste avant la mise-bas (2 jours) chez les juments gestantes (Nagel et al. 2012).

Ce facteur peut être considéré comme un facteur extrinsèque puisque la reproduction, notamment celle de la jument est lié aux jours qui se rallongent.

c) Influence des pathologies endocriniennes et respiratoires

La concentration plasmatique de cortisol augmente en même temps que le développement d'exacerbations aiguës de RAO (Shaba et al. 2014).

L'obésité chez des chevaux en bonne santé ainsi que l'hyper insulinémie chez des chevaux atteints de maladies endocriniennes (dysfonctionnement de la pars intermédiaire de l'hypophyse, dysrégulation insulinique) sont associés à une augmentation de la fraction libre

du cortisol. La concentration en cortisol plasmatique totale reste inchangée. Cette élévation peut être due à une diminution de la liaison du cortisol aux protéines plasmatiques (Hart et al. 2016).

d) Influence du stress

Le transport des chevaux est un facteur de stress pour ces derniers. Dans le contexte d'évaluation du bien-être animal, une étude a mesuré les concentrations en ACTH et cortisol circulant avant et après un transport de 100, 200 ou 300 km. Ces dernières sont augmentées de façon significative (exceptée celle de l'ACTH avec un transport de 300 km) après le transport (Fazio et al. 2008). Cependant, si nous répétons les transports (habituation), la production de cortisol diminue mais reste toujours présente (Schmidt et al. 2010).

e) Influence de l'exercice

L'exercice est à l'origine d'une augmentation des concentrations sériques en ACTH et en cortisol. L'ACTH augmente dès l'initiation de l'exercice, cependant, le CRF ne semble pas jouer un rôle majeur dans cette réponse initiale (Alexander et al. 1991).

L'exercice des chevaux sur un tapis roulant entraîne une augmentation significative des deux hormones mais cette dernière n'est pas simultanée. Les concentrations maximales d'ACTH sont enregistrées à la fin de l'exercice tandis que celles du cortisol sont enregistrées après l'effort (20 à 30 minutes plus tard). La concentration en cortisol était plus élevée chez les chevaux non entraînés par rapport au chevaux entraînés (à l'exception d'un test) alors que les niveaux d'ACTH ne variaient pas significativement selon l'entraînement (Marc et al. 2000).

Ce facteur peut être considéré comme un facteur extrinsèques puisqu'il dépend également de l'environnement.

2. Facteurs extrinsèques

Les facteurs extrinsèques correspondent aux facteurs d'influence qui sont indépendants du cheval. Ils dépendent principalement de l'environnement dans lequel est ce dernier.

a) Influence du rythme diurne

Le rythme diurne correspond à l'alternance jour/nuit lié à l'ensoleillement.

(i) Sur la synthèse de cortisol

La concentration salivaire en cortisol chez les chevaux suit un rythme circadien, elle est plus élevée le matin puis diminue tout au long de la journée (Aurich et al. 2015).

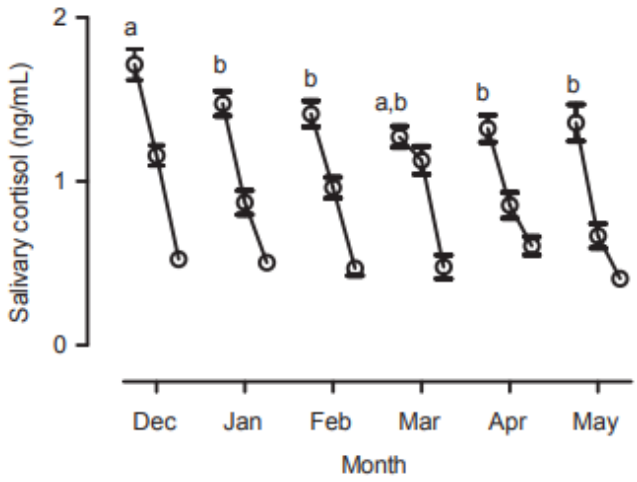


Figure 4 : Concentrations quotidiennes en cortisol salivaire (prélèvement à 6h, midi et 18h) de décembre à mai chez 94 chevaux (Aurich et al. 2015)

Ce rythme existe chez les chevaux en l'absence de tout signal connu imposé par l'homme. Il peut être modifié à la suite d'une perturbation, par exemple, le retrait d'un cheval de son environnement habituel. Cependant, nous pouvons nuancer cette affirmation : chez les chevaux de courses à l'entrainement, ce rythme est maintenu, ce qui suggère une adaptation à leur milieu de vie (Irvine, Alexander 1994).

(ii) Sur la synthèse d'ACTH

Concernant l'influence du rythme circadien sur la synthèse d'ACTH, les études menées jusqu'à maintenant ne sont pas toutes en accord.

Une étude comportant cinquante chevaux ne montrait pas de différence significative en ce qui concernait l'ACTH plasmatique, qu'elle soit récoltée le matin ou le soir (Diez de Castro et al. 2014). Néanmoins, une étude circadienne complète n'avait pas été réalisée par cette équipe de recherche. Ce résultat est en accord avec une autre étude (Cordero et al. 2012).

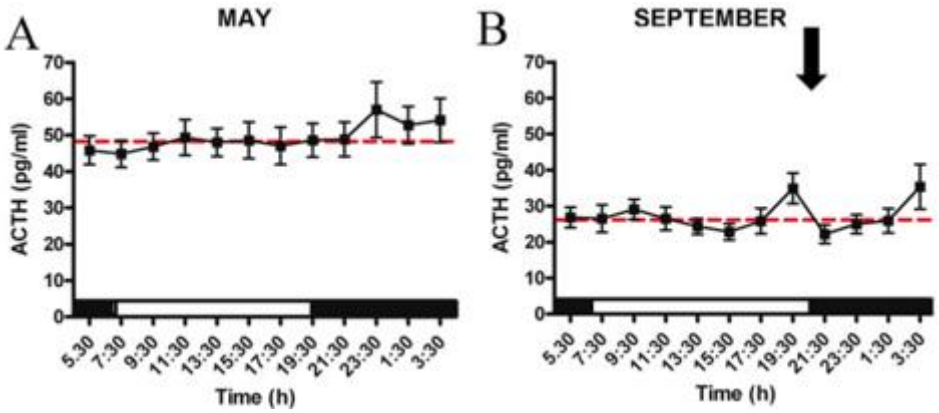


Figure 5 : Concentrations plasmatique moyenne quotidiennes de chevaux sains en mai (n = 8) et en septembre (n = 8)

La concentration moyenne quotidienne est représentée par la ligne pointillée rouge. Les barres noires sur l'axe des x indiquent les heures d'obscurité.

Un rythme circadien avec une production plus importante à 8h, qui décroit par la suite, est rapporté chez des chevaux sains à contrario de chevaux atteints de DPIH. Les fluctuations étant minimes, elles n'auraient pas d'impact sur la prise de décision clinique (Rendle et al. 2014).

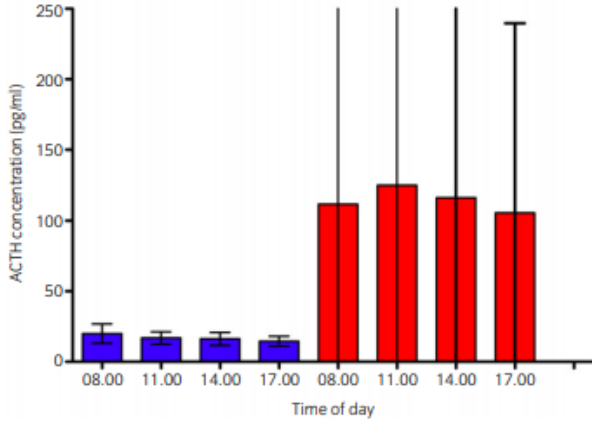


Figure 6 : Concentrations plasmatiques moyennes en ACTH de 8 chevaux non atteints de DPIH (barres bleues) et de 8 chevaux atteints de DPIH (barres rouges) échantillonnés sur 5 jours non consécutifs en fonction de l'heure de la journée (Rendle et al. 2014)

b) Influence des saisons

(i) Sur la synthèse de cortisol

La synthèse de cortisol est plus importante en hiver, notamment en décembre (Aurich et al. 2015). Cependant, la saison n'aurait pas d'impact sur la fraction libre du cortisol (Hart et al. 2016).

Nous ne retrouvons pas cette variation saisonnière n'est pas retrouvée dans toutes les études (Haritou et al. 2008).

(i) Sur la synthèse d'ACTH

La synthèse d'ACTH est plus élevée en fin d'été et en automne (Donaldson et al. 2005 ; Place et al. 2010 ; Copas, Durham 2012 ; Diez de Castro et al. 2014).

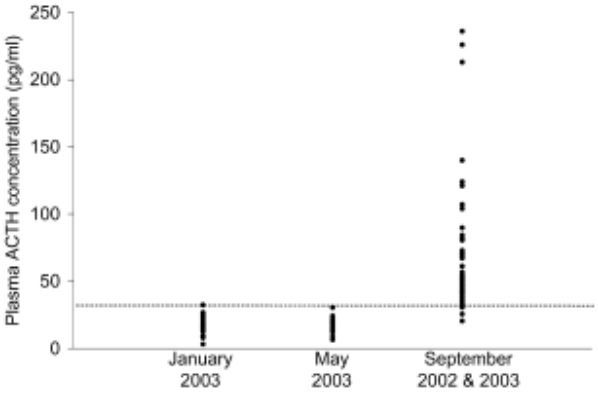


Figure 7 : Représentations graphiques des variations des concentrations plasmatiques en ACTH de poneys et chevaux sains en fonction de la période de l'année - janvier, mai et septembre - (Donaldson et al. 2005)

La concentration plasmatique d'ACTH était significativement plus élevée (P < 0,001) en septembre par rapport aux mois de janvier et de mai. La limite supérieure de la plage de référence de concentration en ACTH précédemment établie est représentée en pointillé.

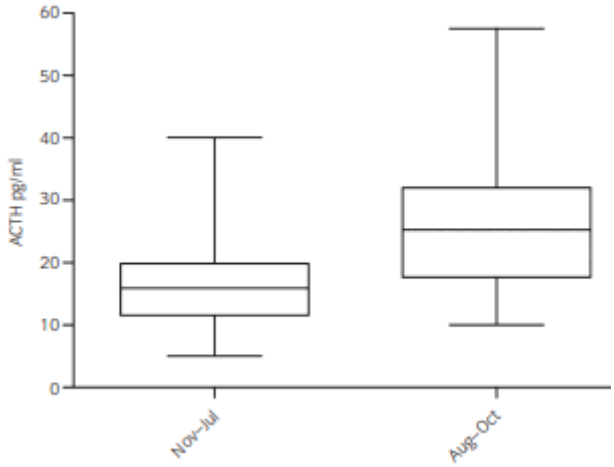


Figure 8 : Représentations graphiques des variations des concentrations plasmatiques en ACTH de poneys et chevaux sains en fonction de la période de l'année (Copas, Durham 2012)

Les lignes horizontales des diagrammes en boîte représentent - de bas en haut - les valeurs minimales, les médianes et les valeurs maximales sur deux périodes - novembre à juillet et août à octobre -. Une différence significative (P < 0.0001) est observée.

c) Influence de la prise alimentaire

Il existe une différence de concentration en ACTH plus élevée chez les chevaux ayant étaient nourris que chez les chevaux à jeun (Diez de Castro et al. 2014).

d) Influence de l'emplacement géographique

Dans l'hémisphère nord, la concentration maximale en ACTH varie selon l'emplacement géographique : septembre en Floride, octobre dans le Massachusetts et décembre en Finlande. La synthèse d'ACTH est donc influencée par l'emplacement géographique – la variabilité de la photopériode et d'autres facteurs restent à étudier - ; plus l'animal est au sud de l'hémisphère nord, plus sa synthèse automnale atteindra un pic précoce (McFarlane et al. 2011).

Dans l'hémisphère sud (Australie), les rythmes circannuels des concentrations endogènes d'ACTH varient selon les emplacements géographiques (Townsville ou Perth). Ces variations résultent des changements de photopériode. Il serait utile d'établir des valeurs de référence en fonction des zones géographiques où vivent les chevaux (Secombe et al. 2017).

D. Formule chimique du cortisol et influence de ces composants

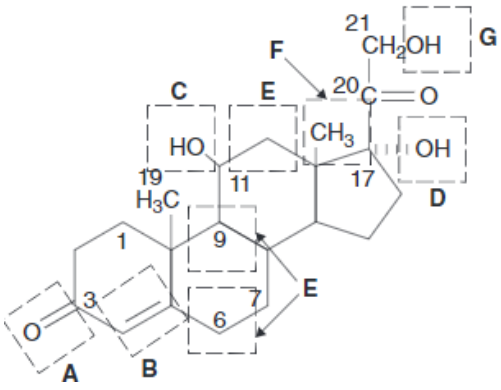


Figure 9 : Formule chimique du cortisol (Ferguson, Hoenig 2018a)

Le cortisol est composé d'un squelette de 21 carbones (C) avec 4 cycles ; les glucocorticoïdes synthétiques présentent une structure similaire. Toute modification de la structure de la chaîne carbonée entraîne des changements : la puissance anti-inflammatoire (effet glucocorticoïde), la puissance minéralocorticoïde, la durée d'action de la molécule, l'affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes/minéralocorticoïdes, la capacité de liaison aux protéines plasmatiques peuvent être affectées (Ferguson, Hoenig 2018a).

Les différentes fonctions présentes au sein de la molécule de cortisol influencent ses effets glucocorticoïde et minéralocorticoïde ; elles sont regroupées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Modifications de la molécule de cortisol et impact sur son activité d'après Ferguson et Hoenig (2018)

Modifications	Intérêts
Double liaison en C1-C2 *	Multiplication par 4 de l'activité glucocorticoïde
Fonction cétone en C3 et C20	Essentielle pour l'activité glucocorticoïde
Double liaison en C4-C5	
Fonction alcool en C11	Essentielle pour une activité glucocorticoïde optimale Prolongation de la demi-vie **
Fonction alcool en C17α	Importante pour l'activité glucocorticoïde
Méthylation ou fluoration en C16 *	Augmente l'activité minéralocorticoïde Diminue l'activité minéralocorticoïde
Fonction alcool en C21	Essentielle pour l'activité minéralocorticoïde Site potentiel d'estérification
Méthylation en C16α et fluoration en C9α *	Amélioration de l'activité anti-inflammatoire
Substitution en C17 *	Augmentation de la puissance du glucocorticoïde Administration locale (topique, inhalation)
Halogénation en C9, double liaison en C1-C2, méthylation en C2 ou C16 *	Prolongation de la demi-vie de plus de 50 à 70% **

* Modification non présente sur la molécule de cortisol

** L'augmentation de la liaison entre la CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*) et le glucocorticoïde limite la métabolisation de ce dernier

II. Glucocorticoïdes synthétiques étudiées et/ou utilisées en thérapeutique respiratoire chez les équidés

Les glucocorticoïdes synthétiques font partie de la classe pharmaceutique des anti-inflammatoire stéroïdiens. Ils sont produits dans l'optique de bénéficier des effets glucocorticoïdes (en jouant sur la structure de la molécule) tout en limitant les effets minéralocorticoïdes ; ces derniers ne sont pas recherchés et sont le plus souvent indésirables. Ces effets seront détaillés dans la deuxième partie.

Ils sont synthétisés à partir d'acide cholique ou de saponine retrouvé dans des plantes de la famille des Liliacées ou des Dioscoréacées ; des modifications structurales sont ensuite réalisées (Ferguson, Hoenig 2018b)

Nous nous étudierons intéresserons aux glucocorticoïdes synthétiques étudiés et/ou utilisés en thérapeutique respiratoire chez le cheval. La bétaméthasone et la fluméthasone, employées pour d'autres indications (articulaires notamment) ne seront pas développées. Nous distinguerons les glucocorticoïdes synthétiques possédant un ou plusieurs atomes de fluor de ceux qui n'en possèdent pas ; la présence d'atome de fluor en 6α et/ou en 9α augmentant l'activité anti-inflammatoire du glucocorticoïde.

A. Généralités sur la pharmacocinétique

1. Définition

La pharmacocinétique correspond à l'étude de l'action de l'organisme sur le médicament et son devenir dans l'organisme. La concentration du principe actif en fonction du temps est notamment suivie. Elle comprend l'étude de la cinétique de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination du médicament.

Plusieurs facteurs influencent la pharmacocinétique :

- Des facteurs liés aux caractéristiques du médicament et à sa voie d'administration : propriétés physico-chimiques, solubilité, taille de la molécule et forme galénique
- Des facteurs liés à l'animal : espèce concernée, âge, interactions médicamenteuses potentielles, pathologies éventuellement associées

2. Etude de la cinétique

a) L'absorption

Cette étape correspond au passage du médicament dans la circulation générale, quelle que soit la voie d'administration. Les médicaments traversent des membranes pour être absorbés et cinq mécanismes rentrent en jeu (Hsu, Martin 2008) :

- **Diffusion passive** : la lipophilie et la taille d'une molécule déterminent sa faculté à passer les membranes, celles-ci contenant des pores filtrant les molécules. Par ailleurs, seules les molécules non ionisées traversent les membranes d'où l'importance de leur

pKa. Les bases faibles sont donc plus facilement absorbées au niveau de l'intestin grêle que dans l'estomac, le pH de ce dernier étant acide.

- **Filtration** : au niveau des glomérules rénaux, de larges pores permettent le passage de molécules au poids moléculaire inférieur à 60 000 Da.
- **Diffusion facilitée** : passage à travers une membrane de molécule après liaison à une molécule de transport (*carrier protein* en anglais) ; cette action, minoritaire lors de transport de médicament, ne nécessite pas d'énergie car elle se réalise avec le gradient de concentration.
- **Transport actif** : a contrario, cette activité nécessite l'apport d'énergie puisqu'elle se réalise contre le gradient de concentration.
- **Pinocytose** : mécanisme de transport rare

(i) Particularités de la voie orale

La voie orale est fréquemment utilisée en thérapeutique vétérinaire en raison de sa facilité d'administration. La motilité et la présence de mucus rend l'estomac peu enclin à absorber les médicaments. Le pH acide et la présence d'enzymes digestives détruisent certains médicaments par hydrolyse. L'intestin grêle est la partie du tube digestif absorbant majoritairement les médicaments grâce à son pH alcalin, son épithélium et sa vascularisation supérieure à celle de l'estomac. Des **biotransformations** ont lieu au niveau de la muqueuse gastro-intestinale.

Les médicaments passent dans les capillaires situés au niveau de la muqueuse intestinale et rejoigne le foie. Un phénomène majeur a lieu dans cet organe ; c'est **l'effet de premier passage hépatique**. Le principe actif est modifié au contact du foie (affinité entre le médicament et les hépatocytes/enzymes hépatiques) avant d'atteindre la circulation générale. Par conséquent, la concentration en principe actif sera plus faible dans la circulation générale par rapport à la concentration initiale arrivée dans la veine porte.

Nous détaillerons ultérieurement d'autres voies d'administration

(ii) Notion de biodisponibilité

Elle correspond à la fraction (F) de la dose administrée atteignant la circulation générale, variant entre 0 et 1. La voie intraveineuse est la voie dite de référence puisque la totalité de la dose administrée (fraction totale) se retrouve dans la circulation systémique ; F = 1.

b) La distribution

Elle traduit la répartition, à partir de la circulation générale, du principe actif vers les tissus. Plusieurs éléments déterminent la distribution dans les fluides corporels (le plasma, l'eau extracellulaire et l'eau intracellulaire) et dans les tissus : les propriétés physicochimiques du principe actif, le gradient de concentration entre le sang et le tissu, le ratio entre le débit

sanguin et la masse tissulaire et l'affinité du principe actif pour les constituants tissulaires (Hsu, Martin 2008).

(i) Liaison aux protéines plasmatiques

Dans la circulation systémique, le principe actif s'il est insoluble, peut se lier à une protéine libre pour former un complexe médicament/protéine afin d'être distribué à l'ensemble de l'organisme. Les molécules acides se lient préférentiellement à l'albumine, les molécules basiques à l'α1-acide glycoprotéine et les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes à des globulines spécifiques.

Cette liaison réversible dépend de la concentration du principe actif, de l'affinité de ce dernier pour les sites de fixation sur la protéine et de la quantité de protéines présente. Le complexe se dissocie lorsque le principe actif rencontre une autre constituant pour laquelle son affinité est supérieure ou sa concentration plus importante (même si l'affinité est plus faible que celle de sa protéine de transport) ou tout autre modification au sein du complexe.

(ii) Notion de volume de distribution

Cette étape est associée au volume de distribution VD ; ce volume de distribution apparent correspond au volume théorique où se répartit le principe actif et dont la concentration en principe actif est égale à celle de la circulation générale.

Vd (L/kg) = quantité de médicament présent dans l'organisme/concentration plasmatique

(iii) Importance du ratio débit sanguin / masse tissulaire

Les organes ne sont pas tous perfusés de façon similaire. Cette différence de perfusion est un facteur à prendre en compte lorsque nous étudions la cinétique de distribution. En effet, lors de la distribution du principe actif vers les tissus, celui-ci aura tendance à se diriger dans les organes richement vascularisés (par rapport à leur masse tissulaire). Ce ratio détermine donc quels organes seront prioritairement en contact avec le médicament.

Tableau 3 : Classification des organes en fonction du ratio débit sanguin / masse tissulaire

Ratio débit sanguin / masse tissulaire	Organes perfusés prioritairement
Elevé	Cerveau, cœur, foie, reins et glandes endocrines
Intermédiaire	Muscle et peau
Faible	Tissu adipeux et os

(iv) Les barrières tissulaires naturelles

Certains tissus sont difficilement accessibles aux médicaments. Par exemple, la présence d'une couche lipidique supplémentaire entre le capillaire et le tissu cérébral limite le passage aux molécules liposolubles et non ionisés, appelée barrière hémato-encéphalique. D'autres mécanismes tels qu'une baisse du pH ou encore des pompes d'efflux aux xénobiotiques sont décrits et limitent la distribution tissulaire.

c) *Métabolisme*

Quelques xénobiotiques subissent des modifications structurelles pour faciliter leur élimination ultérieure. Ces modifications, principalement hépatique, rendent les xénobiotiques plus hydrosolubles, limitent leur réabsorption au niveau des reins notamment et par conséquent réduise leur volume de distribution. Souvent, l'activité biologique de la molécule est minorée. En revanche, certaines molécules deviennent biologiquement plus actives.

Les réactions enzymatiques de métabolisme des xénobiotiques se déroulent le plus souvent en deux phases. Certains xénobiotiques passent directement à la phase II.

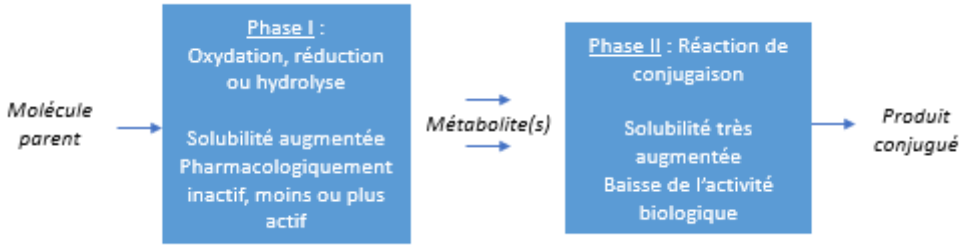


Figure 10 : Les étapes du métabolisme d'un xénobiotique d'après Hsu et Martin (2008)

Phase I = fonctionnalisation du principe actif : Une oxydation (très fréquente, via le cytochrome P450 notamment), une réduction ou une hydrolyse permet l'ajout d'un groupement hydroxyle sur la molécule augmentant son hydrophilie.

Phase II : conjugaison avec un glucuronide : Les réactions de phase II ne sont pas systématiques lors du métabolisme. Elles mettent en jeu des transférases et sont généralement des réactions de détoxification. Elles ajoutent un deuxième groupement sur l'hydroxyle et rendent le xénobiotique plus soluble et facilitent son excrétion rénale. Elles peuvent incorporer des groupements méthyl, des groupements sulfates, du glutathion ou des acides glucuroniques. Il faut des donneurs pour ces groupements.

d) *Elimination*

Cette étape permet l'élimination du médicament sous forme métabolisé (si peu hydrophile) ou non métabolisé (si hydrophile). Nous retrouvons plusieurs voies d'élimination, la voie rénale est majoritaire.

(i) *Voie d'élimination rénale*

Les molécules non liées et de petite taille (inférieure à 60 000 Da) sont directement éliminées après filtration glomérulaire. Les molécules acides ou basiques sont activement sécrétées au niveau du tube contourné proximal. Enfin, certaines molécules lipophiles subissent une réabsorption tubulaire passive.

La liaison des médicaments aux protéines de transport plasmatiques est un facteur limitant de l'élimination via la filtration glomérulaire, ces complexes étant de trop grande taille.

(ii) Voix d'élimination biliaire

Les formes non métabolisées et glucuronoconjuguées peuvent être éliminées par voie biliaire, la bile se déversant ensuite au niveau du duodénum. De plus, un recyclage entéro-hépatique (*enterohepatic recycling*) est possible ; les molécules glucuronoconjuguées peuvent être hydrolysées via la β-glucuronidase de bactéries intestinales et les molécules ainsi libres peuvent être réabsorbées. La rémanence de ces molécules est allongée (exemple : l'étorphine chez les chevaux).

(iii) Voie d'élimination fécale

L'élimination fécale comprend les xénobiotiques non absorbés au niveau du tube digestif et ceux qui sont excrétés par voie biliaire. Minoritairement, les xénobiotiques peuvent également être excrétés via le lait, la salive, l'air expiré, les larmes et la sueur.

(iv) Notion de clairance

Pour chaque organe impliqué dans l'élimination, la clairance, correspondant au volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps (exprimée en ml/min) est calculée. La somme des clairances des organes donne la clairance totale.

(v) Notion de demi-vie

Le temps de demi-vie d'un médicament correspond au temps nécessaire à la perte de la moitié de son activité pharmacologique. La connaissance de la demi-vie est utile : pour obtenir une réponse adéquate, de nombreux médicaments sont administrés à des intervalles de temps égaux à environ deux fois ceux de la demi-vie (Cha, Costa 2017).

e) Bilan

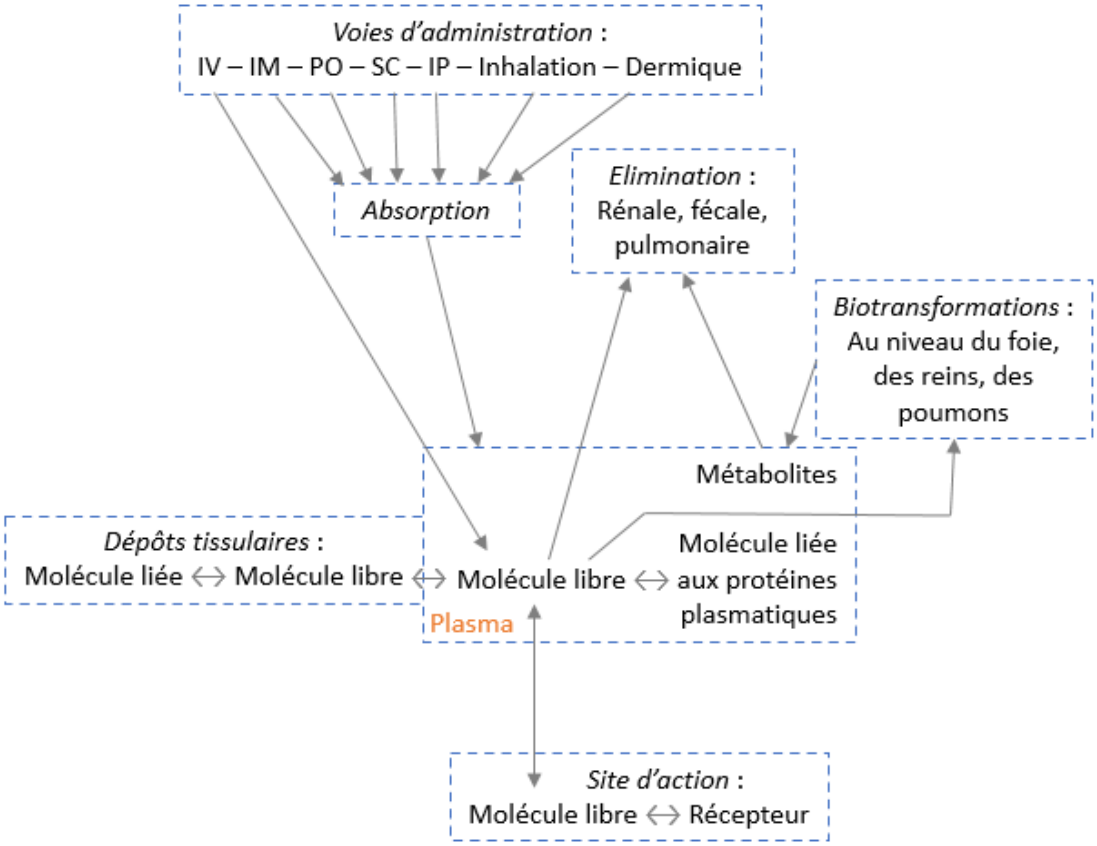


Figure 11 : Schéma bilan de la pharmacocinétique d'après Hsu et Martin (2008)

B. Pharmacocinétique des glucocorticoïdes synthétiques

Après un bref rappel de la pharmacocinétique, développons maintenant la pharmacocinétique de chaque glucocorticoïde synthétique étudié et/ou utilisé en thérapeutique respiratoire chez le cheval. Nous distinguons les glucocorticoïdes fluorés et non fluorés.

1. Formes d'administration des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes peuvent être administrés sous forme de base, d'ester ou de sel d'ester.

L'alcool en position C21 peut être estérifié. L'estérification modifie les propriétés de la molécule : le ratio de solubilité (eau/lipide) et la vitesse de libération de la molécule active sont affectés. *Par exemple : Triamcinolone (base) – Acétonide de triamcinolone (ester).* Les estérases présentes dans les tissus clivent l'ester, la base ainsi libérée peut être distribuée à d'autres tissus via la circulation sanguine (Ferguson, Hoenig 2018a).

La plupart des glucocorticoïdes estérifiés sont administrés sous forme de promédicaments, l'hydrolyse de l'ester permettant de rendre la molécule biologiquement active (Bentz 2014). Il existe des exceptions comme le propionate de fluticasone (Toutain 2012).

Le lieu d'hydrolyse des esters conditionne leur voie d'administration ; les succinates sont hydrolysés principalement dans le foie (d'où une administration IV ou IM) alors que celle des acétates se produit dans différents fluides corporels comme le liquide synovial permettant une administration locale (Toutain 2012).

La voie d'administration (développée dans la Partie 1 - III) conditionne la durée d'action.

▪ **Les esters sont hydrolysés rapidement par l'estérase pancréatique et libèrent la molécule active. Un même médicament administré à un cheval peut être considéré comme à action prolongée s'il est administré par voie parentérale et à court terme lorsqu'il est administré par voie orale.** *Exemple* : l'acétate de prednisolone (Toutain 2012).

▪ Les sels de succinate de sodium et d'ester de phosphate de sodium sont hydrophiles. Leur action et leur métabolisme sont rapides lors d'administration IV ou IM.

▪ Les esters d'acétate et de diacétate sont modérément solubles ; la libération du composé de base est lente, de plusieurs jours à quelques semaines.

▪ Les esters d'acétonide et de dipropionate sont peu solubles ; la libération du composé de base est très lente (plusieurs semaines). Ils sont injectés en SC, IM voire IV lorsqu'une durée d'action prolongée du glucocorticoïde est souhaitée (Ferguson, Hoenig 2018a ; Bentz 2014).

Le tableau 4 ci-dessous synthétise les formes d'ester, la voie d'administration et leur durée d'action.

Tableau 4 : Voie d'administration et durée d'action des esters de glucocorticoïde, espèce non renseignée, d'après Ferguson et Hoenig (2018)

Esters	Voie d'administration	Durée d'action
Phosphate et hémisuccinate	IV ou IM	Rapide
Acétate, diacétate et tébutate	SC ou IM	2 à 14 jours
Acétonide	SC ou IM	Semaines
Pivalate	SC ou IM	Semaines à mois

2. Glucocorticoïdes synthétiques non fluorés

a) Prednisone et prednisolone

Ces deux molécules sont employées par voie orale ; la prednisolone est le composé issu de la réduction de la prednisone (promédicament) au niveau du foie. Elles ont une durée d'action intermédiaire avec un temps de demi de vie biologique compris entre 12 et 36 heures - espèce non renseignée - (Hsu 2008).

(i) Formule chimique

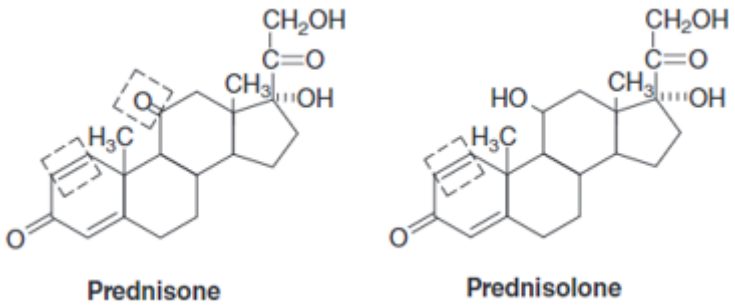


Figure 12 : Formule chimique de la prednisone et de la prednisolone (Ferguson, Hoenig 2018a)

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol :

- Prednisone : présence d'une double liaison C1-C2 et d'un groupement cétone en C11
- Prednisolone : présence d'une double liaison C1-C2

La présence d'une double liaison en C1-C2 quadruple la puissance anti-inflammatoire de ces composants (Ferguson, Hoenig 2018a).

(ii) Absorption

La prednisone

La prednisone est un promédicament absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal où elle rejoint le foie par la veine porte. Elle est ensuite métabolisée (réduction de la fonction cétone en fonction alcool, essentiel à l'activité glucocorticoïde) par la 11-β hydroxystéroïde déshydrogénase en prednisolone, son métabolite actif (Ferguson, Hoenig 2018a).

Chez le cheval (Peroni et al. 2002), la prednisone (2.2 mg/kg q12h PO) a une biodisponibilité orale très faible sous forme liquide ou comprimés. Par conséquent, la potentielle conversion en prednisolone est très limitée mais reste possible. Un cheval (sur 5) avait des concentrations sériques détectables en prednisolone suite à l'administration de comprimés. L'utilisation de la prednisone par voie orale chez le cheval est donc peu recommandée.

Contrairement à l'homme, la prednisone, quelle que soit sa forme (liquide ou comprimé), est rapidement absorbée et métabolisée en 15 minutes avec des concentrations sériques en prednisolone similaires (Georgitis et al. 1982).

La prednisolone

La prednisolone administrée à dose unique (2,2 mg/kg) par voie orale (liquide ou comprimé) est rapidement absorbée et détectée dans le sang après 15 minutes (Tmax = 45 minutes). Sa biodisponibilité est supérieure à 50% et des concentrations sériques similaires sont observés (respectivement 622 ± 138.7 ng/ml pour la forme liquide ; 311.0 ± 46.0 ng/ml pour la forme solide) (Peroni et al. 2002).

(iii) Distribution

La prednisone

Après administration orale (liquide ou comprimé), une faible quantité de prednisone est retrouvée dans la circulation sanguine (Peroni et al. 2002).

- Sous forme de comprimé : présence de prednisone sérique pendant 1 à 2 heures avec un pic de concentration de 98 ± 17 ng/ml

- Sous forme liquide : pas toujours détectée, présence de prednisone sérique pendant 15 min à 8 heures, avec une concentration maximale de 61 ng/ml

La prednisolone

Après administration orale (liquide ou comprimé), son passage dans la circulation sanguine est rapide (environ 15 minutes) avec une concentration maximale atteinte en 45 minutes et une persistance supérieure à 8 heures (Peroni et al. 2002). Elle peut se lier la CBG ou à l'albumine.

(iv) Biotransformations

Un métabolisme « reverse », métabolisation de la prednisolone en prednisone, déjà décrit en médecine humaine, a été observé après traitement des chevaux à la prednisolone (Peroni et al. 2002).

(v) Elimination

Chez le cheval, l'élimination est majoritairement rénale ; après l'administration de prednisolone, que ce soit sous forme de comprimés (Equipred® 50 mg) ou de poudre orale (Equisolone® 100 mg) (prednisolone PO), nous retrouvons en quantité égale de la prednisone, de la prednisolone et d'autres métabolites (20 **β**-dihydroprednisolone, 20 **β**-dihydroprednisone) dans les urines (Anses 2021).

Le tableau 5 ci-dessous illustre la pharmacocinétique de la prednisolone d'après le RCP de l'Equipred® 50 mg.

Tableau 5 : Données pharmacocinétiques issues des RCP de l'Equipred® 50 mg (Anses 2021) et de l'Equisolon®100 mg (EMA)

Dose recommandée	**Bio disponibilité**	**T_{max}**	**C_{max}**	**AUC_t**	**$T_{1/2}$**	**Excrétion totale**	**Temps d'attente**
1 mg /kg PO q24h 10 jours	≈ 60%	2,5 ± 3,1 heures	237 ± 154 ng/mL	989 ± 234 ng h/mL	3,1 ± 2,3 Heures	3 jours	Viande et abats : 10 jours

Ayant une très faible biodisponibilité par voie orale chez le cheval (Peroni et al. 2002) et n'ayant pas montré de preuve suffisante de son efficacité dans le traitement (2,2 mg/kg PO q24h 14 et 10 jours respectivement) de l'asthme équin (Jackson et al. 2000 ; Robinson et al. 2002), la prednisone ne sera pas réévoquée ici.

b) Méthylprednisolone

La méthylprednisolone, glucocorticoïde synthétique dont la formule chimique est similaire à celle de la prednisolone (ajout d'un groupement méthyl au niveau du carbone 6) n'est pas détaillée ici ; elle est majoritairement utilisée lors d'affection articulaire sous forme d'acétate de méthylprednisolone (longue action) en injection intra-articulaire (Cuming et al. 2018).

c) Béclométhasone

En France, il n'existe pas de médicament vétérinaire contenant du béclométhasone. Le dipropionate de béclométhasone est une molécule utilisée par voie inhalée. Elle est largement utilisée en médecine humaine, administrée seule ou associée avec un bronchodilatateur β2 mimétique, le formotérol (Vidal 2021).

Il existe peu d'étude concernant la pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone chez les chevaux. Les données ci-dessous sont issues d'études réalisées en médecine humaine.

(i) Formule chimique

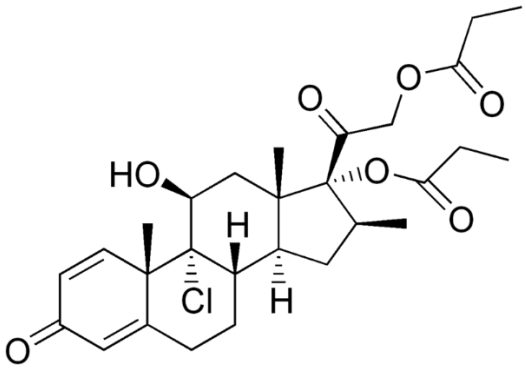


Figure 13 : Formule chimique du dipropionate de béclométhasone

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol ; il y a présence d'une double liaison C1-C2 et une chloration en C9. Deux groupements propionates supplémentaires sont ajoutés dont un en C17 ; une substitution supplémentaire (ester) en position 17 conduit à un nouveau groupe de glucocorticoïdes extrêmement puissants, efficaces lors d'application locale (Ferguson, Hoenig 2018a).

(ii) Absorption

Après inhalation via un inhalateur-doseur, le dipropionate de béclométasone (prodrogue) est majoritairement absorbé sous forme inchangée au niveau de l'épithélium pulmonaire où il est rapidement hydrolysé par des estérases pulmonaires en un métabolite actif circulant, le 17-monopropionate de béclométasone - voir Tableau 6 - (Toutain 2012).

Tableau 6 : Propriétés du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif d'après Cuming et al. (2018)

	Puissance anti-inflammatoire	Affinité pour le récepteur	T1/2(h) de liaison au récepteur
Dipropionate de béclométhasone	0,5	0,4	7,5
17-monopropionate de béclométhasone	13	13,5	

Une très faible quantité de dipropionate de béclométasone est déglutie puis lentement absorbée au niveau de l'intestin grêle (Check, Kaliner 1990 ; Barnes, Pedersen 1993).

L'utilisation du dipropionate de béclométasone est locale et sa biodisponibilité est faible. Par exemple, chez l'homme – dans l'étude pharmacocinétique issue du RCP Innovair® -, la biodisponibilité absolue du composé parent est de 2% alors qu'elle atteint les 62% pour le 17-monopropionate de béclométasone.

(iii) Distribution

Chez l'homme (RCP Innovair®), le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modéré. Le volume de distribution du métabolite actif est important (424 litres, contre 20 litres pour le composé parent). Les clairances plasmatiques des composés sont élevées.

(iv) Biotransformations / Métabolisme

L'effet de premier passage hépatique permet d'inactiver rapidement la proportion de médicament absorbée au niveau intestinal (Barnes, Pedersen 1993).

Le monopropionate de béclométhasone et le dipropionate de béclométhasone sont métabolisés au niveau du foie en métabolites inactifs (Check, Kaliner 1990 ; Dunlap, Bailey 1990).

(v) Elimination

Chez l'homme (RCP Innovair®), le dipropionate de béclométasone ainsi que ses métabolites sont principalement éliminés par voie fécale ; la voie d'élimination rénale est minoritaire.

En 2004, l'EMA (*European Medicines Agency*) a publié un rapport concernant l'utilisation du dipropionate de béclométhasone (EMA 2005). Dans une des études, quatre chevaux ont reçu du dipropionate de béclométhasone avec des posologies différentes :

- Posologie n°1 : 500 µg/cheval q12h inhalé pendant 10 jours
- Posologie n°2 : 300 µg/cheval inhalé (1 dose)
- Posologie n°3 : 1000 µg/cheval inhalé (1 dose)
- Posologie n°4 : 500 µg/cheval IV (1 dose)

Dans le plasma, la quantification du dipropionate de béclométasone n'était pas possible dans la plupart des échantillons issus de l'étude avec la posologie n°1 (prélevés à J1 et à J10). Les quantifications du 21-monopropionate de béclométasone et la béclométasone étaient inférieures à la limite de quantification (0,05 µg/L). Les concentrations plasmatiques du 17-monopropionate de béclométasone étaient inférieures à 1 µg/L après l'administration de la

dose cliniquement recommandée de 500 µg de béclométasone-17, 21-dipropionate par inhalation. Le 17-monopropionate de béclométasone n'était quantifiable dans le plasma que jusqu'à 8 heures après la dernière administration de 500 µg de dipropionate de béclométasone-17. Le 17-monopropionate et le dipropionate de béclométhasone n'ont pas été détecté dans l'urine pendant l'étude.

Globalement, le dipropionate de béclométhasone est rapidement métabolisé, sans bioaccumulation de ce dernier ni de ses métabolites après l'administration quotidienne de doses répétées recommandées par inhalation. L'exposition systémique est faible (1 µg/kg).

d) Budésonide

Tout comme le béclométhasone, il n'existe pas de médicament vétérinaire contenant du budésonide, seulement des médicaments à usage humain accessibles à l'officine. Etudié depuis quelques années (Barton et al. 2017 ; Lavoie, Leclere, et al. 2019) pour son efficacité dans le traitement des affections respiratoires chez le cheval, il est utilisé par voie inhalée.

(i) Formule chimique

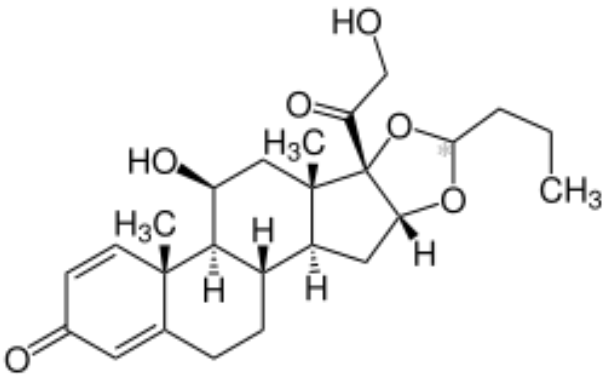


Figure 14 : Formule chimique du budésonide

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol : il y a une double liaison C1-C2 et une substitution acétal non symétrique aux positions 16α et 17α (Tashkin et al. 2019). Cette substitution (lipophile) améliore la liaison aux récepteurs aux glucocorticoïdes, prolonge son action au niveau des voies respiratoires et augmente le métabolisme systémique. De plus, l'absence d'atome d'halogène optimise le ratio de l'activité topique/ systémique.

(ii) Absorption

Le budésonide est inhalé. A son arrivée dans les poumons, le budésonide libre est estérifié ce qui augmente sa lipophilie et par conséquent son affinité tissulaire. Il forme alors des dépôts hautement lipophiles dans le tissu pulmonaire et sera ensuite faiblement absorbé. Des lipases peuvent les dé-estérifier (phénomène réversible) et libérer du budésonide libre (se fixant ensuite aux récepteurs). Par ailleurs, une faible quantité de budésonide est déglutie et atteindra la circulation générale. La biodisponibilité orale est faible, de 6 à 11% (O'Connell 2003).

Chez les chevaux traité avec une seule dose de 3 µg/kg du budésonide inhalé, le pic de concentration plasmatique en budésonide était détecté entre 4 à 12 heures après la dernière inhalation et elle était à la limite ou inférieure au seuil de détection (soit 5 pg/ml) 144 heures plus tard (Barton et al. 2017).

(iii) Distribution

Chez l'homme, le volume de distribution est de 180 L/kg (O'Connell 2003). Il d'agit d'un volume de distribution important, cela signifie que le principe actif se distribue vers le secteur tissulaire (tissu adipeux) avec une très forte affinité.

(iv) Biotransformations / Métabolisme

Le budésonide est inactivé au niveau du foie après un effet de premier passage hépatique important, de l'ordre de 89% (O'Connell 2003) ; il est principalement métabolisé via le CYP 3A, appartenant au cytochrome P450, en 16α-hydroxyprednisolone et en 6 β-hydroxybudésonide. L'activité glucocorticoïde est alors très réduite.

(v) Elimination

Le budésonide a un taux de clairance élevé, proche du débit sanguin hépatique, correspondant au taux d'élimination maximal (Derendorf et al. 1998). Sa demi-vie d'élimination est de 2,3 heures (O'Connell 2003).

Le budésonide et ses métabolites (16α-hydroxyprednisolone et 6 β-hydroxybudésonide) sont excrétés dans les urines, en concentration variable selon les chevaux (Barton et al. 2017).

(vi) Dopage

L'absorption systémique du budésonide est plus importante chez les chevaux souffrant d'asthme que chez les individus sains ; le mécanisme reposerait sur l'inflammation qui diminue le pH et augmente le pourcentage de budésonide libre, facilitant sa réabsorption et son temps d'excrétion urinaire. Il serait judicieux d'augmenter l'intervalle de temps entre l'inhalation du budésonide (ou d'un autre glucocorticoïde) et la participation à une compétition des chevaux présentant une atteinte des voies respiratoires (Barton et al. 2017).

e) Ciclésonide

Le ciclésonide est un glucocorticoïde récemment employé par l'inhalation chez les équidés. Les données pharmacocinétiques proviennent du RCP de l'Aservo® EquiHaler®, seul médicament vétérinaire contenant du ciclésonide en France.

(i) Formule chimique

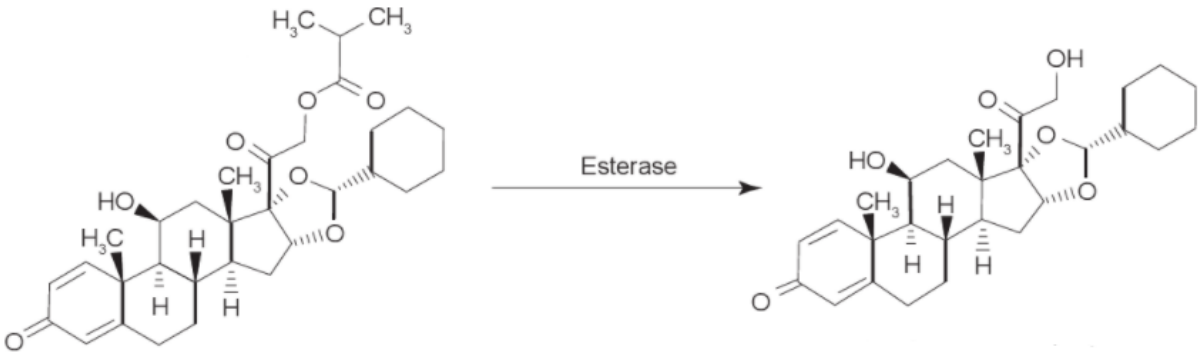


Figure 15 : Formule chimique du ciclésonide et du des-ciclésonide (Schaffner, Skoner 2009)

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol : il y a une double liaison C1-C2, un groupement 2 méthyl propanoate en position 21 et deux cycles supplémentaires.

(ii) Absorption

Le ciclésonide est absorbé rapidement après l'inhalation (avec Tmax médian = 5 min post utilisation) et présente une biodisponibilité orale faible (inférieure à 1%). En effet, il est rapidement hydrolysé par des carboxyl estérases, présentes dans les cellules épithéliales bronchiques, en des-ciclésonide (désisobutyryl-ciclésonide), son métabolite actif. Cette réaction permet d'augmenter l'affinité aux récepteurs aux glucocorticoïdes ; elle est 100 à 120 fois plus élevée que celle du composé parent.

La biodisponibilité systémique absolue du ciclésonide varie entre 5 à 17% (très faible) et la biodisponibilité systémique apparente du des-ciclésonide entre 33,8 et 59%.

(iii) Distribution

Dans la circulation générale, le des-ciclésonide se lient aux protéines plasmatiques de manière importante. *In-vitro*, le pourcentage de liaison aux protéines varie entre 97,5 et 99,2 % ; ces données proviennent de tests réalisés sur des plasmas de souris, de rat, de lapin, de chien et de l'homme (non réalisé chez le cheval).

Il présente une bonne distribution tissulaire avec un volume de distribution de 25,7 L/kg.

(iv) Biotransformations / Métabolisme

Le des-ciclésonide est le seul métabolite retrouvé *in vivo*. *In vitro*, deux métabolites supplémentaires ont été observés.

(v) Elimination

L'élimination du ciclésonide et du des-ciclésonide est fécale, avec respectivement une demi-vie apparente d'élimination terminale après l'administration unique (343 µg/pression) de 3 à 5 heures et de 4 à 5 heures. La clairance plasmatique est rapide.

3. Glucocorticoïdes synthétiques fluorés

Nous distinguons ces glucocorticoïdes par la présence d'une ou de plusieurs molécules de fluor localisés en 6α et/ou en 9α.

a) Dexaméthasone

La dexaméthasone est un glucocorticoïde largement utilisé en médecine vétérinaire et notamment en thérapeutique respiratoire chez les chevaux. Glucocorticoïde très puissant avec une activité minéralocorticoïde très limitée, elle peut être administrée par voie IV, IM ou PO. C'est un glucocorticoïde longue action (Ferguson, Hoenig 2018b).

(i) Formule chimique

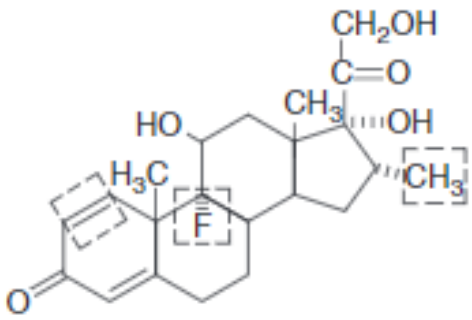


Figure 16 : Formule chimique de la dexaméthasone

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol : il y a présence d'une double liaison C1-C2, d'une fluoration en position C9 (augmente les potentiels glucocorticoïde et minéralocorticoïde (Soma et al. 2005)) et d'une méthylation en position C16 (élimine l'activité minéralocorticoïde) (Cuming et al. 2018).

(ii) Présentation pharmaceutique

Dans le tableau 7 ci-dessous sont répertoriés quelques médicaments contenant de la dexaméthasone (sous différentes formes) disponibles en France et à destination des chevaux.

Tableau 7 : Pharmacocinétique de plusieurs médicaments vétérinaires à destination des chevaux disponible en France d'après leurs RCP disponibles sur site de l'Anses NR : Non Renseigné dans le RCP (Source : site de l'Anses)

Forme	Phosphate de disodium	Dexaméthasone	Phosphate de disodium + Phénylpropionate	Acétate
Nom déposé	Dexadreson®	Dexazone Solution®	Dexafort®	Dexalone Suspension®
Voie	IM, IV, IA, PA	IV, IM, SC, IA	IM	IM
Action	Rapide et de courte durée (48h)	Rapide et de courte durée	Rapide et de courte durée (48h) Durée d'action prolongée de 7-8 jours	Rapide et durée moyenne

Absorption	Rapide Tmax = 30 min	Rapide Tmax = 30 min	Rapide pour le phosphate de disodium, Plus lente pour le phénylpropionate Tmax = 1h	Relativement lentement
Distribution	Biodisponibilité ≈ 100%			
Biotrans formations	Hydrolyse en dexaméthasone	NR	Hydrolyse en dexaméthasone	NR
Elimination	Temps de demi-vie : 5-20 h selon l'espèce	Temps de demi-vie : 5-20 h selon l'espèce	Temps de demi-vie : 30-96 h selon l'espèce	NR
Posologie	0,06 mg/kg IM/IV soit 3mL/100kg 0,125 à 5 mL par articulation si IA/PA	0,05 à 0,10 mg/kg IV/IM/SC soit 2,5 à 5 mL/100 kg 1 à 2,5 mL par articulation si IA/PA	0,06 mg/kg IM soit 2 mL/100 kg	0,018 à 0,036 mg/kg IM soit 1 à 2 mL/100 kg

(iii) Absorption

La biodisponibilité orale présente une variation individuelle chez les chevaux allant de 28 à 88% (Cunningham et al. 1996 ; Grady et al. 2010). La forme (poudre ou solution) modifie également la biodisponibilité.

(iv) Distribution

La dexaméthasone a un volume de distribution élevé (2,1L/kg si IV) dans les tissus (Soma et al. 2005).

(v) Métabolisme/ biotransformation

La dexaméthasone est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450**.**

(vi) Elimination

L'élimination est majoritairement rénale.

(vii) La dexaméthasone en aérosolthérapie ?

Récemment, des essais ont été réalisés pour l'utilisation éventuelle de la dexaméthasone injectable en aérosolthérapie. **Pour l'instant, les deux seules études réalisées sont en désaccord sur son intérêt lors d'affection touchant les voies respiratoires** :

La biodisponibilité systémique de la dexaméthasone sous forme de phosphate de sodium est faible (4.3 +/- 1.2%) et aucune suppression de l'axe n'est retrouvée chez six chevaux sains traité avec 5 mg une fois par jour pendant cinq jours (Haspel et al. 2018).

Cependant, la fonction pulmonaire n'est pas améliorée et la suppression de l'axe est observée chez six chevaux présentant un asthme sévère et traité avec 5 mg une fois par jour pendant sept jours (Mainguy-Seers et al. 2019).

b) Fluticasone

Les premières études concernant le propionate de fluticasone chez les chevaux remontent au début des années 2000, suite à l'utilisation de ce dernier dans le traitement de l'asthme en médecine humaine. C'est un glucocorticoïde utilisé uniquement par voie inhalée, relativement récent ; actuellement, il n'existe pas de préparation vétérinaire en France.

(i) Formule chimique

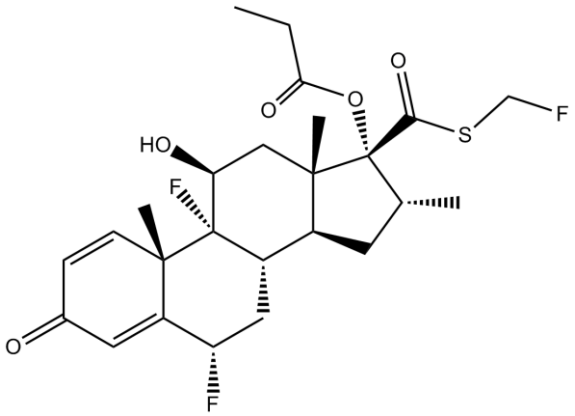


Figure 17 : Formule chimique du propionate de fluticasone

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol : il y a présence d'une double liaison en C1-C2, d'une fluoration en C6 et en C9, d'un groupement fluorométhylsulfanylcarbonyl en C21 et d'un groupement propionate en position 17.

(ii) Absorption

Le propionate de fluticasone est inhalé et entre en contact avec l'épithélium pulmonaire. Une partie est déglutie. Son absorption orale est faible ; chez l'Homme, moins de 1% du propionate de fluticasone est absorbé après déglutition (Kelly 1998).

De plus, une étude menée aux Pays-Bas sur des chevaux de selle allemands (Laan et al. 2004) a montré que l'utilisation par voie orale ou intranasale de propionate de fluticasone (3 mg/kg/q24h pendant 7 jours) n'avait aucun effet sur la concentration sérique en cortisol contrairement à une utilisation via aérosolthérapie. **Par conséquent, la biodisponibilité systémique dépend principalement de l'absorption pulmonaire ; une conclusion similaire en humaine est également rapportée.** Chez l'homme, la biodisponibilité du propionate de fluticasone après administration par voie orale et intranasale (après déglutition) est faible, de l'ordre de 1% voire moins (Harding 1990 ; Bye 1993).

Par exemple, par rapport au dipropionate de béclométhasone, le propionate de fluticasone est 18 fois plus puissant, 300 fois plus lipophile et a une absorption systémique moindre après inhalation (Laan et al. 2004).

Le propionate de fluticasone étant lipophile, elle présente un dépôt facilité dans le tissu pulmonaire associée à une libération prolongée ainsi qu'une meilleure affinité pour le récepteur et occupation par conséquent, une interaction prolongée (Johnson 1996).

Peu d'études portent sur la pharmacocinétique du propionate de fluticasone chez le cheval. Les informations suivantes sont issues en partie du RCP d'un médicament humain, le FLIXOTIDE® (Base de données publique des médicaments 2021a).

(iii) Distribution

Chez l'homme, le propionate de fluticasone se lie à 91% aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est d'environ 300 litres.

(iv) Biotransformations / métabolisme

Contrairement à la majorité des glucocorticoïdes (forme d'ester) administrés sous forme de promédicaments (nécessitant une hydrolyse pour être biologiquement actif), le propionate de fluticasone fait partie des exceptions et ne subit pas de transformations à son arrivée dans les poumons (Cuming et al. 2018).

Chez l'homme, le propionate de fluticasone subit un important premier passage hépatique, inactivant plus de 99% de la dose délivrée atteignant la circulation sanguine (O'Connell 2003). Il est principalement métabolisé en métabolites inactifs, dont le 17-β acide carboxylique, diminuant grandement leur affinité (2000 fois moins que le composé parent) pour le récepteur au glucocorticoïdes (Harding 1990).

(v) Elimination

Chez l'homme, l'élimination du propionate de fluticasone et ses métabolites est majoritairement fécal, minoritairement rénale. La fluticasone est éliminé rapidement avec une clairance sanguine totale équivaut au débit sanguin hépatique (Harding 1990). La demi-vie terminale d'environ 8 heures.

c) Triamcinolone

La triamcinolone est un glucocorticoïdes à durée d'action intermédiaire (12-36 heures) comme la prednisolone (Hsu 2008), majoritairement employée sous forme d'acétonide de triamcinolone, puissant dérivé de cette dernière et permettant son utilisation avec de petits volumes, d'où l'intérêt pour les injections intra-articulaire (Cuming et al. 2018) - chondroprotectrice. Cependant, plusieurs études s'intéressent à son utilisation lors d'affection respiratoire.

(i) Formule chimique

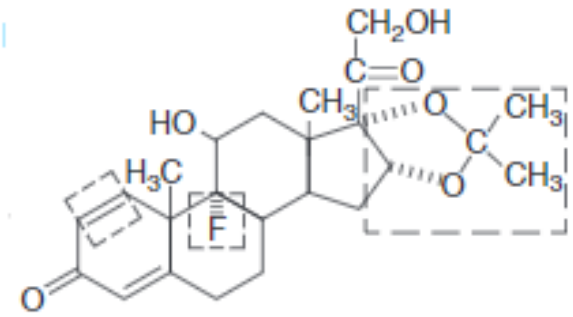


Figure 18 : Formule chimique l'acétonide de triamcinolone

Quelques changements structurels sont à noter par rapport au cortisol : il y a présence d'une double liaison en C1-C2, d'une fluoration en C9 et d'une fonction acétonide en C16-C17 ; l'estérification de la triamcinolone avec un acétonide augmentent la lipophilie et l'hydrophobie de la molécule (Ferguson, Hoenig 2018b).

(ii) Propriétés pharmacocinétiques

La voie intra-musculaire est la voie d'intérêt en thérapeutique respiratoire.

Chez l'homme, dans le RCP du Kenacort Retard® (Base de données publique des médicaments 2021b), l'acétonide de triamcinolone administrée en IM est résorbée progressivement en 15 à 20 jours et présente une bonne diffusion tissulaire. L'élimination est rénale.

Quelques études ont été publiées en médecine vétérinaire.

La première (French et al. 2000) a suivi la pharmacocinétique de l'acétonide de triamcinolone après son administration de 0.2 mg/kg IM et IV. L'étude de la pharmacocinétique par voie IM n'a pas fonctionné.

La seconde étude a livré plus d'éléments (Soma et al. 2011). Lors de l'administration de 0.04 mg/kg IM d'acétonide de triamcinolone à des chevaux sains, la concentration maximale plasmatique (0.34 ng/mL) est atteinte en 13 heures (T_{max}). La médiane d'absorption est de 0,52 heures et le temps de demi-vie d'élimination est de 150.2 heures. La molécule est toujours quantifiable après 15 jours *et le cortisol n'a toujours pas retrouvé sa valeur initiale*.

Par la suite, une étude similaire (Knych et al. 2013) utilisant une dose supérieure (0.1 mg/kg IM) a obtenu les valeurs suivantes : Cmax = 0.996 ng/ml avec Tmax = 13.2 heures et T1/2 = 11.4 jours. L'acétonide de triamcinolone n'était plus détectée dans le plasma après 52 jours et dans l'urine après 60 jours.

Chez des chevaux traités avec 40 mg/cheval d'acétonide de triamcinolone en IM, la concentration de cette dernière restait détectable (supérieure à ≥48 pg/ml) 35 jours après l'administration (Bessonnat et al. 2020) ; Cliniquement l'amélioration de la fonction pulmonaire persistait jusqu'à 4 semaines (Lapointe et al. 1993).

III. Voie d'administration des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont administrés principalement par voie orale et injectable. Cependant, en thérapeutique respiratoire, la voie inhalée - aérosolthérapie ou nébulisation - se développe en médecine vétérinaire équine. Dans cette partie, nous détaillerons ces différentes voies d'administration et notamment la voie inhalée, peu décrite ici jusqu'à présent.

A. Voies « classiques »

Ces dernières développées précédemment, seront évoqués brièvement.

1. Voie injectable

En thérapeutique respiratoire, nous retrouvons principalement les voies intramusculaires et intraveineuses. Elles sont utilisées en urgence, lors de détresse respiratoire aigüe par exemple.

2. Voie orale

La majorité des glucocorticoïdes synthétiques donnés par voie orale sont rapidement et complétement absorbés (Ferguson, Hoenig 2018a).

3. Avantages et inconvénients de ces deux voies

Ils sont décrits dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 : Comparaison des avantages et des inconvénients de l'utilisation de la voie orale et de la voie parentérale chez les chevaux d'après Hsu et Martin (2008)

Voie	Avantages	Inconvénients
Orale	Souvent pratique, sure et économique Possibilité de mélanger avec la nourriture pour faciliter la prise Stimulation de la sécrétion biliaire qui peut faciliter la dissolution des médicaments lipophiles et leur absorption Thérapie en jour alterné possible	Tolérance variable Environnement acide de l'estomac ainsi que les enzymes peuvent détruire le médicament Certains médicaments irritent la muqueuse gastro-intestinale Altération de l'absorption par la prise alimentaire Effet de premier passage potentiellement important
Injectable	Plus rapide (IV > IM > SC) avec une absorption plus uniforme et plus prévisible L'absorption en IM ou SC dépend en partie du débit sanguin présent au niveau du site d'injection	Site propre Douleur au point d'injection Risque de pénétrer de passage IV lors d'IM Réponse si rapide (voie IV) que la fonction cardiaque peut « réagir » au médicament Peut altérer la viande (dévaluation de la carcasse)

B. Voie locale : nébulisation, aérosolthérapie et inhalation

Voie d'administration des glucocorticoïdes la plus étudiée en thérapeutique respiratoire équine ces dernières années.

1. Principe

Délivrance locale de médicament au contact de l'organe cible en limitant l'absorption systémique et par conséquent les risques d'effets secondaires (seront revus en partie 2). Un aérosol est une suspension de particules liquides ou solides dispersées dans un gaz. Les caractéristiques physiques des particules et des facteurs dépendant de l'animal influence le dépôt des particules dans les voies respiratoires et par conséquent, leur activité future (Cha, Costa 2017).

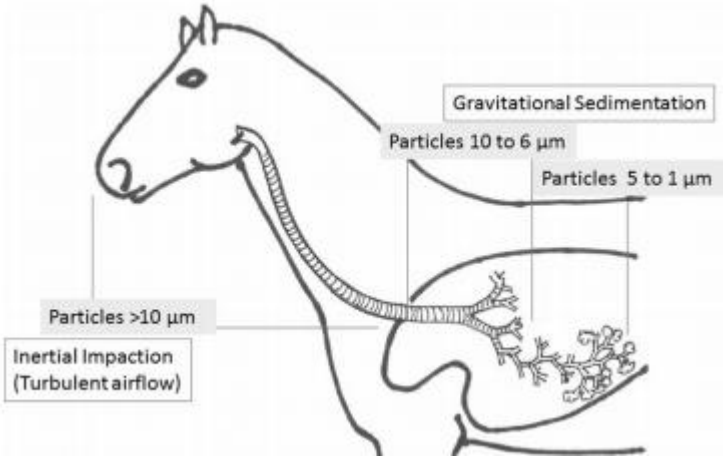


Figure 19 : Inhalation chez le cheval (Cha, Costa 2017)

La taille des particules conditionne le lieu de dépôt de l'aérosol (Cha, Costa 2017) :

- Particules > 10 µm : dépôt dans les voies respiratoires supérieures/larges ; elles peuvent être associées à des turbulences de flux de l'air et n'atteignent pas efficacement les voies respiratoires inférieures.
- 6 µm < Particules < 10 µm : dépôt dans le larynx, la trachée, les bronches et les bronchioles de gros calibre.
- 1 µm < Particules < 5 µm : dépôts dans les bronchioles de plus petit calibre et dans les acini alvéolaires ; il s'agit de la taille idéale et recherchée pour le dépôt en profondeur.
- Particules < 1 µm : restent en suspension ; 50 % se déposent dans les alvéoles et 50 % sont exhalées.

D'autres **facteurs physiques** interviennent dans leur déposition. La fusion de petites particules (formation de particules plus grandes) peut affecter le dépôt. A contrario, l'hydrophilie et une forme aérodynamique facilitent le dépôt en profondeur dans l'arbre trachéobronchique. Les **facteurs dépendant du cheval** sont la profondeur de la respiration, la perméabilité et la réactivité des voies respiratoires, la présence d'un bronchospasme et de toux. En effet, le schéma respiratoire des patients a un impact important sur la distribution du médicament

avec la voie d'inhalation. En humaine, le dépôt distal est maximal lors de respirations lentes et profondes, avec des volumes courants importants ; cependant, un cheval ne peut répondre à ce type de demande (Cha, Costa 2017). Dans une étude (Barton et al. 2017) portant sur la nébulisation du budésonide chez des chevaux sains et des chevaux atteints d'asthme sévère, l'absorption systémique du glucocorticoïde était plus importante chez des chevaux atteints ; l'épithélium modifié pourrait faciliter l'absorption. Le **type de dispositif** et les **conditions environnementales** (température, humidité) sont des facteurs à prendre en compte également (Cha, Costa 2017). La comparaison entre dispositifs est complexe et les essais cliniques manquent chez les chevaux.

En comparaison avec la voie systémique, le tableau 9 ci-dessous rassemble les avantages et inconvénients de la voie inhalée.

Tableau 9 : Avantages et inconvénients de la voie inhalée (Cha, Costa 2017)

Avantages	Inconvénients
Délai d'action souvent rapide Limitation de l'accès systémique par la barrière hémato-bronchique (effets indésirables limités) Voie de choix pour le traitement de l'asthme équin (consensus actuel) Réalisable par le propriétaire Potentielle meilleure acceptation d'un traitement à long terme par les propriétaires	Effets indésirables à ne pas exclure (anaphylaxie, hypersensibilité) Quantification plus difficile (demi-vie) suite au dépôt variable Administration plus fréquente : action de courte durée le plus souvent (dégradation au niveau pulmonaire : clairance mucociliaire et absorption systémique) Distribution variable selon les variations respiratoires (bronchospasme, toux)

Comme dans tout traitement, la tolérance du cheval est à prendre en compte ; une mauvaise tolérance peut se traduire par une tachyphylaxie, une résistance, un effet paradoxal ou un phénomène rebond (Cha, Costa 2017).

2. Administration

a) Galénique des médicaments par inhalation

Nous retrouvons des solutions, des poudres, des vapeurs ou des cartouches pressurisées (Cha, Costa 2017).

b) Molécules utilisées

Chez le cheval, plusieurs glucocorticoïdes sont étudiés et/ou utilisés : le ciclésonide, le budésonide, la fluticasone ainsi que le béclométhasone.

c) Dispositifs d'administration

En médecine humaine, nous retrouvons des nébuliseurs et des inhalateurs-doseurs pressurisés (*pressurized cartridge dispensers*) permettant l'administration de solutions ou de poudre sous forme d'aérosol.

Les vaporisateurs : Médicament sous forme de vapeur, il s'agit de la plus ancienne forme d'inhalation. La taille des particules et la déposition de ces dernières étant variables, ils sont utilisés aujourd'hui uniquement pour humidifier les sécrétions des voies respiratoires ; ils augmentent la fluidité des sécrétions des voies respiratoires, favorisant leur élimination par l'escalier muco-ciliaire.

Les nébuliseurs à jet (ou pneumatique) : ils produisent un spray (contenant des petites particules inhalables) à partir d'un liquide. Ce qui n'est pas inhalable (gouttelettes de grande taille) est ré-envoyé dans le réservoir et sera utilisée dans le cycle suivant.

Les nébuliseurs ultrasoniques : ils pulvérisent un liquide par vibration d'un cristal piézo-électrique. La fréquence de vibration est un facteur clé de la taille des particules (autres : caractéristiques individuelles du médicament et du nébuliseur, longueur et diamètre du tube).

Les aérosol doseurs : l'aérosol est pulvérisé par un canister contenant une solution en suspension (Maurin 2017).

Le tableau 10 ci-dessous résument les avantages et les inconvénients des différents dispositifs.

Tableau 10 : Avantage et inconvénients des nébuliseurs d'après Cha et Costa (2017) et Maurin (2017)

Type	Avantages	Inconvénients
Vaporisateurs*	Humidification des voies respiratoires	Variabilité dans la taille et le dépôt des particules
Nébuliseurs à jet (Pneumatique)	Economique Facilité d'utilisation	Bruyants, encombrement important, débit d'administration lent (10-20 min), variabilité dans la taille des particules, nécessitent des volumes de liquide relativement importants par rapport à la quantité administrée réellement
Nébuliseurs ultrasoniques	Moins bruyant Délivrance rapide (débit important**) et taille de particule/gouttelette précise	Coûteux, fragile, générateur de chaleur (dégradation des médicaments)
Aérosol doseur	Grande efficacité Rapidité de traitement (5 min)	Nécessite un administrateur pour administrer l'aérosol en synchronisation avec l'inspiration

* Les particules sont trop grande donc ils ne présentent pas d'intérêt dans le traitement des voies respiratoires profondes

** Intérêt du fort débit dans cette espèce au volume pulmonaire important

Les inhalateurs-doseurs pressurisés : appelés pMDI (*pressurized Metered Dose Inhalers*), ils assurent l'administration d'une quantité précise de médicament en délivrant une quantité de médicament par actionnement ou bouffée. Il faut nuancer cette « précision » car il existe une variabilité dans la quantité de médicament lorsque nous n'agitons pas correctement le pMDI avant l'utilisation par exemple. Le dépôt du médicament est influencé par le type de propulseur (uniquement hydrofluoroalcane (HFA) aujourd'hui) et la forme d'administration. Il

faut une bonne coordination entre l'actionnement du pMDI et l'inhalation sinon l'échec thérapeutique est probable (dépôt oropharyngé chez l'homme lors d'incoordination) (Cha, Costa 2017).

Chez le cheval, les pMDI sont adaptés à l'inhalation via les naseaux et non la bouche comme chez l'homme. Un « spacer » est inséré vu l'incapacité du cheval à respirer sur commande. Le spacer sert de chambre réservoir ; le médicament s'accumule et il est libéré à l'inspiration suivante. Cela permet également de s'affranchir de la coordination nécessaire entre l'actionnement du pMDI et l'inspiration du cheval. Ce dispositif améliore l'utilisation « efficace » de la quantité de médicament distribuée (Cha, Costa 2017). Globalement, les pMDI présente une bonne tolérance ; par exemple, elle est de 95% pour l'Aservo® EquiHaler® (Pirie et al. 2021).

Les masques disponibles englobent un naseau ou l'ensemble de l'extrémité rostrale du cheval.

- Masque à un naseau : Equine Haler®, AeroHippus®, Aservo® EquiHaler® (basé sur la technologie du Respimat®Soft Mist™ utilisé chez l'homme)
- Masque à deux naseaux : AeroMask®, Flexineb®, Sahoma®

3. Pharmacocinétique de la voie inhalée

Après inhalation, une faible quantité de médicament est avalé (Hoffman 1997). Les glucocorticoïdes synthétiques utilisées en aérosolthérapie (Mainguy-Seers et al. 2019) présentent généralement une absorption gastro-intestinale faible et une demi-vie systémique courte (Derendorf et al. 1998), un dépôt prolongé dans les poumons et une grande affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes. Grâce à la surface pulmonaire importante des chevaux et le débit sanguin associé, la réponse clinique est généralement rapide (Hsu, Martin 2008).

Par ailleurs, il existe d'autres particularités pharmacocinétiques concernant cette voie d'administration (Cha, Costa 2017) :

- Les espaces morts (au niveau de la chambre de réservoir ou de la tubulure du nébuliseur) créent un réservoir de médicament disponible pour l'inspiration ultérieure. Il est conseiller de réduire ce volume et d'utiliser une forme ronde ou conique facilitant la récupération des gouttelettes perdues.
- Absorption facilitée des médicaments sous forme de solution aqueuse ou soluble
- Absorption systémique possible par les capillaires alvéolaire (effet indésirables potentiels)
- Les molécules administrées sont relativement biodisponibles
- La clairance pulmonaire n'est pas aussi rapide ou efficace que la clairance hépatique
- La clairance muco-ciliaire peut limiter l'efficacité d'un médicament avant sa pleine action

- Possible altération de la prise de médicament lors d'affections respiratoire ou de changement liés à l'âge

4. En conclusion

La voie inhalée permet d'administrer un médicament - à la concentration désirée - avec un effet immédiat sur l'organe cible, les voies respiratoires. Son intérêt est de diminuer l'absorption systémique des médicaments et ainsi limiter les effets secondaires indésirables de ces derniers. Il est nécessaire de prendre en compte les caractéristiques du médicament (taille, solubilité et hydrophilie), la technique d'administration et les caractéristiques de l'animal (schéma respiratoire). De nombreuses molécules et dispositifs sont disponibles sur le marché.

Voici quelques règles à prendre en compte lors de leur utilisation (Cha, Costa 2017) :

1. Utiliser un dispositif ayant une taille de gouttelettes et un débit optimal.
2. S'assurer que la formulation du médicament est en adéquation avec l'utilisation par aérosolthérapie (viscosité, dilution et tonicité optimales).
3. Minimiser le volume d'espace mort dans le système de distribution.
4. Utiliser un dispositif adapté aux chevaux pour maximiser son efficacité.
5. Nettoyer régulièrement le dispositif.

PARTIE 2 : PHARMACODYNAMIE DES GLUCOCORTICOIDES CHEZ LES EQUIDES

La pharmacodynamique (ou pharmacodynamie) d'un médicament correspond à l'étude des effets (intensité, délai d'apparition, durée d'action) d'un médicament sur l'organisme. Elle s'intéresse aux effets bénéfiques mais également indésirables ou toxiques. Nous mesurons ces effets de manière directe ou indirecte à l'échelle d'un ou plusieurs individus. La pharmacodynamique permet également de comparer différents médicaments (efficacité, tolérance) afin de choisir celui qui sera le plus adapté à l'équidé. En fonction des effets pharmacodynamiques d'une molécule au cours du temps et selon la dose, la posologie de cette dernière est déterminée.

I. Mécanismes d'action moléculaire et cellulaire des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes opèrent quatre mécanismes d'action moléculaire et/ou cellulaire se manifestant par des répercussions systémiques variées (Ferguson, Hoenig 2018a) :

1. Mécanisme d'action génomique lié au récepteur cytosolique aux glucocorticoïdes
2. Mécanisme d'action non génomique lié au récepteur cytosolique aux glucocorticoïdes
3. Mécanisme d'action non génomiques lié au récepteur aux glucocorticoïdes liés à la membrane
4. Mécanisme d'action non spécifique et non génomique dû aux interactions avec les membranes cellulaires

A. Effets génomiques des glucocorticoïdes

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose essentiellement sur des effets génomiques retrouvés à faible et à forte dose, impliquant le récepteur aux glucocorticoïdes cytosolique. Ces effets se manifestent au minimum 30 minutes après la fixation du glucocorticoïde sur son récepteur (Ferguson, Hoenig 2018a). Ils ne sont pas négligeables : environ 1% de la transcription du génome est influencée de façon directe ou de façon indirecte (via des facteurs de transcription par exemple) par les glucocorticoïdes (Stahn et al. 2007).

1. Récepteur cytosolique aux glucocorticoïdes

Dans la circulation sanguine, le cortisol libre (correspondant à 10% du cortisol total, non lié à la CBG ou à l'albumine) traverse la membrane cellulaire par diffusion passive. Les autres glucocorticoïdes de synthèse ayant une structure proche du cholestérol et de faible poids moléculaire (environ 300 Da) traversent également les membranes des cellules cibles et exercent une action similaire à celle du cortisol.

Le glucocorticoïde se fixe à un récepteur spécifique aux glucocorticoïdes. Il est ubiquitaire, inactif, cytosolique et appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce récepteur est

également appelé NR3C1 (*Nuclear Receptor subfamily 3, group C, member 1*) (Schimmer, Funder 2017).

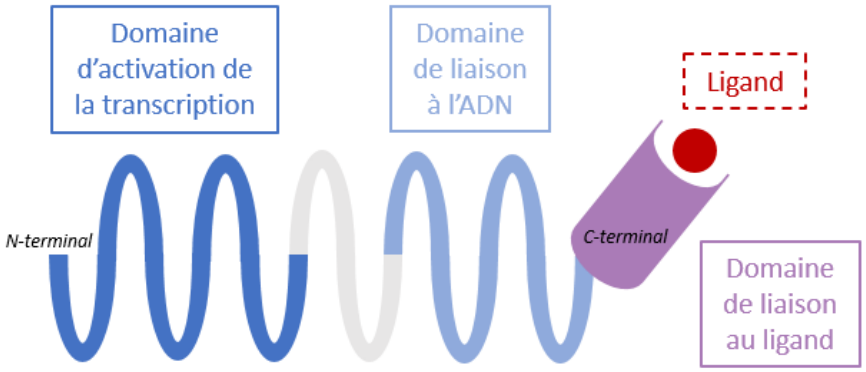


Figure 20 : Les trois domaines fonctionnels du récepteur cytosolique

Le récepteur cytosolique est composé de trois domaines (Ferguson, Hoenig 2018a) :

- **Le domaine de liaison au ligand/glucocorticoïde** : il est localisé du côté carboxyl terminal (C-terminal) de la protéine et relie le glucocorticoïde au récepteur.

- **Le domaine de liaison à l'ADN** : il contient 9 cystéines et est replié en une structure dite « en doigt de zinc ». Il se lie à une séquence nucléique spécifique, le GRE (*Glucocorticoid Response Element*) après reconnaissance, effectuant la régulation de l'expression des gènes dépendant des glucocorticoïdes.

- **Le domaine aminoterminal** : il concentre l'activité de transactivation du récepteur et lui confère une meilleure spécificité.

Lorsque le glucocorticoïde est absent, le récepteur est lié à un complexe protéique comprenant notamment des HSP (*Heat-Shock Protein* dont Hsp 90, Hsp 70, Hsp 56 et Hsp40). Les HSP stabilisent le récepteur dans le cytosol de la cellule. Le complexe interagit également avec des immunophilines (protéines chaperonnes) et des kinases appartenant au système de signalisation des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*).

Lorsque le glucocorticoïde se fixe dessus, le complexe change de conformation ; HSP 70 et HSP90 se désolidarisent du récepteur. Un homodimère (composé de deux récepteurs et de deux glucocorticoïdes liés) ainsi formé est transloqué dans le noyau de la cellule.

Remarque : Chez l'homme, il existe plusieurs isoformes du récepteur aux glucocorticoïdes (GR), résultant des épissages alternatifs du pré-ARNm : par exemple, GRα peut se lier aux glucocorticoïdes contrairement à GRβ. Il agit alors comme un inhibiteur endogène des glucocorticoïdes (Schimmer, Funder 2017). Le polymorphisme des récepteurs aux glucocorticoïdes humains entraîne des modifications de l'activité de ces derniers et des résistances à l'action des glucocorticoïdes (Vandevyver et al. 2014). Plusieurs études réalisées à ce jour rapportent que l'expression des GRβ est plus importante lors d'états inflammatoire, auto-immun ou de résistance aux glucocorticoïdes (Ferguson, Hoenig 2018a).

L'homodimère se fixe à l'ADN au niveau d'une séquence d'ADN particulière appelée GRE. Cette fixation opère un changement de conformation du complexe lui permettant d'interagir avec l'ADN et d'exercer des actions génomiques. La régulation de la transcription des gènes est liée à l'interaction entre le récepteur aux glucocorticoïdes et la séquence GRE et aussi à l'implication de certains facteurs de transcriptions et autres protéines.

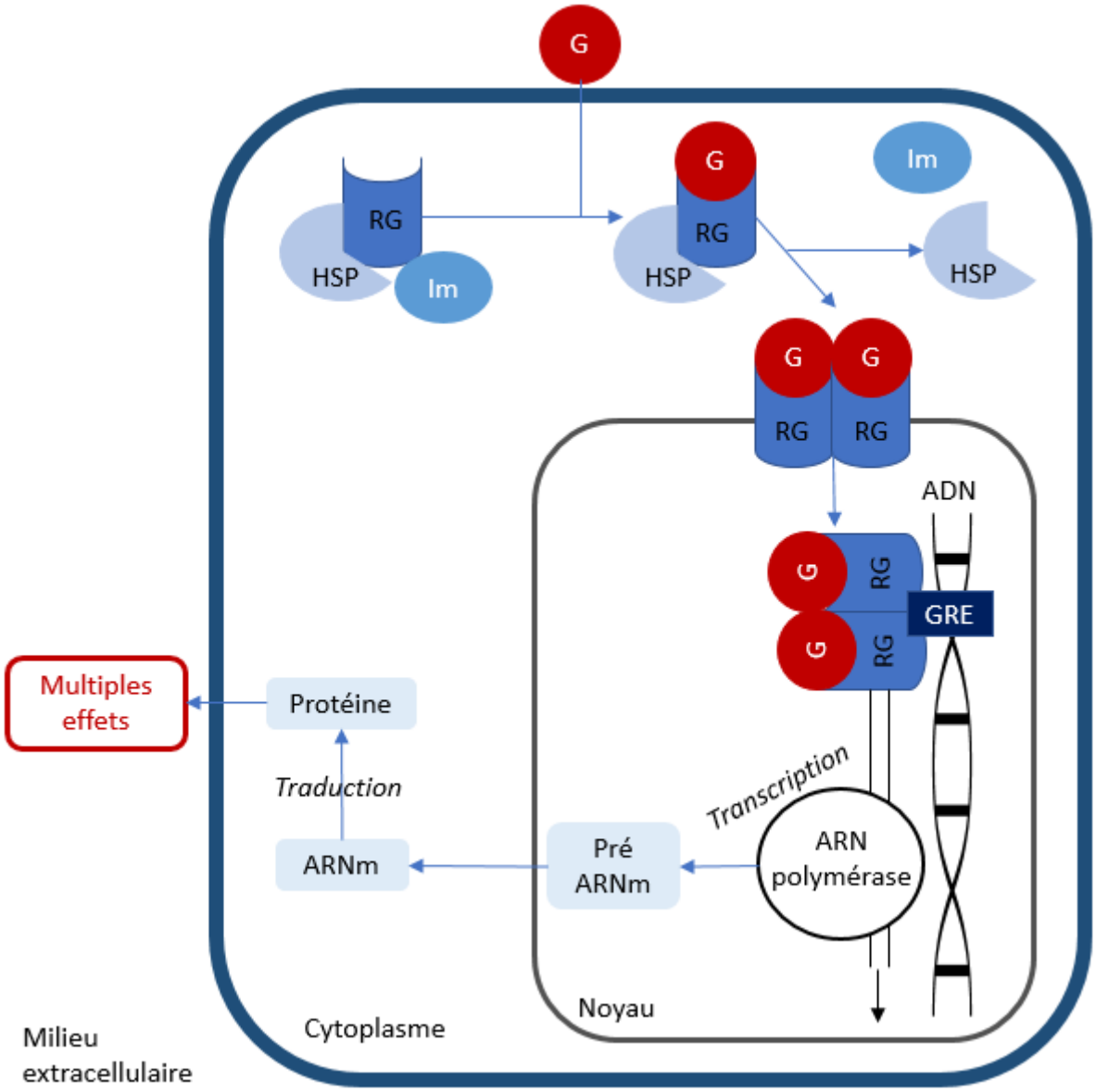


Figure 21 : Schéma du mécanisme d'action intracellulaire d'un glucocorticoïde d'après Schimmer et Funder (2017)

ARNm = acide ribonucléique messager ; G = glucocorticoïde ; GRE = glucocorticoid response element ; HSP = heat shock protein ; Im = immunophilines ; Pré ARNm = pré acide ribonucléique messager ; RG = récepteur aux glucocorticoïdes.

2. Régulation transcriptionnelle

Il existe de multiples mécanismes de régulation de la transcription et tous n'ont pas été découverts à ce jour (Ferguson, Hoenig 2018a) :

- **Actions directes** : transactivation par liaison du récepteur aux glucocorticoïdes à une séquence GRE « positive », transrépression par liaison du récepteur aux glucocorticoïdes à une séquence GRE « négative »

- **Action indirecte** : transrépression par liaison du récepteur aux glucocorticoïdes à des facteurs de transcription (interaction protéine-protéine)

a) Transactivation

La transactivation (activation directe de la transcription d'un gène) est responsable d'une partie des effets anti-inflammatoires et de la majorité des effets métaboliques (néoglucogénèse, métabolisme protidique et phosphocalcique, régulation du système rénine-angiotensine…) des glucocorticoïdes (Sibilia 2003). Quelques gènes transactivés sont détaillés dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Liste non exhaustive des gènes transactivés par les glucocorticoïdes et leur rôle d'après Sibilia (2003) et Ferguson et Hoenig (2018)

Gènes transactivés	Rôles
Lipocortine 1, Annexine 1 Interleukine 10 (IL-10) Récepteur antagoniste de l'interleukine 1 Récepteur de type 2 de l'interleukine 1ß	Protéines anti-inflammatoires : Inhibiteur de la phospholipase A2 Cytokine immunosuppressive Inhibiteurs de l'interleukine 1 Inhibiteurs de l'interleukine 1ß
Nucler facteur kappa-b (NF-κB)	Facteur de transcription
IκB	Protéine inhibitrice de NF-κB (Mécanisme de régulation)
MAP kinase phosphatase	Voie de signalisation
Secretory leukocyte protease inhibitor (SLIP)	Inhibiteur des protéases
Clara cell protein 10 (CC-10)	Protéines anti-inflammatoires à actions multiples
Macrophage migration inhibitory factor (MIF)	Protéine majoritairement pro-inflammatoire
Récepteurs adrénergiques ß2	Broncho-dilatation
Peptidases (substance P, neurokinine A)	Enzymes de dégradation des neurokinines
Gènes viraux	Facilite la réplication virale

b) Transrépression

Les glucocorticoïdes bloquent l'activation de gènes impliqués dans l'inflammation via trois mécanismes possibles détaillés ci-dessous (Sibilia 2003).

1. Interactions inhibitrices des complexes récepteurs aux glucocorticoïdes/glucocorticoïdes avec l'ADN (séquence GRE)

- Les séquences GRE sont des séquences régulatrices inhibitrices « GRE négatives »

Exemples (Ferguson, Hoenig 2018a) : inhibition des gènes codant l'interleukine 1 et 2 ainsi que des gènes associés à l'expression et à la sécrétion hypophysaire de la POMC ; précurseur de l'ACTH, permet le rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse

- Le complexe récepteur aux glucocorticoïdes/glucocorticoïde se fixe sur la séquence GRE et empêche la fixation ou le fonctionnement d'un facteur de transcription sur l'ADN

2. Interactions inhibitrices directes des complexes récepteurs aux glucocorticoïdes/ glucocorticoïdes avec les facteurs de transcription avant qu'ils ne se fixent sur l'ADN ou déjà fixés sur l'ADN empêchant la transcription du gène (souvent pro-inflammatoire) ; il s'agit d'un mécanisme essentiel permettant les actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices des glucocorticoïdes.

Exemples : inhibition des gènes codant des facteurs de transcription (AP-1, NFKB).

3. Interactions inhibitrices des complexes récepteurs aux glucocorticoïdes/glucocorticoïdes avec d'autres constituants du complexe transcriptionnel

Exemple : inhibition des fonctions d'acétylation ou de dé acétylation des résidus lysines ; les protéines CBP (*Cyclic AMP response elements Binding Protein*) et P300 permettent l'acétylation des résidus lysines, conduisant au déroulement de la molécule d'ADN, capable par la suite de fixer différents facteurs de transcription (AP-1, NF-κB, STAT, CREB) nécessaires à l'activation de l'ARN-polymérase 2 et à la transcription du gène impliqué.

Quelques gènes transréprimés sont détaillés dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Liste non exhaustive des gènes transréprimés par les glucocorticoïdes et leur rôle d'après Sibilia (2003) et Ferguson et Hoenig (2018)

Gènes transréprimés	Rôle
IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL12, IL-13, IL-16, IL-17, IL-18, TNFα, Interféron γ (IFNγ), Granulocyte-mastocyte colony stimulator factor (GM-CSF), SCF	Cytokines pro-inflammatoires
IL-8, RANTES, MIP-1α, MCP 1-2-3-4, éotaxine	Chémokines pro-inflammatoires
iNOS, COX-2, phospholipases A2 et C, protéases, lysozyme, C3 convertase, endonucléase, phosphodiestérase	Enzymes pro-inflammatoires
ICAM-1, VCAM-1, L-sélectine, E-sélectine, LFA-1, CD2	Molécules d'adhésion
C-myc, C-fos	Proto-oncogènes
Granzyme, perforine	Facteurs de cytotoxicité
Récepteurs à l'IL-2, à l'IL-4	Récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires
Récepteurs à la neurokinine 1 (NK1) et à la neurokinine 2 (NK2)	Multiples dont l'oncogenèse
Endothéline	Neuropeptide vasoconstricteur endogène
Facteurs du complément : C3, facteur B	Impliqués dans l'immunité innée et acquise

3. Régulation post transcriptionnelle

Cette régulation, s'opérant pendant l'étape de maturation des ARN messagers, permet de réduire la demi-vie des ARN messagers des cytokines, des chémokines et des enzymes

impliquées dans l'inflammation - voir Tableau 13 ci-dessous -, notamment via l'induction de la transcription de ribonucléases (catalyseur de dégradation) ou en modifiant leur stabilité (Sibilia 2003).

Tableau 13 : Liste non exhaustive des gènes dont les ARN messagers subissent des modifications post-transcriptionnelles et le rôle des protéines chez l'Homme (Sibilia 2003)

Gènes	Rôle
IL-1ß, IL-3, IL-6, GM-CSF, IFNγ	Cytokines pro-inflammatoires
COX-2 (COX-2)	Enzymes pro-inflammatoires dont la synthèse est induite par l'inflammation
MCP-1, IL-8	Chémokines pro-inflammatoires

4. Régulation post traductionnelle

Des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, ubiquitination, sumoylation) des récepteurs peuvent influer sur la distribution, l'activité de transcription, les interactions avec d'autres protéines ainsi que la dégradation de ces derniers (Ferguson, Hoenig 2018b).

B. Effets non génomiques des glucocorticoïdes

L'action rapide des glucocorticoïdes (quelques minutes) ne peut résulter strictement de mécanismes génomiques. Il existe des effets non génomiques liés à l'utilisation des glucocorticoïdes se produisant lorsque les glucocorticoïdes sont utilisés à forte dose, lors de traitement immunosuppresseur par exemple. Nous supposons qu'à forte dose, les récepteurs aux glucocorticoïdes sont saturés et que par conséquent, les effets en découlant ne se limitent pas uniquement à l'action des récepteurs (Ferguson, Hoenig 2018a).

Les mécanismes non génomiques ne sont pas tous connus, ils peuvent être :

- **Non spécifiques** : liés à l'interaction directe avec les lipides membranaires
- **Spécifiques** : liés à l'interaction des glucocorticoïdes avec des récepteurs aux glucocorticoïdes membranaires ou cytosoliques

Les glucocorticoïdes (issus du cholestérol) ont la faculté d'interagir avec les lipides membranaires et de stabiliser les membranes. Ils vont notamment réduire la libération d'enzymes lysosomiales et de granules préformées (contenant de l'histamine ou de la sérotonine) et réguler les échanges membranaires de calcium, de sodium (inhibition de leur transport) et d'AMP cyclique. Chez l'homme, ils seraient ainsi responsables d'une partie de l'inactivité cellulaire (notamment des cellules immunitaires) comme celle des lymphocytes (Sibilia 2003).

Il existe de nombreux autres exemples humains. Lors d'allergie, la réponse rapide induite par l'administration de glucocorticoïdes est liée à la diminution du calcium intracellulaire (Zhou et al. 2008). En médecine vétérinaire équine, les effets non génomiques des glucocorticoïde lors d'affection respiratoires sont à l'étude (Fugazzola et al. 2012).

II. Effets et conséquences de l'utilisation des glucocorticoïdes

Dans cette sous partie, nous développerons les effets des glucocorticoïdes sur l'organisme et les effets indésirables potentiels suite à leur utilisation.

A. Modification du métabolisme intermédiaire

Les glucocorticoïdes endogènes (et exogènes de surcroit) jouent un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie et de la fonction des organes vitaux via des effets cellulaires directs et permissifs sur le métabolisme intermédiaire (Cuming et al. 2018 ; Chrousos 2015).

Les effets métaboliques sont liés à l'activité glucocorticoïde. Les glucocorticoïdes ont une action antagoniste à celle de l'insuline ; ils stimulent le métabolisme énergétique (Ferguson, Hoenig 2018a) et potentialisent les effets des catécholamines et du glucagon.

Chez le cheval, l'administration d'acétonide de triamcinolone (IV, IM ou IA) induit une période prolongée d'hyperglycémie, d'hyperinsulinémie et d'hypertriglycéridémie (Soma et al. 2011).

1. Métabolisme glucidique

Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme glucidique en favorisant la néoglucogenèse et la glycogénogenèse hépatiques. Ils limitent également l'utilisation périphérique du glucose (Schimmer, Funder 2017). Ils stimulent des enzymes intervenant dans la néoglucogenèse telles que la phosphoénolpyruvate carboxykinase (Cassuto et al. 2005) et la glucose-6-phosphatase (Vander Kooi et al. 2005) et dans la glycogénogenèse telle que la glycogène synthase (Stalmans, Laloux 1979). Les effets sur le métabolisme glucidique des glucocorticoïdes exogènes sont temps et dose dépendants (Ferguson, Hoenig 2018a).

a) Sensibilité à l'insuline

Selon la molécule utilisée et la posologie associée, les effets des glucocorticoïdes varient.

En canine, une étude (Moore, Hoenig 1993) a montré que les concentrations plasmatiques respectives en glucose et en insuline, la sécrétion totale d'insuline ainsi que le test de tolérance au glucose sont inchangés après 28 jours de traitement avec de la prednisone orale (1,1 mg/kg q24h). Ces résultats indiquent que la prednisone à dose anti-inflammatoire ne semble pas modifier la sensibilité à l'insuline ou la tolérance au glucose chez des chiens sains.

En équine, il est prouvé que la sensibilité à l'insuline diminue avec l'administration prolongée de dexaméthasone (durée d'action courte) et que les concentrations basales en glucose et en insuline augmentent (Tiley et al. 2007). Suite à cette découverte, une équipe de chercheurs (Brennan, Urschel 2014) a étudié le temps nécessaire pour que la glycémie, l'insuline et les marqueurs de la sensibilité à l'insuline reviennent à des valeurs normales après l'arrêt d'un traitement prolongé à la dexaméthasone. Huit chevaux ont reçu 0,04 mg/kg q24h de dexaméthasone PO pendant 21 jours. Le tableau 14 (page suivante) résume les résultats de l'étude.

Tableau 14 : : Résultats de l'étude de Brennan et Urschel (2014)

Indicateurs	Effet du traitement	Temps nécessaire (après arrêt du traitement) permettant un retour aux valeurs de prétraitement
Glycémie	Augmentée	Deux jours
Concentration plasmatique en insuline	Augmentée	Trois jours
Indicateur de la réactivité des cellules β pancréatiques	Augmenté	Quatre jours
Indicateur de sensibilité à l'insuline	Diminué	Quinze jours

Cette étude montre que contrairement à la glycémie qui revient rapidement dans les normes, le rétablissement de la sensibilité à l'insuline est retardé lorsque nous administrons de la dexaméthasone à long terme chez des chevaux.

b) Induction d'un diabète mellitus ?

Le *diabete mellitus* (diabète sucré) est l'une des complications potentielle de l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes à forte dose chez des animaux (prédiabétiques) présentant une baisse de sécrétion d'insuline (Ferguson, Hoenig 2018a). Chez le chat, la co-administration de dexaméthasone à forte dose (1,5 mg PO/chat) et d'hormone de croissance (1 mg/chat) journalière post pancréatectomie à 50% induit un *diabetes mellitus* en 4 mois (Hoenig et al. 2000).

En revanche, chez le cheval, nous ne retrouvons pas d'étude portant sur l'induction iatrogène d'un diabète suite à l'administration de glucocorticoïdes.

2. Métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse (via la lipase-hormonosensible) entraînant la libération de glycérol et d'acide gras utiles à la néoglucogénèse.

Suite à l'administration de glucocorticoïdes, certains effecteurs comme l'hormone de croissance ou les récepteurs β adrénergiques agonistes augmentent la quantité d'acide gras libres dans la circulation sanguine (Schimmer, Funder 2017). Par ailleurs, ils stimulent l'adipogénèse, permettant une expansion du tissu adipeux (Ferguson, Hoenig 2018a). Ce tissu contient la 11-β HSD1 (11-βhydroxystéroïde déshydrogénase-1), enzyme de conversion de la cortisone inactive en cortisol actif, ce qui potentialise leur effet (Schimmer, Funder 2017).

Cependant, l'administration de glucocorticoïdes entraîne une hyperglycémie suite à la néoglucogenèse et à l'augmentation de la prise alimentaire. Pour y répondre, l'insuline est libérée pour favoriser la lipogenèse. Selon la sensibilité tissulaire à l'insuline, nous observons alors une redistribution des graisses (Ferguson, Hoenig 2018a). Chez un cheval atteint d'un dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse (sécrétion anormalement élevée de POMC), des dépôts de graisse supra orbitaires et un abdomen pendulaire peuvent être observés.

3. Métabolisme protéique

Les glucocorticoïdes stimulent également le catabolisme protéique ; la protéolyse entraîne la libération d'acides aminés glucoformateurs utilisés pour la néoglucogénèse. A dose excessive ou à long terme, ils peuvent être responsables d'amyotrophie et d'atrophie cutanée (Ferguson, Hoenig 2018a).

Chez le chien, ils engendrent un « syndrome de Cushing iatrogène ». Une faiblesse généralisée peut également être rapportée. Ces effets indésirables ne sont pas documentés chez le cheval (Cuming et al. 2018).

Les effets sur le métabolisme intermédiaire maintiennent un niveau élevé de glucose au niveau des tissus qui en dépendent principalement, le cœur et le cerveau (Schimmer, Funder 2017).

B. Activité minéralocorticoïde

Les glucocorticoïdes contribuent à l'équilibre hydroélectrolytique par des effets directs du cortisol sur le flux sanguin rénal et par la liaison aux récepteurs des minéralocorticoïdes (Cuming et al. 2018 ; Boothe 2011a).

Les récepteurs aux minéralocorticoïdes sont principalement retrouvés dans les tissus épithéliaux où des échanges électrolytiques sont présents. Leur mode d'action est similaire aux récepteurs aux glucocorticoïdes, ils sont activés par la liaison d'un ligand. Le cortisol et l'aldostérone se lient avec la même affinité à ce récepteur. Le cortisol est présent en plus grande quantité que l'aldostérone. Cependant, grâce à une enzyme (11β-HSD2, 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase 2) permettant de rendre ce dernier inactif (sous forme de cortisone par exemple), l'aldostérone (présentant une structure résistante à cette enzyme) se lie préférentiellement à son récepteur. Si l'enzyme n'est pas présente, le cortisol peut se lier au récepteur et entraîner par exemple une hypokaliémie ou de l'hypertension (Schimmer, Funder 2017).

1. Modification de l'équilibre électrolytique

Les glucocorticoïdes synthétiques sont produits afin d'augmenter leur activité glucocorticoïde et de réduire leur activité minéralocorticoïde. Cependant cette dernière - détaillée dans le tableau 15 ci-dessous - peut persister dans certaines molécules et notamment lorsqu'ils sont utilisés à forte dose. Cela est à l'origine de modifications de l'équilibre hydroélectrolytique.

Tableau 15 : Potentiel minéralocorticoïde selon le glucocorticoïde - espèce non renseignée - d'après Ferguson et Hoenig (2018)

Durée d'action	Glucocorticoïde	Potentiel minéralocorticoïde
Courte (Moins de 24 heures)	Hydrocortisone = Cortisol	++
	Cortisone	++
	Prednisone	+
	Prednisolone*	+
	Méthylprednisolone*	+

Intermédiaire (24-48 heures)	Triamcinolone*	0
Longue (48 heures)	Fluméthasone	0
	Dexaméthasone*	0
	Bétaméthasone	0

* Molécule ayant une AMM en équine

Rappels : l'aldostérone, puissant minéralocorticoïde endogène, stimule la réabsorption de sodium, l'excrétion de potassium et d'ions H+ au niveau des reins notamment (Schimmer, Funder 2017).

a) Polyuro-polydipsie

La polyuro-polydipsie (PUPD) est un signe clinique retrouvé fréquemment chez les animaux domestiques. Les glucocorticoïdes inhibent la libération et l'action de l'hormone anti-diurétique (ADH), stimulant la prise de boisson de l'animal (Ferguson, Hoenig 2018a). Chez le cheval, la PUPD lors d'administration de glucocorticoïdes exogènes est pas documenté dans plusieurs RCP (Equisolon®, Dexadreson®…).

Les glucocorticoïdes synthétiques, à forte dose principalement, ont des propriétés anti-natriurétique et kaliurétique ; ces dernières sont cependant bien moindres par rapport à celles du cortisol.

b) Hypokaliémie

Les glucocorticoïdes peuvent induire une hypokaliémie (Ferguson, Hoenig 2018a). Une étude a montré que des chevaux traités avec de l'acétate d'isoflupredone (0.03 mg/kg IM une fois par jour pendant 14 jours) présentaient une hypokaliémie sans signe clinique associé (Picandet et al. 2003). Il existe peu de documentation de l'hypokaliémie chez le cheval mais elle est retrouvée dans d'autres espèces, bovine notamment.

Cet effet secondaire est notamment notifié dans le RCP de l'EQUIPRED® (Prednisolone).

c) Hypertension

En favorisant la réabsorption de sodium et par conséquent d'eau, les glucocorticoïdes augmentent le risque de développer une hypertension. Chez le chien, la dexaméthasone à forte dose augmente la pression artérielle et peut induire une hypertension (Nakamoto et al. 1992). Cet effet n'est pas documenté chez les équidés.

C. Activités multiples dans l'organisme

Les glucocorticoïdes ont des répercussions systémiques multiples et variées. Nous allons détailler ces dernières et mettre en évidence les effets indésirables qui en résultent. Ces facteurs importants sont à prendre en compte dans la gestion médicale de l'animal.

1. Action anti-inflammatoire

Action la plus connue des glucocorticoïdes et indication thérapeutique extrêmement fréquente, elle est retrouvée aux doses thérapeutiques.

a) Quelques généralités sur la physiopathologie de l'inflammation

Tous les éléments de cette sous-partie sont issus de l'article de revue *Physiopathologie de l'inflammation* (Méot, Bonnet 1992).

L'inflammation se définit comme étant une réaction défensive non spécifique de l'organisme face à une agression exogène (physique, chimique ou biologique) ou éventuellement endogène (réaction à des auto-antigènes). Les glucocorticoïdes auront donc une action anti-inflammatoire non spécifique. Nous décrivons quatre phases de l'inflammation.

(i) Différentes phases de l'inflammation

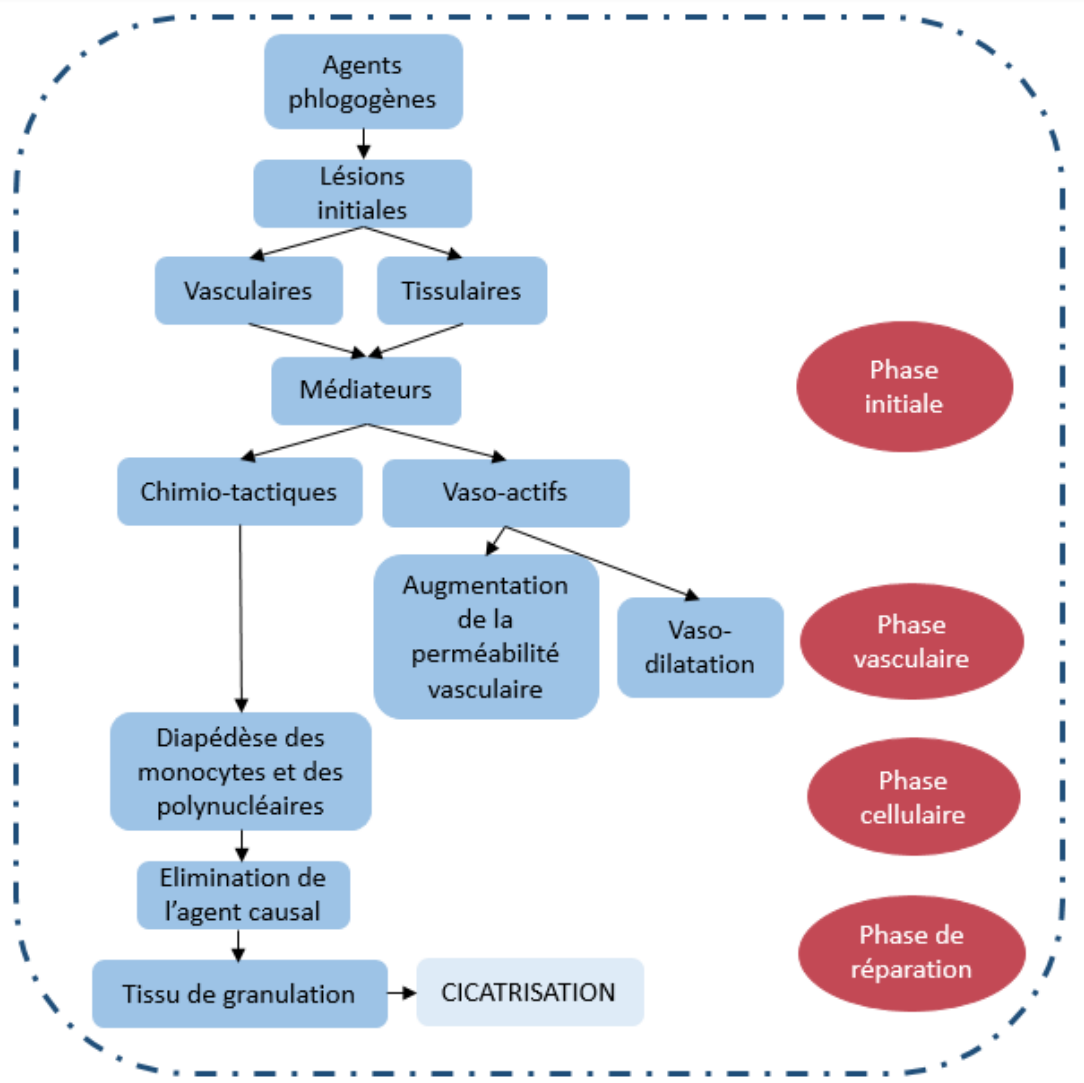


Figure 22 : Les différentes phases de l'inflammation d'après Thiebault (1985)

Phase initiale

La phase initiale d'une durée de quelques minutes à quelques heures, correspond à la phase d'agression de l'organe ou du tissu. Nous observons des lésions vasculaires et tissulaires (notamment des membranes cellulaires), à l'origine d'une synthèse active de médiateurs de l'inflammation, acteurs d'entretien principaux des phases suivantes.

Phase vasculaire

La phase vasculaire correspond à une modification de l'afflux sanguin au niveau du site inflammatoire. Nous notons l'apparition des signes énoncés par *Celsus* (douleur, rougeur, chaleur et œdème).

Stade vasculaire et plasmatique : Nous observons une vasoconstriction artériolaire réflexe suivie d'une vasodilatation et d'une augmentation de l'afflux sanguin artériel (congestion active).

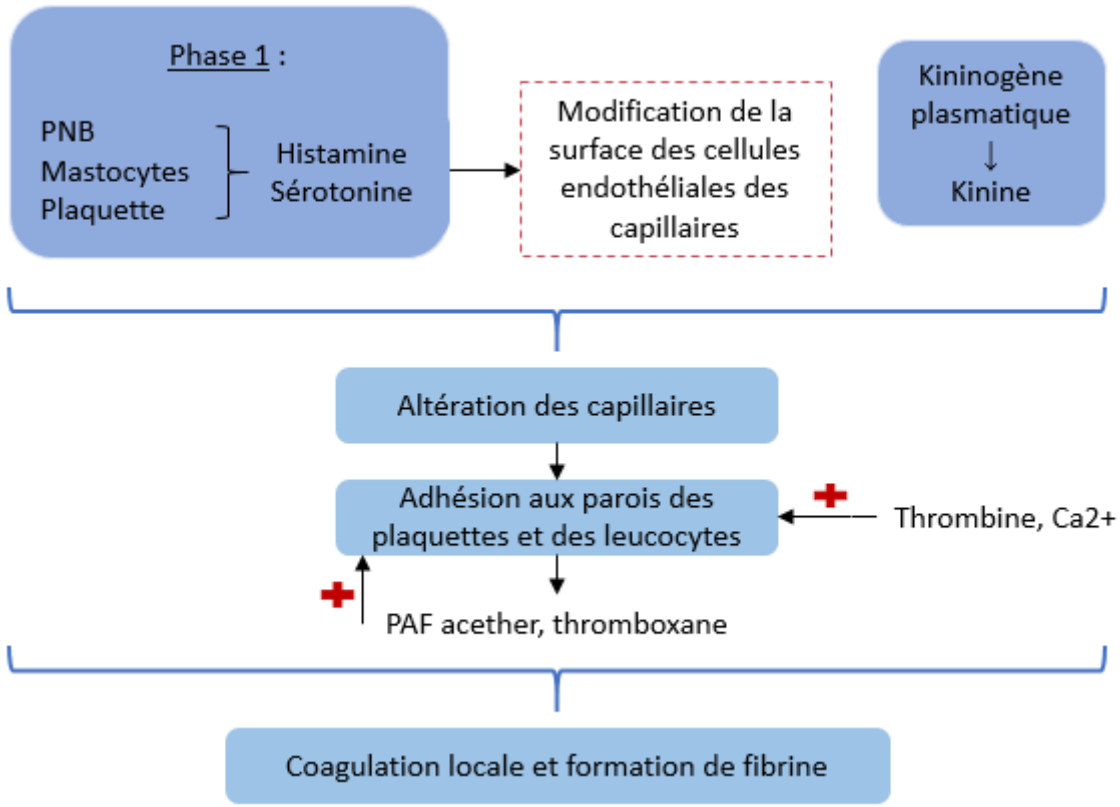


Figure 23 : Stade vasculaire et plasmatique de l'inflammation d'après Méat et Bonnet (1992)

Ca 2+ : calcium ionisé ; PAF acether : Platelet Activating Factor-acether) ; PNB : polynucléaire basophile

Stade d'exsudation : Suite aux modifications opérées sur les vaisseaux, la perméabilité sanguine augmente (notamment grâce à l'histamine) et permet la sortie des leucocytes, l'exsudation et la diffusion de substance plasmatique vers le site inflammatoire. Cela est à l'origine de l'œdème et de la formation d'un exsudat inflammatoire riche en fibrine.

Nous retrouvons plusieurs substances plasmatiques s'exsudant durant ce stade : facteurs de la coagulation, composants du complément, anticorps, kininogènes, interleukines, interférons, protéine plasmatiques…

Phase cellulaire

La phase cellulaire est l'étape de migration des cellules inflammatoires des vaisseaux (exemple : marginalisation puis diapédèse des leucocytes) au site inflammatoire. Elle est facilitée par le ralentissement du flux sanguin et l'augmentation de la viscosité du sang.

Nous retrouvons rapidement les polynucléaires neutrophiles, doués d'activité de phagocytose, attirés sur le site de l'inflammation par des facteurs chimiotactiques. Plus tardivement, les monocytes rejoignent le site où ils se différencient en macrophages et remplacent les polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles sont des effecteurs importants de l'inflammation aigue alors que les monocytes sont retrouvés lors d'inflammation chronique.

Phase de réparation

La phase de réparation répare ou remplace les tissus lésés. Sa réussite dépend de l'agent phlogogène (nature, agressivité), du tissu lésé (nature, situation) et l'efficacité des défenses de l'organisme.

L'évolution est favorable (résolution, cicatrisation) ou défavorable (suppuration, passage à un état d'inflammation chronique).

(ii) Médiateurs de l'inflammation

Il existe de très nombreux médiateurs impliqués dans l'inflammation et nous distinguons les médiateurs d'origine plasmatique et les médiateurs d'origine tissulaire.

Origine plasmatique

Dans le plasma, ils sont présents sous forme de précurseurs inactifs ou contenus dans les éléments figurés du sang (exemple : les plaquettes) et sont activés lors d'une réaction inflammatoire.

Le système des kinines : ensemble de polypeptides vasoactifs (dont la bradykinine).

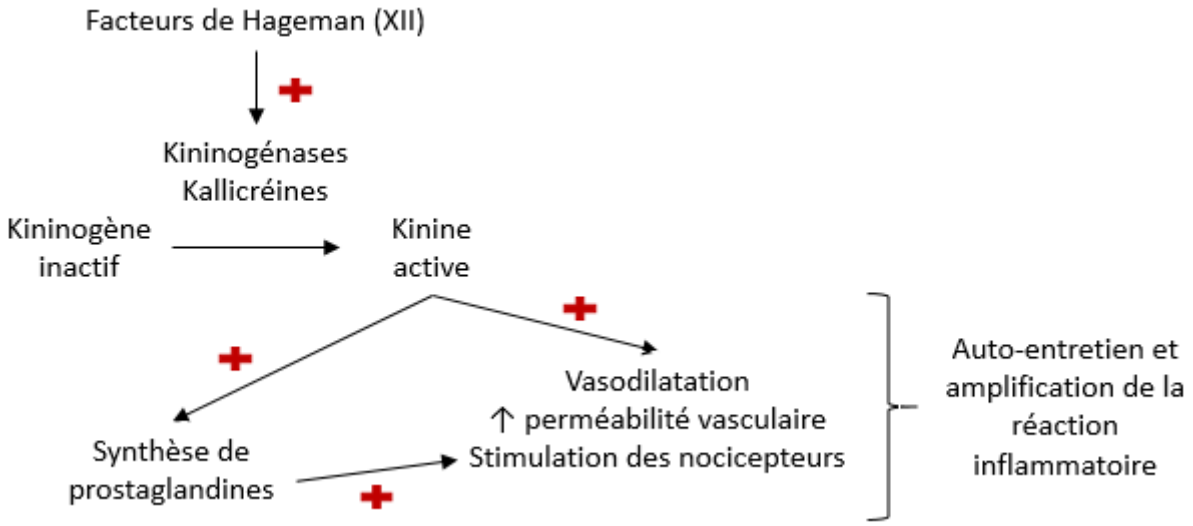


Figure 24 : Le système des kinines d'après Méat et Bonnet (1992)

Le système du complément :

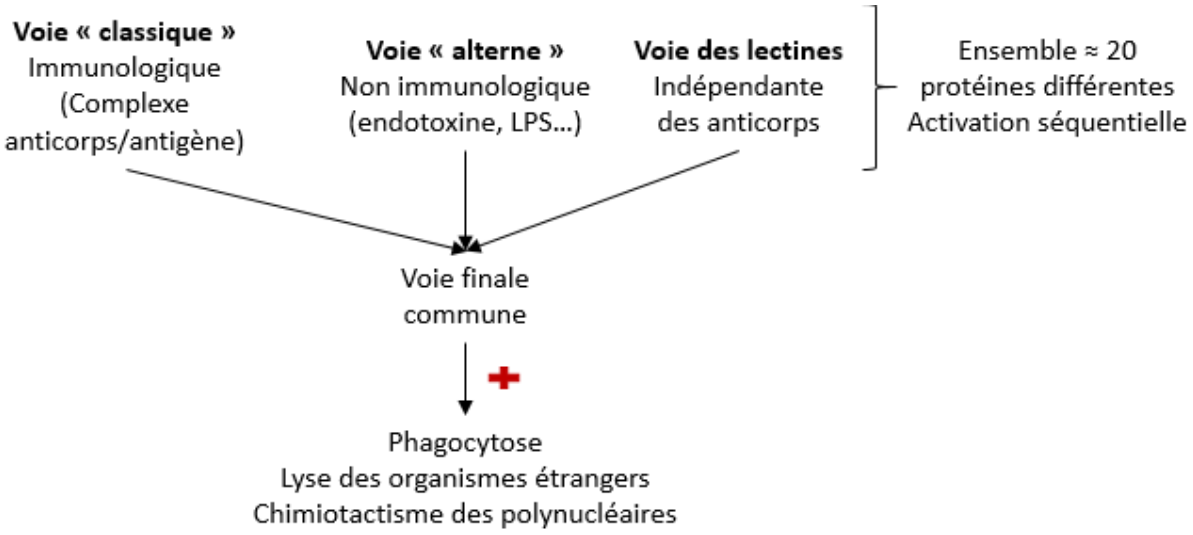


Figure 25 : Schéma synthétique du système du complément d'après Méat et Bonnet (1992)

LPS : Lipopolysaccharide ; + : Stimulation

Le système de la coagulation : Ce système à plusieurs actions dans l'inflammation :

- Coagulation : formation d'un caillot puis fibrinolyse de ce dernier
- Activation du système des kinines par le facteur de Hageman
- Chimiotactisme sur les polynucléaires neutrophiles via la libération de fibrinopeptides lors de la fibrinolyse
- Activation des macrophages

Origine tissulaire

Ces médiateurs proviennent des éléments cellulaires du foyer inflammatoire.

Les amines vasoactives (histamine, sérotonine) : Ces médiateurs, présents notamment dans les mastocytes et les plaquettes, sont libérés rapidement lors de la première phase de l'inflammation et favorisent la perméabilité sanguine (vasodilatation, stase sanguine). Par ailleurs, les prostaglandines et le thromboxane potentialisent l'effet de l'histamine, stimulant ainsi l'exsudation. L'histamine est également un agent chimiotactique pour les polynucléaires éosinophiles.

Les cytokines : Ce sont des médiateurs polypeptidiques exerçant de nombreuses actions biologiques sur plusieurs cibles lors de la réaction inflammatoire - voir tableau 16 ci-dessous - . Elles présentent une synergie importante entre elles et sont activement régulées, en voici quelques-unes.

Tableau 16 : Quelques cytokines impliquées dans l'inflammation d'après Méot et Bonnet (1992)

Cytokines	Synthèse	Rôles
Interleukine-1 (IL-1)	Plusieurs cellules dont les monocytes	Margination et prolifération des PNN et des lymphocytes Fièvre Stimulation de la synthèse des protéines de la phase aigüe de l'inflammation Prolifération des lymphocytes B et T Hyperleucocytose
Interleukine-6 (IL-6)	Nombreuses cellules	Prolifération et différenciation des lymphocytes B et T Pyrogène Stimulation de la synthèse hépatique des protéines de la réaction inflammatoire
Tumor necrosis factor (TNF)	Monocytes	Effet comparable à l'IL-1

L**e PAF-acether** (Platelet Activating Factor-acether) : Ce médiateur est dérivé de phospholipides membranaires, produit par plusieurs cellules nuclées (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, macrophages) et impliqué dans l'anaphylaxie systémique. Il favorise l'agrégation plaquettaire et des polynucléaires neutrophiles, la libération de sérotonine et d'histamine et la contraction des cellules musculaires lisses.

Les radicaux libres superoxydes : Ces médiateurs sont des oxydants (O^{2-}, OH^{-}) entraînant une toxicité pour les milieux biologiques, utilisés notamment pour détruire les éléments issus de la phagocytose.

Les eicosanoïdes : Ces médiateurs lipidiques regroupent les prostaglandines, le thromboxane, les prostacyclines et les leucotriènes.

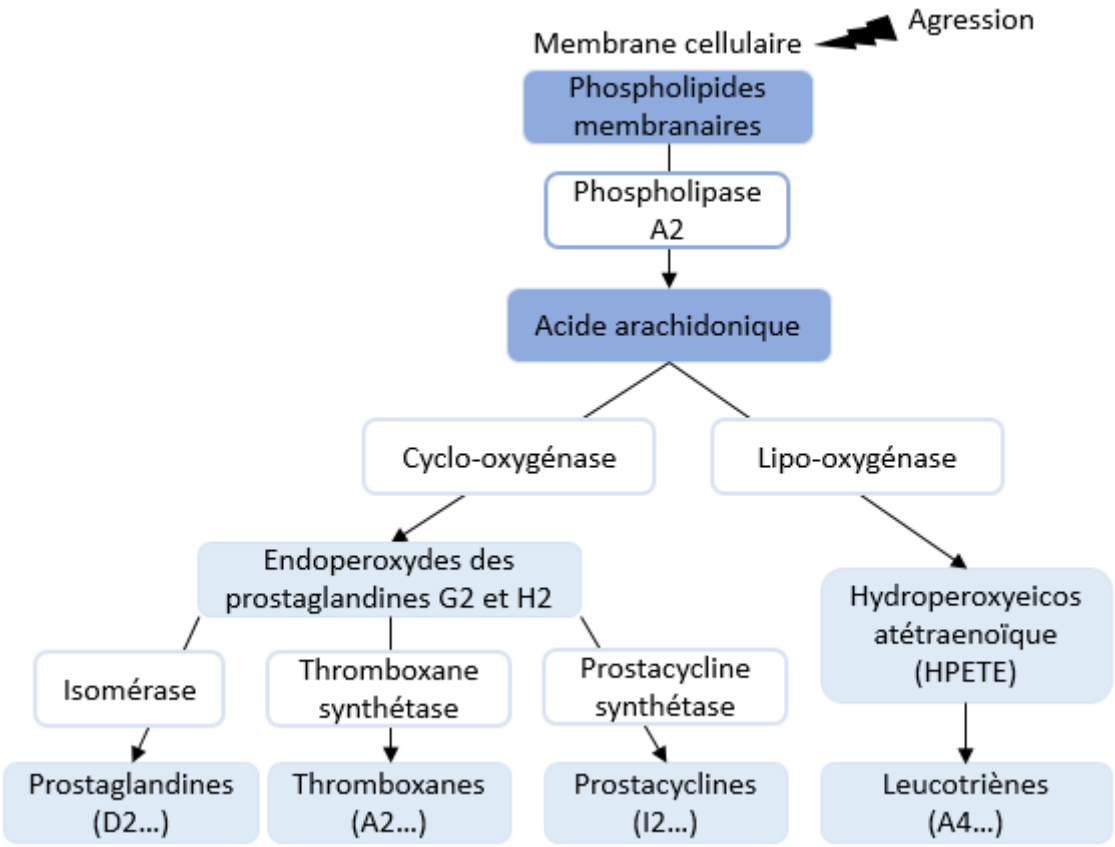


Figure 26 : Action des glucocorticoïdes sur la cascade de l'inflammation d'après Méat et Bonnet (1992)

Les eicosanoïdes ont de multiples effets pro-inflammatoires : ils sont notamment impliqués dans la vasoconstriction/vasodilatation des vaisseaux, la bronchoconstriction lors d'asthme chez l'homme (leucotriène C4 et D4), le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles…

En conclusion, la réaction inflammatoire est un phénomène physiologique complexe impliquant des modifications vasculaires associées à une accumulation de cellules aboutissant à l'activation locale de médiateurs d'origine humorale et cellulaire (Bonnet, Méot 1992). Les glucocorticoïdes vont aider à limiter cette réaction.

b) Cibles des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ciblent de nombreuses cellules et médiateurs de l'inflammation de manière non spécifique et quelque soit le type d'agression initiale (Ferguson, Hoenig 2018a). Les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes s'observent aux doses pharmacologiques. Ils ne seront pas tous détaillés ici.

Ils permettent notamment de réduire le dépôts de fibrine, la formation d'œdèmes, la migration leucocytaire, l'activité phagocytaire ainsi que la prolifération des capillaires (Boothe 2011b ; Cuming et al. 2018).

(i) Cellules nuclées

Les leucocytes : modification de la concentration, de la distribution et de la fonction des leucocytes périphériques (Ferguson, Hoenig 2018a).

Les lysosomes : stabilisation des membranes lysosomiales ; organites intracytoplasmiques présents dans de nombreuses cellules (macrophages, polynucléaires neutrophiles…), impliqués dans la dégradation de molécules biologiques.

(ii) Médiateurs de l'inflammation d'origine tissulaire

La phospholipase A2 : inhibition indirecte de la phospholipase A2 dans les membranes des leucocytes via l'induction de la synthèse de la lipocortine 1 (également appelée annexine A1), protéine inhibitrice endogène de l'enzyme. Cette action permet de limiter la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires.

Le facteur de croissance transformant-β (TGF-β) : induction de son expression, permettant notamment le blocage de la synthèse d'autres cytokines et l'activation des lymphocytes B.

Les amines vasoactives : diminution de la formation de l'histamine produite (appelée histamine induite) localement par les cellules lors d'une agression (Ferguson, Hoenig 2018a).

Exemple : dans cette étude menée *in vitro* (McCandless et al. 2013), l'hydrocortisone (à 1, 10 et 100 µg/l) supprime la production d'IFN-γ par les cellules mononucléées du sang périphérique équines ; cela confirme les conclusions d'autres espèces (humaine, murine).

(iii) Médiateurs de l'inflammation d'origine plasmatique

Le système des kinines : Antagonise les toxines et les kinines, permettant de réduire l'inflammation (Ferguson, Hoenig 2018a).

2. Action immunosuppressive

Les glucocorticoïdes exercent leur action immunosuppressive via l'inhibition de la transcription ou de l'expression génique (M. J. B. Felippe 2015).

Les effets immunosuppresseurs sont multiples : altération de la production de cytokines, diminution de l'expression des molécules d'adhésion et des récepteurs aux immunoglobulines, diminution de la phagocytose et de la migration cellulaire… Cependant, tous n'ont pas été étudiés ou recensés chez les équidés (Leclere 2017).

Selon le but de la corticothérapie, l'action immunosuppressive peut être considérée comme bénéfique – objectif thérapeutique - ou délétère - effet secondaire - (Leclere 2017).

a) Quelques généralités sur l'immunité

Le système immunitaire est constitué d'un réseau de cellules et de protéines interagissant dans les tissus/organes afin de protéger l'organisme contre les infections et de favoriser la guérison. Les mécanismes impliqués permettent de reconnaitre et d'attaquer des molécules du non soi (M. Julia B. Felippe 2015).

L'immunité possède de multiples actions :

- Générer et contrôler l'inflammation (vue précédemment)
- Retirer et détruire les agents pathogènes
- Augmenter la population de cellules de l'immunité
- Développer la « mémoire immunitaire » après une agression
- Réparer les tissus

Nous distinguons l'immunité innée de l'immunité adaptative :

Immunité innée : immunité non spécifique, résultant de la réponse immédiate de l'organisme pour lutter contre un pathogène.

Immunité acquise : immunité spécifique où l'organisme a déjà lutté contre un pathogène et a acquis une mémoire immunitaire. Elle nécessite un premier contact du pathogène avec les cellules immunitaires, à l'origine d'une costimulation de ces dernières et de leur activation afin d'exercer leur activité et de développer une mémoire cellulaire.

Les cellules immunitaires s'activent ou se répriment mutuellement via des interactions cellule-cellule et en réponse aux cytokines et les chimiokines sécrétées. Les interactions ligand-récepteur ou cytokine-récepteur sont à l'origine d'une signalisation cellulaire, de la transcription et de la traduction de gènes qui réguleront positivement ou négativement l'immunité. Les glucocorticoïdes s'appuient sur ces mécanismes pour réguler l'immunité.

b) Effet des glucocorticoïdes sur l'immunité

Les effets immunosuppresseurs indésirables des glucocorticoïdes apparaissent le plus souvent lors d'un traitement prolongé à fortes doses (M. J. B. Felippe 2015). Quelques effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes sont résumés dans le tableau 17 ci-dessous.

Tableau 17 : Effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes d'après Felippe (2015)

Etudes	Effets
(Perretti, Ahluwalia 2000)	Inhibition de la vasodilatation, de la perméabilité vasculaire, de la chimiotaxie, des molécules d'adhésion et de la diapédèse
(Cox 1995)	Variables (selon si *in vitro* ou *in vivo*) sur l'inhibition de la phagocytose des neutrophiles et de l'activité bactéricide, probablement dose dépendant
(Herzer, Lemmel 1980)	Diminution de la diapédèse et de la migration des neutrophiles vers le site de l'infection
(Andrade et al. 2004)	Diminution de la dégranulation des éosinophiles, des basophiles, des mastocytes

(Visser et al. 1998 ; Ashwell et al. 2000 ; van de Garde et al. 2014)	Diminution de l'expression des cytokines inflammatoires IL-1, IL-6 et TNFα dans les macrophages et les cellules dendritiques Diminution de l'expression des cytokines (IL-12) et des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II entraînant une diminution de la capacité de présentation de l'antigène aux cellules T naïves et la différenciation en lymphocytes Th1 → Favorisation d'une réponse Th2 car l'IL-10 n'est pas impactée
(Paliogianni et al. 1995)	Lymphopénie des lymphocytes T suite à l'inhibition de leur prolifération (diminution de l'expression et de la signalisation de l'IL-2), la séquestration des lymphocytes T CD4 + dans le système réticuloendothélial, une libération altérée des tissus lymphoïdes et l'induction de l'apoptose des thymocytes immatures
(Kubiet et al. 1996)	Pas d'impact significatif (peu d'effet sur la circulation des lymphocytes B et la production d'anticorps) sur la réponse humorale aux vaccins si administration de doses faibles à modérées de glucocorticoïdes

L'administration unique de dexaméthasone 0,05, 0,1 ou 0,2 mg/kg IV chez un cheval sain (Flaminio et al. 2007) induit pendant 4 à 12 heures (puis décroit au cours des 48 heures suivant l'injection) une neutrophilie, une lymphopénie, une diminution des cellules T CD4 + du sang périphérique et une augmentation des cellules T CD8 + entraînant une diminution conséquente du rapport CD4/CD8.

(i) Modifications des paramètres hématologiques

Les glucocorticoïdes modifient les paramètres hématologiques ; ils entraînent une neutrophilie, une lymphopénie et une éosinopénie chez les chevaux - voir tableau 18 ci-dessous - (Ferguson, Hoenig 2018a).

Tableau 18 : Modifications hématologiques résultant de l'utilisation des glucocorticoïdes d'après Boothe (2011)

Modification hématologique	Origine
Neutrophilie	Augmentation de la libération de la moelle osseuse Augmentation de la démargination Diminution de la destructions
Lymphopénie Eosinopénie	Redistribution cellulaire Induction de l'apoptose (mort cellulaire programmée)

(ii) Modification de l'efficacité vaccinale

Suite au manque d'étude de l'impact des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire primaire, une équipe (Slack et al. 2000) a déterminé les effets de la dexaméthasone (0,2 mg/kg IM deux fois par semaine pendant 8 semaines à partir de la première vaccination) sur le développement des réponses des sous-classes d'immunoglobulines de type G (IgG) après la vaccination (vaccin inactivé) de six chevaux en bonne santé (protocole de deux injections IM à deux semaines d'intervalle). Un groupe contrôle de cinq chevaux ayant reçu un volume équivalent de solution saline (NaCl 0,9%) a été ajouté à l'étude comme témoin.

Les titres d'IgG (T) sériques spécifiques de l'antigène étaient similaires entre les groupes alors que l'administration de glucocorticoïdes a inhibé les réponses IgGa et IgGb. Cette étude illustre le fait que les glucocorticoïdes, molécules immunomodulatrices, modifient de manière significative les réponses de certaines immunoglobulines de type G aux vaccins inactivés. Les glucocorticoïdes peuvent donc avoir un effet considérable sur les réponses immunitaires des chevaux suite à la vaccination.

(iii) Prédisposition aux infections systémiques

En diminuant la réponse immunitaire à médiation cellulaire, les glucocorticoïdes peuvent augmenter le risque de prolifération d'agents pathogènes ou de surinfection secondaire ; cependant, les cas rapportés dans la littérature sont anecdotiques chez les chevaux. La molécule utilisée et la posologie associée restent des facteurs à prendre en compte.

Bactérienne

Dans un case report (Mair 1996), trois chevaux ont présenté une pneumonie bactérienne au cours de leur traitement avec des glucocorticoïdes systémiques. Ils étaient traités pour une maladie cutanée à médiation immunitaire compatible avec un pemphigus foliacé (deux chevaux) et une maladie pulmonaire obstructive chronique sévère (un cheval).

- **Cas n°1** : Pneumonie diffuse (*Streptococcus zooepidemicus, Bacteroides melaninogenicus*) répondant à une antibiothérapie

- **Cas n°2** : Septicémie, thrombose pulmonaire et pneumonie associées à *Escherichia coli* entraînant le décès de l'animal présentant de surcroit des signes de coagulation intravasculaire disséminée

- **Cas n°3** : Pneumonie focale (*Streptococcus zooepidemicus*) et euthanasie du cheval sans traitement médical initié

Dans une étude (Lavoie et al. 2008), un cheval présentant de la fièvre (probablement suite à une infection pulmonaire) après 5 jours de traitement (dexaméthasone 0,4 mg/kg q24h) pour l'asthme a répondu favorablement à l'administration d'une antibiothérapie.

Virale

Dans certaines conditions, il existe une recrudescence virale suite à l'administration de glucocorticoïdes (Pusterla et al. 2010). Quatre chevaux infectés de manière latente (4 mois auparavant) avec l'EHV-1 (*Equine Herpesvirus type 1*) ont reçu de la dexaméthasone (0.2–0.3 mg/kg q24h) pendant 5 jours consécutifs ; il y a eu une réactivation de l'EHV-1 (PCR sur sang et sécrétions nasales, augmentation des concentrations d'anticorps anti-EHV-1) sans transmission du virus réactivé aux chevaux séronégatifs (naïfs) en contact.

En revanche, les résultats d'une étude - voir tableau 19 ci-dessous - (Dauvillier et al. 2011) portant sur l'administration à long terme de propionate de fluticasone en aérosolthérapie à des doses thérapeutiques variables (2000 µg q12h au début puis 2000 µg q24h à 3000 µg q12h

puis 2000 µg q24h les 5 derniers mois) pendant 11 mois n'a pas montré d'effet détectable significatif sur les paramètres de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (humorale et cellulaire) étudiés.

Tableau 19 : Paramètres de l'immunité étudiés dans l'étude de Dauvillier et al. (2011)

Immunité innée	**Immunité adaptative**	
	Cellulaire	Humorale
Expression génique des polynucléaires neutrophiles périphériques	Lymphocyte : phénotypage, état d'activation et prolifération	Titrages sériques : IgGb spécifiques de l'antigène de l'anatoxine tétanique, IgG spécifiques de l'antigène IBR
Comptage leucocytaire		

Cette étude suggère que l'administration prolongée de fluticasone par aérosolthérapie ne compromet ni la réponse immunitaire systémique aux agents pathogènes ni la vaccination des chevaux adultes.

3. Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les glucocorticoïdes régulent les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils suppriment la synthèse et la sécrétion d'ACTH, de β-lipotropine, de TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*), de FSH (*Follicule-Stimulating Hormone*) et de GH (*Growth Hormone*). Celles de β-endorphines ne sont pas affectées (Ferguson, Hoenig 2018a).

a) Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

La dose, la puissance de la base et la durée d'action de la formulation (base et ester) détermine la capacité d'une molécule à supprimer l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) (Ferguson, Hoenig 2018a).

(i) Glucocorticoïdes systémiques

Chez les équidés, l'administration systémique de glucocorticoïdes peut induire une suppression de l'axe HHS se traduisant par une diminution voire une suppression de la production de cortisol endogène. Cependant, cette action est sans signe clinique associé, réversible dans le temps et variable. Sa durée est de quelques jours à plusieurs semaines après l'administration du traitement selon sa posologie ; les fortes doses et les préparations longue-action semblent être des facteurs d'influence (Ferguson, Hoenig 2018a).

La littérature est très riche concernant cet effet et les études recensées dans le tableau 20 ci-dessous sont réalisées dans le cadre du traitement de l'asthme équin.

Tableau 20 : Effets des glucocorticoïdes systémiques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Molécule	Etude	Posologie	Conséquence sur l'axe HHS
Dexaméthasone (phosphate sodium)	(Haspel et al. 2018)	5 mg/cheval IV q24h 5 jours	Diminution de la concentration sérique en cortisol entre J1 et J3 et reste diminuée à J5
	(Mainguy-Seers et al. 2019)	5 mg/cheval PO q24h 7 jours	Diminution de la concentration sérique en cortisol en fonction du temps
Dexaméthasone	(Lavoie, Bullone, et al. 2019)	0.066 mg/kg PO q24h 14 jours	Suppression de la production de cortisol endogène : concentration en cortisol < 50 nmol/L à partir de J3 jusqu'à J+3 après la fin du traitement
Prednisolone	(Peroni et al. 2002)	2,2 mg/kg PO q24h 1 jour	Diminution de la concentration en cortisol significative à 4h post traitement et persistant pendant 12 à 24h
Méthyl-prednisolone	(Menéndez et al. 2012)	100 mg/cheval IA q24h 1 jour 200 mg/cheval IA q24h 1 jour	Diminution de la concentration en cortisol pendant respectivement 2 et 4 jours post traitement
Triamcinolone (Acétonide de)	(Chen et al. 1992)	18 mg/cheval IA q24h 1 jour	Diminution de la concentration en cortisol sérique pendant 2 jours post traitement puis retour au niveau basal à J+5.

(ii) Glucocorticoïdes inhalés

Les glucocorticoïdes inhalés ont été développés pour limiter les effets secondaires des glucocorticoïdes systémiques. Leur utilisation limite les effets sur l'axe HHS et varie selon les molécules utilisées.

Remarque : Toute modification du cortisol circulant est un indicateur de l'absorption systémique des glucocorticoïdes utilisés par aérosolthérapie (Cuming et al. 2018). Une diminution du cortisol circulant reflète le passage systémique du glucocorticoïde administré.

Les études recensées dans le tableau 21 ci-dessous sont réalisées dans le cadre du traitement de l'asthme équin.

Tableau 21 : Effets des glucocorticoïdes inhalés sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Molécule	Etude	Posologie	Conséquence sur l'axe HHS
Dexaméthasone (phosphate sodium) *	(Haspel et al. 2018)	5 mg/cheval SID 5 jours Flexineb	Pas de changement significatif de la concentration sérique en cortisol au cours du traitement
	(Mainguy-Seers et al. 2019)	5 mg/cheval SID 7 jours SaHoMa™-II	Diminution de la concentration sérique en cortisol en fonction du temps
Ciclésonide	(Lavoie, Bullone, et al. 2019)	450 à 2700 µg BID ou 3712.5 µg SID /cheval 14 jours	Pas de changement significatif de la concentration sérique en cortisol au cours du traitement

		Nébuliseur type Respimat	
Béclométhasone (Dipropionate de)	(Rush et al. 2000)	500, 1000 ou 1500 µg/cheval q12h 3 fois Nébuliseur	Diminution de la concentration en cortisol sérique plus importante dans les groupes 1000 et 1500
Budésonide	(Lavoie, Leclere, et al. 2019)	1800 µg/cheval q12h 14 jours Respimat	Diminution de la concentration en cortisol sérique et ACTH plasmatique
	(Lavoie, Leclere, et al. 2019)	450, 900 ou 1800 µg/cheval BID BID 14 jours Respimat	Diminution de la concentration en cortisol sérique pendant le traitement (900/1800 µg) ** mais pas d'effet résiduel une semaine après
Fluticasone (Propionate de)	(Robinson et al. 2009)	3 et 6mg q12h/cheval 3 jours EquineHaler	Diminution de la concentration en cortisol sérique***
	(Munoz et al. 2015)	Long terme : dose variable selon la clinique (2mg q24h à 3 mg q12h)	Diminution de la concentration en cortisol sérique pendant 8 à 24h, sans répercussion clinique
	(Laan et al. 2004)	3mg (répartie en 2 prises) q24h 7 jours Spray nasal	Diminution significative de la concentration en cortisol sérique à J5 et J8 par rapport au groupe contrôle

***** Concernant l'utilisation de la forme injectable de la dexaméthasone pour la voie inhalée, la seconde étude ne soutient pas les résultats obtenus par la première.

** Les effets du budésonide sur l'axe HHP sont dose-dépendants.

*** Diminution moindre que les chevaux du groupe « contrôle » traités avec de la dexaméthasone à 0.1mg/kg IV q24h pendant 3 jours. Cependant, chez les chevaux sains traités (en prévention de développer des exacerbations) avec 6mg/cheval q12h de propionate de fluticasone, la diminution de la concentration en cortisol sérique était similaire au groupe « dexaméthasone » ; le propionate de fluticasone étant probablement délivré plus efficacement dans les poumons des chevaux sains.

<u>Il serait utile</u> :

- D'étudier l'impact à long terme de la suppression de l'axe HHS lors de traitement prolongé et voir s'il y a d'éventuels signes cliniques manifestant un hypoadrénocorticisme iatrogène.

- De trouver la dose thérapeutique la plus faible avec un intervalle posologique long permettant d'améliorer les signes cliniques de l'asthme et de réduire le risque de suppression surrénalienne.

L'arrivée récente en médecine vétérinaire du ciclésonide par voie inhalée peut être une solution.

4. Fourbure cortico-induite

Dans le RCP de plusieurs glucocorticoïdes (Equisolon® – prednisolone…), il est mentionné l'apparition très rare de fourbures. Nous nous sommes intéressés à cet effet indésirable dont l'existence dans la littérature scientifique est controversée - absence de lien clair entre les deux entités (Cornelisse, Robinson 2013) - et à ce jour insuffisamment documenté (Mallem 2013), bien que régulièrement rapporté en pratique.

La fourbure est un syndrome complexe qui entraîne une séparation des lamelles du podophylle et des lamelles du kéraphylle, pouvant entraîner une rotation et une descente de la troisième phalange. Cette affection est fréquente chez les chevaux et représente la deuxième cause de mortalité (Delerue 2021). Depuis la fin des années soixante-dix, l'association possible entre le développement de fourbure et l'administration de glucocorticoïde est étudiée.

a) Incidence faible

En 2004, en s'appuyant sur le fait que la triamcinolone était un glucocorticoïde « à risque », une étude rétrospective incluant 205 chevaux traités avec de l'acétonide de triamcinolone s'est intéressée à l'incidence de la fourbure cortico-induite. Les doses reçues étaient de 10 mg/kg (un cheval), 40 mg/kg (104 chevaux) et 80 kg/kg (100 chevaux). Un seul cheval (0,5%), à l'antécédent de fourbure, a récidivé (probablement ?) suite au traitement. Les 202 chevaux traités avec une forte dose d'acétonide de triamcinolone sans antécédent de fourbure n'ont développé aucun signe de cette affection (McCluskey, Kavenagh 2004).

En 2007, l'auteur d'une review (Bathe 2007) rapporte une incidence de 0,15% (3/2000 cas) lors de l'administration intra-articulaire de glucocorticoïdes (triamcinolone ou méthylprednisolone). Cependant, il faut noter qu'un seul a développé une fourbure 7 jours post traitement (contre 2 et 3 mois pour les autres) et les deux cas avaient déjà présenté des antécédents de fourbure.

Une étude plus récente (Munoz et al. 2015) a comparé plusieurs traitements courts (3 jours) de glucocorticoïdes :

- Propionate de fluticasone en aérothérapie : 3 mg q12h, 6mg q12h
- Dexaméthasone en systémique : 0.1mg/kg q24h

Ils ont surveillé la température des sabots, la présence d'un pouls digité, la posture dans le box ainsi que le degré de boiterie (gradation d'Obel) des neuf chevaux présentant un asthme sévère. Aucun signe de fourbure aiguë n'a été observé dans les protocoles de traitement ou de prévention. Les scores (boiterie, pouls digité, température des sabots) n'ont pas augmenté.

b) Facteurs de risque

Une autre étude rétrospective s'est intéressée au traitement par voie orale avec de la prednisolone. Cette dernière ne constitue pas un facteur à risque de développer de la fourbure. En revanche, une maladie sous-jacente (syndrome métabolique équin) ou l'augmentation de l'âge augmente l'incidence de cette maladie (Jordan et al. 2017).

Comme discuté précédemment, l'administration prolongée de glucocorticoïdes (dexaméthasone, 21 jours) augmente les concentrations basales en glucose et en insuline (Tiley et al. 2007). Expérimentalement, une hyperinsulinémie prolongée peut entraîner un risque accru de fourbure chez les chevaux en bonne santé (de Laat et al. 2010).

Selon Cumming (2018), le glucocorticoïde le plus fréquemment rapporté lors de fourbure est l'acétonide de triamcinolone chez des chevaux ayant reçu des doses cumulées bien supérieures aux doses recommandées (Cohen et Carter 1992 ; Ryu et al. 2004 ; Dutton 2007).

c) Mécanismes d'action potentiels proposés

Plusieurs mécanismes d'action potentiels sont proposés (Cuming et al. 2018) :

- **Vasoconstriction accrue des veines lamellaires secondaire à l'action des glucocorticoïdes** : augmentation de l'insuline circulante (Keen et al. 2013) ou du glucose (French et al. 2000)

- **Potentialisation d'un état pathologique sous-jacent** : par exemple, la résistance à l'insuline chez les chevaux atteints d'un syndrome métabolique

- **Effet catabolique sur le système tégumentaire** : diminution de la production de collagène dans la membrane basale lamellaire et le tissu conjonctif, diminution de la production de kératine dans la paroi du sabot, diminution de la croissance de la bande coronaire (Bailey, Elliott 2007 ; Bailey 2010).

d) Bilan

Il est intéressant de prendre en compte l'historique de fourbure (origine alimentaire ou origine endotoxique), le poids de l'animal (surpoids, obésité), l'état de résistance à l'insuline (tests possibles) et éventuellement une maladie associée (syndrome métabolique équin, dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse, maladie gastro-intestinale…) avant d'utiliser des glucocorticoïdes. L'incidence étant faible, le risque de fourbure induite lors de l'utilisation de glucocorticoïdes semble limité.

Il faut cependant rester prudent mais si aucun lien direct n'est démontré à ce jour :

- Les études évaluant l'incidence de la fourbure cortico-induite sont des études rétrospectives uniquement (biais)
- Une hyperinsulinémie prolongée (72 heures) provoque de la fourbure, même chez des individus sains (Asplin et al. 2007) : les glucocorticoïdes stimulent le métabolisme

glucidique, à l'origine d'une hyperglycémie et d'une hyperinsulinémie (se référer à la Partie 2-II-A-1).

5. Action sur le métabolisme phosphocalcique et osseux

Les glucocorticoïdes sont hypocalcémiants. Ils limitent l'absorption intestinale du calcium et augmente la calciurie en limitant la réabsorption tubulaire de ce dernier (Schimmer, Funder 2017).

De plus, les glucocorticoïdes inhibent la production d'os (inhibition de l'activité ostéoblastique, inhibition de la synthèse de la matrice extracellulaire) et stimulent l'activité ostéoclastique. A contrario, ils potentialisent l'action de la parathormone et de la 1,24-dihydroxycholecalciferol (Ferguson, Hoenig 2018a).

L'ostéoporose (diminution de la densité osseuse) est un effet secondaire décrit en médecine humaine. Chez les chiens adultes, 2 mg/kg q24h de prednisone pendant 30 jours entraîne une réduction de la densité minérale moyenne de 14% (observée à la tomodensitométrie hélicoïdale), sans fracture pathologique associée (Costa et al. 2010).

Chez les chevaux, les glucocorticoïdes entraînent également une altération du métabolisme osseux. Après traitement (0,09 mg / kg IM d'acétonide de triamcinolone), une diminution significative de la concentration sérique d'ostéocalcine est observée avec un retour à la valeur de base - valeur de prétraitement - variable allant jusqu'à 150 jours (Lepage et al. 1993) ; l'ostéocalcine est une protéine synthétisée par les ostéoblastes, c'est un marqueur de remodelage osseux (plus particulièrement de la formation).

L'inhibition du remodelage osseux est également mise en évidence dans cette étude (Glade et al. 1982) ; des poulains recevant une administration journalière de dexaméthasone (0,5 ou 5 mg/100kg IM q24h et groupe contrôle) jusqu'à 11 mois ont une résorption osseuse diminuée et la formation d'os est inhibée.

6. Action sur le développement fœtal et la croissance

a) Développement fœtal

En médecine humaine, les glucocorticoïdes synthétiques sont utilisés chez les femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré. Ils accélèrent la maturation pulmonaire fœtale (Roberts et al. 2017). En effet, les souriceaux déficients en récepteurs aux glucocorticoïdes meurent quelques heures après la naissance en raison d'une insuffisance respiratoire et nous observons de l'atélectasie pulmonaire (Cole et al. 1995).

Les glucocorticoïdes stimulent la synthèse de protéines composant le surfactant pulmonaire du fœtus, élément clé de l'adaptation à la respiration aérienne lors de la mise-bas (Ferguson, Hoenig 2018a).

Chez des juments saines, une étude a montré que la dexaméthasone (100 mg/cheval IM à 315, 316 et 317 jours de gestation) stimule la maturation précoce du fœtus et la mise-bas. Les

poulains issus de juments traitées à la dexaméthasone sont matures à la naissance mais significativement plus courts (longueur tête-croupe). Par ailleurs, l'activité hypothalamo-hypophysaire-surrénalienne fœtale peut être supprimée à la naissance chez certains poulains (Ousey et al. 2011).

De plus, une équipe de chercheurs (Valenzuela et al. 2017) s'est intéressée aux effets métaboliques de l'administration de dexaméthasone (200 µg/kg IM q48h à partir de 270 jours de gestation) chez des ponettes. Ils ont observé :

- **Modification de la croissance placentaire** : réduction de la taille du placenta avec peu d'impact sur la biométrie du poulain à la naissance et sur sa croissance ultérieure

- **Modification dans la dynamique insuline-glucose maternelle** : concentrations basales en insuline augmentées et prolongation de la réponse insulinique au glucose exogène lors du traitement (insulino-résistance potentielle).

- **Effets à plus long terme sur la fonction cellulaire β post-natale des poulains à 12 semaines** (et non à 2 semaines) : diminution de la sensibilité des cellules β pancréatiques à l'arginine ; sensibilité au glucose identique au groupe contrôle

L'administration de dexaméthasone en fin de gestation entraîne des modifications sur le métabolisme de la jument en fin de gestation mais relativement peu d'effet sur la croissance ou la fonction endocrinienne pancréatique de son poulain après la naissance.

b) Administration prolongée de glucocorticoïdes chez des poulains

L'impact de l'administration prolongée de glucocorticoïdes systémiques (dexaméthasone IM) sur les cartilages des poulains est évaluée dans une étude (Glade et al. 1983) :

- Poulains (Poney) : 0,5 mg/100 kg q24h pendant 3, 8 ou 11 mois ou 5 mg/100 kg pendant 11 mois
- Poulains (Cheval) : 5 mg/100 kg pendant 20 semaines

Les auteurs ont observé de multiples anomalies cartilagineuses : chondronécrose, ostéochondrite disséquante, kystes sous chondraux, modification des surfaces cartilagineuses… Des anomalies osseuses (ostéolyse, ostéonécrose) suite à un traitement similaire chez des poulains étaient également observées précédemment (Glade et al. 1982).

c) Régulation de l'hormone de croissance

En quantité physiologique, les glucocorticoïdes stimulent la transcription du gène de l'hormone de croissance. Cependant, lorsqu'ils sont présents en excès, ils inhibent la croissance squelettique linéaire (Ferguson, Hoenig 2018a) :

- En exerçant des effets cataboliques sur le tissu conjonctif et le muscle

- En inhibant les effets de l'IFG-1 (*Insulin-like growth factor-1*)

7. Actions sur l'appareil digestif

Les glucocorticoïdes endogènes contribuent au maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique lors de stimuli ulcérogènes ; cette propriété est particulièrement intéressante lors de conditions défavorables telles qu'une carence en prostaglandines ou en monoxyde d'azote ou en cas de désensibilisation des neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine. En effet, toute condition défavorable (parmi celles citées ci-dessus) entraîne des lésions des muqueuses chez les rats surrénalectomisés alors qu'elles ne sont pas retrouvées chez les rats contrôles (Filaretova et al. 2007).

a) Ulcération gastrique

Les doses pharmacologiques de glucocorticoïdes stimulent une production excessive d'acide et de pepsine dans l'estomac et peuvent être à l'origine de la formation d'un ulcère gastrique (Ferguson, Hoenig 2018a). Il est conseillé de faire particulièrement attention lors de l'administration conjointe de glucocorticoïdes et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Schimmer, Funder 2017).

Une étude in vitro (modélisation d'une poche fundique canine) a étudié l'effet de la prednisolone (2 mg/kg q24h par voie parentérale, trois doses, 2 semaines ou 12 semaines) sur la sécrétion d'acide et la perméabilité en H+ de la muqueuse gastrique (Chung et al. 1978).

- Administration courte (inférieure à 2 semaines) : aucun effet
- Administration longue (12 semaines) : légère augmentation du taux de sécrétion basale des ions H+ et augmentation de 50% de la perméabilité de la muqueuse gastrique lors de l'administration conjointe avec de l'aspirine

De plus, l'administration conjointe d'AINS (méloxicam) et de glucocorticoïdes (dexaméthasone) a induit des lésions gastriques évidentes par endoscopie chez le chien (Boston et al. 2003). L'association d'AINS, même d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, avec la prednisolone peut être contre-indiquée en raison des lésions potentielles sur le tractus gastro-intestinal (Narita et al. 2007).

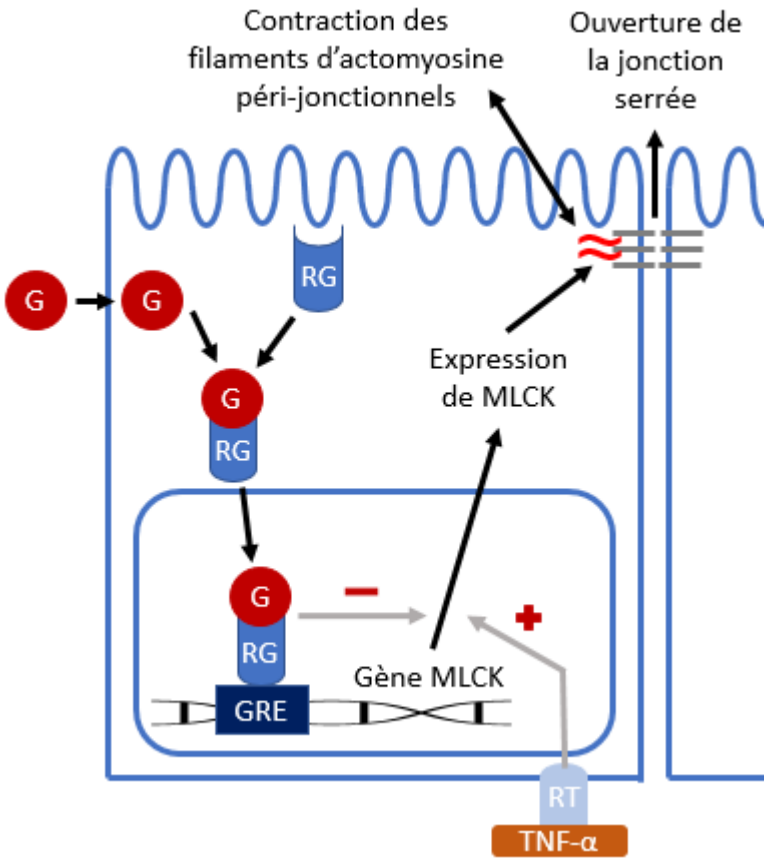
Chez le cheval, la littérature ne rapporte pas d'ulcération gastrique suite à l'administration de glucocorticoïdes. En effet, ces derniers ne sont pas inclus dans l'ensemble des facteurs de risque de développer des lésions ulcératives chez des chevaux pur-sang (Murray et al. 1996).

Cependant, il faut faire preuve de prudence si un cheval présente une ulcération gastrique active préalable; les glucocorticoïdes peuvent modifier le métabolisme gastrique et inhiber la guérison de l'ulcère (Cuming et al. 2018).

b) Renforcement de la barrière intestinale

En médecine humaine, les glucocorticoïdes sont des agents thérapeutiques de première intention pour le traitement de la maladie de Crohn permettant le resserrement des jonctions serrées épithéliales intestinales.

Le mécanisme d'action (via l'intermédiaire des récepteurs nucléaires) reposerait sur l'inhibition de l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par le TNF-α qui augmente l'expression de la protéine kinase de la chaîne légère de la myosine ; cette dernière étant impliquée dans l'augmentation de la perméabilité des jonctions intestinales serrées. En revanche, la prednisolone et la dexaméthasone n'ont pas eu d'effet significatif sur la fonction de barrière (Boivin et al. 2007).



G : Glucocorticoïde
GRE : *Glucocorticoid Response Element*
MLCK : *Myosin Light Chain Kinase*
RG : Récepteur aux glucocorticoïdes
TNF-α : *Tumor Necrosis Factor*
+ : Stimulation
- : Inhibition

Figure 27 : Mécanisme d'action proposé par Boivin et al. de la modulation de la perméabilité des jonctions épithéliales par le TNF-α (Boivin et al. 2007)

Cette propriété n'est pas documentée chez le cheval.

c) Hépatopathie stéroïdienne

L'hépatopathie stéroïdienne est un effet indésirable rare de l'utilisation des glucocorticoïdes. Elle est retrouvée dans deux case reports (Cohen, Carter 1992 ; Ryu et al. 2004) où l'acétonide de triamcinolone est utilisé ; cependant, l'hépatopathie stéroïdienne reste très peu documentée en médecine vétérinaire équine.

Le **premier cas** était une jument quarter horse de 10 ans ayant reçu 304 mg IM d'acétonide de triamcinolone (plusieurs injections réparties sur 6 semaines). Admise deux semaines après la dernière injection en clinique, une hépathopathie stéroïdienne associée à un hyperadrénocorticisme iatrogène sont diagnostiqués (Cohen, Carter 1992).

Le **second cas** était une jument pur-sang de 3 ans ayant reçu de l'acétonide de triamcinolone 20 mg IM q24h pendant 10 jours (soit un totale de 200 mg) suite à une boiterie de l'antérieur droit ; 15 jours après la fin du traitement, elle présentait notamment une anorexie, une perte de poids et de la dépression. Les élévations des AST et des GGT associées à une concentration élevée en bilirubine totale étaient en faveur d'une hépatopathie (Ryu et al. 2004).

L'arrêt des glucocorticoïdes associé aux traitements médicaux de support ont permis une résolution favorable de l'hépatopathie. Cette dernière peut être suspectée puis confirmée par échographie abdominale suivie d'une analyse histologique.

8. Autres actions des glucocorticoïdes

Les actions des glucocorticoïdes détaillées ci-dessous sont **peu ou pas documentées en médecine vétérinaire équine.**

a) Actions cardio-vasculaires et respiratoires

Les glucocorticoïdes exercent des actions directes sur le cœur : ils sont inotropes et chronotropes positifs (Ferguson, Hoenig 2018a).

Lors de phénomènes inflammatoires aigus, ils limitent la perméabilité vasculaire empêchant le passage de protéines pro-inflammatoires et maintiennent la microcirculation. Ils améliorent également la sensibilité pour les catécholamines, favorisant le tonus vasculaire (Ferguson et al. 1978 ; Nakamoto et al. 1992). Ce sont des agents vasoconstricteurs.

L'inhibition de l'activité des kinines et des endotoxines bactériennes associées à la baisse du relargage de l'histamine par les basophiles sont à l'origine de la diminution de la perméabilité vasculaire (Ferguson, Hoenig 2018a).

(i) Hypertension artérielle

L'hypertension est observée chez des humains présentant une quantité excessive de glucocorticoïdes, lors de syndrome de Cushing ou d'administration de glucocorticoïdes exogènes par exemple (Schimmer, Funder 2017).

La pathogénèse dépend de plusieurs facteurs et repose sur différents mécanismes (Saruta 1996) :

- **Activation du système rénine-angiotensine** en augmentant le substrat rénine plasmatique (appelé PRS ou angiotensinogène)
- **Réduction de l'activité des systèmes dépresseurs** (hypotensif) : systèmes kallikréine-kinine, prostaglandines, oxide nitrique
- **Augmentation de la réponse « pressive »** à l'angiotensine II et à la noradrénaline

De plus, in vitro, le nombre de récepteurs de l'angiotensine II de type 1 des cellules musculaires lisses vasculaires est significativement augmenté par les glucocorticoïdes (Saruta 1996).

(ii) Bronchodilatation

Les glucocorticoïdes agissent sur l'activité des récepteurs β adrénergiques en augmentant leur nombre et en améliorant leur affinité. Ils empêchent également la régulation négative de ces derniers (et par conséquent, la tachyphylaxie) potentialisant les effets des agonistes β-adrénergiques sur le muscle lisse bronchique (Sprung et al. 1984 ; Carroll et al. 2011 ; Wilcke, Davis 1982).

Cette propriété est bénéfique pour le traitement des patient asthmatiques. En effet, les glucocorticoïdes favoriseront l'action de bronchodilatateur β-2 agonistes tel que le salbutamol lors de leur administration conjointe (Molimard 2018).

b) Actions sur le système nerveux central

Les glucocorticoïdes exercent plusieurs effets indirects sur le système nerveux central en maintenant la pression sanguine, la concentration plasmatique en glucose ainsi celles des électrolytes. Ils exercent également des effets directs notamment sur l'humeur et le comportement (Schimmer, Funder 2017). Leur présence ou leur absence entraîneraient des dépendances physique et mentale (Ferguson, Hoenig 2018a).

Les glucocorticoïdes seraient responsables d'une neuroprotection ; le prétraitement de rats nouveau-nés avec de la dexaméthasone permet une protection contre les lésions cérébrales hypoxiques-ischémiques. Le récepteur aux glucocorticoïdes est impliqué dans cette action ; le prétraitement avec un antagoniste de ce dernier entraîne une absence de neuroprotection. Plusieurs hypothèses restent à documenter mais les auteurs de cette étude avancent l'idée que l'action des glucocorticoïdes reposeraient sur la diminution des besoins énergétiques métaboliques basaux (en limitant l'utilisation du glucose) et/ou l'augmentation de la disponibilité ou de l'efficacité d'utilisation des substrats énergétiques (glucose, phosphate à haute énergie…) (Tuor 1997).

D. Effets indésirables mentionnés dans les RCP des glucocorticoïdes ayant une AMM équine

Le tableau 22 rassemble l'ensemble des effets indésirables notifiés dans le RCP des médicaments ayant une AMM équine en France dont la substance active est un glucocorticoïde potentiellement utilisable en thérapeutique respiratoire.

Tableau 22 : Effets indésirables mentionnés dans les RCP des glucocorticoïdes commercialisés en France d'après l'Anses et l'EMA

Nom déposé Voie d'administration	Diminution/ suppression du cortisol	Augmentation des TG plasmatiques	Autres effets indésirables
Prednisolone			
Equipred® PO	++ : Les doses efficaces suppriment l'axe HHS. Insuffisance surrénalienne potentielle à l'arrêt du traitement	++ : Peut entraîner une altération significative du métabolisme (lipides, glucides, protéines et minéraux), une redistribution des réserves lipidiques de l'organisme, une prise de poids, une faiblesse musculaire et une perte de masse musculaire, de l'ostéoporose.	-- Colique, anorexie, ulcérations gastro-intestinales (aggravée si utilisation précédente d'AINS), hypersudation, urticaire, signes neurologiques, fourbure, augmentation des PAL (liée à une hépatomégalie et accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques sériques)
Equisolon® PO			Modifications des paramètres sanguins ↓ (LDH, ASAT, lymphocytes), ↑ (PAL, albumine, éosinophiles, neutrophiles segmentés), polyurie, polydipsie, polyphagie, rétention de sodium et d'eau, hypokaliémie (usage prolongé), calcinose cutanée, retard de cicatrisation, prédisposition aux infections, ulcération gastro-duodénale
Cortico Veyxin® IM	Suppression de sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne réversible, immunosuppression, retard de cicatrisation des plaies et lésions osseuses, ostéoporose, arthropathie, atrophie musculaire et retard de croissance, effets diabétogènes, syndrome de Cushing, pancréatite, signes neurologiques, atrophie cutanée, glaucome, cataracte, polydipsie, polyphagie, polyurie, ulcères gastro-intestinaux, hépatopathie réversible, tendance à la thrombose, hypertension, rétention de sodium, œdèmes, hypokaliémie, hypocalcémie, fourbure chez le cheval, prédisposition aux infections virales, diminution de la synthèse de l'hormone thyroïdienne, augmentation de la synthèse de l'hormone PTH.		
Dexaméthasone			
Corthaméthasone®, Dexacortyl®, Dexalone® (solution et suspension), Dexazone® IV, IM	Hypercorticisme iatrogène, PUPD, immunodépression, boulimie, redistribution des réserves lipidiques de l'organisme, induction de la parturition et augmentation de l'incidence de rétention placentaire		
Dexadreson®, Dexafort® IV, IM	- - : réactions d'hypersensibilité		
Dexa-ject®, Dexashot®, Dexrapid®, Fordexin®, Glucadex®, Rapidexon® IV, IM	Inhibition de l'axe HHS Insuffisance surrénalienne potentielle	++ : Peut entraîner une altération significative du métabolisme (lipides, glucides, protéines et minéraux), une	Polyurie, polydipsie, polyphagie, rétention de sodium et d'eau, hypokaliémie (usage prolongée), calcinose cutanée, retard à la cicatrisation des plaies, prédisposition aux infections, ulcération gastro-intestinale (exacerbé si AINS),

	à l'arrêt du traitement	redistribution des réserves lipidiques de l'organisme, une prise de poids, une faiblesse musculaire et une perte de masse musculaire, de l'ostéoporose.	hépatomégalie (↑enzymes hépatiques sériques), modifications des paramètres hématologiques et biochimiques sanguins (hyperglycémie passagère), ↑ le risque de pancréatite aiguë, fourbure
Ciclésonide			
Aservo EquiHaler® Inhalation	+ : Léger écoulement nasal		

+ + = très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
+ = fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
+/- = peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- = rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- - = très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)
Seules les préparations contenant « Equi » dans le nom déposé sont uniquement destinés aux chevaux, les autres étant utilisés chez plusieurs espèces. Dans les RCP de ces dernières, les effets indésirables notifiés ne sont pas distingués selon les espèces.

PARTIE 3 : UTILISATION DES GLUCOCORTICOIDES EN THERAPEUTIQUE RESPIRATOIRE EQUINE

Après avoir exposé la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des glucocorticoïdes, intéressons-nous maintenant à leur utilisation pratique lors d'affections respiratoires en médecine vétérinaire équine. Nous développerons en premier lieu les différentes indications d'une corticothérapie lors de différentes maladies respiratoires avant d'approfondir dans un second temps leur utilisation dans le cadre de l'asthme équin.

I. Indications en thérapeutique respiratoire

Avant de détailler chaque affection et leur prise en charge thérapeutique à travers les études réalisées, voici une liste non exhaustive des indications potentielles de l'utilisation des glucocorticoïdes en thérapeutique respiratoire chez le cheval, selon la partie de l'arbre respiratoire atteinte :

Maladies des voies respiratoires supérieures :

- Déplacement dorsal du voile du palais
- Pharyngite
- Collapsus trachéal
- Accrochement de l'épiglotte

Maladies des voies respiratoires inférieures :

- Pneumonie : interstitielle, granulomateuse et éosinophilique
- Asthme équin

Nous retrouvons également d'autres indications en lien avec des maladies respiratoires :

- Purpura hémorragique suite à une infection à *Rhodococcus equi*
- Inhalation de fumée

L'asthme équin étant l'indication principale de l'utilisation des glucocorticoïdes en thérapeutique respiratoire avec une littérature scientifique riche, nous développerons tout particulièrement cette affection.

A. Malades des voies respiratoires supérieures

1. Déplacement dorsal du voile du palais

a) Généralités

Le déplacement dorsal du voile du palais (DDVP) est un **syndrome obstructif expiratoire des voies respiratoires supérieures.**

Il peut être intermittent ; c'est-à-dire que le voile du palais se remet en position physiologique après la déglutition (ou permanent). Il affecte les chevaux de courses principalement de 2 à 4 ans mais il est également retrouvé chez d'autres chevaux de sport et entraîne régulièrement une intolérance à l'effort. Le cheval émet un ronflement caractéristique lors de l'expiration ; le bord caudal du voile du palais passe au-dessus de l'épiglotte, le bord libre du voile du palais flotte dans le nasopharynx et vibre sous le flux d'air sortant. La sortie de l'air se fait également par la bouche du cheval (respiration buccale) ce qui n'est pas physiologique dans cette espèce. Ce bruit n'est pas toujours présent ; 20 à 30% des cas sont « silencieux » (Franklin et al. 2004 ; Holcombe, Ducharme 2007).

L'étiologie du DDVP est inconnue et probablement multifactorielle ; de nombreuses théories sont énoncées sans preuve concluante et quelques facteurs favorisants sont confirmés.

Le diagnostic s'appuie sur (Holcombe, Ducharme 2007) :

- **L'anamnèse et les commémoratifs**
- **L'examen au repos** : l'examen endoscopique au repos permet d'évaluer minutieusement le palais mou et l'épiglotte pour rechercher d'éventuel traumatisme, inflammation, autre affection de ces structures ou tentative chirurgicale antérieure. Un DDVP au repos ou iatrogénique (obstruction manuelle des narines) peut être visualisé/induit.
- **L'examen à l'exercice** : l'examen endoscopique embarqué (gold standard) pendant l'exercice (sur tapis roulant) permet de mettre en évidence le recouvrement de l'épiglotte par le voile du palais.

b) Intérêt des glucocorticoïdes

Ils sont utilisés lorsqu'un **traitement médical est privilégié**, a contrario d'un traitement chirurgical comme une staphylectomie par exemple (Holcombe, Ducharme 2007).

Si une infection bactérienne concomitante est exclue, l'inflammation naso-pharyngée (modérée à sévère) peut être gérée en utilisant des **glucocorticoïdes systémiques (prednisolone ou dexaméthasone) et topiques** via un spray pharyngé intranasal (20 ml, q12h composé de 250 ml de glycérine, 250 ml de diméthylsulfoxyde à 90%, 500 ml de nitrofurazone 500 ml et 50 ml de prednisolone 50 ml à 25 mg/ml) pendant 2 à 4 semaines. Les chevaux sont mis au repos (entraînement léger possible) pendant la durée du traitement et sont régulièrement réévalués.

Il est possible que la fonction normale ne revienne pas pendant 3 à 4 mois, notamment si le DDVP résulte d'un dysfonctionnement neuromusculaire lié à une inflammation des voies respiratoires ; il est conseillé d'attendre un an si nous sommes en présence d'un cheval âgé de deux ans afin de voir si la maturité/croissance améliore la clinique avant de recourir à une chirurgie.

2. Pharyngite

a) Généralités

La pharyngite (ou hyperplasie folliculaire pharyngée) est une **maladie fréquente du jeune cheval**. Dans une étude (Hobo et al. 1995), la prévalence de pharyngite (de grade 3 ou de grade 4) était de 37% chez les chevaux pur-sang de course de 2 ans et proche de 0% s'ils avaient 6 ans et plus.

Le nasopharynx, situé proche de l'entrée des voies respiratoires est exposés à des particules inhalées irritantes, des allergènes ou des agents bactériens et viraux. En réponse à ces stimuli, le tissu lymphoïde local sécrète du mucus pour bloquer ces particules et il y a une production d'immunoglobulines locales (Holcombe, Ducharme 2007).

Cette maladie étant **spontanément auto résolutive dans la plupart des cas** et peu associée à des contre-performances, elle n'est généralement pas traitée. Cependant, certaines preuves cliniques suggèrent que cette inflammation peut prédisposer les chevaux à une maladie obstructive des voies respiratoires supérieures telle qu'un collapsus nasopharyngé, un déplacement dorsal du palais mou ou encore un effondrement du pli aryépiglottique (Holcombe, Ducharme 2007).

L'hyperplasie folliculaire pharyngée est classée en **5 grades** selon le degré de sévérité (allant de 0 à 4) résumés dans le tableau 23 ci-dessous (Raker, Boles 1978).

Tableau 23 : Les grades de l'hyperplasie folliculaire laryngée chez le cheval d'après Holcombe et Ducharme (2007)

Grade	Caractéristiques
0	Absence d'anomalie
1	Quelques petits follicules blancs sur les parois dorsales du nasopharynx
2	Nombreux petits follicules entrecoupés de follicules hyperhémiés occasionnels sur la paroi dorsale du pharynx et s'étendant ventralement sur les parois latérales du nasopharynx - Normal chez un cheval de 2 ans
3	Nombreux follicules hyperhémiés fusionnés sur toute la paroi dorsale et latérale du nasopharynx - Souvent associée à d'autres anomalies (flaccidité épiglottique, déplacement dorsal du palais mou)
4	Gros follicules œdémateux hyperhémiés qui fusionnent fréquemment en agrégats à large base et polypoïdes

En général, la pharyngite de grade 2 ou moins n'est pas traité si aucune autre maladie y est associée.

b) Intérêt des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont utilisés comme **anti-inflammatoire** dans cette maladie. Avant d'initier le traitement, un examen physique approfondi, une numération formule sanguine complète et un dosage du fibrinogène peuvent être réalisés pour exclure une éventuelle infection bactérienne ou virale. Des **glucocorticoïdes systémiques et inhalés** ont été utilisés pour traiter la pharyngite (Holcombe, Ducharme 2007).

- Prednisolone 0,6 mg/kg PO q24h pendant 7 jours puis 0,3 mg/kg q24h pendant 7 jours puis tous les 2 jours pendant 5 administrations
- Dexaméthasone 0,02–0,04 mg/kg PO ou IV q24h 3 jours puis 0,01–0,02 mg/kg PO ou IV q24h pendant 3 jours puis tous les deux jours pendant 3 jours administrations.
- Préparation topique de 20 ml d'un mélange (comprenant 250 ml de glycérine, 250 ml de diméthylsulfoxyde à 90%, de nitrofurazone 500 ml et 50 ml de prednisolone à 25 mg/ml) pulvérisé sur le nasopharynx q12h

Si une cause (bactérienne, virale) est identifiée, d'autres traitements peuvent être ajoutés au plan thérapeutique (antibiotiques, interférons…).

3. Collapsus trachéal dorso-ventral

a) Généralités

Le collapsus trachéal est plus répandu chez les **poneys de petite taille** dont le shetland ((Mair, Lane 1990 ; Ida et al. 2018)) et chez les **chevaux miniatures** (Couëtil et al. 2004 ; Aleman et al. 2008) ; le cas d'un âne est également rapporté (Mair, Lane 1990). Il s'observe chez des animaux avec une moyenne d'âge de 11 ans. Le collapsus dorsoventral, qu'il soit extra ou intra-thoracique, est plus fréquent que le collapsus latéral. **Le pronostic est sombre** (Aleman et al. 2008).

Il résulte d'une déformation de l'anneau cartilagineux réduisant la distance dorsoventrale de la trachée, pouvant être associé à d'autres anomalies ; anneaux normaux mais séparation du ligament dorsal de la face dorsal des anneaux, rotation trachéale... Un processus dégénératif du cartilage ou du tissu conjonctif pourrait être également impliqué.

Cette affection est probablement sous diagnostiqué (trouvaille fortuite à l'autopsie) lorsqu'il n'y a pas de signe clinique (degré variable de l'affaissement) et du fait que ces animaux soient moins travaillés/fournissent des efforts moindres (que des chevaux de course par exemple).

Les signes cliniques principaux sont une dyspnée et un stridor (plus ou moins bruyant, comme le son d'un klaxon) survenant généralement par temps chaud ou humide et régressant éventuellement en automne. Une toux peut être présente, dont l'origine est indéterminée. Dans le cas graves, des hémorragies pulmonaires induite à l'exercice peuvent survenir.

Le diagnostic s'effectue par examen radiographique (attention aux faux négatifs, notamment si le cliché est pris à l'inspiration) ou par examen endoscopique. La palpation trachéale par le vétérinaire peut s'avérer difficile (peau épaisse, graisse en quantité importante) (Dixon et al. 2007).

b) Intérêt des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont utilisés **lors du traitement conservateur de l'animal ou avant une chirurgie** ; en parallèle des mesures hygiéniques instaurées telles que l'exercice limité, le climat froid à tempéré, le traitement des maladies respiratoires intercurrentes, le recours à

une oxygénothérapie intranasale en cas d'hyperventilation. Des traitements chirurgicaux aux résultats variables existent également comme par exemple la pose de stent (Dixon et al. 2007)

Lors de cas sévère, la corticothérapie parentérale permet de **réduire l'inflammation de la muqueuse trachéale** susceptible d'être présente.

Cette utilisation est peu documentée dans la littérature ; voici l'exemple d'un cas (Ida et al. 2018) : il s'agit d'un poney shetland mâle de 12 ans devant subir une énucléation. Il présentait comme antécédents pathologiques un collapsus trachéal, une inflammation des voies respiratoires inférieures et une fourbure. À l'examen d'admission, le poney était stressé, dyspnéique et hypertherme avec un écoulement nasal et des crépitements à l'auscultation thoracique. L'examen radiographique a confirmé un collapsus trachéal sur toute la trachée et un pattern bronchoalvéolaire. Afin d'améliorer sa condition, il a reçu pendant une semaine (avant la chirurgie) des glucocorticoïdes (par nébulisation, molécule et posologie inconnues) associés à des bronchodilatateurs ainsi que de de la suxibuzone (AINS) par voie orale.

4. Accrochement de l'épiglotte

a) Généralités

L'accrochement de l'épiglotte résulte de **l'enveloppement par la membrane aryépiglottique de l'apex de l'épiglotte**. Un épaississement (20 à 98% des cas) ou des ulcérations (45% des cas) de la membrane peuvent se surajouter (Tulleners 1990 ; Ross et al. 1993). L'accrochement de l'épiglotte peut être **intermittent ou permanent** ; il apparaît au repos (souvent permanent) ou à l'exercice (souvent intermittent). Il a été également associé à une hypoplasie de l'épiglotte et le déplacement dorsal du voile du palais. Cette affection est retrouvée principalement les **chevaux de course** dont le pur-sang et le trotteur américain.

Les chevaux atteints présentent des bruits respiratoires anormaux et/ou une intolérance à l'effort ; certains sont asymptomatiques de façon intermittente. Ces derniers varient selon l'anomalie présente et les problèmes respiratoires intercurrents.

Le diagnostic repose sur l'examen endoscopique au repos et/ou à l'exercice. L'hypoplasie épiglottique est diagnostiqué à l'aide d'une examen endoscopique ou radiographique.

b) Intérêt des glucocorticoïdes

L'application d'**anti-inflammatoires locaux** (glucocorticoïdes) peut être un **traitement efficace lors d'accrochement simple avec un diagnostic précoce**. Lors d'accrochement diagnostiqué par endoscopie au repos, le traitement est souvent chirurgical (Epstein, Parente 2007).

Dans une étude (Greet 1995), trois chevaux sur quatre traités avec un spray pharyngé contenant de l'hydrocortisone pendant 10 jours ne présentaient plus de récidive d'accrochement épiglottique transitoire.

Suite à une chirurgie (division axiale), les auteurs conseillent l'utilisation conjointe d'AINS et de glucocorticoïdes systémiques selon la préférence du clinicien. De plus, des sprays locaux (contenant des glucocorticoïdes notamment) peuvent être appliqués deux fois par jour via un cathéter intra-nasal pour limiter l'inflammation post chirurgicale (Epstein, Parente 2007).

B. Maladies des voies respiratoires inférieures

1. Pneumonie interstitielle

Les informations concernant cette affection et contenues dans cette sous partie sont issues des publications suivantes (Christley, Rush 2007 ; Wilkins, Lascola 2015).

a) Généralités

Elle représente un **ensemble de maladies respiratoires inflammatoires aiguës et chroniques susceptibles d'entraîner des modifications structurelles alvéolaires importantes et d'altérer les échanges gazeux qui ont lieu dans les poumons chez des chevaux de tout âge**. Ce sont des maladies pulmonaires restrictives graves mais rares ; elles sont à l'origine d'une altération des propriétés mécaniques des poumons.

Nous retrouvons notamment :

- Les lésions pulmonaires aiguës (ALI – *Acute Lung Injury*)
- Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*)
- La fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF - *Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis)*

L'étiologie n'est pas toujours connue (« pneumonie interstitielle idiopathique ») ; cependant, plus d'une vingtaine d'agents causaux sont identifiés à ce jour.

Les signes cliniques retrouvés fréquemment sont : une toux, une perte de poids, des écoulements nasaux, une intolérance à l'exercice, une dyspnée sévère, une cyanose (en phase terminale), une « ligne de pousse ». Les chevaux atteints présentent une prolongation de la phase inspiratoire, une diminution de la phase expiratoire associée à une respiration rapide et superficielle (petit volume). La fièvre n'est pas toujours présente (selon l'agent causal, la chronicité de la maladie). L'abattement et l'anorexie sont fréquents chez les poulains ; plusieurs poulains d'un même élevage peuvent être affectés. Des sifflements et des crépitements peuvent être audibles à l'auscultation thoracique.

L'évolution de la pneumonie se déroule en **4 étapes** :

- Alvéolite aiguë et lésions parenchymateuses
- Prolifération avec altérations cellulaires et parenchymateuses pulmonaires
- Fibrose interstitielle irréversible
- Fibrose pulmonaire généralisée irréversible

Pour établir le diagnostic, voici une liste non exhaustive de ce qui peut être réalisé :

▪ **Hématologie** : Une leucocytose par neutrophilie et une hyperfibrinogénémie peuvent être présentes, souvent non observées lors d'asthme ; cependant, ces trouvailles sont aussi fréquentes chez des chevaux présentant une bronchopneumonie bactérienne.

▪ **Cytologie du lavage broncho-alvéolaire ou transtrachéal** : Elle n'est pas spécifique, nous pouvons observer une forte cellularité et une inflammation mixte chronique non septique (neutrophilie, lymphocytose, monocytose). Certains chevaux présentent également une éosinophilie dans le LBA. La culture bactérienne de ces derniers ne révèle généralement pas de croissance significative. Certains agents causaux peuvent être identifié (exemples : trophozoites de *Pneumocystis carinii* dans le LBA, PCR sur LBA identifiant EHV-5 chez des chevaux présentant une EMPF). De plus, ces examens permettent également d'affiner le diagnostic différentiel ; exclusion de certaines causes comme une néoplasie par exemple.

▪ **Radiographie thoracique** : C'est une aide au diagnostic et elle permet de surveiller l'avancée des anomalies radiographiques. Cependant, il n'y a pas toujours de corrélation entre les anomalies radiographiques observées et la sévérité des signes cliniques retrouvés. Nous observons un pattern interstitiel à broncho-interstitiel diffus ; des infiltrats nodulaires (milliaire ou plus large) diffus peuvent être également présents. D'autres examens d'imagerie (échographie, tomodensitométrie chez les poulains) peuvent être réalisés.

▪ **Biopsie pulmonaire percutanée et analyse histopathologique** : Elles sont utiles pour caractériser la pneumonie interstitielle, évaluer l'avancée de la fibrose, confirmer le diagnostic clinique, trouver l'agent causal (dans certains cas, avec l'aide de PCR ou d'immunohistochimie du tissu pulmonaire) et de donner un pronostic. En phase aigüe, nous observons une nécrose septale alvéolaire, une exsudation de fibrine et la formation de membrane hyaline dans les espaces alvéolaires. En phase chronique, la modification des parois alvéolaires et du stroma, la prolifération des pneumocytes de type II entraînent une perte de l'unité fonctionnelle alvéolo-capillaire.

b) Intérêt des glucocorticoïdes

Le traitement est difficile et il s'appuie sur plusieurs axes :

- Supprimer l'inflammation : **glucocorticoïdes**
- *Maintenir l'apport en oxygène dans les tissus : contrôle de l'environnement avec une bonne ventilation, oxygénothérapie si nécessaire*
- *Lever le bronchospasme : bronchodilatateurs*
- *Traiter la cause : antibiothérapie large spectre, très important chez le poulain*

L'administration parentérale de glucocorticoïdes est essentielle ; une **thérapie précoce et agressive** permet d'obtenir les meilleurs résultats à long terme, **notamment chez les poulains**.

▪ Chez 23 poulains atteints d'une détresse respiratoire aigüe (pneumonie broncho-interstitielle aiguë confirmée), 10 poulains ont survécu, étant amélioré cliniquement après 48

heures de traitement (6-40 jours d'hospitalisation). Parmi ces poulains, 9 étaient traités en partie avec des glucocorticoïdes (dexaméthasone sodium phosphate ou prednisolone sodium succinate) ; les 13 autres poulains non traités avec des glucocorticoïdes n'ont pas survécu. Un seul des survivants a présenté une intolérance à l'effort au moins 15 mois après la sortie d'hospitalisation (Lakritz et al. 1993).

▪ Chez 8 poulains atteints d'ALI et 7 poulains atteints de ARDS, 9 poulains ont survécu après 4 à 17 d'hospitalisation, sans impact sur leur pronostic sportif ultérieur (7 suivis). 13 poulains ont reçu des glucocorticoïdes (associés à une antibiothérapie et une oxygénothérapie) : de la dexaméthasone à 0.03–0.20 mg/kg IV q12-24h (6/13, 3 vivants) ou de la prednisolone sodium succinate 0.8–5.0 mg/kg IV q8-12 h (7/13, 5 vivants dont 2 traités en association avec un AINS) (Dunkel et al. 2005).

Chez les adultes, la maladie évolue le plus souvent de façon insidieuse, la récupération ne permettant pas forcément un retour au niveau sportif. Les chevaux atteints d'une pneumonie interstitielle chronique devrait être traités au minimum 4 à 6 semaines avant d'exclure une potentielle récupération. Globalement, le pronostic est réservé à mauvais en cas de pneumonie interstitielle ; le pronostic vital étant compromis en cas de cyanose, de cœur pulmonaire (altération de la structure et de la fonction du ventricule droit) et/ou de fibrose pulmonaire.

▪ Chez un cheval d'obstacle atteint de fibrose pulmonaire interstitielle a reçu de la prednisolone (0,5 puis 1 mg/kg q12h PO) pendant un an ; il a repris la compétition un an après l'arrêt du traitement (Donaldson et al. 1998).

▪ Chez des chevaux atteints d'EMPF, 2 des 5 chevaux traités ont survécu et ont repris une activité régulière 6 et 10 mois après le début du traitement. Il faut noter que ces chevaux étaient les plus légèrement cliniques avec une tachypnée légère (22-24 mpm/min). Le schéma thérapeutique comprenait notamment l'administration de glucocorticoïdes et d'antiviraux (Wong et al. 2008). Le rôle des corticostéroïdes en tant que traitement adjuvant pour l'EMPF est toujours en débat (Wilkins 2013).

Tableau 24 : Utilisation des glucocorticoïdes lors de pneumonie interstitielle d'après Wilkins et Lascola (2015)

Molécule	Posologie et voie d'administration
Glucocorticoïdes utilisés dans le traitement de l'EMPF et ALI/AARDS	
Méthylprednisolone sodium succinate	1 mg/kg q12-24h IM ou IV (lente)
Hydrocortisone sodium succinate	1 mg/kg q12h IM ou IV
Dexaméthasone	0,01 - 0,02 mg/kg q12-24h IM ou IV
Prednisolone	1 mg/kg q12-24h PO
Autre glucocorticoïde utilisé dans le traitement de la pneumonie interstitielle	
Fluticasone	2000 µg/kg q12-24h inhalé

2. Pneumonie granulomateuse

a) Généralités

Il s'agit d'une maladie **rare et sporadique** chez les chevaux aux causes multiples ; agents fongiques (coccidioidomycose, histoplasmose, cryptococcose, aspergillose), bactériens (*Mycobacterium avium*) ou parasitaires, pneumoconiose au silicate, néoplasie disséminée et cause idiopathique. Une perte de poids, une intolérance à l'exercice, une dépression, une anorexie, une fièvre, une tachypnée, une toux, des écoulements nasaux et des bruits surajoutés à l'auscultation thoracique sont des éléments cliniques souvent retrouvés (ou antécédent) (Pusterla, Pesavento, et al. 2003 ; Christley, Rush 2007).

Cette maladie peut également survenir dans un contexte de syndrome de la maladie granulomateuse généralisée équine (Pusterla, Pesavento, et al. 2003).

La radiographie thoracique est utile pour le diagnostic différentiel mais la biopsie et l'analyse histologique associée permettent d'établir le diagnostic de certitude. Une évaluation cytologique et des mise en culture des liquides du LBA et du LTT, des sérologies peuvent être effectuées (Christley, Rush 2007).

b) Intérêt des glucocorticoïdes

Leur utilisation est limitée en raison d'une réponse souvent faible à l'administration de glucocorticoïdes systémique chez les chevaux ; cependant, quelques cas sont rapportés être en rémission suite à un traitement prolongé (Christley, Rush 2007).

Dans une étude portant sur la pneumonie granulomateuse idiopathique (Pusterla, Pesavento, et al. 2003), sept chevaux adultes atteints - confirmation à l'histologie - sont inclus. Ils étaient âgés de 8 à 21 ans, juments et hongres de races différences. 4 chevaux ont été euthanasiés et 3 chevaux ont reçu de la dexaméthasone (0,04-0,08 mg/kg q24h) associée à une antibiothérapie (gentamicine 6,6 mg/kg q24h, ampicilline 20 mg/kg q8h) pour deux d'entre eux pendant 10 jours. Ensuite, la dexaméthasone fut remplacée par la prednisolone 0,4-1 mg/kg PO q24h puis q48h. Un seul n'a pas été euthanasié moins de 60 jours après l'initiation du traitement ; deux ans plus tard, son état clinique est bon (malgré la persistance d'une tachypnée) et il reçoit toujours de la prednisolone PO q48h.

3. Pneumonie éosinophilique

a) Généralités

Il s'agit d'un **syndrome rare caractérisé par un infiltrat éosinophilique dans les poumons**. Le terme « pneumonie éosinophilique » (ou pneumopathie éosinophilique) englobe diverses maladies pulmonaires où sont retrouvés des éosinophiles (en quantité plus importante que les valeurs usuelle) dans le LBA mais également infiltrés dans les tissus pulmonaires. L'éosinophilie n'est pas toujours présente.

Une toux chronique, un écoulement nasal purulent et de la dyspnée sont les signes cliniques pouvant être retrouvés. Ils ne sont pas spécifiques et peuvent être rapportés dans de nombreuses affections pulmonaires.

La cause est **souvent idiopathique** mais des causes allergiques (*Dictyocaulus arnfieldi*, chez l'âne, le mulet notamment), fongiques et parasitaires doivent être recherchées (Christley, Rush 2007).

Une étude rétrospective (Bell et al. 2008) sur la pneumonie éosinophilique chronique idiopathique (installation progressive de signes respiratoires) chez sept chevaux a montré que les chevaux atteints avaient entre 8 à 20 ans, présentaient à l'examen clinique une tachypnée et des bruits surajoutés à l'auscultation thoracique (sifflements, crépitements). Concernant les examens complémentaires, l'examen radiographique révélait un pattern interstitiel diffus sévère associée à une augmentation de la densité pulmonaire, la cytologie du LBA montrait une prédominance des éosinophiles, l'hématologie révélait une éosinophilie chez 6/7 chevaux et les biopsies pulmonaires confirmés le diagnostic avec la présence d'infiltrats éosinophiliques.

b) Intérêt des glucocorticoïdes

En médecine humaine, les glucocorticoïdes sont un traitement de choix lors de maladies éosinophiliques (Klion et al. 2006). Quelques études ou case report relatent leur utilisation chez les chevaux.

▪ Un poney en extérieur a développé une détresse respiratoire sévère avec des sécrétions dans les voies respiratoires riches en éosinophile témoin d'une alvéolite éosinophilique aigue ; l'état clinique du poney s'est rapidement amélioré suite à une corticothérapie (molécule et posologie inconnues), l'antibiothérapie étant sans effet (Dixon et al. 1992).

▪ Une jument Paint de 4 ans atteinte d'une maladie épithéliotrope éosinophilique multi systémique (touchant le tractus respiratoire) a reçu un traitement comprenant notamment de la dexaméthasone, du triméthoprime-sulfaméthoxazole, de l'hydroxyzine (antihistaminique) et du fenbendazole. La dexaméthasone était administrée à dose immunosuppressive 0.05 mg/kg IV, q24h (avec une tentative de changement non réussi avec de la prednisone 1 mg/kg, PO, q12h) pendant 19 jours d'hospitalisation puis 12 mg, IM q24h pendant 14 jours puis dose dégressive chez ses propriétaires. 8 mois après sa sortie, la jument était une jument de loisir avec quelques écoulement nasaux parfois observés (McCue et al. 2003).

▪ Dans l'étude rétrospective évoquée précédemment (Bell et al. 2008), l'administration par voie orale de prednisone s'est révélée inefficace chez des chevaux atteints de pneumonie éosinophilique chronique idiopathique. Cela n'est pas surprenant, la prednisone par voie orale ayant une biodisponibilité très faible chez les chevaux (Peroni et al. 2002). Cependant, l'administration de dexaméthasone (à 3/7 chevaux) a entraîné une amélioration clinique à court-terme (d'une semaine à un mois environ) chez tous les chevaux traités.

Christley et Rush recommandent l'administration de glucocorticoïdes inhalés chez des chevaux présentant une éosinophilie dans le LBA. Cependant, ce traitement n'a pas encore été étudié dans un essai clinique. La pneumopathie éosinophilique a tendance à répondre lentement et de manière incomplète au traitement immunosuppresseur (Christley, Rush 2007).

4. Asthme équin

L'asthme équin est le terme utilisé pour décrire l'ensemble des maladies inflammatoires chroniques non infectieuses des voies respiratoires inférieures/profondes du cheval (Bond et al. 2018). Cette inflammation peut entraîner une obstruction des voies respiratoires suite au bronchospasme et à l'accumulation de mucus ainsi qu'une hyperréactivité des voies respiratoires.

Remarque : Chez l'homme, l'asthme est une maladie inflammatoire chronique bronchique (bronches en priorité puis bronchioles).

a) Nomenclature

Dans la littérature, nous retrouvons plusieurs termes en lien avec une inflammation des voies respiratoires profondes dont : « heaves » (souffle), RAO (*Recurrent Airway Obstruction*), IAD (*Inflammatory Airway Disease*), SPAOAD (*Summer Pasture-Associated Obstructive Airway Disease*) … Afin d'unifier l'ensemble des dénominations, le terme « asthme équin » a été proposé lors d'un consensus de l'ACVIM (Couëtil et al. 2016) et adopté (Bond et al. 2018).

Nous distinguons trois entités d'asthme équin déterminé selon le degré de sévérité de la maladie et les signes cliniques associés, ils sont décrits ci-dessous.

- **Asthme léger à modéré** (*Taux de prévalence estimé* - études menées en Amérique du Nord - : 20 à 80%* (Mazan 2015 ; Burrell et al. 1996 ; Wasko et al. 2011)) : présence de toux, d'une baisse de performance et/ou de mucus

- **Asthme sévère** (*Taux de prévalence estimé* – études menées en Amérique du Nord et en Grande Bretagne - : 11 à 17%* (Wasko et al. 2011 ; Couëtil, Ward 2003 ; Hotchkiss et al. 2007)) : caractérisé par des efforts respiratoires lorsque le cheval est au repos

Tableau 25 : Les deux entités principales de l'asthme équin (Couëtil et al. 2016)

	Asthme équin léger à modéré	**Asthme équin sévère**
Anciennes dénominations	IAD	RAO
Présentation clinique		
Age d'apparition	Cheval jeune ou d'âge moyen, peut être observé à tout âge	Généralement plus de 7 ans
Signes cliniques	Toux occasionnelle, baisse de performance, pas d'efforts respiratoires accrus au repos	Toux régulière à fréquente, intolérance à l'exercice, efforts respiratoires accrus au repos

	Signes cliniques chroniques (durée ≥ 4 semaines)	Signes cliniques et gravité variables au cours du temps, limitant souvent l'activité
Evolution	S'améliore souvent spontanément ou avec un traitement. Risque de récidive faible	Durent généralement des semaines à des mois avant le diagnostic. S'améliore généralement avec un contrôle ou un traitement environnemental strict Pas de guérison possible mais les signes peuvent être contrôlés
Anamnèse	Exposition à un environnement stable Prédisposition génétique non étudiée	Exposition à la poussière ou à l'allergène dans l'étable ou au pâturage Antécédents familiaux d'AE possible Signes cliniques saisonniers possibles
Diagnostic		
Examen endoscopique (effort ou repos)	Excès de mucus dans l'arbre trachéobronchique (score >1 pour les chevaux de course et >2 pour les chevaux de sport/plaisance). Permet d'affiner le diagnostic différentiel	Excès de mucus dans l'arbre trachéobronchique Permet d'affiner le diagnostic différentiel
Cytologie des voies respiratoires	Légère augmentation des neutrophiles, des éosinophiles et/ou des cellules métachromatiques dans le LBA	Augmentation modérée à sévère des neutrophiles
Fonction pulmonaire	Aucune preuve de limitation du débit d'air basée sur la technique du cathéter à ballonnet œsophagien (DPmax < 10 cm H_2O) Limitation du débit d'air détectée à l'aide de méthodes sensibles Hyperréactivité des voies aériennes	Limitation modérée à sévère du débit d'air pendant la crise, basée sur la technique du cathéter à ballonnet œsophagien (DPmax > 15 cm H_2O) Réversible si bronchodilatateur ou changement environnemental Hyperréactivité des voies aériennes

Une autre entité est également retrouvée et contrairement aux autres formes, non liés à un espace clos : **l'asthme sévère lié aux pâturages d'été** dont le *taux de prévalence estimé* – étude menée en Europe* - est de 5% (Pirie et al. 2021). La présence de balles de foin de grande taille (par rapport à des petits formats) est un facteur de risque pour le développement de ce type d'asthme (Léguillette 2021).

* Les taux de prévalence sont issus des actes de conférences du congrès « 3-Day Global Equine Asthma Event » sponsorisé par Boehringer Ingelheim.

Actuellement, les « phénotypes asthmatiques » - groupe reconnaissable de facteurs démographiques, cliniques, physiopathologiques ou de toute combinaison de ces derniers - sont établis sur (Bond et al. 2018 ; Paul-Jean-Jean 2021) :

- La sévérité de la maladie (légère, modérée ou sévère)
- Les facteurs déclenchants (foins/box ou pré)
- Les cellules inflammatoires prédominantes (neutrophiles, mastocytes et éosinophiles)

b) Pathophysiologie de l'asthme

La pathophysiologie de l'asthme n'est pas encore entièrement définie à ce jour mais des réponses immunes à médiation cellulaires de type Th1 et Th2 sont retrouvées dans tous les types d'asthme équin. La distinction entre phénotype allergique et phénotype non allergique n'est pas réellement faite en pratique (Paul-Jean-Jean 2021).

Plusieurs auteurs s'accordent pour conclure que l'asthme équin modéré (IAD) et sévère (RAO) sont des modèles biologiquement appropriés pour les deux phénotype d'asthme défini chez l'homme (asthme allergique -Th2- et asthme non allergique -non-Th2-). Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour déterminer l'utilité clinique potentielle de cette nouvelle classification (Bond et al. 2018).

L'environnement où sont présents des agents pro-inflammatoires et des allergènes est la cause la plus importante de l'asthme équin (Paul-Jean-Jean 2021) :

- Au box : présence d'endotoxines bactériennes, de moisissures, de peptidoglycanes, de protéases…
- Au pré : taux d'humidité important, présence de pollen de graminées et de spores de moisissures

La pathogénie de l'asthme se définit autour de trois piliers : **l'inflammation** (épithélium hypertrophié et œdémateux), **le bronchospasme** (contraction des muscles bronchiques conduisant à un spasme bronchique) et **l'hypersécrétion de mucus** (surproduction de mucus gênant le passage de l'air) (Igoho-Moradel 2018).

c) Traitements

Le traitement de l'asthme s'articule autour de trois axes :

- **Premier axe** (le plus important, la clé d'une rémission à long terme) : mise en place de mesures environnementales hygiéniques permettant de limiter les contacts avec les facteurs déclenchants l'asthme (agents étiologique, irritants tel que l'alimentation, la litière et la ventilation)

- **Deuxième axe** : contrôler l'inflammation pulmonaire avec l'utilisation de glucocorticoïdes (mais également via les mesures environnementales)

- **Troisième axe** : prise en charge des aspects non inflammatoires de la physiopathologie de l'asthme : bronchodilatateurs, régulateurs des sécrétions bronchiques, etc.

Nous allons détailler précisément les études menées sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation des glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme équin.

Dans ces études, la fonction pulmonaire et ses modifications potentielles sont évaluées via différents paramètres :

- *Fréquence respiratoire* : la fréquence d'un cheval au repos est d'environ 12 mouvements par minute

- *Score clinique subjectif* de Rush et al (1998) : prend en compte l'effort respiratoire abdominal et la dilatation des naseaux

- *Score endoscopique* : permet de donner un score de mucus au niveau de la trachée, reposant sur trois critères (accumulation, localisation et adhérence, viscosité apparente) et d'évaluer la carène bronchique, reposant sur deux critères (œdème et inflammation/couleur).

- *Pression transpulmonaire* (P_L) : correspond à la différence de pression entre les alvéoles et l'œsophage au cours d'une occlusion en fin d'inspiration ou d'expiration, symbole de la force de distension

- *Différence maximale de pression transpulmonaire* (ΔP_L) : $\Delta P_L = (E_L \times V) + (R_L \times \dot{V}) + K$ (avec V le volume, $\dot{V}$ le flux d'air et K la pression transpulmonaire à la fin de l'expiration)

- *Volume courant* (nommé V_T dans les études) : appelé en anglais tidal volume et parfois improprement traduit littéralement par « volume tidal », correspond au volume d'air mobilisé lors de la respiration au repos

- *Elastance pulmonaire* (E_L) : inverse de la compliance pulmonaire, cette propriété permet au poumon de revenir à sa forme initiale après déformation. Elle reflète la résistance à l'augmentation du volume du poumon et correspond au rapport de la variation de pression (ΔP) et de la variation de volume (ΔV), produite dans une enceinte à paroi plus ou moins élastique, soit **E = ΔP/ΔV**. Ce rapport correspond à la compressibilité du fluide et à l'élasticité de la paroi de l'enceinte qui le contient (Académie de médecine 2021).

- *Résistance pulmonaire* (R_L) : correspond à la résistance des poumons à l'air, elle est inversement proportionnelle au rayon élevé à la puissance 4

    - *Loi de Poiseuille :* $\mathbf{R = (8 \times \eta \times L) / (\pi \times r^4)}$ *avec R la résistance pulmonaire, r le rayon, L la longueur du tube et* η *la viscosité*

- *Compliance dynamique* (C_{dyn}): cette propriété permet au poumon de se déformer (modifier son volume) en réponse à une variation de pression. Elle prend en compte la compliance statique ($C = \Delta V/\Delta P$) et les résistances pulmonaires. La compliance dynamique du système respiratoire est définie comme le rapport entre le volume courant et la différence de Paw (pression des voies aériennes) entre la fin de l'inspiration et la fin de l'expiration, mesurée dans les deux cas au point de débit nul.

- *Analyse des gaz artériels* : Mesure de la pression artérielle en oxygène (PaO2) et en dioxygène (PaCO2)

- *Cytologie du lavage bronchoalvéolaire (LBA)* : Comptage et évaluation des cellules présentes.

Quelques tests sont également réalisés en parallèle dans certaines études :

- ***Moldy hay challenge*** : l'exposition à du foin moisi permet une exacerbation des signes cliniques.

- **Test à l'atropine** : permet de lever le bronchospasme en favorisant une bronchodilatation.

- **Test de stimulation à l'ACTH** : permet de contrôler la réponse des surrénales (production de cortisol ou non).

(i) Glucocorticoïdes systémiques

La voie orale et la voie parentérale sont retrouvées fréquemment lors d'administration de glucocorticoïdes aux chevaux atteints d'asthme.

Dexaméthasone

La dexaméthasone est la molécule la plus étudiée dans le traitement de l'asthme équin ; les publications scientifiques sont nombreuses et elle est souvent pris en témoin positif (efficacité prouvée) pour être comparée à d'autres molécules.

Le tableau 26 ci-dessous résume un certain nombre d'articles portant sur son utilisation lors d'asthme équin.

Tableau 26 : Résumé de l'utilisation de la dexaméthasone dans le traitement de l'asthme équin

Asthme	Posologie Forme de D*	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
Sévère	0,1 mg/kg q24h 10 jours D solution	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, C_{dyn}, R_L)	Non étudiés	(Robinson et al. 2002)
	0.04 mg/kg q24h 14 jours D alcool	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L)	Leucogramme de stresse (1/6) Ulcère cornéen (1/6) Boiterie (1/6)	(Lavoie et al. 2002)
	0,04 mg/kg q24h 14 jours D alcool	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L)	Diminution du cortisol sérique Leucogramme de stress	(Picandet et al. 2003)
	0,1 mg/kg 1 dose D alcool	IV	Amélioration des paramètres de la	Non étudiés	(Cornelisse et al. 2004)

	0.082-0.164 mg/kg 1 dose D alcool	PO	fonction pulmonaire (ΔP_L)		
	0.05 mg/kg q24h 7 jours Phosphate sodique de D	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L)	Suppression du cortisol sérique dès 4h post administration	(Cesarini et al. 2006)
	0,02-0.05 mg/kg q24h 7 jours Phosphate sodique de D	PO			
	0.04 mg/kg q24h 14 jours D solution	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L)	Ulcère cornéen (1/6) Boiterie (1/6)	(Lavoie et al. 2006)
	0.1 mg/kg 4 jours puis doses dégressives (0.075 mg/kg 4 jours - 0.05 mg/kg 4 jours) q24h Phosphate disodique de D	IM	Amélioration du score clinique subjectif Modifications du LBA (↑ lymphocytes et mastocytes, ↓ neutrophiles entre J0 et J30	Suppression du cortisol sérique pendant le traitement (J1-J12+1) ; retour aux valeurs initiales à J30	(Couroucé-Malblanc et al. 2008)
	0.4 mg/kg q24h 14 jours D solution	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L)	Fièvre 1/5 Manque d'efficacité 1/5	(Lavoie et al. 2008)
	0.1mg/kg IV q24h 3 jours D solution	IV	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L)	Diminution du cortisol sérique	(Robinson et al. 2009)
	0,05 mg/kg q24h 7 jours D base	PO	Amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L)	Diminution du cortisol sérique	(Leclere et al. 2010)
Léger à sévère	0,1 mg/kg q24h 3 semaines D solution	PO	Amélioration de la FR, de la Pa02 et du score donné par le propriétaire	Non étudiés	(Gerber et al. 2011)
Léger à modéré	0,05 mg/kg IM q24h 16 jours Phosphate sodique de D	IM	Diminution de l'hypersensibilité et l'hyperréactivité des voies respiratoires Amélioration de la R_L	Non étudiés	(Léguillette et al. 2017)

*D = dexaméthasone

Des informations supplémentaires concernant les études sont données ci-dessous.

(Robinson et al. 2002) : Suite à l'administration de dexaméthasone (0,1 mg/kg q24h) chez des chevaux atteints d'asthme sévère et placés en box, les paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, R_L, C_{dyn}) sont tous améliorés dès le 3ème jour de traitement (ils varient plus ou moins les jours suivant) et cela jusqu'à la fin du traitement. La cytologie du LBA à la fin du traitement montrait une diminution significative du pourcentage de neutrophiles associée à une augmentation du pourcentage de lymphocytes et de mastocytes.

(Lavoie et al. 2002) : Dans un environnement en exposition continue avec l'allergène, six chevaux atteints d'asthme sévère sont traités avec de la dexaméthasone 0,04 mg/kg IV q24h pendant 14 jours. Ce traitement a nettement amélioré la fonction pulmonaire. La cytologie du LBA et la biochimie demeurent inchangées ; un cheval a présenté un leucogramme de stress (neutrophilie, lymphopénie). Concernant les effets indésirables, un cheval a développé un ulcère cornéen pendant la première semaine de traitement et un autre une boiterie après l'arrêt du traitement.

(Picandet et al. 2003) : En stabulation avec du foin moisi secoué quotidiennement, le traitement de chevaux atteints d'asthme sévère avec de la dexaméthasone alcool 0,04 mg/kg IV q24h pendant 14 jours améliore les paramètres de la fonction pulmonaire (diminution de ΔP_L, E_L et R_L) dès le 3ème jour de traitement, avec la meilleure réponse clinique pendant la 1ère semaine de traitement, et se poursuivant une semaine après l'arrêt du traitement. Les résultats obtenus étaient égaux à supérieurs à ceux obtenus après le test à l'atropine. Il entraîne une diminution des concentrations en cortisol sérique pendant le traitement (retour à la valeur initiale 7 jours après l'arrêt) ; cependant, le test de stimulation à l'ACTH reste normal. Une formule de stress (neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie) est induite après 14 jours de traitement ; 7 jours après l'arrêt, le nombre de lymphocytes et d'éosinophiles reste inférieur aux valeurs initiales. Aucun signe de fourbure n'est observé.

(Cornelisse et al. 2004) : Des chevaux atteints d'asthme sévère placés en box sont traités suivant deux protocoles (protocole 1 : 1 dose de dexaméthasone IV 0,1 mg/kg ou de solution saline IV ; protocole 2 : 1 dose de dexaméthasone 0.1 mg/kg IV ou 0.082 mg/kg PO à jeun ou 0.164 mg/kg PO à jeun ou 0.164 mg/kg PO 1 heure après ration ou solution saline IV). Dans le protocole 1, nous observons une amélioration de la ΔPL (36.5%) dès 2 heures après traitement dont l'effet se prolonge (59% à 4h). Dans le protocole 2, nous observons une amélioration de la ΔPL avec toutes les posologies jusqu'à 30 heures (voir 72h pour la dexaméthasone à haute dose PO et avant le repas). La dexaméthasone IV a une délai d'action plus rapide (par rapport à la voie orale). La prise alimentaire améliore l'efficacité de la dexaméthasone administrée PO et tend à prolonger son effet. L'administration orale ou intraveineuse de dexaméthasone est efficace dans le traitement de l'asthme ; la clinique s'améliore dans les 6 heures suivant l'administration (pic d'effet).

(Cesarini et al. 2006) : Des chevaux atteints d'asthme sévère en stabulation sont traités avec de la dexaméthasone à 0.05 mg/kg q24h IV ou PO ou à 0,02 mg/kg q24h PO pendant 7 jours. Les paramètres de la fonction pulmonaires (ΔP_L, E_L et R_L) sont significativement améliorés dès le 3ème jour avec l'administration IV ; la R_L également avec les deux dosages de dexaméthasone PO et la ΔP_L avec la posologie la plus faible.

(Lavoie et al. 2006) : La dexaméthasone (0.04 mg/kg IV q24h 14 jours) améliore la fonction pulmonaire des chevaux atteints d'asthme sévère. Ce traitement n'a pas d'effet sur la cytologie du LBA. Un cheval a développé un ulcère cornéen et un autre cheval une boiterie à la fin du traitement.

(Couroucé-Malblanc et al. 2008) : En environnement contrôlé, le traitement de chevaux atteints d'asthme sévère avec du phosphate disodique de dexaméthasone (0,1 mg/kg IM q24h dose dégressive pendant 12 jours) améliore le score clinique subjectif* pendant 30 jours (temps de traitement + 18 jours), modifie la composition du lavage bronchoalvéolaire (augmentation des lymphocytes et des mastocytes, diminution des neutrophiles) et supprime le cortisol endogène pendant le traitement mais sans effet résiduel 18 jours plus tard (concentration en cortisol plus élevé à J30 qu'à J0, effet rebond). La PaO2 augmente pendant le traitement mais il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de J0 et celle de J30. La PaCO2 n'est pas affectée. Nous n'observons pas de suppression de l'accumulation de mucus même si le score endoscopique diminue.

* Score clinique subjectif (Rush et al. 1998) : notation qui prend en compte l'effort respiratoire abdominale (appelé A pour *Abdominal Respiratory Effort* et noté de 1 à 4) additionné à la mobilisation des naseaux (appelée NF pour *Nostril Flaring* et notée de 1 à 4) soit A + NF.

(Lavoie et al. 2008) : La dexaméthasone (0.04 mg/kg IV q24h 14 jours) améliore la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L et R_L) de chevaux atteints d'asthme sévère placés dans un environnement poussiéreux. Ce traitement n'a pas d'effet sur la cytologie du LBA, ni sur l'hématologie. Un cheval a présenté de la fièvre (compatible, avec une infection respiratoire, réponse favorable à l'antibiothérapie) et un cheval a peu répondu au traitement avant doublement de la dose.

(Robinson et al. 2009) : Des chevaux atteints d'asthme sévère lors d'exacerbations aigues sont traités pendant 3 jours avec de la dexaméthasone (0,1 mg/kg q24h). Nous observons une diminution significative de la ΔP_L dès 48 heures, une diminution de la concentration en cortisol sérique ; la dexaméthasone est efficace dans le traitement et la prévention des exacerbations aiguës d'asthme sévère. Aucun signe de boiterie ou de changement dans le LBA en lien avec le traitement ne sont notifiés.

(Leclere et al. 2010) : Lors d'exposition continue à l'antigène, le traitement de chevaux atteints d'asthme sévère avec de la dexaméthasone (0,05 mg/kg q24h PO pendant 7 jours) améliore tous les paramètres de la fonction pulmonaire (ΔP_L, E_L, R_L ; seule la E_L est différente de la valeur du pâturage à la fin du traitement) dès le 3ème jour de traitement et diminue significativement la concentration en cortisol sérique (entre avant et après le traitement) au moins 23h après la dernière administration.

(Gerber et al. 2011) : Cette étude est différente des autres car en plus de s'appuyer sur les paramètres et autres analyses évoquées précédemment, elle prend en compte l'avis du propriétaire via un échelle analogue visuelle ; la performance, l'effort respiratoire, la toux et l'écoulement nasal sont notifiés. Avec le traitement à la dexaméthasone (0,1 mg/kg q24h pendant 3 semaines), le score donné par les propriétaires s'est amélioré de manière

significative (contrairement au placebo). En revanche, le clinicien n'a pas réussi à différencier les animaux traités à la dexaméthasone (par rapport au placebo) sur la base des observations cliniques, de la cytologie du LBA ou du score endoscopique de mucus. Nous notons que la FR et la PaO2 sont améliorées avec le traitement. Selon les auteurs, il faut privilégier ce mode de notation par les propriétaires lors de la conception des essais cliniques. Les indicateurs quantifiables reflétant la fonction pulmonaire tels que la FR et la PaO2 fournissent une bonne évaluation de l'efficacité des médicaments.

(Léguillette et al. 2017) : Lors d'asthme léger, le traitement au phosphate sodique de dexaméthasone (0,05 mg/kg IM q24h 16 jours) permet d'abolir l'augmentation de la R_L de 75% (lors d'un test de bronchoprovocation à toute dose d'histamine) chez tous les chevaux après la première semaine de traitement. Une diminution significative du nombre de lymphocytes dans le LBA après le traitement est notée. Le score clinique reste inchangé avec ou sans traitement. Cette étude a permis de montrer que lors d'asthme équin léger, le traitement à la dexaméthasone inhibe de manière significative l'hypersensibilité et l'hyperréactivité des voies respiratoires.

Concernant l'utilisation de la **dexaméthasone en aérosolthérapie**, les résultats sont mitigés. Une première étude a montré que l'administration de dexaméthasone phosphate sodium (injectable) inhalée (5 mg/cheval q24h pendant 5 jours) à des chevaux sains ne modifiait pas significativement la concentration en cortisol sérique et présentait une faible biodisponibilité systémique (Haspel et al. 2018). Cette étude évoquait l'intérêt d'étudier ultérieurement ses effets chez des chevaux asthmatiques. Cependant, l'étude suivante (Mainguy-Seers et al. 2019) ne soutient pas la nébulisation d'une forme injectable lors d'asthme équin sévère ; en effet, six chevaux ont reçu de la dexaméthasone phosphate sodium 5mg/cheval q24h pendant 7 jours sans amélioration de la fonction pulmonaire et de diminution de la concentration en cortisol sérique.

Dexaméthasone 21-isocotinate

Nous retrouvons une seule étude - voir tableau 27 ci-dessous - (Robinson et al. 2002) rapportant l'utilisation de dexaméthasone 21-isocotinate dans le traitement de l'asthme équin sévère.

9 chevaux ont reçu les quatre traitements alternativement pendant une période de 10 jours en box et séparés chacun de 30 jours de pâturage :

- Aucun traitement (contrôle négatif)
- Prednisone 1 mg/kg PO q24h
- Dexaméthasone 0,1 mg/kg IV q24h (contrôle positif)
- Dexaméthasone 21-isonicotinate 0,04 mg/kg IM q72h

La sévérité de l'obstruction et l'inflammation des voies respiratoires) a été quantifiée par la mesure de la fonction pulmonaire (changement maximal de pression pleurale (ΔPpl_{max}), résistance pulmonaire et compliance dynamique) et par la cytologie du liquide de lavage

bronchoalvéolaire (BALF) pendant la durée du traitement (où les chevaux étaient au box) puis après 30 jours de pâturage.

Le traitement avec la dexaméthasone-21-isonicotinate a été rapidement efficace concernant la fonction pulmonaire chez 8 chevaux sur 9 avec notamment une amélioration de la (ΔPpl_{max}) dès le troisième jour et jusqu'à la fin du traitement. La compliance dynamique est améliorée (mais pas autant avant l'étude) et reste stable entre la fin du traitement et après 30 jours de pâturage. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'effet sur le LBA ; les auteurs s'interrogent sur l'utilité de ce paramètre.

Le traitement avec la dexaméthasone-21-isonicotinate (0,04 mg/kg IM q72h) améliore la fonction pulmonaire chez la plupart des chevaux atteints d'asthme ; les auteurs suggèrent qu'une dose plus faible de dexaméthasone administrée moins fréquemment pourrait être tout aussi bénéfique chez la majorité des chevaux.

Tableau 27 : Résumé de l'utilisation de la dexaméthasone 21 isocotinate dans le traitement de l'asthme équin

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
0,04 mg/kg q72h 10 jours	IM	Amélioration de la fonction pulmonaire	Non étudiés	(Robinson et al. 2002)

Prednisolone

La dexaméthasone ayant montrée la preuve de son efficacité dans le traitement de l'asthme équin, elle sert de témoin lors de comparaison concernant l'efficacité d'une molécule, notamment avec la prednisolone. **La prednisolone est utilisée majoritairement par voie orale** - voir Tableau 29 -.

Tableau 28 : Etude de Couroucé-Malblanc et al. (2008)

		Dexamethasone	Prednisolone
Traitement (12 jours)		0.1 mg/kg 4 jours - 0.075 mg/kg 4 jours - 0.05 mg/kg 4 jours q24h IM	1 mg/kg 4 jours - 0.75 mg/kg 4 jours - 0.5 mg/kg 4 jours q24h PO
Résultats	Score clinique subjectif	Diminution significative entre J0 et J13 et reste diminués jusqu'à J30 Pas de différence significative entre les deux groupes	
	Analyse des gaz artériels	Augmentation significative de PaO2 entre J0 et J13 Pas de différence significative de PaO2 de J0 et de J30 Aucune modification de PaCO2 Pas de différence significative entre les deux groupes	
	Concentration en cortisol sérique	Suppression du cortisol entre J0 et J13 ; retour aux valeurs initiale à J30 Pas de différence significative entre les deux groupes	
	Score endoscopique	Absence de suppression de l'accumulation de mucus	
	Cytologie du LBA	Augmentation des lymphocytes et des mastocytes, diminution des neutrophiles entre J0 et J30	Aucune modification

Chez des chevaux entretenus dans un environnement contrôlé, la prednisolone améliore également les signes des chevaux affectés. Cependant, en l'absence de groupe témoin (avec uniquement un contrôle de l'environnement) dans cette étude, il n'est pas possible de mesurer l'effet précis de la prednisolone. Elle montre une efficacité comparable à celle de la dexaméthasone lorsqu'elle était combinée à un contrôle environnemental, à l'exception de la modification de la cytologie de lavage bronchoalvéolaire - voir tableau 28 ci-dessus - (Couroucé-Malblanc et al. 2008).

A la suite de l'étude précédente (en environnement contrôlé), les chercheurs se sont intéressés à l'intérêt de la prednisolone dans le traitement de l'asthme sévère (RAO) dans un contexte d'exposition continue à l'antigène (Leclere et al. 2010). Les chevaux ont reçu pendant 7 jours de la prednisolone 2 mg/kg PO q24h ou de la dexaméthasone 0,05 mg/kg PO q24h.

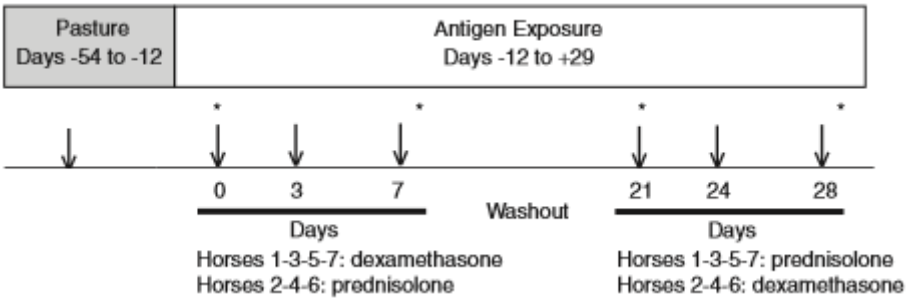


Figure 28 : Modèle de l'étude de Leclere et al. (2020)

La différence de pression maximale transpulmonaire (ΔPL), de résistance pulmonaire (RL) et d'élastance (EL) sont mesurées avant et après 3 et 7 jours de traitement. La concentration du cortisol sérique est suivi. Les deux traitements ont amélioré de manière significative la fonction pulmonaire ; cependant, cette dernière était supérieure après 3 et 7 jours de traitement avec de la dexaméthasone (par rapport à la prednisolone). De plus, la pression maximale transpulmonaire (ΔPL) et la résistance pulmonaire après 7 jours de traitement avec de la dexaméthasone n'étaient pas différents des valeurs obtenues au pâturage ; ce nétait pas le cas chez les chevaux traités avec de la prednisolone.

Lors d'une exposition continue à l'antigène, la prednisolone (2 mg/kg PO q24h) améliore la fonction pulmonaire. Cependant, la dexaméthasone (0,05 mg/kg PO q24h) reste plus efficace dans le traitement de l'asthme sévère (RAO). Les auteurs suggèrent qu'une augmentation de la posologie de la prednisolone pourrait être indiquée pour arriver à une réponse anti-inflammatoire similaire à celle de la dexaméthasone.

Tableau 29 : Résumé de l'utilisation de la prednisolone dans le traitement de l'asthme équin

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
1 mg/kg à dose décroissante 12 jours	PO	Amélioration du score clinique en environnement contrôlé	Suppression du cortisol, absence d'effet résiduel 2 semaines après l'arrêt	(Couroucé-Malblanc et al. 2008)

2 mg/kg 7 jours	PO	Amélioration de la fonction pulmonaire lors d'une exposition continue à l'antigène	Diminution de la concentration en cortisol sérique Aucun autre effet secondaire rapporté	(Leclere et al. 2010)

Triamcinolone

La fonction pulmonaire des chevaux atteints d'asthme sévère maintenus dans un environnement poussiéreux est améliorée jusqu'à 4 semaines après l'administration d'acétonide de triamcinolone 0,09 mg/kg IM (Lapointe et al. 1993).

Une étude récente (Bessonnat et al. 2020) s'est intéressée à l'utilisation intra-articulaire d'acétonide de triamcinolone. Des chevaux atteints d'asthme sévère et présentant des exacerbations dans un environnement poussiéreux ont reçu une seule injection d'acétonide de triamcinolone. La fonction pulmonaire est ensuite évaluée chaque semaine pendant 35 jours :

- 20 mg d'acétonide de triamcinolone dans les deux articulations tarso-crurales (n = 5 ; 40 mg/cheval)

- 40 mg d'acétonide de triamcinolone IM (n = 5)

Les effets généraux sur la fonction pulmonaire (amélioration) étaient similaires entre les groupes. Seule la cinétique de ces changements était significativement différente :

- Groupe IM : valeurs de RL et EL significativement diminuées de J14 à J28 ; certains chevaux avaient une normalisation de certains paramètres (RL et EL à J21 pour deux chevaux, EL à J28 pour un cheval)

- Groupe IA : valeurs de RL significativement diminuées par rapport à la ligne de J7 à J21, valeurs de EL diminué de J7 à J28 ; normalisation de RL (4 chevaux) et EL (3 chevaux) à J7.

Les administrations intra-musculaire et intra-articulaire d'acétonide de triamcinolone améliorent la fonction pulmonaire (avec une cinétique différente) chez des chevaux souffrant d'asthme sévère. Cependant, compte tenu du risque d'arthrite septique associé à l'injection intra-articulaire et de la fréquence élevée des injections nécessaires pour améliorer la fonction des voies respiratoires (toutes les 2 à 3 semaines), les auteurs ne recommandent pas l'utilisation d'acétonide de triamcinolone intra-articulaire dans le traitement de l'asthme équin.

Aucune étude n'a, à ce jour, confirmé l'efficacité thérapeutique de l'acétonide de triamcinolone intra-articulaire chez des chevaux atteints d'asthme léger à modéré ; en utilisant cette molécule pour traiter des affections articulaires, les auteurs s'interrogent sur un potentiel retard de diagnostic et de mise en œuvre d'une thérapie appropriée pour les chevaux présentant en plus une intolérance à l'effort due à un asthme léger à modéré.

Tableau 30 : Résumé de l'utilisation de l'acétonide de triamcinolone dans le traitement de l'asthme équin

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
0.09 mg/kg	IM	Amélioration de la fonction pulmonaire	Pas d'effet indésirable clinique rapporté dans ces études	(Lapointe et al. 1993)
40 mg/cheval	IM			(Bessonnat et al. 2020)
2x20 mg/cheval	IA			

En ce qui concerne la sécrétion de cortisol, quel que soit la voie d'administration (IV, IM ou IA) de l'acétonide de triamcinolone (0,04 mg/kg), il y a des répercussions profondes – détaillées dans le tableau 31 ci-dessous - sur la sécrétion de cortisol (Soma et al. 2011).

Tableau 31 : Résultats de l'étude de Soma et al. (2011)

Voie d'administration	IV	IA	IM
Temps post administration où il y a une diminution significative des concentrations plasmatiques d'hydrocortisone (par rapport à la valeur initiale)	0,75 heure	2 heures	1 heure
Concentrations plasmatiques d'hydrocortisone encore significativement différentes de la valeur initiale à	96 heures	264 heures	360 heures

Isoflupredone

Cette molécule est peu étudiée dans le traitement de l'asthme équin. Nous retrouvons seulement une étude (Picandet et al. 2003) s'intéressant à son efficacité et à son innocuité (Tableau 32).

La fonction pulmonaire, les concentrations sériques de cortisol et d'électrolytes, la réponse à un test de stimulation à l'ACTH et l'hématologie sont évaluées plusieurs fois pendant une période de contrôle de 14 jours (sans traitement) suivie d'une période de traitement de 14 jours avec soit de l'acétate d'isofluprédone (0,03 mg/kg IM q24h) ou de la dexaméthasone (0,04 mg/kg IV q24h) puis une période de lavage de 7 jours.

Nous observons une bonne tolérance clinique des traitements associées à une amélioration significative de la fonction pulmonaire du 3ème jour jusqu'à au minimum 7 jours post-traitement. Les concentrations sériques de cortisol sont diminuées pendant la période de traitement mais la réponse au test de stimulation à l'ACTH est conservée. Aucun cheval n'a présenté de signe de fourbure. Les deux traitements ont induit une formule sanguine de stress (neutrophilie, lymphopénie) et une éosinopénie après 14 jours de traitement. De plus, les chevaux traités avec de l'acétate d'isoflupredone présentaient une hypokaliémie après 7 jours de traitement sans répercussion clinique visible. Cette hypokaliémie était absente 7 jours après l'arrêt du traitement.

Bien que l'isoflupredone soit aussi efficace que la dexaméthasone dans le traitement des chevaux atteints d'asthme, l'hypokaliémie associée reste à investiguer et constitue une limite à son emploi.

Tableau 32 : Résumé de l'utilisation de l'isoflupredone dans une étude dans le traitement de l'asthme équin

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
0.03 mg/kg q24h 14 jours	IM	Amélioration de la fonction pulmonaire	Hypokaliémie Diminution du cortisol sérique Anorexie (2 chevaux)	(Picandet et al. 2003)

(ii) Glucocorticoïdes inhalés

Béclométhasone

Dans cette **première étude** (Ammann et al. 1998), six juments atteintes de COPD (ancienne dénomination de l'asthme sévère) ont reçu du dipropionate de béclométhasone (3750 µg q12h 14 jours) avec un inhalateur-doseur via un masque. Des tests de la fonction pulmonaire et des analyses des gaz sanguins artériels sont effectuées avant, pendant et deux semaines après l'arrêt du traitement. Une endoscopie des voies aériennes supérieures et des cultures fongiques nasopharyngées sont également réalisées avant et après le traitement afin de surveiller l'apparition d'une candidose oropharyngée, effet secondaire précédemment décrit en médecine humaine. Il n'y avait pas de groupe contrôle au sein de l'étude.

La tolérance à l'inhalation est bonne chez la plupart des chevaux (5/6). Un seul cheval est devenu réfractaire et a vu ses paramètres (ΔPL, élastance, compliance) réaugmenter durant la deuxième semaine. Chez les autres chevaux, la fonction pulmonaire est améliorée dès la première semaine de traitement et se poursuit au cours de la deuxième ; la ΔPL a significativement diminué et était dans les valeurs usuelles chez quatre chevaux. Cependant, aucune rémanence n'est rapportée ; après l'arrêt du traitement, les améliorations de la fonction pulmonaire ne durent pas. Nous observons un retour aux valeurs initiales de la ΔPL (deux semaines post traitement), de la résistance pulmonaire totale et de l'élastance.

Dans **l'étude suivante** (Rush et al. 2000), les auteurs ont évalué les effets de plusieurs doses de dipropionate de béclométhasone par inhalation sur la réponse clinique, la fonction pulmonaire et la suppression surrénalienne chez des chevaux présentant un asthme sévère. Dans cette étude croisée, 8 chevaux ont reçu alternativement quatre traitements séparés de 10 jours : placebo inhalé, 500, 1000 et 1500 µg/cheval q12h de dipropionate de béclométhasone inhalé pendant 7 jours.

Plusieurs conclusions sur l'utilisation du dipropionate de béclométhasone sont apportées :

- Ce n'est **pas une molécule d'urgence** car aucun effet du traitement immédiat (en 15 minutes) n'est identifié.

- Le bénéfice thérapeutique (amélioration de la fonction pulmonaire) est observé 24 heures après le début du traitement, est similaire quel que soit la posologie utilisée et se poursuit tout au long du traitement.

- Il n'y avait pas d'avantage au cours des 72 premières heures entre la faible et les fortes doses en termes de rapidité et d'intensité de la réponse clinique.

- **La production endogène de cortisol est supprimée** chez les chevaux recevant les 3 doses de béclométhasone inhalée. Cependant, l'ampleur de la suppression des glandes surrénales est plus sévère à fortes dose ; A 1500 µg/cheval, une réduction de 95% de la concentration sérique en cortisol est notifiée.

Les auteurs conseillent de privilégier l'administration de dipropionate de béclométhasone à faible dose (500 µg) lors d'asthme sévère afin d'améliorer la fonction pulmonaire et de limiter la suppression de la production endogène de cortisol.

La **dernière étude** (Couëtil et al. 2006) confirme les résultats obtenus précédemment. L'administration de dipropionate de béclométhasone (500 µg/cheval q12h pendant 10 jours) entraîne une amélioration significative de la fonction pulmonaire des chevaux atteints de RAO en comparaison aux traitements placebo et une injection de dexaméthasone 21-isonicotinate 0,06 mg/kg IM. Cet effet bénéfique n'est pas accompagné d'une modification de la cytologie du LBA ou de la suppression de facteurs de transcription tels que NF-kB et AP-1.

Tableau 33 : Résumé de l'utilisation du dipropionate de béclométhasone dans le traitement de l'asthme équin

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
3750 µg/cheval q12h 2 semaines	Inhalation	Amélioration de la fonction pulmonaire Cultures fongiques négatives	Infection des voies respiratoire après l'initiation du traitement (1/6 chevaux)	(Ammann et al. 1998)
500, 1000, 1500 µg/cheval q12h 7 jours		Amélioration de la fonction pulmonaire	Suppression de la production de cortisol plus marquée à forte dose	(Rush et al. 2000)
500 µg/cheval q12h 10 jours		Amélioration de la fonction pulmonaire	Non rapportés	(Couëtil et al. 2006)

Fluticasone

La **première étude** (Giguère et al. 2002) où nous retrouvons l'emploi du propionate de fluticasone chez quatre chevaux atteints de *heaves* avait plusieurs objectifs :

1. Rechercher des médiateurs (cytokines…) impliqués dans le développement de l'inflammation lors d'asthme

2. Etudier l'efficacité de l'aérosolthérapie avec du propionate de fluticasone (2000 µg/cheval q12h avec un inhalateur doseur - Equine Aeromask® pendant 21 jours)

Une résolution complète des signes cliniques, une normalisation des tests de la fonction pulmonaire (pression transpulmonaire, compliance dynamique) et des valeurs usuelles en neutrophiles et en lymphocytes dans le liquide broncho-alvéolaire sont observées à la fin du traitement.

Suite à ces résultats, **l'étude randomisée suivante** (Couëtil et al. 2005) a investigué l'effet bénéfique de l'emploi du propionate de fluticasone inhalé en parallèle de la mise en place de mesures environnementales chez vingt-huit chevaux atteints d'asthme léger, modéré ou sévère.

Les chevaux sont répartis en trois groupes de traitement (propionate de fluticasone inhalé, substance de contrôle inhalée ou prednisone orale). Les chevaux étaient à l'extérieur et nourris avec des granulés pendant les quatre semaines de l'étude. Les scores cliniques, la fonction pulmonaire, les résultats de l'examen cytologique du LBA et la fonction surrénalienne (concentration en cortisol sérique et test de stimulation à l'ACTH) sont déterminés à J0, J14 et J28.

Les traitements sont administrés à l'université ou chez les propriétaires (biais) :

- Propionate de fluticasone inhalé : 1980 µg q12h 2 semaines puis 1100 µg q24h 1 semaine puis 1100 µg q48h 1 semaine
- Substance contrôle : 0 µg q12h 2 semaines puis 0 µg q24h 1 semaine puis 0 µg q48h 1 semaine
- Prednisone PO 500 mg q12h 2 semaines puis 200 mg q24h 1 semaine puis 200 mg q48h 1 semaine

Après 4 semaines de traitements, les trois traitements n'ont pas modifié la cytologie du LBA. Le propionate de fluticasone inhalé n'a pas affecté la fonction corticosurrénalienne pendant la durée du traitement. Une amélioration significative et similaire dans tous les groupes de la fonction pulmonaire après deux semaines en environnement peu poussiéreux et avec un traitement est noté. Cette amélioration persiste pendant les deux semaines de traitements à dose dégressive, suggérant que l'amélioration résulte principalement de changements environnementaux plutôt que d'un traitement médical. Cependant, chez les chevaux présentant un asthme sévère, la fluticasone inhalée a entraîné une amélioration plus prononcée de la fonction pulmonaire pendant les deux premières semaines, par rapport aux autres traitements.

Pour les auteurs, une prise en charge avec un traitement précoce de fluticasone inhalée présent un intérêt pour accélérer la récupération des chevaux atteints d'asthme sévère.

Les effets à court terme sur l'asthme sévère et en prévention d'un traitement médical au propionate de fluticasone sont présentés dans cette étude (Robinson et al. 2009). Un groupe témoin négatif (sans traitement) et un groupe témoin positif (traitement à la dexaméthasone) sont inclus dans chaque partie de l'étude.

L'efficacité du traitement et les effets indésirables sont évalués (Tableau 34) : mesures du changement maximal de la pression pleurale, du cortisol sérique, de la cytologie du LBA et scorring clinique subjectif (détresse respiratoire, boiterie).

Tableau 34 : Traitements et résultats de l'étude de Robinson et al. (2009)

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Etude 1 :
Protocole de traitement</th><th colspan="2">Etude 2 :
Protocole de prévention</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Traitements</td><td colspan="2">3 jours</td><td colspan="2">3 jours en extérieur, 4 jours en intérieur</td></tr>
<tr><td>Propionate de fluticasone :
3 ou 6mg q12h</td><td>Dexaméthasone :
0.1mg/kg IV q24h</td><td>Propionate de fluticasone :
6mg q12h</td><td>Dexaméthasone :
0.1mg/kg IV q24h</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Résultats</td><td colspan="2">Amélioration significative de la fonction pulmonaire pour les groupes dexaméthasone et fluticasone 6mg
Diminuition du cortisol sérique plus important dans le groupe dexaméthasone</td><td colspan="2">Amélioration de la fonction pulmonaire et diminution du cortisol sérique similaires</td></tr>
<tr><td colspan="4">Pas d'effet sur la cytologie du LBA lors de traitement à court terme
Aucun signe de fourbure (boiterie, pouls digité, température des sabots)</td></tr>
</table>

Le propionate de fluticasone présent un intérêt en prévention des exacerbations d'asthme sévère plutôt qu'en traitement de fond. En effet, l'inhalation de propionate de fluticasone (6 mg q12) est aussi efficace que la dexaméthasone (0.1mg/kg q24h) pour la prévention des épisode aigues d'asthme sévère mais l'efficacité de la dexaméthasone lui est supérieure lors du traitement de fond.

De plus, les auteurs s'interrogent sur l'intérêt d'utiliser un bronchodilatateur avant d'administrer de propionate de fluticasone, afin d'améliorer son dépôt ; il a été montré que pendant les exacerbations, l'obstruction diffuse des voies respiratoires par des sécrétions mucoïdes et le bronchospasme limitent la délivrance d'aérosols dans les voies respiratoires périphériques des chevaux atteints de RAO (Rush et al. 1999).

L'effet d'un traitement à long terme (6 mois) de propionate de fluticasone inhalé sur le remodelage des muscles lisses des voies respiratoires (événement précoce lors d'asthme) est étudié (Leclere et al. 2012) : Six chevaux sont traités avec du propionate de fluticasone à 2000 µg q12h pendant un mois puis 2000-3000 µg q12à 24h selon la réponse clinique pendant 11 mois. Les chevaux étaient 6 mois en box puis 6 mois à l'extérieur. Ce groupe était comparé à un groupe d'évitement aux antigènes.

La fonction pulmonaire s'est améliorée plus rapidement avec le traitement au propionate de fluticasone puis elle s'est normalisée dans les deux groupes. L'inflammation des voies respiratoires présentait un meilleur contrôle dans le groupe d'évitement aux antigènes. La masse musculaire lisse corrigée a significativement diminué dans les deux groupes.

Cette molécule permet d'accélérer l'inversion du remodelage des muscles lisses, même si l'inflammation des voies respiratoires est mieux contrôlée en évitant les antigènes.

L'effet du propionate de fluticasone sur l'hypersensibilité et l'hyperréactivité des voies aériennes est évaluée (Léguillette et al. 2017). Ce sont des caractéristiques présentes dans l'asthme équin léger. Les signes cliniques et l'inflammation pulmonaire (via la cytologie du LBA) au cours des traitements sont suivis.

- Groupe DEX : Dexaméthasone 0,05 mg/kg IM q24h
- Groupe FLUT : Propionate de fluticasone inhalé 3000 µg q12h

Les deux traitements ont aboli l'augmentation de la résistance pulmonaire de 75% à toute dose d'histamine bronchoprovocatrice chez tous les chevaux après la première semaine de traitement. Cependant, après 2 semaines de traitement au propionate de fluticasone, un cheval a redéveloppé une hypersensibilité. Il y avait une diminution significative du nombre de lymphocytes dans le LBA après les traitements. Il n'y avait pas de différence dans la notation des signes cliniques au cours de chaque traitement et période de lavage (P> 0,05).

Lors d'asthme équin léger, le traitement avec du propionate de fluticasone (ou de la dexaméthasone) inhibe de manière significative l'hypersensibilité et l'hyperréactivité des voies respiratoires. Il n'a pas d'effet significatif sur les signes cliniques et la cytologie du LBA (excepté une diminution du pourcentage de lymphocytes).

Tableau 35 : Récapitulatif des études portant sur le traitement de l'asthme équin avec du propionate de fluticasone

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
2000 µg/cheval q12h 21 jours	Inhalation avec un Equine Aeromask®	Résolution complète des signes cliniques Normalisation des tests de fonction pulmonaire Diminution de la neutrophilie du BAL	Non rapporté	(Giguère et al. 2002)
1980 µg/cheval q12h 2 semaines - 1100 µg q24h 1 semaine - q48h 1 semaine	Inhalation avec un Equine Aeromask®	Amélioration d la fonction pulmonaire Absence d'impact sur la fonction cortico-surrénalienne	Non rapporté	(Couëtil et al. 2005)
6 mg/cheval q12h 3-7 jours	Inhalation avec EquineHaler®	Intérêt dans la prévention des épisodes aigus d'asthme sévère plus que dans le traitement Absence de signe de fourbure	Diminution du cortisol sérique	(Robinson et al. 2009)
2 000 µg q12h 1 mois puis 2000–3000 µg q12-24h 5 mois	Inhalateur non renseigné	Fonction pulmonaire améliorée Inversion du remodelage des muscles lisses des voies respiratoires	Non rapporté	(Leclere et al. 2012)

3000 µg q12h 15 jours	Inhalation avec un metered dose inhalers (MDIs) and an Aerohippus®	Diminution de l'hypersensibilité et l'hyperréactivité des voies respiratoires	Non rapporté	(Léguillette et al. 2017)

Budésonide

Cette étude (Barton et al. 2017) est la première menée chez des chevaux atteint d'asthme équin sévère. Si cette dernière ne s'intéresse pas à l'efficacité thérapeutique de la molécule en elle-même (à la dose de 3 µg/kg q12h pendant 10 jours), elle montre que l'absorption systémique après inhalation de budésonide chez des chevaux atteints d'asthme équin sévère était plus importante que chez les chevaux sains ; tous les échantillons (urines, plasma) des chevaux atteints d'asthme équin sévère contenaient des concentrations de budésonide supérieures à la limite de détection 96 heures après l'inhalation, alors que cela n'a été trouvé que pour 2 chevaux témoins.

Les auteurs ont conclu que l'intervalle de temps entre l'inhalation d'un glucocorticoïde et la participation à des événements sportifs devrait être augmenté lorsqu'un traitement par inhalation est administré pendant l'exercice à des chevaux atteint d'asthme équin sévère.

L'efficacité du budésonide par inhalation (avec un dispositif d'inhalation basé sur la technologie Respimat®) est évalué dans cette unique étude (Lavoie, Leclere, et al. 2019). Le budésonide est comparé à la dexaméthasone (témoin positif), les effets secondaires éventuels (suppression du cortisol, fourbure) et la dose thérapeutique sont recherchés chez douze chevaux atteints d'asthme équin sévère. La fonction pulmonaire (débits pulmonaires, pression transpulmonaire, résistance pulmonaire, élastance pulmonaire), la composition du lavage broncho-alvéolaire, les dosages du cortisol sérique et de l'ACTH plasmatique ont été pris en compte. Les résultats de l'étude sont détaillés dans le tableau 36 ci-dessous.

Tableau 36 : Résultat de l'étude 1 de Lavoie et al. (2019)

Etude 1	**J0 à J7**	**Pas de traitement**	
	J8 à J14	Placebo (véhicule du budésonide) Classement des chevaux selon la RL et division au hasard en deux groupes	
	J15 à J28	Budésonide inhalé 1800 µg q12h	Dexaméthasone IV 0,04 mg/kg
Résultats de l' étude 1	Fonction pulmonaire	Amélioration significative	Amélioration significative
	Lavage broncho-alvéolaire	Diminution du pourcentage de neutrophiles chez tous les chevaux.	Diminution du pourcentage de neutrophiles chez 4/6 chevaux.
	Dosage du cortisol et de l'ACTH	Diminution significative	Diminution significative
	Boiterie	Absente	Absente
	Autres	Ecoulement nasal muco-purulent entre J25 et J32 auto résolutif chez un cheval	Non rapporté

		Toux post inhalation : 3 chevaux pendant la période placebo et 4 chevaux pendant de traitement au budésonide			
Etude 2	Avant l'étude	Classement des chevaux selon la RL et division au hasard en quatre groupes recevant chacun les quatre traitements séparés de deux semaines de lavage			
	J0 à J14	Budésonide inhalé 450 µg q12h	Budésonide inhalé 900 µg q12h	Budésonide inhalé 1800 µg q12h	Dexaméthasone PO 0,066 mg/kg q24h
Résultats de l' étude 2	Fonction pulmonaire	Amélioration (dose dépendante pour le budésonide) : diminution significative des PL, R L et EL après 7 et 14 jours ; effet bénéfique similaire à la dexaméthasone à forte dose.			
	Dosage du cortisol sérique		Diminution significative après 2 semaines d'administration, sans suppression résiduelle 1 semaine après l'arrêt du traitement		
	Boiterie	Absente			
	Autres	Toux et/ou éternuements post inhalation chez 8/9 chevaux Hyperthermie chez deux chevaux, non en faveur d'une pneumonie			Effet bénéfique du traitement 7 jours après l'arrêt

Le budésonide est une molécule efficace dose-dépendante permettant de soulager l'obstruction des voies aériennes dans le traitement de l'asthme sévère chez le cheval. Cependant, la suppression du cortisol sérique lors de son utilisation reflète l'action inhibitrice sur l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien, comparable à celle de la dexaméthasone.

Tableau 37 : Récapitulatif des études portant sur le traitement de l'asthme équin avec du budésonide

Molécule	Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
Budésonide	450-1800 µg/cheval q12h 14 jours	Inhalée via un dispositif d'inhalation basé sur la technologie Respimat®	Amélioration de le fonction pulmonaire dose dépendant	Suppression du cortisol	(Lavoie, Leclere, et al. 2019)

A l'heure actuelle, il n'existe pas de spécialité vétérinaire ayant une AMM équine contenant du budésonide ou de la fluticasone en France.

Ciclésonide

Deux études réalisées en Amérique du Nord et en Europe ont permis l'arrivé en 2020 d'un nouveau produit, l'Aservo® EquiHaler®, premier inhalateur doseur contenant du ciclésonide.

La première (Lavoie, Bullone, et al. 2019) a permis le développement du Soft Mist™ inhaler (Aservo® Equi Haler®).

L'objectif de l'étude (divisée en trois études de titration de dose croisées à l'aveugle) était de déterminer la dose minimale efficace de ciclésonide inhalé lors d'asthme équin sévère et

d'étudier l'innocuité de cette dernière en surveillant les variations du cortisol sérique, l'hématologie et les analyses biochimiques (Tableau 38).

Tableau 38 : Objectifs de l'étude de Lavoie et al. (2019)

Etude	N°1	N°2	N°3
But	Déterminer la dose minimale permettant de reverser l'obstruction	Evaluer les effets de différentes doses de ciclésonide	Investiguer les effets d'une dose versus deux doses par jour

Huit chevaux ont participé à chaque étude. Deux semaines avant le début de chaque étude et pendant cette dernière, les chevaux sont soumis à du foin moisi (conditionnement) afin d'induire un degré constant d'obstruction du flux d'air (DPL> 15 cm H2O) et des efforts respiratoires au repos. La diminution de la résistance pulmonaire (*RL*) est le critère clé de l'étude.

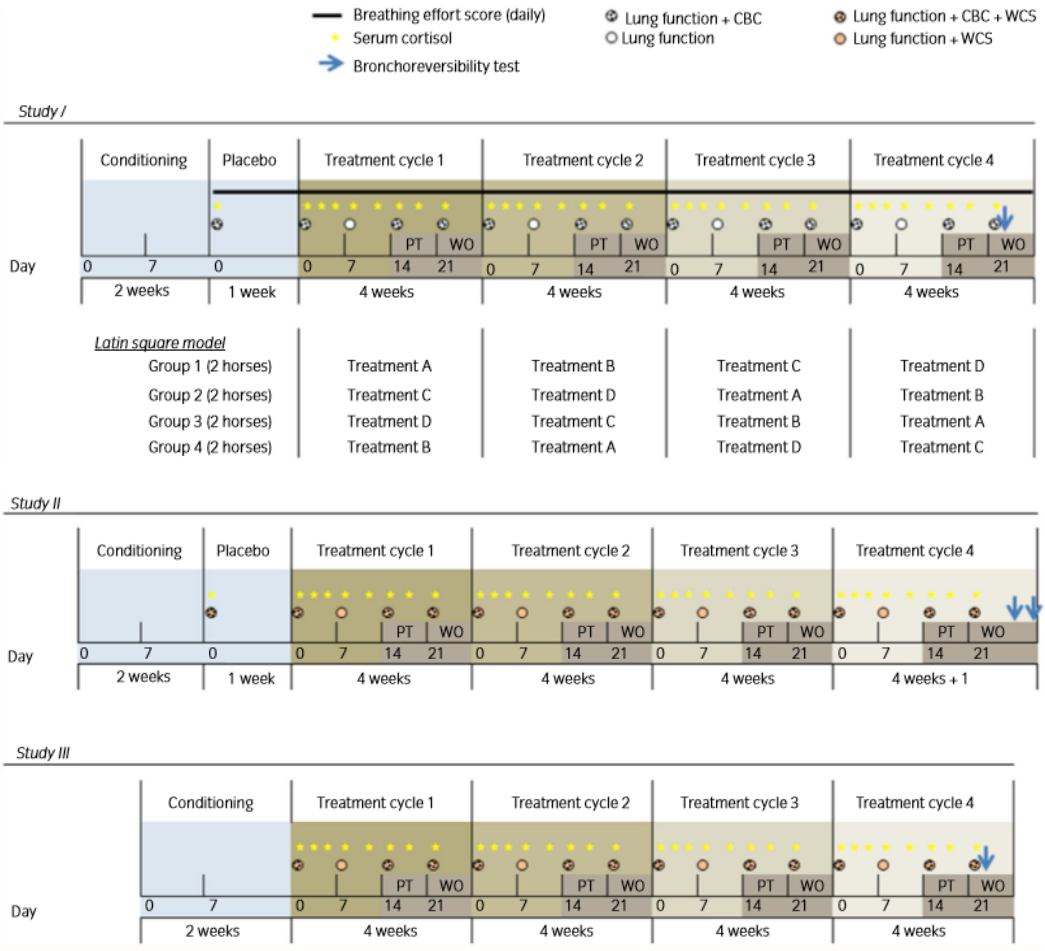


Figure 29 : Modèle de la partie de l'étude (Lavoie, Bullone, et al. 2019)

CBC, complete blood count ; WCS, weighted clinical score ; PT, post treatment week ; WO, washout week.

Tableau 39 : Résultats de l'étude de Lavoie et al. (2019)

Etude	N°1	N°2	N°3
Molécule **Voie d'administration** **Posologie**	Période Placebo (1 sem) Ciclésonide inhalé : 450 µg q12h 900 µg q12h 1800 µg q12h Dexaméthasone : 0,066 mg/kg q24h PO	Période placebo (1 sem) Ciclésonide inhale* : 1687.5 µg q12h équipement B 2700 µg q12h équipement A 2700 µg q12h équipement B Dexaméthasone : 0,066 mg/kg q24h PO	Equipment B Placebo 0 µg q12h de ciclésonide, 8 pressions Ciclésonide : 2700 µg q12h 3712.5 µg q24h (matin) 3712.5 µg q24h (soir)
Résultats	Diminution significative de la RL et suppression complète du cortisol dans le groupe dexaméthasone par rapport aux groupes ciclésonide Réduction significative des lymphocytes (J14), des protéines totales (J21) par rapport à J0 dans le groupe dexaméthasone	Amélioration de la fonction pulmonaire (RL, grille de score…) pour toutes les posologies. La dexaméthasone reste la molécule qui améliore le plus la résistance pulmonaire (retour à une valeur normale) cependant le ciclésonide à 2700 µg q12h avec l'équipement B s'en rapproche.	Absence d'effet placebo Meilleure réponse clinique avec le ciclésonide inhalé 2700 µg q12h (3/7 chevaux ont atteint une normalisation de la RL après 14 jours). Absence d'effet significatif sur la synthèse de cortisol et l'hématologie.
Evènements indésirables	Lésions de teigne pendant la première période de lavage, chez des chevaux non traités avec du ciclésonide	Les plus fréquents : irritation et écoulement oculaire (six épisodes chez cinq chevaux, dont cinq pendant le traitement au ciclésonide et un pendant la semaine de post-traitement ciclésonide	Les plus fréquents : épiphora (5 chevaux pendant un traitement au ciclésonide, 2 en dehors), prurit
Après 7 jours sans traitement et sans changement d'environnement, retour proche aux valeurs initiales de la résistance pulmonaire			

* La différence entre les équipements A et B concerne la durée de libération du médicament (A 1,5 s/actionnement et B 1 s/actionnement).

La dose de 2700 µg q12h de ciclésonide inhalé semble être la plus adaptée en termes d'efficacité dans le traitement de l'asthme équin (réduction de la résistance pulmonaire en 7 jours) et présente également une bonne innocuité (absence de changement significatif sur la sécrétion de cortisol et les comptages de la lignée blanche). **Cependant, en l'absence de traitement environnemental, les effets bénéfiques du traitement disparaissent rapidement (7 jours).**

A la suite de la précédente étude, des chercheurs **(Pirie et al. 2021)** ont réalisé une étude prospective randomisée multicentrique en double aveugle sur le terrain en Europe (24 sites dans 3 pays différents) pour évaluer de nouveau le profil de sécurité du ciclésonide inhalé (via

le Soft Mist™ inhaler) ainsi que son efficacité (par rapport au placebo) dans le traitement de l'asthme équin sévère (Tableaux 40 et 41).

Tableau 40 : Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude de Pirie et al. (2021)

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Chevaux ≥ 4ans, ≥ 200 kg Diagnostiqué d'un asthme sévère (effort respiratoire au repos, abdominal lift score ≥ 1, weighted clinical score ≥ 11, épisode antérieur (avec ≥ un signe clinique) > 14 jours)	Jument en lactation ou gestation Infection systémique suspectée Comorbidité/état Troubles fonctionnels des voies respiratoires hautes
Preuve d'une chronicité de l'asthme équin sévère (épisodes précédents) Absence de changement d'environnement 2 semaines avant le début de l'étude et pendant l'étude	Incapacité à utiliser le système Administration récente (2-8 semaines avant l'étude) de glucocorticoïdes, antibiotiques, bronchodilatateurs…

224 chevaux ont participé à l'étude : 223 chevaux dans l'analyse d'innocuité et 220 chevaux dans l'analyse d'efficacité primaire (109 pour le groupe ciclésonide, 111 pour le groupe contrôle).

Tableau 41 : Protocole de l'étude de Pirie et al. (2021)

Jour 0	Jour 1	Jour 5 (+/- 1)	Jour 6	Jour 10 (+/- 1)
WCS Inclusion et acceptation du Soft Mist Hématologie Biochimie Examen clinique Evaluation du propriétaire	Début du traitement : 8 pressions de 343 µg BID	Evaluation du propriétaire (téléphone)	Changement de traitement : 12 pressions de 343 µg SID	WCS Hématologie Biochimie Examen clinique Evaluation du propriétaire

La réduction de 30% ou plus du score clinique pondéré (WCS) entre le jour 0 et le jour 10 (± 1) était significativement (P <0,0001) plus élevée chez les chevaux traités avec du ciclésonide (73,4% soit 80/109) que dans le groupe placebo (43,2% soit 48/111).

Cependant, un effet placebo est noté ; les auteurs s'interrogent notamment sur la fluctuation de l'exposition à la poussière et/ou allergènes jouant sur la sévérité des signes cliniques au cours du temps. Nous ne pouvons exclure l'implication de cet effet dans une partie de l'amélioration clinique observée dans le groupe traité par le ciclésonide.

Le nombre d'évènements indésirables est faible (24) et répartie équitablement entre les deux groupes (11 chez 5 chevaux du groupe ciclésonide et 13 chez 8 chevaux du groupe contrôle) : *neutrophilie (2), neutropénie (1), leucocytose (1), éosinophilie (1), lymphocytose (1), lymphopénie (1), anorexie (1), manque d'efficacité (1), stomatite (1), troubles musculosquelettiques (1).* Aucun effet indésirable n'est rapporté.

Cette étude corrobore les résultats de la précédente ; l'utilisation de ciclésonide pendant 10 jours (8 pressions BID puis 12 SID via le Soft Mist™ inhaler) montre une innocuité et une

efficacité thérapeutique dans le traitement de l'asthme équin. De plus, il est bien accepté chez la plupart des chevaux (95%) et des propriétaires (92%).

Tableau 42 : Récapitulatif des études portant sur le traitement de l'asthme équin avec du ciclésonide

Posologie	Voie d'administration	Effets bénéfiques	Effets indésirables	Etudes
2700 µg/cheval q12h 7 jours minimum	Inhalation via le prototype du Soft Mist™ inhaler	Amélioration de la fonctions pulmonaire, résistance pulmonaire normale chez 42,9% des chevaux atteint d'AE	Absent	(Lavoie, Bullone, et al. 2019)
2744 µg/cheval q12h 5 jours puis 4116 µg/cheval q24h 5 jours	Inhalation via le Soft Mist™ inhaler	Réduction ≥ 30% du WCS chez 73,5% des chevaux atteints d'AES	Absent	(Pirie et al. 2021)

(iii) Bilan de l'utilisation des glucocorticoïdes lors d'asthme équin

Le tableau 43 ci-dessous résume l'ensemble des glucocorticoïdes pour lesquels des études ont montré leur intérêt dans le traitement de l'asthme équin.

Tableau 43 : Ensemble des glucocorticoïdes ayant montré une amélioration de la fonction pulmonaire et/ou des signes cliniques dans le traitement de l'asthme équin

Molécule	Posologie	Voie d'administration	Effets indésirables rapportés	Références
Dexaméthasone	0.04–0.16 mg/kg q24h	IM, IV, PO	Diminution/ Suppression du cortisol	(Robinson et al. 2002 ; Lavoie et al. 2002 ; Picandet et al. 2003 ; Cornelisse et al. 2004 ; Cesarini et al. 2006 ; Lavoie et al. 2006 ; Couroucé-Malblanc et al. 2008 ; Lavoie et al. 2008 ; Robinson et al. 2009 ; Leclere et al. 2010 ; Gerber et al. 2011 ; Léguillette et al. 2017)
Dexaméthasone 21-isocotinate	0.04 mg/kg q72h	IM	-	(Robinson et al. 2002)
Prednisolone	1–2 mg/kg q24h	PO	Diminution/ Suppression du cortisol	(Couroucé-Malblanc et al. 2008 ; Leclere et al. 2010)
Acétonide de Triamcinolone	0.09 mg/kg 40 mg/cheval (40 mg/cheval)	IM (IA*)	-	(Lapointe et al. 1993 ; Bessonnat et al. 2020)
Isoflupredone**	0.03 mg/kg q24h	IM	Hypokaliémie Diminution du cortisol	(Picandet et al. 2003)

Fluticasone	2000–6000 µg/cheval q24h	Inhalée	Diminution du cortisol	(Giguère et al. 2002 ; Couëtil et al. 2005 ; Robinson et al. 2009 ; Leclere et al. 2012 ; Léguillette et al. 2017)
Dipropionate de béclométhasone	500-3750 µg/cheval q12h	Inhalée	Suppression du cortisol	(Ammann et al. 1998 ; Rush et al. 2000 ; Couëtil et al. 2006)
Budésonide	450-1800 µg/cheval q12h	Inhalée	Suppression du cortisol	(Lavoie, Leclere, et al. 2019)
Ciclésonide	2700 µg/cheval q12h - 4116 µg/cheval q24h	Inhalée	-	(Lavoie, Bullone, et al. 2019 ; Pirie et al. 2021)

* Non conseillé car risque septique suite à l'injection intra-articulaire
** Non conseillé car hypokaliémie
Dans l'ensemble des études, le poids des chevaux variait autour de 500 kg.

C. Autres indications en lien avec des affections respiratoires

1. Inhalation de fumée

a) Généralités

Lors d'incendie, l'inhalation de fumée entraine des lésions d'origine thermique et chimique se manifestant par un œdème, une congestion et une nécrose de l'ensemble des voies respiratoires du cheval (Christley, Rush 2007 ; Rush, Mair 2008a).

Les lésions d'origine thermique sont au niveau des voies respiratoires hautes (inhalation d'air chaud et de particules) bien que nous en retrouvions également dans les voies respiratoires basses suite à la présence de particules surchauffées de taille inférieure à cinq micromètres.

Les lésions d'origine chimique retrouvées dans les voies respiratoires basses sont dues à l'inhalation de produits chimiques toxiques. Les gaz solubles créent des lésions pulmonaires rapides contrairement aux gaz insolubles qui engendrent des lésions pulmonaires plus tardives. Le monoxyde d'azote et le cyanure limitent l'utilisation de l'oxygène, le monoxyde d'azote présentant une meilleure affinité pour l'hémoglobine que l'oxygène, conduisant au développement d'une hypoxie cellulaire.

Lors de l'inhalation de fumée, **trois phases** peuvent être observées :

- L'insuffisance pulmonaire aigue
- L'œdème pulmonaire
- La bronchopneumonie

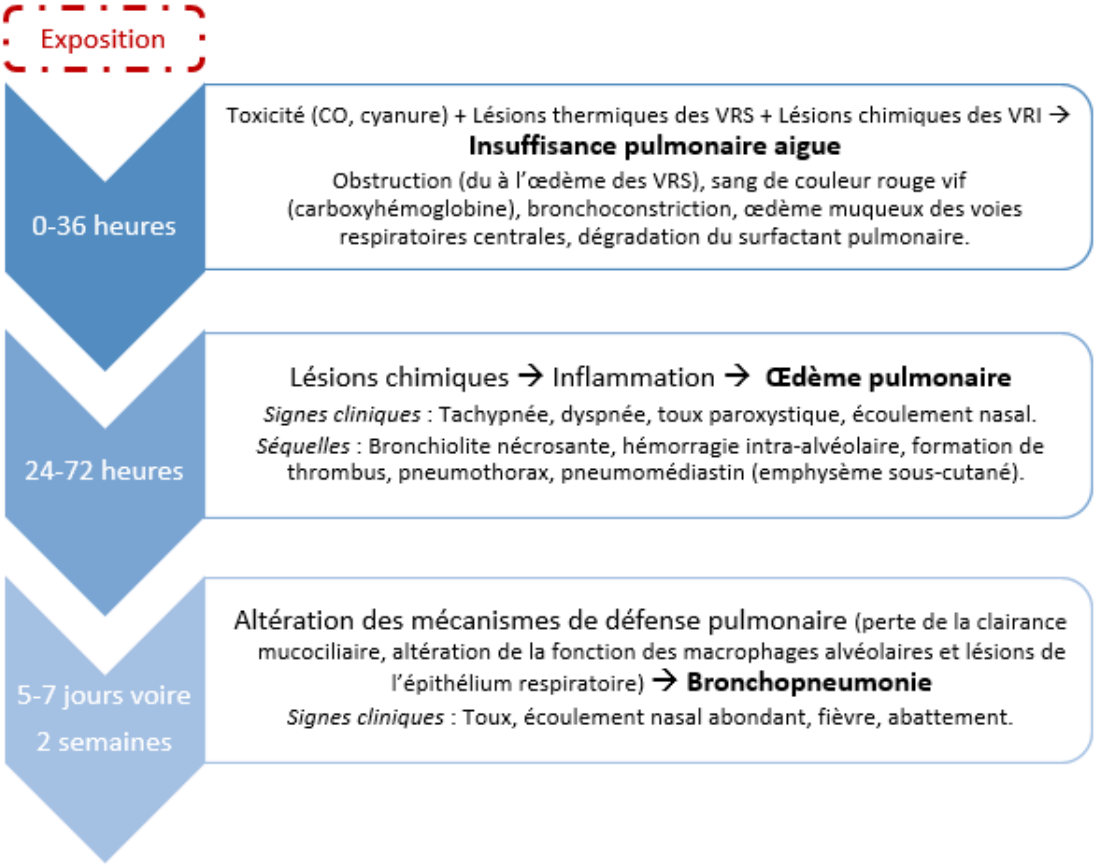


Figure 30 : Les trois étapes d'évolution lésionnelle lors d'inhalation de fumée

Un examen endoscopique et des radiographie thoraciques sont indiqués pour évaluer les lésions des voies respiratoires. Il peut être intéressant de réitérer les clichés radiographiques à plusieurs jours voire semaines ou mois d'intervalle.

b) Intérêt des glucocorticoïdes

L'utilisation des glucocorticoïdes est **controversée** et le tableau ci-dessous en illustre les raisons.

Tableau 44 : Avantages et inconvénients de l'utilisation des glucocorticoïdes lors d'inhalation de fumée chez le cheval

Avantages	Inconvénients
Lutter contre l'œdème pulmonaire Maintenir la production de surfactant pulmonaire	Effet immunosuppresseur : prédispose aux bronchopneumonies bactériennes Néfaste si brûlure de surface

Il est conseillé de limiter leur utilisation lors d'inhalation de fumée uniquement. L'utilisation de diméthylsulfoxide (réduit l'inflammation et l'œdème en piégeant les radicaux libres) ou d'AINS pourraient être des alternatives.

2. Purpura hémorragique

a) Généralités

La gourme est une maladie contagieuse des voies respiratoires supérieures due à *Streptococcus equi subspecies equi*. Le purpura hémorragique en est l'une des complications ; elle reste rare (1 à 2 % des chevaux de moins de 10 ans précédemment infectés) mais elle est potentiellement mortelle (Brazil 2005).

Une bactériologie, une PCR ou encore une sérologie servent d'aide au diagnostic de la gourme. La sérologie est particulièrement indiquée pour identifier les chevaux chez lesquels il existe un risque fort de développer un purpura hémorragique en cas de vaccination ou de nouveau contact avec la bactérie. Des biopsies cutanées peuvent être réalisées.

Le purpura hémorragique intervient deux à trois semaines après la forme classique (forme catarrhale) chez des chevaux convalescents ou surmenés. Elle se caractérise principalement par l'apparition d'une vascularite à médiation immune (dépôt de complexes antigène-immunoglobuline dans les parois des vaisseaux sanguins, conduisant à une hypersensibilité de type III) associée à des œdèmes sous cutanés, des pétéchies et des ecchymoses sur les muqueuses. D'autres signes cliniques (dépilations…) peuvent également apparaître (RESPE 2021).

b) Intérêt des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont indiqués chez les chevaux présentant un purpura hémorragique pour leur effet anti-inflammatoire mais surtout immunosuppresseur ; le purpura hémorragique ayant une composante immunitaire. Plusieurs posologies sont décrites et regroupées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 45 : Utilisation des glucocorticoïdes lors de purpura hémorragique

Source	Glucocorticoïde	Posologie
(Slater 2007)	Dexaméthasone	0,1 mg/kg IV q12h
(Brazil 2005)	Dexaméthasone*	0,04-0,2 mg/kg IV pendant une à quatre semaines
(Rush, Mair 2008b)	Dexaméthasone	0,04-0,16 mg/kg IV ou IM q24h continué à la dose de réponse clinique pendant deux à trois jours puis réduction progressive sur une à deux semaines
	Prednisolone (en relais)	1 mg/kg PO q24h dès qu'une réponse clinique est obtenue

* conjointement à l'utilisation d'AINS.

c) Exemple de leur utilisation

En 2003, l'équipe de Pusterla et al.a mené une étude rétrospective (1972-2002) sur cinquante-trois chevaux atteints de purpura hémorragique. 72% d'entre eux avaient 10 ans ou moins. Parmi ces chevaux, dix-sept avaient été exposés ou infectés par *S. equi* (soit 32%) et cinq autres

avaient été vaccinés contre S. *equi* en IM. Ils ont tous reçu des glucocorticoïdes associés éventuellement à d'autres traitements (AINS, antibiotiques).

Tableau 46 : Résultats de l'étude portant sur le purpura hémorragique (Pusterla, Watson, et al. 2003)

	Molécule et posologie utilisées		
	Dexaméthasone à 0,04-0,2 mg/kg IV, IM ou PO q12h à q24h	Prednisolone à 0,5-1 mg/kg PO q24h	
Nombre de chevaux	49	4	
	Temps de traitement		
	Moins de 7 jours	Entre 7 et 21 jours	Plus de 21 jours
Nombre de chevaux	6	24	23

Dès que l'œdème a commencé à régresser, la dose de glucocorticoïdes a été diminuée progressivement de 15% tous les deux jours sur deux à quatre semaines. Quatre chevaux sont morts et huit ont développé des complications qui se sont résolus avec des traitements adaptés.

Cette étude illustre l'intérêt des glucocorticoïdes systémiques dans le traitement précoce du purpura hémorragique et l'absence de rechute associée après leur arrêt (Pusterla, Watson, et al. 2003).

D. Et chez les ânes ?

De nombreuses maladies du système respiratoire de l'âne peuvent être gérées de **façon similaire** à celle des chevaux et des poneys (Sanctuary et al. 2018). Les informations sur la pharmacologie des glucocorticoïdes lors de leur utilisation chez l'âne faisant défaut (Mendoza et al. 2017), leur emploi est peu détaillée dans notre étude.

L'âne présente quelques particularités ; ne se déplaçant pas souvent à grande vitesse, étant insensible au réflexe de toux et de nature stoïque, il est plus facile de passer à côté d'une maladie respiratoire précoce. Les signes cliniques illustrent souvent un stade avancé de la maladie lorsque nous les détectons (Sanctuary et al. 2018).

Par ailleurs, les **paramètres physiologiques de base sont différents** des chevaux et des poneys.

- Température rectale : 36.5-37.8
- Fréquence cardiaque : 36-52 battements par minute
- Fréquence respiratoire : 12-28 mouvements par minute

Contrairement aux chevaux et aux poneys, les ânes sont moins souvent vaccinés - potentiellement dû à la non-participation à des compétitions - ou vermifugés ce qui peut être à l'origine de maladies.

Plusieurs affections respiratoires existent chez l'âne : La fibrose pulmonaire, le collapsus trachéal, qui peuvent être associés (AHV-4 et AHV-5, agents causaux potentiels). De nombreuses maladies infectieuses présentant des signes cliniques respiratoires ont été retrouvées telles que la grippe (maladie infectieuse la plus courante), les herpesvirus (EHV-1

et 4, AHV-1 à 6), les parasitoses pulmonaires (*Dictyocaulus arnfieldi*) … Une review récente plus complète est disponible (Rickards et Thiemann 2019).

La fibrose pulmonaire, le collapsus trachéal et la RAO (Recurrent Airway Obstruction – Asthme sévère) sont des indications d'utilisation des glucocorticoïdes chez l'âne (Sanctuary et al. 2018).
Dans un livre (Sanctuary et al. 2018), en précisant bien le manque de preuve chez l'âne, nous retrouvons l'emploi - sans mention de la maladie - de dexaméthasone à la dose de 0.05 à 0.2 mg/kg q24h PO/IM/IV. Il est également noté que la plupart des ânes tolère bien l'utilisation par voie inhalée.

Avant d'utiliser des glucocorticoïdes, il est conseillé de (Sanctuary et al. 2018) :

- Vérifier les antécédents médicaux concernant la fourbure et le syndrome métabolique équin
- Eviter de les utiliser lors d'hyperlipémie avérée (contre-indication) et surveiller le risque de survenue (dosage des triglycérides sanguins) chez des animaux en surpoids ou obèse (évaluer la note d'état corporel au début du traitement)
- Eviter de les utiliser lors d'immunodépression

Par ailleurs, nous ne retrouvons pas d'étude chez les mules et les bardots.

II. Conduite à tenir en cas de cheval asthmatique et choix du glucocorticoïde

Cette sous-partie synthétise les éléments précédemment évoqués concernant l'utilisation des glucocorticoïdes chez les équidés. Nous discuterons de la prise en charge médicale lors d'asthme équin (suspicion et diagnostic), des questions à se poser avant d'initier un traitement à base de glucocorticoïdes chez un cheval et des schémas posologiques utilisables en pratique.

A. Anamnèse et commémoratifs

Les commémoratifs de l'animal (âge, sexe, race, poids) sont pris par le vétérinaire lors de la visite et ces derniers permettent de réfléchir aux facteurs de risque potentiels.

- **Age** : L'asthme n'est pas retrouvé chez les poulains ou les très jeunes chevaux.

- **Sexe** : Il n'existe pas de prédisposition au sexe.

- **Race** : Il n'existe pas de consensus concernant ce paramètre et son implication dans l'asthme.

- **Poids** : Aucune étude n'a montré de corrélation entre le surpoids ou l'obésité et la présence d'asthme chez les équidés.

Un animal en surpoids ou obèse ou présentant des difficultés à perdre du poids peut être un indicateur de la présence d'une maladie intercurrente - à rechercher -(insulinorésistance, SME, DPIH, fourbure…) à prendre en compte lors de l'utilisation de glucocorticoïdes.

Les conditions environnementales (box/pré, congénère ou non…) et l'alimentation sont demandées. **L'asthme équin se retrouve chez des chevaux au box principalement mais également au pré lorsque ces derniers sont nourris avec du foin poussiéreux notamment.**

Les antécédents médicaux - en rapport ou non avec le problème actuel – sont détaillés. **Il faut savoir que l'asthme modéré n'évolue pas forcément en asthme sévère avec l'âge ; certains chevaux resterons en asthme modéré jusqu'à la fin de leur vie.**

Le programme de vaccination et de vermifugation sont rapportés.

Ensuite, l'anamnèse est détaillée. Les modalités d'apparition des signes cliniques (changement d'environnement, pendant le travail…), la durée d'évolution, l'instauration et la réponse aux traitements antérieurs sont à prendre en compte.

Concernant l'anamnèse de la maladie, l'asthme équin sévère présente un caractère saisonnier ou récurrent (signes cliniques qui reviennent fréquemment). Lors d'asthme équin léger/modéré, l'anamnèse n'est pas spécifique (Léguillette 2021).

Il ne faut pas oublier de se renseigner sur le caractère contagieux de la maladie, l'asthme étant une maladie allergique (ou non, manque d'étude sur le sujet) et pas directement une maladie infectieuse.

B. Examen clinique

Le praticien vétérinaire réalise un examen clinique complet de l'équidé.

1. A distance

L'examen à distance permet d'observer le comportement et la posture du cheval dans son environnement. La respiration normale du cheval est nasale, de type costo-abdominale avec une fréquence respiratoire variant entre 8 et 16 mouvements par minute (mpm).

La courbe respiratoire peut être modifiée (Maurin 2017) :

- **Augmentation de la fréquence respiratoire** (> 24 mpm) : tachypnée (respiration normale), polypnée (respiration superficielle)
- **Diminution de la fréquence respiratoire**: bradypnée
- **Dyspnée** :
    - Inspiratoire : caractéristique d'une atteinte des voies aérienne supérieures. Un tirage nasal (dilatation des nasaux) et costal (soulèvement des côtes et de l'hypochondre) peuvent être observés.

- Expiratoire : caractéristique d'une atteinte des voies aérienne profondes. L'expiration se fait anormalement en deux temps avec une phase active avec la mobilisation des muscles abdominaux.

Un jetage peut être présent lors d'affections respiratoire, il faut le caractériser : aspect, couleur, uni ou bilatéral, abondance…

Les chevaux atteints d'asthme peuvent présenter une « ligne de pousse » correspondant à une hypertrophie des muscles abdominaux sous l'hypochondre lors de dyspnée expiratoire chronique.

D'autres anomalies observables à distance, utiles lors de l'établissement du diagnostic différentiel peuvent être observées comme une déformation de la face ou de l'auge.

2. Rapproché

Un examen clinique complet doit être réalisé comprenant notamment l'auscultation cardiaque, la prise de la température rectale… avant de se concentrer sur la palpation, la percussion et l'auscultation.

a) Palpation

Les nœuds lymphatiques, le larynx et la trachée peuvent être palpés, les colonnes d'air évaluées. Par ailleurs, un slap-test - aide au diagnostic d'une hémiplégie laryngée - et un déclenchement de la toux – à caractériser- après pression sur le larynx sont à réaliser.

b) Percussion

Nous recherchons toute modification de sonorité après percussions des cavités sinusales et du thorax témoin de la présence de liquide par exemple.

c) Auscultation

Nous pouvons entendre des bruits anormaux sans stéthoscope lors de respiration forte. Ensuite, avec l'aide du stéthoscope, nous passons à l'auscultation indirecte.

La trachée : l'auscultation se réalise le long de la trachée : des bruits normaux tubulaires peuvent être entendu, les bruits anormaux signent un encombrement (présence anormale de mucus par exemple).

Le thorax : L'aire d'auscultation du cheval est détaillée ci-dessous.

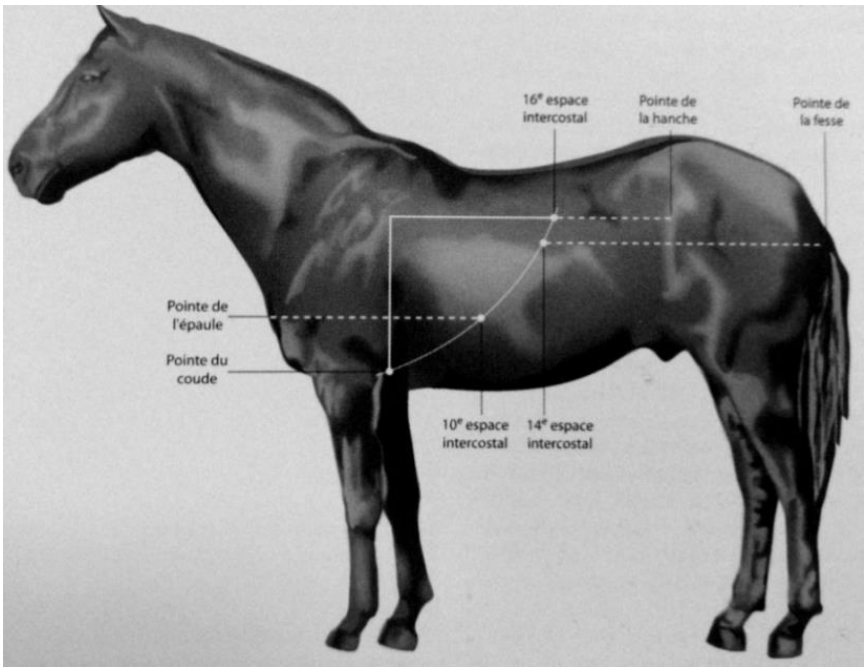


Figure 31 : Aire d'auscultation thoracique du cheval (Maurin 2017)

Le plus souvent, un **test d'hyperventilation forcée** est réalisé afin d'obtenir une meilleure auscultation. Cependant, si le cheval présente une dyspnée importante, il est contre indiqué. Ce test consiste le plus souvent à appliquer un sac en plastique de 15-20L sur le nez du cheval en faisant attention à ce qu'il ne rentre pas dans les naseaux de ce dernier. Le cheval respire dans ce dernier, l'amplitude respiratoire augmente et nous retirons le sac. Le cheval prend 3 à 4 inspirations profondes permettant une meilleure auscultation (Maurin 2017) ; chez un cheval sain, la reprise d'une courbe respiratoire normale se fait à la suite de ces inspirations profondes alors qu'un cheval malade aura un temps de récupération plus important.

Nous pouvons entendre :

- **Des bruits respiratoires normaux** : murmure vésiculaire, plus important lors de la phase inspiratoire et à droite

- **Des bruits respiratoires normaux modifiés** : augmentation de l'intensité, augmentation des bruits expiratoires, diminution localisée des bruits, disparition localisée (partie inférieur ou supérieure)

- **Des bruits surajoutés** : râles (ronflants, crépitants), sifflements, frottements

La toux est un signe clinique clé pour identifier les chevaux avec potentiellement de l'asthme ou une inflammation pulmonaire. Cette dernière n'est pas spécifique de la maladie. Le critère clé permettant de distinguer ensuite les deux entités est la présence d'un **effort respiratoire au repos**, caractéristique de l'asthme équin sévère (Léguillette 2021).

D'autres signes cliniques peuvent être présents et ils sont regroupés dans le tableau 47.

Tableau 47 : Signes cliniques lors d'asthme équin d'après Maurin (2017)

Asthme équin léger à modéré	Asthme équin sévère
Baisse de performance Toux productive intermittente souvent au début de l'exercice Jetage séreux intermittent Auscultation thoracique généralement normale	Intolérance à l'effort « Ligne de pousse » lors de cas chronique Toux chronique Jetage mucopurulent bilatéral inconstant FR normale à augmentée Signes cliniques à l'exercice le plus souvent, peut être asymptomatique Alternance de phase de détresse respiratoire (bronchospasme ou crise de pousse) Dyspnée expiratoire marquée Cachexie lors d'atteinte sévère Auscultation thoracique modifiée : encombrement trachéal, sifflements…

C. Examens complémentaires et diagnostic

Des examens complémentaires peuvent être réalisés en accord avec le propriétaire comme aide au diagnostic. Ne serons présentés ici que ceux présentant un intérêt lors d'asthme équin.

1. Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le lavage bronchoalvéolaire permet de prélever des cellules du territoire alvéolaire afin d'effectuer une cytologie par la suite. Une cytologie normale présente les caractéristiques suivantes (Maurin 2017) :

- Cellularité : environ 300 cellules/µL ; présence de macrophages (uniformes, peu vacuolisés), de lymphocytes (majorité de lymphocytes T) et de PNN non dégénérés
- PNN < 5%
- Monocytes = 40-80%
- Lymphocytes = 30-40%
- PNE et mastocytes < 1%
- Absence de globule rouge

Lors d'asthme sévère, nous observons une neutrophilie (> 20%) et lors d'asthme équin léger à modéré, une augmentation des neutrophiles ou des mastocytes (Léguillette 2021).

Plusieurs auteurs s'interrogent sur l'intérêt de la cytologie du LBA lors d'asthme équin et plus particulièrement de son intérêt à évaluer l'efficacité d'un traitement à base de glucocorticoïdes.

2. Endoscopie

L'endoscopie permet d'évaluer l'intégrité de plusieurs structures : cavités nasales, pharynx, larynx, poches gutturales, trachée, début de l'arbre bronchique. Toute modification des

structures (inflammation, œdème…) est observée et certains paramètres sont notés – par exemple le score mucus -. Après l'initiation du traitement ou pour déterminer quand ce dernier peut être arrêté, une endoscopie de contrôle peut être réalisée afin d'évaluer l'évolution des lésions initiales

Lors d'asthme, du mucus en quantité importante et une inflammation des muqueuses peuvent être rapportées.

3. Mécanique respiratoire

Non utilisée sur le terrain, nous la retrouvons dans les études.

Lors d'asthme sévère, la ΔP_L et la R_L sont augmentées au repos alors qu'ils ne sont pas modifiés lors d'asthme léger à modéré (Léguillette 2021)**.**

4. Tests

Le test de broncho provocation est toujours positif lors d'asthme léger à modérée alors qu'il est variable lors d'asthme sévère.

Le « moldy hay challenge » est positif lors d'asthme équin sévère et négatif lors d'asthme équin léger à modérée (Léguillette 2021).

D. Thérapeutique

Après l'établissement du diagnostic, nous pouvons discuter avec le propriétaire de l'intérêt de traiter l'animal.

1. Contre-indications

Avant de s'interroger sur les contre-indications de l'utilisation des glucocorticoïdes, revenons sur les effets indésirables potentiels.

Tous les effets indésirables, mentionnés notamment sur les RCP, ne sont pas toujours prouvés scientifiquement chez les équidés et certains font suite à des rapports de cas anecdotiques. L'effet indésirable le plus souvent rapporté est la suppression de production du cortisol endogène. L'induction de fourbure, d'immunosuppression (à dose thérapeutique), d'ulcérations gastriques… sont discutés et semblent dépendre de la dose (le plus souvent à forte dose) et de la longueur du traitement (long).

Voici une liste non exhaustive de contre-indications plus ou moins controversées dans la littérature :

- Affections endocriniennes : DPIH, SME
- Affections locomotrices : Fourbure
- Affections digestives : Ulcérations gastriques
- Affections septiques : Foyer infectieux actif

- Immunodépression : Chez le jeune poulain, animal potentiellement immunodéprimé, notamment lors d'une prise inadéquate de colostrum maternel (quantité et qualité)

Le clinicien doit évaluer le bénéfique/risque pour le cheval et en discuter avec les propriétaires avant d'initier un traitement.

2. Médicaments disponibles

Les médicaments à usage vétérinaire disposant d'une AMM équine (pour une affection respiratoire ou autre) en France sont regroupées dans le *Tableau 20.*

3. Schéma posologique

Le schéma posologique est adapté selon l'animal, la clinique présentée et la réponse au traitement.

a) Durée

Un traitement à base de glucocorticoïdes peut être administré à court ou à long terme selon le choix du clinicien. Quelques soit la durée, il faut décroître progressivement les doses utilisées afin de restaurer progressivement l'activité de l'axe HHS.

Chez les carnivores domestiques, la corticothérapie à jour alterné - pour limiter l'effet sur l'axe HHS - est également rapportée (Ferguson, Hoenig 2018a).

b) Voie d'administration

La voie d'administration dépendra de plusieurs facteurs dont :

- **La molécule utilisée** : par exemple, le ciclésonide est uniquement utilisé par voie inhalée
- **Les conditions d'hospitalisation** : la voie orale est souvent privilégiée lorsque les soins sont réalisés par le propriétaire
- **L'état clinique du cheval (gravité de la maladie)** : la voie injectable (dexaméthasone) est privilégiée lors de détresse respiratoire sévère, son délai d'action étant plus rapide
- **L'expérience du clinicien**
- **La durée du traitement :** la voie orale est souvent utilisée en relais de la voie injectable

4. Réglementations

(i) Consommation humaine

La fluticasone, le budésonide, l'acétonide de triamcinolone et la fluméthasone sont des substances essentielles entraînant une exclusion temporaire (6 mois) de la filière bouchère après utilisation (Anses 2021).

(ii) Dopage

Les glucocorticoïdes font parties des substances interdites en compétition (Légifrance 2011).

5. Algorithme décisionnel

Le vétérinaire praticien dispose de plusieurs molécules pour traiter l'asthme équin. Après avoir établi le diagnostic en faisant la distinction entre asthme équine léger à modéré et asthme équin sévère et en prenant en compte tous les facteurs (animal et propriétaire) détaillés précédemment, le traitement peut être initié.

Il est difficile d'évaluer le coût du traitement car ce dernier dépend de nombreux paramètres dont la durée du traitement, le poids de l'animal, le nombre de visite du vétérinaire, les récidives… De plus, pour les glucocorticoïdes inhalés (autre que le ciclésonide qui a une AMM équine), il faut rajouter le prix d'achat d'un nébuliseur (600 à 900 € environ) ou d'un inhalateur (30 à 230 € environ).

De plus, le vétérinaire doit respecter le principe de la cascade détaillé dans l'article L5143-4 du code de la santé publique (Légifrance 2021).

a) Asthme équin sévère

La dexaméthasone reste le traitement de référence de l'asthme équin sévère et est utilisée comme modèle d'efficacité dans de nombreux essais cliniques précédemment décrits.

L'arrivée des glucocorticoïdes inhalés via différents appareils ouvre un nouveau champs thérapeutique qui va probablement se développer davantage dans les années à venir.

Le tableau 48 (repris du tableau 43 contenant toutes les références des études) résume les traitements utilisés lors d'étude portant sur l'asthme équin sévère et donne une estimation du coût.

Tableau 48 : Traitement lors d'asthme équin sévère

Molécule	Posologie	Voie d'admini-stration	Coût estimé du traitement pour 100 kg de poids vif
Dexaméthasone*	0.04–0.16 mg/kg q24h	IM, IV, PO	Utilisable uniquement sous forme injectable en France
	Les études étant nombreuses concernant la dexaméthasone et la forme n'étant pas toujours décrites, nous détaillerons dans ce tableau certaines posologies issues d'études. Voir tableau 26 pour plus de détails.		
	Phosphate sodique de dexaméthasone : 0.05 mg/kg q24h 7 jours (Cesarini et al. 2006)	IV	Soit 35 mg/100kg/7j - Dexaméthasone 5® (pas d'AMM équine) 5mg/ml (100ml) ; prix NR
	Phosphate disodique de dexaméthasone : 0.1 mg/kg q24h 12 jours à doses dégressives (0,1/0.075/0.05)	IM	Soit 90 mg/100kg/12j - Dexadreson®2mg/ml (50ml) : 39,30 €*

	(Couroucé-Malblanc et al. 2008)		
	Dexaméthasone solution : 0.04 mg/kg q24h 14 jours (Lavoie et al. 2006)	IV	Soit 56 mg/100kg/14j - Dexazone®2mg/ml (50 ml) : 44,40 €*
	Dexaméthasone 21-isocotinate : 0.04 mg/kg q72h 10 jours (Robinson et al. 2002)	IM	Soit 12 mg/100 kg/10j - Trovex® 1mg/ml ; prix NR
Prednisolone*	1 mg/kg q24h 12 jours à dose dégressive (1/0.75/0,5mg) (Couroucé-Malblanc et al. 2008) - 2 mg/kg q24h 7 jours (Leclere et al. 2010)	PO	Soit 900 mg/100kg/12j - Equisolone®33mg/g (180g) : 1 pot soit 132,50 €* Soit 200 mg/100kg/j soit 1400 mg/7j - Equisolone®33 mg/g (180g) : 1 pot soit 132,50 €*
Acétonide de triamcinolone	0.09 mg/kg (Lapointe et al. 1993) 40 mg/cheval (Bessonnat et al. 2020) en une seule injection	IM	Pas de spécialité vétérinaire Soit 9 mg/100 kg - Kenacort retard® 40 mg/ml : 2.05 € **
Propionate de fluticasone	2000 µg/cheval q12h 21 jours (Giguère et al. 2002) 1980 µg/cheval q12h 2 semaines - 1100 µg q24h 1 semaine puis q48h 1 semaine (Couëtil et al. 2005) 6000 µg/cheval q12h 3-7 jours (Robinson et al. 2009) 2 000 µg q12h 1 mois puis 2000–3000 µg q12-24h 5 mois (Leclere et al. 2012)	Inhalée	Pas de spécialité vétérinaire Entre 1100 et 12000 µg/j soit par exemple 5 à 48 doses de Flixotide® 250 µg : 23,70 €** les 120 doses. Le coût de traitement varie selon la posologie et la durée : 71,1 € (3 boîtes) pour 21 jours à 2000 µg/cheval q12h.
Dipropionate de béclométhasone	500 µg/cheval q12h 10 jours (Couëtil et al. 2006) 500 à 1500 µg/cheval q12h 7 jours (Rush et al. 2000) 3750 µg/cheval q12h 14 jours (Ammann et al. 1998)	Inhalée	Pas de spécialité vétérinaire 1000 à 7500 µg/j quelque soit le poids du cheval Exemple : Beclomethasone teva® 250 µg/dose à 14,78 €** la boîte de 200 doses avec un coût de traitement variable selon la posologie (1 à 3 boîtes soit 14,78 à 44,34 €)

Budésonide	450 à 1800 µg/cheval q12h 14 jours (Lavoie, Leclere, et al. 2019)	Inhalée	Pas de spécialité vétérinaire 900 à 3600 µg /j quelque soit le poids du cheval Exemple : Budésonide teva®1 mg/2 ml à 24,20 €** les 20 doses avec un coût de traitement variable selon la posologie (1 à 2 boîtes soit 24,20 à 48,40 €)
Ciclésonide *	2700 µg/cheval q12h 5 jours puis 4116 µg/cheval q24h 5 jours (Lavoie, Bullone, et al. 2019 ; Pirie et al. 2021)	Inhalée	Une seule spécialité vétérinaire : Aservo® EquiHaler (inhalateur et cartouche) pour 10 jours de traitement quelque soit le poids du cheval : 333,20 €*

** Médicament vétérinaire disponible en France*
*** Source : https://www.vidal.fr*
NR : non renseigné
Il existe également une forme retard de dexaméthasone (Dexafort® contenant du phénylpropionate de dexaméthasone) non notée dans le tableau car nous ne retrouvons pas d'étude chez les chevaux atteints d'asthme sévère avec cette spécialité.

Dans le tableau 48, le traitement de l'asthme équin sévère en utilisant de l'acétonide de triamcinolone par voie intra-articulaire n'est pas rapporté à cause des risques septiques importants et celui avec l'acétate d'isofluprédone non plus à cause des risques d'hypokaliémie lié à son utilisation.

b) Asthme équin léger à modéré

Contrairement à l'asthme équin sévère, les études menées lors d'asthme équin léger à modérée sont assez restreintes. Nous recensons un seul essai clinique (Léguillette et al. 2017) montrant une diminution de l'hypersensibilité et de l'hyperréactivité pulmonaire chez des chevaux atteints d'asthme léger à modéré avec deux traitements distincts - dexaméthasone et fluticasone -. Cependant, aucun effet clinique significatif autre qu'une diminution de la R_L n'était observé.

Dans l'AMM de l'Aservo® EquiHaler (ciclésonide), l'indication d'utilisation concerne l'asthme équin sévère. Cependant, l'étude dirigée par le Pr Lavoie (Lavoie, Bullone, et al. 2019) a montré l'effet thérapeutique bénéfique du ciclésonide chez des chevaux atteints d'asthme léger à sévère.

Tableau 49 : Traitement lors l'asthme équin léger à modéré

Molécule	Posologie et voie d'administration	Coût estimé du traitement pour 100 kg de poids vif	Coût estimé du traitement pour un cheval de 500 kg
Phosphate sodique de dexaméthasone	0.05 mg/kg IM q24h 15 jours	5 mg/j soit 75 mg/15j 1 flacon de Dexadreson®2mg/ml 50 ml : 39,30 €*	25 mg/j soit 375 mg/15j 4 flacons de Dexadreson®2mg/ml 50 ml : 157,20 €*

Propionate de fluticasone	3000 µg q12h Avec un MDIs et l'Aerohippus® 15 jours	6000 µg/j soit 90000 µg/15j 3 Flixotide® 250 µg/dose (120 doses) = 71,7€** Appareils : Aerohippus® = 221,09 €***, Top Spacer® = 30,55 €***
Ciclésonide	2 744 µg q12h 5 jours puis 4116 µg q24h 5 jours	Aservo® EquiHaler (inhalateur et cartouche) 10 jours de traitement quelque soit le poids : 333,20 €*

** Prix TCC central d'achat vétérinaire :*
*** Prix site internet Vidal : https://www.vidal.fr*
**** Prix site internet animalerie : http://lacompagniedesanimaux.com – Il existe plusieurs chambres d'inhalation type Aerohippus®. Nous avons renseigné dans le tableau celui utilisé dans l'étude (Léguillette et al. 2017) en sachant que les prix peuvent varier en fonction de l'appareil utilisé. En effet, le Top Spacer® de Greenpex a un prix inférieur.*

6. Mesures environnementales

Etant ESSENTIELLES lors d'asthme équin, voici quelques recommandations énoncées lors de l'évènement organisés par Bohringer Ingenheim « *3-Day Global Equine Asthma Event* » :

- Mettre les chevaux dehors le plus souvent possible (sauf si SPAEA)
- Mettre les chevaux dehors lors du nettoyage de leur box et du balayage de l'écurie
- Limiter l'enfermement longue durée des chevaux malades
- Privilégier les litières peu poussiéreuses (copeaux, tapis en caoutchouc…)
- Favoriser une bonne ventilation de l'écurie : ouvrir les fenêtres et les portes
- Eviter de stocker le foin à côté des chevaux
- Ne pas donner de foin moisi ou poussiéreux

CONCLUSION

Les glucocorticoïdes sont aujourd'hui des molécules largement utilisées en thérapeutique respiratoire chez les équidés. En effet, la corticothérapie occupe une place prépondérante dans la prise en charge des maladies respiratoires et en particulier de l'asthme équin comme en témoignent les très nombreuses publications à son sujet.

Les glucocorticoïdes de synthèse, dérivant de l'hormone naturelle - le cortisol -, ont une durée d'action variable dépendante de la structure de la molécule et de la voie d'administration. Les études de pharmacocinétique chez les équidés sont limitées et l'extrapolation des données publiées en médecine humaine ou en médecine des carnivores domestiques est régulièrement utilisée ; des travaux de recherche complémentaires chez les équidés sont nécessaires afin de combler les lacunes.

Grâce, entre autres, à leurs propriétés anti-inflammatoires, résultant de mécanismes d'action génomique et non génomique, les glucocorticoïdes présentent une efficacité démontrée dans le traitement de l'asthme équin. L'effet indésirable le plus souvent rapporté est la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien, se traduisant par une diminution voire une suppression de la sécrétion de cortisol endogène. Toutefois, aucun signe clinique associé à cet effet indésirable n'a été mis en évidence dans les études réalisées chez des équidés présentant une affection respiratoire. Il pourrait s'avérer utile d'étudier l'impact - dont les signes cliniques - à long terme de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien.

Parmi les glucocorticoïdes utilisés dans le traitement de l'asthme équin, la dexaméthasone - par voie injectable - est aujourd'hui la molécule de référence avec une littérature scientifique riche. Cependant, le développement récent de glucocorticoïdes utilisables par voie inhalée - comme par exemple le ciclésonide – avec une efficacité prouvée ajoute une nouvelle possibilité thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme équin. Les études réalisées à ce jour avec ces glucocorticoïdes inhalés montrent un effet immédiat sur l'organe cible, les poumons, tout en limitant l'absorption systémique - uniquement le ciclésonide -. Les effets indésirables étant principalement liés à l'absorption systémique, leur apparition est limité.

L'ensemble des travaux de recherche publiés dans le cadre de la corticothérapie lors d'asthme équin offre au praticien vétérinaire un accès à de nombreuses molécules au sein de cette même famille et à diverses voies d'administration. Ainsi, le vétérinaire peut adapter le traitement de l'équidé en fonction de son propriétaire, sans oublier la gestion de l'environnement qui reste essentielle.

BIBLIOGRAPHIE

ACADÉMIE DE MÉDECINE, 2021. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. In : [en ligne]. 2021. [Consulté le 15 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=%C3%A9lastance.

ALEMAN, M., NIETO, J. E., BENAK, J. et JOHNSON, L. R., 2008. Tracheal collapse in American Miniature Horses: 13 cases (1985-2007). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2008. Vol. 233, n° 8, pp. 1302-1306. DOI 10.2460/javma.233.8.1302.

ALEXANDER, S. L., IRVINE, C. H., ELLIS, M. J. et DONALD, R. A., 1991. The effect of acute exercise on the secretion of corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin, and adrenocorticotropin as measured in pituitary venous blood from the horse. In : *Endocrinology*. 1991. Vol. 128, n° 1, pp. 65-72. DOI 10.1210/endo-128-1-65.

ALPY, F., LEGUEUX, F., BIANCHETTI, L. et TOMASETTO, C., 2009. Les protéines à domaine START, des trafiquants intracellulaires de lipides. In : *médecine/sciences*. 2009. Vol. 25, n° 2, pp. 181-191. DOI 10.1051/medsci/2009252181.

AMMANN, V., VRINS, A. A. et LAVOIE, J. P., 1998. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In : *Equine veterinary journal* [en ligne]. 1998. Vol. 30, n° 2. [Consulté le 20 mai 2021]. DOI 10.1111/j.2042-3306.1998.tb04475.x. Disponible à l'adresse : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535072/.

ANDRADE, M. V. M., HIRAGUN, T. et BEAVEN, M. A., 2004. Dexamethasone suppresses antigen-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase and downstream responses in mast cells. In : *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2004. Vol. 172, n° 12, pp. 7254-7262. DOI 10.4049/jimmunol.172.12.7254.

ANSES, 2021. RCP EQUIPRED 50 MG COMPRIMES POUR CHEVAUX. In : [en ligne]. 2021. [Consulté le 31 mai 2021]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EQUIPRED+50+MG+COMPRIMES+POUR+CHEVAUX.

ASHWELL, J. D., LU, F. W. et VACCHIO, M. S., 2000. Glucocorticoids in T cell development and function*. In : *Annual Review of Immunology*. 2000. Vol. 18, pp. 309-345. DOI 10.1146/annurev.immunol.18.1.309.

ASPLIN, K. E., SILLENCE, M. N., POLLITT, C. C. et MCGOWAN, C. M., 2007. Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. In : *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. 2007. Vol. 174, n° 3, pp. 530-535. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.07.003.

AURICH, J., WULF, M., ILLE, N., ERBER, R., VON LEWINSKI, M., PALME, R. et AURICH, C., 2015. Effects of season, age, sex, and housing on salivary cortisol concentrations in horses. In : *Domestic Animal Endocrinology*. 2015. Vol. 52, pp. 11-16. DOI 10.1016/j.domaniend.2015.01.003.

BAILEY, S. R., 2010. Corticosteroid-associated laminitis. In : *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 2010. Vol. 26, n° 2, pp. 277-285. DOI 10.1016/j.cveq.2010.04.001.

BAILEY, S. R. et ELLIOTT, J., 2007. The corticosteroid laminitis story: 2. Science of if, when and how. In : *Equine Veterinary Journal*. 2007. Vol. 39, n° 1, pp. 7-11. DOI 10.2746/042516407x166035.

BAMFORD, N. J., HARRIS, P. A. et BAILEY, S. R., 2020. Circannual variation in plasma adrenocorticotropic hormone concentrations and dexamethasone suppression test results in Standardbred horses, Andalusian horses and mixed-breed ponies. In : *Australian Veterinary Journal*. 2020. DOI 10.1111/avj.13022.

BARNES, P. J. et PEDERSEN, S., 1993. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992. In : *The American Review of Respiratory Disease*. 1993. Vol. 148, n° 4 Pt 2, pp. S1-26. DOI 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_2.S1.

BARTON, Ann Kristin, HEINEMANN, Henrike, SCHENK, Ina, MACHNIK, Marc et GEHLEN, Heidrun, 2017. Influence of respiratory tract disease and mode of inhalation on detectability of budesonide in equine urine and plasma. In : *American Journal of Veterinary Research*. février 2017. Vol. 78, n° 2, pp. 244-250. DOI 10.2460/ajvr.78.2.244.

BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS, 2021a. Résumé des caractéristiques du produit - FLIXOTIDE 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments. In : *BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS* [en ligne]. 2021. [Consulté le 2 juin 2021]. Disponible à l'adresse : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68652265&typedoc=R.

BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS, 2021b. Résumé des caractéristiques du produit - INNOVAIR NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments. In : *BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS* [en ligne]. 2021. [Consulté le 1 juin 2021]. Disponible à l'adresse : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62904108&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques.

BATHE, A. P., 2007. The corticosteroid laminitis story: 3. The clinician's viewpoint. In : *Equine Veterinary Journal*. 2007. Vol. 39, n° 1, pp. 12-13. DOI 10.2746/042516407x165801.

BELL, S. A., DREW, C. P., WILSON, W. D. et PUSTERLA, N., 2008. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia in 7 horses. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. Vol. 22, n° 3, pp. 648-653. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0100.x.

BENTZ, B., 2014. Clinical pharmacology of the equine musculoskeletal system. In : *Equine Pharmacology* [en ligne]. New York : John Wiley & Sons, Ltd. pp. 218-253. [Consulté le 3 juin 2021]. ISBN 978-1-118-84511-0. Disponible à l'adresse : http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118845110.ch13.

BESSONNAT, A., PICOTTE, K. et LAVOIE, J. P., 2020. Intra-articular triamcinolone acetonide improves lung function in horses with severe asthma. In : *Equine Veterinary Journal*. 2020. Vol. 52, n° 1, pp. 131-135. DOI 10.1111/evj.13128.

BOIVIN, M. A., YE, D., KENNEDY, J. C., AL-SADI, R., SHEPELA, C. et MA, Thomas Y., 2007. Mechanism of glucocorticoid regulation of the intestinal tight junction barrier. In : *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2007. Vol. 292, n° 2, pp. G590-598. DOI 10.1152/ajpgi.00252.2006.

BOND, S., LÉGUILLETTE, R., RICHARD, E. A., COUETIL, L., LAVOIE, J-P., MARTIN, J. G. et PIRIE, R. S., 2018. Equine asthma: Integrative biologic relevance of a recently proposed nomenclature. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018. Vol. 32, n° 6, pp. 2088-2098. DOI 10.1111/jvim.15302.

BONNET, J-M. et MÉOT, F., 1992. Physipathologie de l'inflammation. In : *Médicaments anti-inflammatoires en médecine vétérinaire*. 1992. Vol. 168, n° 8, pp. 559-565. T.04.00-0043

BOOTHE, D. M., 2011a. Glucocorticoids and mineralocorticoids. In : *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics - E-Book*. Missouri : Elsevier Health Sciences. pp. 1119-1149. ISBN 978-1-4377-2357-1.

BOOTHE, D. M., 2011b. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics - E-Book*. Missouri : Elsevier Health Sciences. ISBN 978-1-4377-2357-1.

BOSTON, S. E., MOENS, N. M. M., KRUTH, S. A. et SOUTHORN, E. P., 2003. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2003. Vol. 64, n° 11, pp. 1369-1375. DOI 10.2460/ajvr.2003.64.1369.

BRAZIL, T., 2005. Strangles in the horse: Management and complications. In : *In Practice*. 2005. Vol. 27. DOI 10.1136/inpract.27.7.338.

BRENNAN, K. M. et URSCHEL, K. L., 2014. Recovery of insulin sensitivity in mature horses after a 3 week course of dexamethasone therapy. In : *Equine Veterinary Journal*. 2014. Vol. 46, n° 6, pp. 718-721. DOI 10.1111/evj.12242.

BURRELL, M. H., WOOD, J. L., WHITWELL, K. E., CHANTER, N., MACKINTOSH, M. E. et MUMFORD, J. A., 1996. Respiratory disease in thoroughbred horses in training: the relationships between disease and viruses, bacteria and environment. In : *The Veterinary Record*. 1996. Vol. 139, n° 13, pp. 308-313. DOI 10.1136/vr.139.13.308.

BYE, A, 1993. The oral systemic availability of fluticasone propionate in man--preliminary data. In : *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1993. Vol. 36, n° 2, pp. 136-137.

CARROLL, T. B., ARON, D. C., FINDLING, J. W. et TYRRELL, B., 2011. Chapter 9. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. In : GARDNER, D. G. et SHOBACK, D. (éd.), *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* [en ligne]. 9. New York, NY : The McGraw-Hill Companies. [Consulté le 2 mai 2021]. Disponible à l'adresse : accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=8403322.

CASSUTO, H., KOCHAN, K., CHAKRAVARTY, K., COHEN, H., BLUM, B., OLSWANG, Y., HAKIMI, P., XU, C., MASSILLON, D., HANSON, R. W. et RESHEF, L., 2005. Glucocorticoids regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver via an extended glucocorticoid regulatory unit. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 280, n° 40, pp. 33873-33884. DOI 10.1074/jbc.M504119200.

CESARINI, C., HAMILTON, E., PICANDET, V. et LAVOIE, J. P., 2006. Theophylline does not potentiate the effects of a low dose of dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2006. Vol. 38, n° 6, pp. 570-573. DOI 10.2746/042516407x153048.

CHA, M. L. et COSTA, L. R. R., 2017. Inhalation Therapy in Horses. In : *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 2017. Vol. 33, n° 1, pp. 29-46. DOI 10.1016/j.cveq.2016.11.007.

CHECK, W. A. et KALINER, M. A., 1990. Pharmacology and pharmacokinetics of topical corticosteroid derivatives used for asthma therapy. In : *The American Review of Respiratory Disease*. 1990. Vol. 141, n° 2 Pt 2, pp. S44-51.

CHEN, C. L., SAILOR, J. A., COLLIER, J. et WIEGAND, J., 1992. Synovial and serum levels of triamcinolone following intra-articular administration of triamcinolone acetonide in the horse. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1992. Vol. 15, n° 3, pp. 240-246. DOI 10.1111/j.1365-2885.1992.tb01012.x.

CHRISTLEY, R. et RUSH, B., 2007. Miscellaneous Pulmonary Disorders. In : MCGORUM, B. C., ROBINSON, N. E. et DIXON, P. M., *Equine Respiratory Medicine and Surgery*. Edinburgh : Saunders Elsevier. pp. 601-615. ISBN 978-0-7020-2759-8.

CHROUSOS, G. P., 2015. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In : KATZUNG, B. G. et TREVOR, A. J. (éd.), *Basic & Clinical Pharmacology* [en ligne]. 13. New York, NY : McGraw-Hill Medical. [Consulté le 21 juin 2021]. Disponible à l'adresse : accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1104847443.

CHUNG, R. S., FIELD, M. et SILEN, W., 1978. Effects of methylprednisolone on hydrogen ion absorption in the canine stomach. In : *The Journal of Clinical Investigation*. 1978. Vol. 62, n° 2, pp. 262-270. DOI 10.1172/JCI109125.

COHEN, N. D. et CARTER, G. K., 1992. Steroid hepatopathy in a horse with glucocorticoid-induced hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 1992. Vol. 200, n° 11, pp. 1682-1684.

COLE, T. J., BLENDY, J. A., MONAGHAN, A. P., KRIEGLSTEIN, K., SCHMID, W., AGUZZI, A., FANTUZZI, G., HUMMLER, E., UNSICKER, K. et SCHÜTZ, G., 1995. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. In : *Genes & Development*. 1995. Vol. 9, n° 13, pp. 1608-1621. DOI 10.1101/gad.9.13.1608.

COPAS, V. E. N. et DURHAM, A. E., 2012. Circannual variation in plasma adrenocorticotropic hormone concentrations in the UK in normal horses and ponies, and those with pituitary pars intermedia dysfunction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2012. Vol. 44, n° 4, pp. 440-443. DOI 10.1111/j.2042-3306.2011.00444.x.

CORDERO, M., BRORSEN, B. W. et MCFARLANE, D., 2012. Circadian and circannual rhythms of cortisol, ACTH, and α-melanocyte-stimulating hormone in healthy horses. In : *Domestic Animal Endocrinology*. 2012. Vol. 43, n° 4, pp. 317-324. DOI 10.1016/j.domaniend.2012.05.005.

CORNELISSE, C. J., ROBINSON, N. E., BERNEY, C. E. A., KOBE, C. A., BORUTA, D. T. et DERKSEN, F. J., 2004. Efficacy of oral and intravenous dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2004. Vol. 36, n° 5, pp. 426-430. DOI 10.2746/0425164044868413.

CORNELISSE, C. et ROBINSON, N., 2013. Glucocortioid therapy and the risk of equine laminitis. In : *Equine Veterinary Education*. 2013. Vol. 25. DOI 10.1111/j.2042-3292.2011.00320.x.

COSTA, L. a. V. S., LOPES, B. F., LANIS, A. B., DE OLIVEIRA, D. C., GIANNOTTI, J. G. et COSTA, F. S., 2010. Bone demineralization in the lumbar spine of dogs submitted to prednisone therapy. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2010. Vol. 33, n° 6, pp. 583-586. DOI 10.1111/j.1365-2885.2010.01174.x.

COUËTIL, L. L., ART, T., DE MOFFARTS, B., BECKER, M., MÉLOTTE, D., JASPAR, F., BUREAU, F. et LEKEUX, P., 2006. Effect of beclomethasone dipropionate and dexamethasone isonicotinate on lung function, bronchoalveolar lavage fluid cytology, and transcription factor expression in airways of horses with recurrent airway obstruction. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 2, pp. 399-406. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[399:eobdad]2.0.co;2.

COUËTIL, L. L., CARDWELL, J. M., GERBER, V., LAVOIE, J.-P., LÉGUILLETTE, R. et RICHARD, E. A., 2016. Inflammatory Airway Disease of Horses--Revised Consensus Statement. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 2, pp. 503-515. DOI 10.1111/jvim.13824.

COUËTIL, L. L., CHILCOAT, C. D., DENICOLA, D. B., CLARK, S. P., GLICKMAN, N. W. et GLICKMAN, L. T., 2005. Randomized, controlled study of inhaled fluticasone propionate, oral administration of prednisone, and environmental management of horses with recurrent airway obstruction. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2005. Vol. 66, n° 10, pp. 1665-1674. DOI 10.2460/ajvr.2005.66.1665.

COUËTIL, L. L., GALLATIN, L. L., BLEVINS, W. et KHADRA, I., 2004. Treatment of tracheal collapse with an intraluminal stent in a miniature horse. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004. Vol. 225, n° 11, pp. 1727-1732, 1701-1702. DOI 10.2460/javma.2004.225.1727.

COUËTIL, L. L. et WARD, M. P., 2003. Analysis of risk factors for recurrent airway obstruction in North American horses: 1,444 cases (1990-1999). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2003. Vol. 223, n° 11, pp. 1645-1650. DOI 10.2460/javma.2003.223.1645.

COUROUCÉ-MALBLANC, A., FORTIER, G., PRONOST, S., SILIART, B. et BRACHET, G., 2008. Comparison of prednisolone and dexamethasone effects in the presence of environmental control in heaves-affected horses. In : *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. 2008. Vol. 175, n° 2, pp. 227-233. DOI 10.1016/j.tvjl.2006.12.006.

COX, G., 1995. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. In : *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1995. Vol. 154, n° 9, pp. 4719-4725.

CUMING, R. S., GROOVER, E. S., WOOLDRIDGE, A. A. et CALDWELL, F. J., 2018. Review of glucocorticoid therapy in horses. Part 1: Pharmacology. In : *Equine Veterinary Education*. 2018. Vol. 30, n° 3, pp. 141-150. DOI https://doi.org/10.1111/eve.12555.

CUNNINGHAM, F. E., ROGERS, S., FISCHER, J. H. et JENSEN, R. C., 1996. The pharmacokinetics of dexamethasone in the thoroughbred racehorse. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1996. Vol. 19, n° 1, pp. 68-71. DOI 10.1111/j.1365-2885.1996.tb00011.x.

DAUVILLIER, J., FELIPPE, M. J. B., LUNN, D. P., LAVOIE-LAMOUREUX, A., LECLÈRE, M., BEAUCHAMP, G. et LAVOIE, J.-P., 2011. Effect of long-term fluticasone treatment on immune function in horses with heaves. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 3, pp. 549-557. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0717.x.

DE LAAT, M. A., MCGOWAN, C. M., SILLENCE, M. N. et POLLITT, C. C., 2010. Equine laminitis: induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. In : *Equine Veterinary Journal*. 2010. Vol. 42, n° 2, pp. 129-135. DOI 10.2746/042516409X475779.

DELERUE, M., 2021. La fourbure. In : [en ligne]. 2021. [Consulté le 19 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : https://equipedia.ifce.fr/sante-et-bien-etre-animal/maladies/appareil-locomoteur/fourbure.

DERENDORF, H., HOCHHAUS, G., MEIBOHM, B., MÖLLMANN, H. et BARTH, J., 1998. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. In : *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998. Vol. 101, n° 4, pp. S440-S446. DOI 10.1016/S0091-6749(98)70156-3.

DIEZ DE CASTRO, E., LOPEZ, I., CORTES, B., PINEDA, C., GARFIA, B. et AGUILERA-TEJERO, E., 2014. Influence of feeding status, time of the day, and season on baseline adrenocorticotropic hormone and the response to thyrotropin releasing hormone-stimulation test in healthy horses. In : *Domestic Animal Endocrinology*. 2014. Vol. 48, pp. 77-83. DOI 10.1016/j.domaniend.2014.02.004.

DIXON, P. M., MCGORUM, B. C., LONG, K. J. et ELSE, R. W., 1992. Acute eosinophilic interstitial pulmonary disease in a pony. In : *The Veterinary Record*. 1992. Vol. 130, n° 17, pp. 367-372. DOI 10.1136/vr.130.17.367.

DIXON, Padraic M., SCHUMACHER, J. et COLLINS, N, 2007. Tracheal Disorders. In : *Equine Respiratory Medicine and Surgery* [en ligne]. Edinburgh : Saunders Elsevier. pp. 543-562. [Consulté le 25 mai 2021]. Disponible à l'adresse : http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=1&record=19378168124911963409.

DONALDSON, M. T., BEECH, J., ENNULAT, D. et HAMIR, A. N., 1998. Interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis in a horse. In : *Equine Veterinary Journal*. 1998. Vol. 30, n° 2, pp. 173-175. DOI 10.1111/j.2042-3306.1998.tb04480.x.

DONALDSON, M. T., MCDONNELL, S. M., SCHANBACHER, B. J., LAMB, Stephen V., MCFARLANE, D. et BEECH, J., 2005. Variation in plasma adrenocorticotropic hormone concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005. Vol. 19, n° 2, pp. 217-222. DOI 10.1892/0891-6640(2005)19<217:vipahc>2.0.co;2.

DUNKEL, B., DOLENTE, B. et BOSTON, R. C., 2005. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in 15 foals. In : *Equine Veterinary Journal*. 2005. Vol. 37, n° 5, pp. 435-440. DOI 10.2746/042516405774480094.

DUNLAP, N. E. et BAILEY, W. C., 1990. Corticosteroids in asthma. In : *Southern Medical Journal*. 1990. Vol. 83, n° 4, pp. 428-432.

EMA, 2005. Beclometasone dipropionate. In : [en ligne]. 2005. [Consulté le 1 juin 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/beclometasone-dipropionate-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.

EPSTEIN, K. L. et PARENTE, E. J., 2007. Epiglottic Fold Entrapment. In : *Equine Respiratory Medicine and Surgery* [en ligne]. Edinburgh : Saunders Elsevier. pp. 459-465. [Consulté le 25 mai 2021]. Disponible à l'adresse : http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=1&record=19378168124911963409.

FAZIO, E., MEDICA, P., ARONICA, V., GRASSO, L. et FERLAZZO, A., 2008. Circulating β-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels of stallions before and after short road transport: stress effect of different distances. In : *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2008. Vol. 50, n° 1, pp. 6. DOI 10.1186/1751-0147-50-6.

FELIPPE, M. J. B., 2015. Immunosuppressive Therapy. In : *Equine Clinical Immunology*. Iowa : John Wiley & Sons. pp. 237-241. ISBN 978-1-118-55900-0.

FELIPPE, M. Julia B., 2015. The Immune System. In : *Equine Clinical Immunology*. Iowa : John Wiley & Sons. pp. 1-10. ISBN 978-1-118-55900-0.

FERGUSON, D. C. et HOENIG, M., 2018a. Glucocorticoids, Mineralocorticoides, and Adrenolytic Drugs. In : RIVIERE, J. E. et PAPICH, M. G., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10. Hoboken : John Wiley & Sons. pp. 729-777.

FERGUSON, D. C. et HOENIG, M., 2018b. Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Adrenolytic Drugs. In : *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 10ème. Ney York : WILEY Blackwell. pp. 729-762.

FERGUSON, J. L., ROESEL, O. F. et BOTTOMS, G. D., 1978. Dexamethasone treatment during hemorrhagic shock: blood pressure, tissue perfusion, and plasma enzymes. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1978. Vol. 39, n° 5, pp. 817-824.

FILARETOVA, L., BOBRYSHEV, P., BAGAEVA, T., PODVIGINA, T. et TAKEUCHI, K., 2007. Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. In : *Inflammopharmacology*. 2007. Vol. 15, n° 4, pp. 146-153. DOI 10.1007/s10787-007-1589-x.

FLAMINIO, M. J. B. F., TALLMADGE, R. L. et SECOR, E. J., 2007. The effect of glucocorticoid therapy in the immune system of the horse. In : *Proceedings 8th International Veterinary Immunology Symposium (IVIS)*. Ouro Preto, Brazil. 2007.

FRANKLIN, S. H., PRICE, C. et BURN, J. F., 2004. The displaced equine soft palate as a source of abnormal respiratory noise during expiration. In : *Equine Veterinary Journal*. 2004. Vol. 36, n° 7, pp. 590-594. DOI 10.2746/0425164044864453.

FRENCH, K., POLLITT, C. C. et PASS, M. A., 2000. Pharmacokinetics and metabolic effects of triamcinolone acetonide and their possible relationships to glucocorticoid-induced laminitis in horses. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2000. Vol. 23, n° 5, pp. 287-292. DOI 10.1046/j.1365-2885.2000.00288.x.

FUGAZZOLA, M., BARTON, A-K., NIEDORF, F., KIETZMANN, M. et OHNESORGE, B., 2012. Non-genomic action of beclomethasone dipropionate on bronchoconstriction caused by leukotriene C4 in precision cut lung slices in the horse. In : *BMC veterinary research*. 2012. Vol. 8, pp. 160. DOI 10.1186/1746-6148-8-160.

GEORGITIS, J. W., FLESHER, K. A. et SZEFLER, S. J., 1982. Bioavailability assessment of a liquid prednisone preparation. In : *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1982. Vol. 70, n° 4, pp. 243-247. DOI 10.1016/0091-6749(82)90060-4.

GERBER, V., SCHOTT II, H. C. et ROBINSON, N. E., 2011. Owner assessment in judging the efficacy of airway disease treatment. In : *Equine Veterinary Journal*. 2011. Vol. 43, n° 2, pp. 153-158. DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.00156.x.

GIGUÈRE, S., VIEL, L., LEE, E., MACKAY, R. J., HERNANDEZ, J. et FRANCHINI, M., 2002. Cytokine induction in pulmonary airways of horses with heaves and effect of therapy with inhaled fluticasone propionate. In : *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2002. Vol. 85, n° 3-4, pp. 147-158. DOI 10.1016/s0165-2427(01)00420-2.

GLADE, M. J., KROOK, L., SCHRYVER, H. F. et HINTZ, H. F., 1982. Calcium metabolism in glucocorticoid-treated pony foals. In : *The Journal of Nutrition*. 1982. Vol. 112, n° 1, pp. 77-86. DOI 10.1093/jn/112.1.77.

GLADE, M. J., KROOK, L., SCHRYVER, H. F. et HINTZ, H. F., 1983. Morphologic and biochemical changes in cartilage of foals treated with dexamethasone. In : *The Cornell Veterinarian*. 1983. Vol. 73, n° 2, pp. 170-192.

GRADY, J. A., DAVIS, E. G., KUKANICH, B. et SHERCK, A. B., 2010. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone after oral administration in apparently healthy horses. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2010. Vol. 71, n° 7, pp. 831-839. DOI 10.2460/ajvr.71.7.831.

GREET, T. R., 1995. Experiences in treatment of epiglottal entrapment using a hook knife per nasum. In : *Equine Veterinary Journal*. 1995. Vol. 27, n° 2, pp. 122-126. DOI 10.1111/j.2042-3306.1995.tb03047.x.

HARDING, S. M., 1990. The human pharmacology of fluticasone propionate. In : *Respiratory Medicine*. novembre 1990. Vol. 84 Suppl A, pp. 25-29. DOI 10.1016/s0954-6111(08)80004-2.

HARITOU, S. J. A., ZYLSTRA, R., RALLI, C., TURNER, S. et TORTONESE, D. J., 2008. Seasonal changes in circadian peripheral plasma concentrations of melatonin, serotonin, dopamine and cortisol in aged horses with Cushing's disease under natural photoperiod. In : *Journal of Neuroendocrinology*. 2008. Vol. 20, n° 8, pp. 988-996. DOI 10.1111/j.1365-2826.2008.01751.x.

HART, K. A., WOCHELE, D. M., NORTON, N. A., MCFARLANE, D., WOOLDRIDGE, A. A. et FRANK, N., 2016. Effect of Age, Season, Body Condition, and Endocrine Status on Serum Free Cortisol Fraction and Insulin Concentration in Horses. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 2, pp. 653-663. DOI 10.1111/jvim.13839.

HASPEL, A. D., GIGUÈRE, S., HART, K. A., BERGHAUS, L. J. et DAVIS, J. L., 2018. Bioavailability and tolerability of nebulised dexamethasone sodium phosphate in adult horses. In : *Equine Veterinary Journal*. 2018. Vol. 50, n° 1, pp. 85-90. DOI 10.1111/evj.12724.

HERZER, P. et LEMMEL, E. M., 1980. Inhibition of granulocyte function by prednisolone and non-steroid anti-inflammatory drugs. Quantitative evaluation with NBT test and its correlation with phagocytosis. In : *Immunobiology*. 1980. Vol. 157, n° 1, pp. 78-88. DOI 10.1016/S0171-2985(80)80065-9.

HOBO, S., MATSUDA, Y. et YOSHIDA, K., 1995. Prevalence of upper respiratory tract disorders detected with a flexible videoendoscope in thoroughbred racehorses. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. 1995. Vol. 57, n° 3, pp. 409-413. DOI 10.1292/jvms.57.409.

HOENIG, M., HALL, G., FERGUSON, D., JORDAN, K., HENSON, M., JOHNSON, K. et O'BRIEN, T., 2000. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. In : *The American Journal of Pathology*. 2000. Vol. 157, n° 6, pp. 2143-2150. DOI 10.1016/S0002-9440(10)64852-3.

HOFFMAN, A. M., 1997. Inhaled Medications and Bronchodilator Usage in the Horse. In : *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 1997. Vol. 13, n° 3, pp. 519-530. DOI 10.1016/S0749-0739(17)30228-6.

HOLCOMBE, S. J. et DUCHARME, N. G., 2007. Disorders of the Nasopharynx and Soft Palate. In : *Equine Respiratory Medicine and Surgery* [en ligne]. Edinburgh : Saunders Elsevier. pp. 437-457. [Consulté le 25 mai 2021]. Disponible à l'adresse : http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=1&record=19378168124911963409.

HOTCHKISS, J. W., REID, S. W. J. et CHRISTLEY, R. M., 2007. A survey of horse owners in Great Britain regarding horses in their care. Part 2: Risk factors for recurrent airway obstruction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2007. Vol. 39, n° 4, pp. 301-308. DOI 10.2746/042516407x180129.

HSU, W. H., 2008. Endocrine Pharmacology. In : *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Ames : Wiley. pp. 261-294. ISBN 978-1-118-71419-5.

HSU, W. H. et MARTIN, R. J., 2008. Principles of Drug Absorption, Drug Disposition, and Drug Action. In : *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Ames : Wiley. pp. 261-294. ISBN 978-1-118-71419-5.

IDA, K. K., SAUVAGE, A., GOUGNARD, A., GRAUWELS, M., SERTEYN, D. et SANDERSEN, C., 2018. Use of Nasotracheal Intubation during General Anesthesia in Two Ponies with Tracheal Collapse. In : *Frontiers in Veterinary Science*. 2018. Vol. 5, pp. 42. DOI 10.3389/fvets.2018.00042.

IGOHO-MORADEL, M., 2018. L'asthme équin, une maladie à considérer. In : *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 2018. [Consulté le 17 mai 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/l-asthme-equin-une-maladie-a-considerer.html.

IRVINE, C. H. et ALEXANDER, S. L., 1994. Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse. In : *Domestic Animal Endocrinology*. 1994. Vol. 11, n° 2, pp. 227-238. DOI 10.1016/0739-7240(94)90030-2.

JACKSON, C. A., BERNEY, C., JEFCOAT, A. M. et ROBINSON, N. E., 2000. Environment and prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). In : *Equine Veterinary Journal*. 2000. Vol. 32, n° 5, pp. 432-438. DOI 10.2746/042516400777591165.

JACOB, S. I., GEOR, R. J., WEBER, P. S. D., HARRIS, P. A. et MCCUE, M. E., 2018. Effect of dietary carbohydrates and time of year on ACTH and cortisol concentrations in adult and aged horses. In : *Domestic Animal Endocrinology*. 2018. Vol. 63, pp. 15-22. DOI 10.1016/j.domaniend.2017.10.005.

JOHNSON, M., 1996. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. In : *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996. Vol. 97, n° 1 Pt 2, pp. 169-176. DOI 10.1016/s0091-6749(96)80217-x.

JORDAN, V. J., IRELAND, J. L. et RENDLE, D. I., 2017. Does oral prednisolone treatment increase the incidence of acute laminitis? In : *Equine Veterinary Journal*. 2017. Vol. 49, n° 1, pp. 19-25. DOI 10.1111/evj.12565.

KEEN, J. A., MCGORUM, B. C., HILLIER, C. et NALLY, J. E., 2013. Short-term incubation of equine laminar veins with cortisol and insulin alters contractility in vitro: possible implications for the pathogenesis of equine laminitis. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2013. Vol. 36, n° 4, pp. 382-388. DOI 10.1111/j.1365-2885.2012.01429.x.

KELLY, H. W., 1998. Comparison of inhaled corticosteroids. In : *The Annals of Pharmacotherapy*. 1998. Vol. 32, n° 2, pp. 220-232. DOI 10.1345/aph.17014.

KLION, A. D., BOCHNER, B. S., GLEICH, G. J., NUTMAN, T. B., ROTHENBERG, M. E., SIMON, H-U., WECHSLER, M. E., WELLER, P. F., et THE HYPEREOSINOPHILIC SYNDROMES WORKING GROUP, 2006. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. In : *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. Vol. 117, n° 6, pp. 1292-1302. DOI 10.1016/j.jaci.2006.02.042.

KNYCH, H. K., VIDAL, M. A., CASBEER, H. C. et MCKEMIE, D. S., 2013. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide following intramuscular and intra-articular administration to exercised Thoroughbred horses. In : *Equine Veterinary Journal*. 2013. Vol. 45, n° 6, pp. 715-720. DOI 10.1111/evj.12059.

KUBIET, M. A., GONZALEZ-ROTHI, R. J., COTTEY, R. et BENDER, B. S., 1996. Serum antibody response to influenza vaccine in pulmonary patients receiving corticosteroids. In : *Chest*. 1996. Vol. 110, n° 2, pp. 367-370. DOI 10.1378/chest.110.2.367.

LAAN, T. T. J. M., WESTERMANN, C. M., DIJKSTRA, A. V., NIEUWSTADT, R. A. van et FINK-GREMMELS, J., 2004. Biological availability of inhaled fluticasone propionate in horses. In : *Veterinary Record*. 2004. Vol. 155, n° 12, pp. 361-364. DOI 10.1136/vr.155.12.361.

LAKRITZ, J., WILSON, W. D., BERRY, C. R., SCHRENZEL, M. D., CARLSON, G. P. et MADIGAN, J. E., 1993. Bronchointerstitial pneumonia and respiratory distress in young horses: clinical, clinicopathologic, radiographic, and pathological findings in 23 cases (1984-1989). In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1993. Vol. 7, n° 5, pp. 277-288. DOI 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01020.x.

LAPOINTE, J. M., LAVOIE, J. P. et VRINS, A. A., 1993. Effects of triamcinolone acetonide on pulmonary function and bronchoalveolar lavage cytologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1993. Vol. 54, n° 8, pp. 1310-1316.

LAVOIE, J. P., BULLONE, M., RODRIGUES, N., GERMIM, P., ALBRECHT, B. et VON SALIS-SOGLIO, M., 2019. Effect of different doses of inhaled ciclesonide on lung function, clinical signs related to airflow limitation and serum cortisol levels in horses with experimentally induced mild to severe airway obstruction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2019. Vol. 51, n° 6, pp. 779-786. DOI 10.1111/evj.13093.

LAVOIE, J. P., LECLERE, M., RODRIGUES, N., LEMOS, K. R., BOURZAC, C., LEFEBVRE-LAVOIE, J., BEAUCHAMP, G. et ALBRECHT, B., 2019. Efficacy of inhaled budesonide for the treatment of severe equine asthma. In : *Equine Veterinary Journal*. 2019. Vol. 51, n° 3, pp. 401-407. DOI 10.1111/evj.13018.

LAVOIE, J. P., THOMPSON, D., HAMILTON, E., DEBRUE, M., DAVID, F. et HICKEY, G., 2008. Effects of a MAPK p38 inhibitor on lung function and airway inflammation in equine recurrent airway obstruction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2008. Vol. 40, n° 6, pp. 577-583. DOI 10.2746/042516408x284646.

LAVOIE, J-P., LÉGUILLETTE, R., PASLOSKE, K., CHARETTE, L., SAWYER, N., GUAY, D., MURPHY, T. et HICKEY, G. J., 2002. Comparison of effects of dexamethasone and the leukotriene D4 receptor antagonist L-708,738 on lung function and airway cytologic findings in horses with recurrent airway obstruction. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2002. Vol. 63, n° 4, pp. 579-585. DOI 10.2460/ajvr.2002.63.579.

LAVOIE, J-P., PASLOSKE, K., JOUBERT, P., CORDEAU, M-E., MANCINI, J., GIRARD, Y., FRIESEN, R. W., FRENETTE, R., BLOUIN, M., YOUNG, R. N. et HICKEY, G., 2006. Lack of clinical efficacy of a phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of heaves in horses. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 1, pp. 175-181. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[175:loceoa]2.0.co;2.

LECLERE, M., 2017. Corticosteroids and Immune Suppressive Therapies in Horses. In : *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 2017. Vol. 33, n° 1, pp. 17-27. DOI 10.1016/j.cveq.2016.11.008.

LECLERE, M., LAVOIE-LAMOUREUX, A., JOUBERT, P., RELAVE, F., SETLAKWE, E. L., BEAUCHAMP, G., COUTURE, C., MARTIN, J. G. et LAVOIE, J-P, 2012. Corticosteroids and antigen avoidance decrease airway smooth muscle mass in an equine asthma model. In : *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012. Vol. 47, n° 5, pp. 589-596. DOI 10.1165/rcmb.2011-0363OC.

LECLERE, M., LEFEBVRE-LAVOIE, J., BEAUCHAMP, G. et LAVOIE, J.-P., 2010. Efficacy of oral prednisolone and dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction in the presence of continuous antigen exposure. In : *Equine Veterinary Journal*. mai 2010. Vol. 42, n° 4, pp. 316-321. DOI 10.1111/j.2042-3306.2009.00022.x.

LÉGIFRANCE, 2011. Arrêté du 2 mai 2011 relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L. 241-2 du code du sport. In : [en ligne]. 2011. [Consulté le 19 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024493485/.

LÉGIFRANCE, 2021. Article L5143-4 - Code de la santé publique - Légifrance. In : *Légifrance* [en ligne]. 2021. [Consulté le 30 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024198050/.

LÉGUILLETTE, R., 2021. Every cought means something. In : *3-Day Global Equine Asthma Event*. Event. En ligne. 2021.

LÉGUILLETTE, R., TOHVER, T., BOND, S. L., NICOL, J. A. et MCDONALD, K. J., 2017. Effect of Dexamethasone and Fluticasone on Airway Hyperresponsiveness in Horses With Inflammatory Airway Disease. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 4, pp. 1193-1201. DOI 10.1111/jvim.14740.

LEPAGE, O. M., LAVERTY, S., MARCOUX, M. et DUMAS, G., 1993. Serum osteocalcin concentration in horses treated with triamcinolone acetonide. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1993. Vol. 54, n° 8, pp. 1209-1212.

LILJESTRAND, G., 1950. Award ceremony speech. In : [en ligne]. 1950. [Consulté le 25 août 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/ceremony-speech/.

MAINGUY-SEERS, S., BESSONNAT, A., PICOTTE, K. et LAVOIE, J.-P., 2019. Nebulisation of dexamethasone sodium phosphate for the treatment of severe asthmatic horses. In : *Equine Veterinary Journal*. 2019. Vol. 51, n° 5, pp. 641-645. DOI 10.1111/evj.13091.

MAIR, T. S., 1996. Bacterial pneumonia associated with corticosteroid therapy in three horses. In : *The Veterinary Record*. 1996. Vol. 138, n° 9, pp. 205-207. DOI 10.1136/vr.138.9.205.

MAIR, T. S. et LANE, J. G., 1990. Tracheal obstructions in two horses and a donkey. In : *The Veterinary Record*. 1990. Vol. 126, n° 13, pp. 303-304.

MALLEM, Y., 2013. Bénéfices et risques des corticoïdes chez un cheval atteint de pousse - La Semaine Vétérinaire n° 333 du 01/03/2013. In : *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 2013. [Consulté le 4 mai 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/sommaire-du-point-veterinaire-expert-rural/n-333/benefices-et-risques-des-corticoides-chez-un-cheval-atteint-de-pousse.html.

MARC, M., PARVIZI, N., ELLENDORFF, F., KALLWEIT, E. et ELSAESSER, F., 2000. Plasma cortisol and ACTH concentrations in the warmblood horse in response to a standardized treadmill exercise test as physiological markers for evaluation of training status. In : *Journal of Animal Science*. 2000. Vol. 78, n° 7, pp. 1936-1946. DOI 10.2527/2000.7871936x.

MAURIN, E., 2017. Appareil respiratoire. In : *Guide pratique de médecine équine. 3ème édition* [en ligne]. 3. Parie : MED'COM. pp. 21-48. [Consulté le 1 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=1&record=19420003124912482859.

MAZAN, M. R., 2015. Update on noninfectious inflammatory diseases of the lower airway. In : *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 2015. Vol. 31, n° 1, pp. 159-185. DOI 10.1016/j.cveq.2014.11.008.

MCCANDLESS, E. E., RAI, S. K., MWANGI, D., SLY, L. et FRANZ, L. C., 2013. Hydrocortisone inhibits IFN-γ production in equine, ovine, and bovine PBMCs. In : *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2013. Vol. 153, n° 1-2, pp. 128-133. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.12.012.

MCCLUSKEY, M. J. et KAVENAGH, P. B., 2004. Clinical use of triamcinolone acetonide in the horse (205 cases) and the incidence of glucocorticoid-induced laminitis associated with its use. In : *Equine Veterinary Education*. 2004. Vol. 16, n° 2, pp. 86-89. DOI https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2004.tb00272.x.

MCCUE, M. E., DAVIS, E. G., RUSH, B. R., COX, J. H. et WILKERSON, M. J., 2003. Dexamethasone for treatment of multisystemic eosinophilic epitheliotropic disease in a horse. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2003. Vol. 223, n° 9, pp. 1320-1323, 1281. DOI 10.2460/javma.2003.223.1320.

MCFARLANE, D., PARADIS, M. R., ZIMMEL, D., SYKES, B., BRORSEN, B. W., SANCHEZ, A. et VAINIO, K., 2011. The effect of geographic location, breed, and pituitary dysfunction on seasonal adrenocorticotropin and α-melanocyte-stimulating hormone plasma concentrations in horses. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 4, pp. 872-881. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0745.x.

MENÉNDEZ, M. I., PHELPS, M. A., HOTHEM, E. A. et BERTONE, A. L., 2012. Pharmacokinetics of methylprednisolone acetate after intra-articular administration and subsequent suppression of endogenous hydrocortisone secretion in exercising horses. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2012. Vol. 73, n° 9, pp. 1453-1461. DOI 10.2460/ajvr.73.9.1453.

MÉOT, F. et BONNET, J-M., 1992. Physiopathologie de l'inflammation. In : *Médicaments anti-inflammatoires en médecine vétérinaire*. 1992. pp. 559-564.

MOLIMARD, M., 2018. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action. In : *pharmacomedicale* [en ligne]. 2018. [Consulté le 14 mai 2021]. Disponible à l'adresse : https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action.

MOORE, G. E. et HOENIG, M., 1993. Effects of orally administered prednisone on glucose tolerance and insulin secretion in clinically normal dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1993. Vol. 54, n° 1, pp. 126-129.

MUNOZ, T., LECLERE, M., JEAN, D. et LAVOIE, J-P., 2015. Serum cortisol concentration in horses with heaves treated with fluticasone proprionate over a 1 year period. In : *Research in Veterinary Science*. 2015. Vol. 98, pp. 112-114. DOI 10.1016/j.rvsc.2014.12.013.

MURRAY, M. J., SCHUSSER, G. F., PIPERS, F. S. et GROSS, S. J., 1996. Factors associated with gastric lesions in thoroughbred racehorses. In : *Equine Veterinary Journal*. 1996. Vol. 28, n° 5, pp. 368-374. DOI 10.1111/j.2042-3306.1996.tb03107.x.

NAGEL, C., ERBER, R., BERGMAIER, C., WULF, M., AURICH, J., MÖSTL, E. et AURICH, C., 2012. Cortisol and progestin release, heart rate and heart rate variability in the pregnant and postpartum mare, fetus and newborn foal. In : *Theriogenology*. 2012. Vol. 78, n° 4, pp. 759-767. DOI 10.1016/j.theriogenology.2012.03.023.

NAKAMOTO, H., SUZUKI, H., KAGEYAMA, Y., MURAKAMI, M., OHISHI, A., NAITOH, M., ICHIHARA, A. et SARUTA, T., 1992. Depressor systems contribute to hypertension induced by glucocorticoid excess in dogs. In : *Journal of Hypertension*. 1992. Vol. 10, n° 6, pp. 561-569. DOI 10.1097/00004872-199206000-00009.

NARITA, T., SATO, R., MOTOISHI, K., TANI, K., NAITO, Y. et HARA, S., 2007. The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2007. Vol. 69, n° 4, pp. 353-363. DOI 10.1292/jvms.69.353.

O'CONNELL, E. J., 2003. Review of the unique properties of budesonide. In : *Clinical Therapeutics*. 2003. Vol. 25 Suppl C, pp. C42-60. DOI 10.1016/s0149-2918(03)80305-3.

OUSEY, J. C., KÖLLING, M., KINDAHL, H. et ALLEN, W. R., 2011. Maternal dexamethasone treatment in late gestation induces precocious fetal maturation and delivery in healthy Thoroughbred mares. In : *Equine Veterinary Journal*. 2011. Vol. 43, n° 4, pp. 424-429. DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.00306.x.

PALIOGIANNI, F., HAMA, N., BALOW, J. E., VALENTINE, M. A. et BOUMPAS, D. T., 1995. Glucocorticoid-mediated regulation of protein phosphorylation in primary human T cells. Evidence for induction of phosphatase activity. In : *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1995. Vol. 155, n° 4, pp. 1809-1817.

PAUL-JEAN-JEAN, S., 2021. Les cellules impliquées dans la maladie. In : *Bulletin technique de santé équine : Asthme humain, asthme équin : regards croisés*. 2021. n° Avril, pp. 3-5.

PERONI, D. L., STANLEY, S., KOLLIAS-BAKER, C. et ROBINSON, N. E., 2002. Prednisone per os is likely to have limited efficacy in horses. In : *Equine Veterinary Journal*. 2002. Vol. 34, n° 3, pp. 283-287. DOI 10.2746/042516402776186056.

PERRETTI, M. et AHLUWALIA, A., 2000. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. In : *Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)*. 2000. Vol. 7, n° 3, pp. 147-161.

PICANDET, V., LÉGUILLETTE, R. et LAVOIE, J. P., 2003. Comparison of efficacy and tolerability of isoflupredone and dexamethasone in the treatment of horses affected with recurrent airway obstruction ('heaves'). In : *Equine Veterinary Journal*. 2003. Vol. 35, n° 4, pp. 419-424. DOI 10.2746/042516403776014208.

PIRIE, R. S., MUELLER, H.-W., ENGEL, O., ALBRECHT, B. et VON SALIS-SOGLIO, M., 2021. Inhaled ciclesonide is efficacious and well tolerated in the treatment of severe equine asthma in a large prospective European clinical trial. In : *Equine Veterinary Journal*. 2021. DOI 10.1111/evj.13419.

PLACE, N. J., MCGOWAN, C. M., LAMB, S. V., SCHANBACHER, B. J., MCGOWAN, T. et WALSH, D. M., 2010. Seasonal variation in serum concentrations of selected metabolic hormones in horses. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 3, pp. 650-654. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0500.x.

PRESSLER, C. R., 1967. Successful treatment of epizootic cough in the horse. In : *Veterinary medicine, small animal clinician: VM, SAC*. 1967. Vol. 62, n° 5, pp. 491.

PUSTERLA, N., HUSSEY, S. B., MAPES, S., JOHNSON, C., COLLIER, J. R., HILL, J., LUNN, D. P. et WILSON, W. D., 2010. Molecular investigation of the viral kinetics of equine herpesvirus-1 in blood and nasal secretions of horses after corticosteroid-induced recrudescence of latent infection. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 5, pp. 1153-1157. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0554.x.

PUSTERLA, N., PESAVENTO, P. A., SMITH, P., DURANDO, M. M., MAGDESIAN, K. G. et WILSON, W. D., 2003. Idiopathic granulomatous pneumonia in seven horses. In : *The Veterinary Record*. 2003. Vol. 153, n° 21, pp. 653-655. DOI 10.1136/vr.153.21.653.

PUSTERLA, N., WATSON, J. L., AFFOLTER, V. K., MAGDESIAN, K. G., WILSON, W. D. et CARLSON, G. P., 2003. Purpura haemorrhagica in 53 horses. In : *The Veterinary Record*. 2003. Vol. 153, n° 4, pp. 118-121. DOI 10.1136/vr.153.4.118.

RAKER, C. W. et BOLES, C. L., 1978. Pharyngeal lymphoid hyperplasia in the horse. In : *Journal of Equine Medicine and Surgery 2*. 1978. pp. 202-207.

RENDLE, D. I., LITCHFIELD, E., HELLER, J. et HUGHES, K. J., 2014. Investigation of rhythms of secretion and repeatability of plasma adrenocorticotropic hormone concentrations in healthy horses and horses with pituitary pars intermedia dysfunction. In : *Equine Veterinary Journal*. 2014. Vol. 46, n° 1, pp. 113-117. DOI 10.1111/evj.12114.

RESPE, 2021. Gourme. In : *Respe - Réseau d'Epidémio-Surveillance en Pathologie Équine* [en ligne]. 2021. [Consulté le 24 juin 2021]. Disponible à l'adresse : https://respe.net/maladie-equine/respiratoire/gourme/.

RIVIERE, J. E., 2018. Pharmacokinetics. In : RIVIERE, J. E. et PAPICH, M. G., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10. Hoboken : John Wiley & Sons. pp. 41-64.

ROBERTS, D., BROWN, J., MEDLEY, N. et DALZIEL, S. R., 2017. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In : *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 3, pp. CD004454. DOI 10.1002/14651858.CD004454.pub3.

ROBINSON, N. E., BERNEY, C., BEHAN, A. et DERKSEN, F. J., 2009. Fluticasone propionate aerosol is more effective for prevention than treatment of recurrent airway obstruction. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009. Vol. 23, n° 6, pp. 1247-1253. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0382.x.

ROBINSON, N. E., JACKSON, C., JEFCOAT, A., BERNEY, C., PERONI, D. et DERKSEN, F. J., 2002. Efficacy of three corticosteroids for the treatment of heaves. In : *Equine Veterinary Journal*. 2002. Vol. 34, n° 1, pp. 17-22. DOI 10.2746/042516402776181105.

ROSS, M. W., GENTILE, D. G. et EVANS, L. E., 1993. Transoral axial division, under endoscopic guidance, for correction of epiglottic entrapment in horses. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1993. Vol. 203, n° 3, pp. 416-420.

RUSH, B. et MAIR, T., 2008a. Noninfectious Pulmonary Disease and Diagnostic Techniques. In : *Equine Respiratory Diseases*. New York : John Wiley & Sons. pp. 187-248. ISBN 978-1-4051-5531-1.

RUSH, B. et MAIR, T., 2008b. Strangles. In : *Equine Respiratory Diseases*. New York : John Wiley & Sons. pp. 159-170. ISBN 978-1-4051-5531-1.

RUSH, B. R., HOSKINSON, J. J., DAVIS, E. G., MATSON, C. J. et HAKALA, J. E., 1999. Pulmonary distribution of aerosolized technetium Tc 99m pentetate after administration of a single dose of aerosolized albuterol sulfate in horses with recurrent airway obstruction. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1999. Vol. 60, n° 6, pp. 764-769.

RUSH, B. R., RAUB, E. S., RHOADS, W. S., FLAMINIO, M. J., MATSON, C. J., HAKALA, J. E. et GILLESPIE, J. R., 1998. Pulmonary function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. In : *American Journal of Veterinary Research*. août 1998. Vol. 59, n° 8, pp. 1039-1043.

RUSH, B. R., RAUB, E. S., THOMSEN, M. M., DAVIS, E. G., MATSON, C. J. et HAKALA, J. E., 2000. Pulmonary function and adrenal gland suppression with incremental doses of aerosolized beclomethasone dipropionate in horses with recurrent airway obstruction. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000. Vol. 217, n° 3, pp. 359-364. DOI 10.2460/javma.2000.217.359.

RYU, S. H., KIM, B. S., LEE, C. W., YOON, J. et LEE, Y. L., 2004. Glucocorticoid-induced laminitis with hepatopathy in a Thoroughbred filly. In : *Journal of Veterinary Science*. 2004. Vol. 5, n° 3, pp. 271-274.

SARUTA, T., 1996. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. In : *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. 1996. Vol. 19, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1291/hypres.19.1.

SCHIMMER, B. P. et FUNDER, J. W., 2017. Adrenocorticotropic Hormone, Adrenal Steroids, and the Adrenal Cortex. In : *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [en ligne]. 13. New York, NY : McGraw-Hill Education. pp. 845-861. [Consulté le 30 avril 2021]. Disponible à l'adresse : accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1154973578.

SCHMIDT, A., MÖSTL, E., WEHNERT, C., AURICH, J., MÜLLER, J. et AURICH, C., 2010. Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport. In : *Hormones and Behavior*. 2010. Vol. 57, n° 2, pp. 209-215. DOI 10.1016/j.yhbeh.2009.11.003.

SECOMBE, C. J., TAN, R. H. H., PERARA, D. I., BYRNE, D. P., WATTS, S. P. et WEARN, J. G., 2017. The Effect of Geographic Location on Circannual Adrenocorticotropic Hormone Plasma Concentrations in Horses in Australia. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 5, pp. 1533-1540. DOI 10.1111/jvim.14782.

SHABA, J. J., BEHAN BRAMAN, A. et ROBINSON, N. E., 2014. Plasma cortisol concentration increases within 6 hours of stabling in RAO-affected horses. In : *Equine Veterinary Journal*. 2014. Vol. 46, n° 5, pp. 642-644. DOI 10.1111/evj.12201.

SIBILIA, J., 2003. Les corticoïdes : mécanismes d'action Steroids : mechanisms of action. In : . 2003. n° 289, pp. 23-31.

SLACK, J., RISDAHL, J. M., VALBERG, S. J., MURPHY, M. J., SCHRAM, B. R. et LUNN, D. P., 2000. Effects of dexamethasone on development of immunoglobulin G subclass responses following vaccination of horses. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2000. Vol. 61, n° 12, pp. 1530-1533. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.1530.

SLATER, Josh, 2007. Bacterial Infections of the Equine Respiratory Tract. In : *Equine Respiratory Medicine and Surgery*. Missouri : Saunders Elsevier. ISBN 978-0-7020-2759-8.

SOMA, L. R., UBOH, C. E., LUO, Y., GUAN, F., MOATE, P. J. et BOSTON, R. C., 2005. Pharmacokinetics of dexamethasone with pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the effect of dexamethasone on endogenous hydrocortisone and cortisone in the horse. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2005. Vol. 28, n° 1, pp. 71-80. DOI 10.1111/j.1365-2885.2004.00632.x.

SOMA, L. R., UBOH, C. E., YOU, Y., GUAN, F. et BOSTON, R. C., 2011. Pharmacokinetics of intra-articular, intravenous, and intramuscular administration of triamcinolone acetonide and its effect on endogenous plasma hydrocortisone and cortisone concentrations in horses. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2011. Vol. 72, n° 9, pp. 1234-1242. DOI 10.2460/ajvr.72.9.1234.

SPRUNG, C. L., CARALIS, P. V., MARCIAL, E. H., PIERCE, M., GELBARD, M. A., LONG, W. M., DUNCAN, R. C., TENDLER, M. D. et KARPF, M., 1984. The Effects of High-Dose Corticosteroids in Patients with Septic Shock. In : *New England Journal of Medicine*. 1984. Vol. 311, n° 18, pp. 1137-1143. DOI 10.1056/NEJM198411013111801.

STAHN, C., LÖWENBERG, M., HOMMES, D. W. et BUTTGEREIT, F., 2007. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. In : *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007. Vol. 275, n° 1-2, pp. 71-78. DOI 10.1016/j.mce.2007.05.019.

STALMANS, W. et LALOUX, M., 1979. Glucocorticoids and hepatic glycogen metabolism. In : *Monographs on Endocrinology*. 1979. Vol. 12, pp. 517-533. DOI 10.1007/978-3-642-81265-1_27.

TASHKIN, D. P., LIPWORTH, B. et BRATTSAND, R., 2019. Benefit:Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease. In : *Drugs*. 2019. Vol. 79, n° 16, pp. 1757-1775. DOI 10.1007/s40265-019-01198-7.

TILEY, H. A., GEOR, R. J. et MCCUTCHEON, L. J., 2007. Effects of dexamethasone on glucose dynamics and insulin sensitivity in healthy horses. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2007. Vol. 68, n° 7, pp. 753-759. DOI 10.2460/ajvr.68.7.753.

TOUTAIN, P. L, 2012. Glucocorticoids in the horse: A pharmacokinetic/ pharmacodynamic overview. In : *19th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*. Philadephie. 2012.

TOUTAIN, P. L., OUKESSOU, M., AUTEFAGE, A. et ALVINERIE, M., 1988. Diurnal and episodic variations of plasma hydrocortisone concentrations in horses. In : *Domestic Animal Endocrinology*. 1988. Vol. 5, n° 1, pp. 55-59. DOI 10.1016/0739-7240(88)90026-4.

TULLENERS, E. P., 1990. Transendoscopic contact neodymium:yttrium aluminum garnet laser correction of epiglottic entrapment in standing horses. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990. Vol. 196, n° 12, pp. 1971-1980.

TUOR, U. I., 1997. Glucocorticoids and the prevention of hypoxic-ischemic brain damage. In : *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1997. Vol. 21, n° 2, pp. 175-179. DOI 10.1016/s0149-7634(96)00007-3.

VALENZUELA, O. A., JELLYMAN, J. K., ALLEN, V. L., HOLDSTOCK, N. B. et FOWDEN, A. L., 2017. Effects of maternal dexamethasone treatment on pancreatic β cell function in the pregnant mare and post natal foal. In : *Equine Veterinary Journal*. janvier 2017. Vol. 49, n° 1, pp. 99-106. DOI 10.1111/evj.12560.

VAN DE GARDE, M. D., MARTINEZ, F. O., MELGERT, B. N., HYLKEMA, M. N., JONKERS, R. E. et HAMANN, J., 2014. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte

attraction. In : *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2014. Vol. 192, n° 3, pp. 1196-1208. DOI 10.4049/jimmunol.1302138.

VANDER KOOI, B. T., ONUMA, H., OESER, J. K., SVITEK, C. A., ALLEN, S. R., VANDER KOOI, C. W., CHAZIN, W. J. et O'BRIEN, R. M., 2005. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. In : *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*. 2005. Vol. 19, n° 12, pp. 3001-3022. DOI 10.1210/me.2004-0497.

VANDEVYVER, S., DEJAGER, L. et LIBERT, C., 2014. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. In : *Endocrine Reviews*. 2014. Vol. 35, n° 4, pp. 671-693. DOI 10.1210/er.2014-1010.

VIDAL, 2021. Béclométasone : substance active à effet thérapeutique. In : *VIDAL* [en ligne]. 2021. [Consulté le 31 mai 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/beclometasone-6355.html.

VISSER, J., VAN BOXEL-DEZAIRE, A., METHORST, D., BRUNT, T., DE KLOET, E. R. et NAGELKERKEN, L., 1998. Differential regulation of interleukin-10 (IL-10) and IL-12 by glucocorticoids in vitro. In : *Blood*. 1998. Vol. 91, n° 11, pp. 4255-4264.

WASKO, A. J., BARKEMA, H. W., NICOL, J., FERNANDEZ, N., LOGIE, N. et LÉGUILLETTE, R., 2011. Evaluation of a risk-screening questionnaire to detect equine lung inflammation: results of a large field study. In : *Equine Veterinary Journal*. 2011. Vol. 43, n° 2, pp. 145-152. DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.00150.x.

WATERMAN, S. et DURENBURGER, J., 2014. Drug and medication control programs in equine athletes. In : *Equine Pharmacology* [en ligne]. New York : John Wiley & Sons, Ltd. pp. 131-136. [Consulté le 22 juin 2021]. ISBN 978-1-118-84511-0. Disponible à l'adresse : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118845110.ch9.

WHEAT, J. D., 1955. The use of hydrocortisone in the treatment of joint and tendon disorders in large animals. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1955. Vol. 127, n° 940, pp. 64-67.

WILCKE, J. R. et DAVIS, L. E., 1982. Review of glucocorticoid pharmacology. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 1982. Vol. 12, n° 1, pp. 3-17. DOI 10.1016/s0195-5616(82)50001-0.

WILKINS, P. A., 2013. Equine multinodular pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. In : *Equine Veterinary Education*. 2013. Vol. 25, n° 8, pp. 393-397. DOI https://doi.org/10.1111/eve.12044.

WILKINS, P. A. et LASCOLA, K. M., 2015. Update on interstitial pneumonia. In : *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 2015. Vol. 31, n° 1, pp. 137-157. DOI 10.1016/j.cveq.2014.11.006.

WONG, D. M., BELGRAVE, R. L., WILLIAMS, K. L., DEL PIERO, F., ALCOTT, C. J., BOLIN, S. R., MARR, C. M., NOLEN-WALSTON, R., MYERS, R. K. et WILKINS, P. A., 2008. Multinodular pulmonary fibrosis in five horses. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2008. Vol. 232, n° 6, pp. 898-905. DOI 10.2460/javma.232.6.898.

ZHOU, J., LIU, D. F., LIU, C., KANG, Z. M., SHEN, X. H., CHEN, Y. Z., XU, T. et JIANG, C. L., 2008. Glucocorticoids inhibit degranulation of mast cells in allergic asthma via nongenomic mechanism. In : *Allergy*. 2008. Vol. 63, n° 9, pp. 1177-1185. DOI 10.1111/j.1398-9995.2008.01725.x.

UTILISATION DES CORTICOÏDES EN THERAPEUTIQUE RESPIRATOIRE CHEZ LES EQUIDES

Auteur

LECOSTEY Emma

Résumé

Depuis de nombreuses années, les glucocorticoïdes sont largement utilisés en médecine vétérinaire équine. Leur emploi lors d'affections respiratoires tel que l'asthme équin est fortement documenté. Cette affection, relativement fréquente, est un enjeu thérapeutique majeur car elle altère la capacité respiratoire et donc la carrière sportive d'un cheval.

Ce travail dresse un état des lieux de leur emploi depuis leur première utilisation en thérapeutique respiratoire des équidés à la fin des années soixante. Les propriétés anti-inflammatoire multiples des corticoïdes en font une molécule de choix dans la prise en charge de l'asthme équin ainsi que dans d'autres affections respiratoires moins documentées.

Pendant longtemps, la dexaméthasone - par voie injectable - et la prednisolone - par voie orale - étaient les molécules les plus répandues. L'arrivée récente de molécules utilisables par inhalation - issues de la médecine humaine - telles que le ciclésonide enrichit l'arsenal thérapeutique du vétérinaire.

Certaines caractéristiques pharmacologiques des corticoïdes restent encore à élucider chez les équidés. Leur pharmacocinétique dans cette espèce est peu décrite et des études complémentaires seraient nécessaires afin d'ajuster les traitements. De nombreux effets indésirables rapportés lors de leur utilisation en thérapeutique respiratoire (fourbure, immunodépression…) sont issus de cas anecdotiques retrouvés dans la littérature et ne font pas l'objet d'étude scientifiques robuste.

Les corticoïdes sont aujourd'hui les molécules de choix dans la prise en charge de l'asthme en parallèle de la gestion de l'environnement. Leur administration, par voie injectable, orale ou inhalée permet d'améliorer la fonction pulmonaire de l'équidé malade mais aussi de limiter la progression de cette maladie qui ne se guérit pas mais se contrôle.

Mots-clés

Corticoïdes, Pharmacologie, Asthme, Cheval, Ciclésonide

Jury

Président du jury	:	**Pr**	**SOUQUET Jean-Christophe**
1er assesseur	:	**Pr**	**LOUZIER Vanessa**
2ème assesseur	:	**Pr**	**LEBLOND Agnès**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup