

# **ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON**

Année 2004 - Thèse n° 49

## ***QUELLE EST LA PLACE DES GLUCOCORTICOIDES DANS LE TRAITEMENT DU CHOC CHEZ LE CHIEN ?***

# **THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 12 mars 2004  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Armelle STRINA  
Née le 15 Novembre 1978  
à Oullins (69)



**DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉINAIRE DE LYON**

Directeur : Professeur J.-F. CHARY

Le 16 Janvier 2003

DEPARTEMENT	PELX	PELI	PE2	MC	Contractual, Associé & IPAC	AERC	Chargés de cours et d'enseignements
<b>DEPART. SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉINAIRE</b> Microbiologie, Immunologie, Pathologie Orale	V. RICHARD		A. LACHÉBERTZ M. ARTOUS	V. GUERIN-FAUBLER A. KOONO D. GRESZEL E. N.			
Pathologie Infectieuse			G. BUIBROUSLAD P. DESMONT A. LACHÉBERTZ	MR GALLAET-CABERNAL L. ZENNER C. VERSELY A. GONTHIER	J. BOUVET MCC		
Parasitologie & Maladies Parasitaires							
Qualité et Sécurité des Aliments							
Législation & Jurisprudence							
<b>DEPART. DES ANIMAUX DE COMPAGNIE</b>							
Anatomie	E. CHATELAIN		T. ROGER	S. SAWAYA	B. DA ROCHA CARARO		
Chirurgie et Anesthésiologie	J.F. GENEVOIS		D. FAU E. VIGIER D. BENTY		S. JENOT MCC	C. CAROZZO	G. CHANOT A. MOURET E. MORDANA C. DIRODRE ALHOT (50%) E. FORTIER
Anatomie pathologique / Dermatologie / Oculologie	J.F. MADROL			T. MARCHEL	D. WATERLOT-VERHEUX MCC P. BELLI D. PEN MCA MCA		
Médecine Interne	J.F. COTARD C. FOURNEL		J.L. CAHIRE	L. CHABANNE	M. HUGONNARD	F. ROSCI C. ESCOFFO	F. BÉLOIT A. LE GABRIELIS (40%)
Imagerie Médicale				P. BARTHÈZE			
<b>DEPART. DES PRODUCTIONS ANIMALES</b> Zootechnie, Élevage & Économie rurale							
Nutrition et Alimentation	M. FRANCK				A. DEBENBURG MCC	L. MOURIER	
Biel & Fiel de la Reproduction	J.F. DESCHANEL P. BARDINAND P. BEZELLE		M. KACHAIL-BERTIN T. ALONSOUCOURA	D. GRANCHER L. ALVET de OLIVEIRA G. EGON P. GIBRIN S. MARTINOT R. TRICHA M.A. AFOCANOULI D. LE GRAND	S. BURY D. LAURENT MCA	N. GIBLAUD P. DEBAKROT D. LAURENT	
Fielles Animales de Production							
<b>DEPART. SCIENCES BIOLOGIQUES</b> Physiologie / Neurologie	B. BUVIN			J.L. THÉBAULT J.M. BONNET-GAREN 50 % T. BARRONFOSE V. LAMBERT P. BERRY			
Biophysique / Biochimie	F. GARDIER		E. BENOIT F. GRAN P. JAUSSELD				
Génétique et Biologie moléculaire				P. SABATIER M.L. DELLENETTE 40 % K. CHALVET-MORREAY	C. FARMER A. FAYE IPAC IPAC		
Pharmacologie / Toxicologie / Législation de Médicament	G. KECK						
Bio-Médicaments							
Langues							
<b>DEPART. JETTIVOUK</b> Pathologie Equine Chirurgie Equine	G. LEPAGE		J.L. CAUDRÉ	A. LEBLOND A. BENAMOU-SMITH S. CAUVIN			
Équiperie vétérinaire			C. FLÉURY				

**A Monsieur Claude GHARIB,**

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

**A Monsieur Philippe BERNY,**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui a eu l'amabilité d'accepter la direction de notre travail et qui, par ses conseils et sa patience, nous ont permis de le mener à bien.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

**A Madame Jeanne Marie BONNET-GARIN,**

Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

**A Mesdames Isabelle GOY-THOLLOT et Christelle DESCONE-JUNOT,**

Docteurs Vétérinaires au SIAMU de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous ont proposé ce travail enrichissant, et nous ont dirigé et soutenu dans sa réalisation.

Qu'elles soient remerciées et assurées de notre profonde reconnaissance.

**A mon père,**

Qui m'a transmis l'amour des bêtes.

**A ma mère,**

Toujours présente.

Merci à tous les deux pour avoir cru en moi, pour m'avoir soutenue dans les moments difficiles.

**A mon frère François,**

Un des hommes de ma vie.

**A ma sœur Marion,**

Future consœur : profite bien de tes années d'école.

**A mon chéri Julien,**

Merci pour tout, tout simplement. A notre avenir.

**A mes « beaux-parents », à ma « belle-sœur ».**

**A mes toutounes Morgane et Rosalie.**

**A mes amis parisiens :** chef Verdier et Robert des Poubelles, papi Fred et mamie Clo, et Guillaume. A tous ces moments passés ensemble, à nos fous rires, à nos délires. A la contrée. A touc ce qu'il nous reste à partager.

**A mes amis marseillais :** Fred et Perrine, Jé et Gaby, Cri, Bigot, Seb, Anne-Julie. A tous les copains médecins, dentistes, architectes, profs et les autres. A Trinidad, au soleil, à la mer.

**A mes amis voyageurs :** Juju, GPS et Boulguy. A nos vacances en voilier, nos pêches miraculeuses. Aux prochains voyages. Revenez vite.

**A tous ceux que j'aime...**

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE I : LE CHOC</b> .....	<b>12</b>
<b>A. Définitions</b> .....	<b>12</b>
I. Le choc.....	12
II. Les termes "inflammation", "infection", "sepsis", "choc septique".....	13
III. SIRS et MODS.....	14
<b>B. Classification étiologique du choc</b> .....	<b>15</b>
I. Rappels : la distribution cellulaire de l'oxygène.....	15
II. Classification de base.....	16
1. Le choc cardiogénique.....	16
2. Le choc distributif.....	17
i. Hypovolémie vraie : le choc hypovolémique.....	17
ii. Hypovolémie relative : le choc vasculogénique.....	17
3. Le choc hypoxique.....	18
4. Le choc cytocellulaire ou métabolique.....	18
III. Les chocs complexes.....	19
1. Le choc septique.....	19
2. Le choc anaphylactique.....	19
3. Le coup de chaleur ou choc thermique.....	20
i. Généralités.....	20
ii. Le phénomène de thermorégulation.....	20
4. Le choc traumatique.....	21
<b>C. Physiopathologie du choc</b> .....	<b>22</b>
I. Choc et réponse inflammatoire.....	22
1. Réponse inflammatoire locale.....	23
i. Vasodilatation.....	23
ii. Migration et agrégation plaquettaire, cascade de la coagulation.....	23
iii. Augmentation de la perméabilité capillaire et stase sanguine.....	23
iv. Margination leucocytaire.....	24
v. Migration leucocytaire.....	24
vi. Chimiotactisme.....	24
vii. Activation leucocytaire.....	24
2. SIRS : Syndrome inflammatoire à réponse systémique.....	25
3. Place des médiateurs de l'inflammation.....	27
II. Les différentes étapes du choc.....	30
1. Première réponse à un stress : phénomènes de compensation.....	30
i. Stimulation adrénergique et réponse hémodynamique immédiate.....	30
ii. Stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	31
iii. Stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.....	31
iv. Autres mécanismes en jeu.....	32
2. Installation de l'état de choc : décompensation tissulaire.....	33
i. Décompensation hémodynamique.....	34

ii. Défaillance cérébrale primitive.....	35
iii. Défaillance cardiaque .....	36
III. Un événement cellulaire .....	36
1. Hypoxie et acidose lactique .....	36
2. Dysfonctionnement des pompes transmembranaires et oedème cellulaire.....	36
3. Action du calcium .....	37
4. La mort cellulaire par nécrose .....	37
5. Lésions de reperfusion, radicaux libres et apoptose .....	38
i. Définition .....	38
ii. Formation de radicaux libres .....	39
iii. Conséquences de l'action des radicaux libres oxygénés : l'apoptose .....	40
iv. Synthèse de monoxyde d'azote.....	42
v. Facteurs influençant le phénomène .....	43
<b>D. Etude clinique du choc.....</b>	<b>43</b>
I. Pathogénie du MODS. Conséquences au niveau du monitoring .....	44
1. Le tractus gastro-intestinal .....	44
2. Les poumons .....	45
3. Le cœur .....	46
4. Le cerveau .....	47
5. Les reins .....	48
6. Le foie .....	48
7. Le pancréas .....	49
8. Troubles de l'hémostase .....	49
II. Clinique et diagnostic du choc .....	49
1. Diagnostic du choc : les paramètres communs .....	50
i. Phase compensée .....	50
ii. Phase de décompensation : syndrome en "hypo".....	50
2. Diagnostic étiologique des différents types de choc .....	51
i. Le choc cardiogénique .....	51
ii. Le choc distributif.....	52
iii. Le choc hypoxique.....	52
iv. Le choc anaphylactique.....	52
v. Le sepsis et le choc septique .....	53
III. Bilan d'évaluation du choc.....	54
 <b>PARTIE II : LES GLUCOCORTICOIDES.....</b>	 <b>56</b>
<b>A. Présentation .....</b>	<b>56</b>
I. Les composés naturels.....	56
1. Origine: les glandes surrénales .....	56
2. Structure des glucocorticoïdes.....	57
3. Biosynthèse des glucocorticoïdes.....	58
4. Le contrôle de la sécrétion endogène de glucocorticoïdes : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....	58
i. Le rythme nyctéméral .....	59
ii. Le rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes .....	59
iii. La réponse au stress.....	60
5. Les anomalies sécrétoires des glandes surrénales .....	60
II. Les composés de synthèse .....	60
1. Caractères structuraux .....	60
2. Relations structure-fonction .....	62
i. Activités glucocorticoïdes/ minéralocorticoïde.....	62
ii. Autres modifications chimiques .....	63
3. Les esters .....	64
4. Les préparations .....	66
<b>B. Pharmacocinétique .....</b>	<b>66</b>
I. Absorption.....	66
II. Distribution, métabolisme et élimination.....	66
<b>C. Actions physiologiques des glucocorticoïdes.....</b>	<b>67</b>
I. Généralités .....	67

II. Les glucocorticoïdes et les autres hormones .....	68
III. Mécanismes généraux des effets des glucocorticoïdes.....	68
1. Modification de l'expression génomique .....	68
i. Des variations d'actions des glucocorticoïdes.....	69
ii. Le récepteur des glucocorticoïdes.....	69
iii. Régulation de l' expression de gènes cibles .....	70
iv. Des variations tissulaires .....	72
2. Effets directs et immédiats des glucocorticoïdes.....	72
IV. Effets physiologiques des glucocorticoïdes.....	73
1. Métabolisme des glucides et des protéines .....	73
2. Métabolisme des lipides .....	75
3. Equilibre hydro-électrolytique .....	75
4. Système cardiovasculaire .....	76
5. Systèmes musculo-squelettique.....	76
6. Système nerveux central.....	77
7. Système endocrine .....	77
8. Tractus digestif et foie .....	77
9. Eléments figurés du sang.....	78
<b>D. Indications principales de l'utilisation des glucocorticoïdes en pratique vétérinaire .....</b>	<b>78</b>
I. Principes d'utilisation des glucocorticoïdes.....	78
II. Indications et contre-indications .....	80
1. Indications .....	80
2. Contre-indications .....	82
III. Effets secondaires .....	82

### ***PARTIE III : LE TRAITEMENT DU CHOC ET LA PLACE DES CORTICOIDES .....*** 86

<b>A. Les bases du traitement du choc .....</b>	<b>86</b>
I. Principes du traitement.....	86
II. Traitement général du choc.....	87
1. Restauration de la volémie .....	87
i. Choix du soluté.....	87
ii. Problème des volumes .....	88
iii. Rétablissement des équilibres acido-basiques et électrolytiques .....	89
2. Optimisation de la fonction cardio-circulatoire .....	90
3. Optimisation de la fonction respiratoire .....	92
4. Protection du tube digestif .....	92
5. Suivi de la fonction rénale.....	93
6. Gestion des troubles de la coagulation .....	93
7. Indication des antibiotiques .....	94
III. Traitements spécifiques selon les chocs .....	96
<b>B. Les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes.....</b>	<b>98</b>
I. Atténuation de la phase vasculaire de l'inflammation .....	98
1. Inhibition de la synthèse des médiateurs inflammatoires.....	98
2. Conséquence : une diminution des phénomènes vasculaires permettant de conserver l'intégrité microvasculaire .....	101
3. Intérêt des glucocorticoïdes pour limiter les lésions cérébrales vasculaires .....	102
II. Atténuation de la phase cellulaire de l'inflammation .....	102
1. Inhibition de la synthèse de cytokines.....	102
2. Conséquences sur les leucocytes .....	103
i. Les polynucléaires neutrophiles .....	104
ii. Les lymphocytes .....	105
iii. Les monocytes et les macrophages.....	106
3. Conséquence sur la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....	106
<b>C. Autres effets intéressants des glucocorticoïdes dans le choc.....</b>	<b>107</b>
I. A l'échelle cellulaire.....	107
1. Stabilisation membranaire.....	107
i. Stabilisation membranaire et intégrité cellulaire .....	107
ii. Diminution de la libération des enzymes lysosomiales dans le foyer inflammatoire et de la dissolution progressive des tissus .....	107

iii. Protection des récepteurs hormonaux membranaires .....	110
2. Diminution de la peroxydation lipidique : effets antioxydants des glucocorticoïdes .....	112
i. Utilisation des glucocorticoïdes dans le traitement des traumatismes médullaires .....	112
ii. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes et effet dose : la dégénération neuronale .....	112
iii. Peroxydation lipidique et libération d'acide arachidonique .....	113
iv. Utilisation comparée de différents glucocorticoïdes dans des atteintes du système nerveux central .....	113
3. Amélioration de la perfusion tissulaire et du métabolisme énergétique cellulaire .....	114
II. A l'échelle organique : amélioration de la fonction cardio-circulatoire .....	115
1. Fonction cardiaque .....	115
2. Fonction circulatoire .....	116
III. GLUCOCORTICOIDES ET AMELIORATION DE LA SURVIE .....	116
1. Raisons de l'hétérogénéité des résultats .....	116
2. Bilan des études sur la survie .....	117
3. Importance du moment de l'injection .....	117
4. Des résultats controversés .....	118
<b>D. Utilisation pratique des glucocorticoïdes dans le choc en médecine vétérinaire .....</b>	<b>120</b>
I. Le choc cardiogénique .....	120
II. Le choc distributif .....	120
III. Le choc hypoxique .....	120
1. Diminution de la fraction inspirée .....	120
2. Hypoventilation .....	120
3. Les affections pulmonaires et pleurales .....	121
4. L'anémie hémolytique aiguë .....	121
IV. Le choc cytocellulaire .....	121
1. L'hypoglycémie .....	121
2. L'hypocorticisme aigu .....	122
3. Le choc thermique .....	122
V. Le choc septique .....	122
1. Choc septique chronique : utilisation de doses physiologiques de glucocorticoïdes pour compenser l'insuffisance surrénalienne .....	122
2. Glucocorticoïdes et antibiotiques .....	124
VI. Le choc anaphylactique .....	124
VII. Le choc traumatique .....	124
1. Les traumatismes osseux et/ou musculaires .....	124
2. Les traumatismes neurologiques .....	125
VIII. Les affections neurologiques .....	125
1. Les compressions médullaires aiguës : utilisation de glucocorticoïdes à dose choc .....	125
i. Les traumatismes médullaires : des phénomènes complexes .....	125
ii. Intérêt de la méthylprednisolone .....	126
iii. Applications cliniques .....	126
2. Les affections intracrâniennes .....	128
i. Les convulsions .....	128
ii. L'œdème cérébral .....	129
iii. Les traumatismes crâniens .....	129
 <b>CONCLUSION .....</b>	 <b>132</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	 <b>133</b>

# LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Relations entre SIRS, sepsis et infection.</i>	14
<i>Figure 2 : Arbre des interactions</i>	15
<i>Figure 3 : Physiopathologie du coup de chaleur en phase aiguë</i>	21
<i>Figure 4 : Evénements biochimiques précoces lors de sepsis</i>	24
<i>Figure 5 : Métabolisme de l'acide arachidonique.</i>	25
<i>Figure 6 : La cascade inflammatoire dans le choc septique ou endotoxinique</i>	26
<i>Figure 7 : Les leucocytes sont une source importante de médiateurs inflammatoires qui perpétuent la réponse inflammatoire.</i>	28
<i>Figure 8 : Mécanismes compensateurs</i>	32
<i>Figure 9 : La réponse neuroendocrinienne à l'hypovolémie</i>	33
<i>Figure 10 : Installation de l'état de choc</i>	34
<i>Figure 11 : Décompensation hémodynamique</i>	35
<i>Figure 12 : Physiopathologie de l'œdème cellulaire</i>	37
<i>Figure 13 : Les étapes de la mort cellulaire lors d'ischémie</i>	38
<i>Figure 14 : Diagramme schématisé du rôle de l'hypoxanthine et de la xanthine oxydase dans la synthèse de radicaux libres oxygénés pendant la reperfusion</i>	40
<i>Figure 15 : Radicaux libres et peroxydation lipidique</i>	41
<i>Figure 16 : Mauvais alignement des chaînes lipidiques</i>	41
<i>Figure 17 : Cascade du processus physiopathologique pendant et après le choc</i>	45
<i>Figure 18 : Mesure de la pression veineuse centrale.</i>	47
<i>Figure 19 : Le cortex surrénalien contient deux compartiments distincts anatomiquement et fonctionnellement</i>	56
<i>Figure 20 : Voie de biosynthèse des corticostéroïdes</i>	57
<i>Figure 21 : Schéma d'ensemble de l'axe HHS et de ses relations dans les sens avec le système immunitaire.</i>	59
<i>Figure 22 : Filiation structurale des corticoïdes et structure des principales molécules utilisées en médecine vétérinaire</i>	61
<i>Figure 23 : Structure et nomenclature des corticostéroïdes et d'une sélection de quelques dérivés de synthèse.</i>	62
<i>Figure 24 : Les esters de glucocorticoïdes.</i>	64
<i>Figure 25 : Mécanismes d'action intracellulaires des GC</i>	69
<i>Figure 26 : Mécanisme intracellulaire d'action du récepteur aux GC, exemple d'activation de l'expression d'un gène cible</i>	70
<i>Figure 27 : Mécanismes indépendants du récepteur conférant une spécificité d'action des GC.</i>	71
<i>Figure 28 : Métabolisme glucidique. Influence des GC</i>	74
<i>Figure 29 : Métabolisme hépatique.</i>	75
<i>Figure 30 : Effets des GC sur le transit phosphocalcique</i>	77
<i>Figure 31 : Schéma simplifié de la genèse des effets secondaires des corticoïdes.</i>	83
<i>Figure 32 : L'axe hypophyso-surrénalien et les rétrocontrôles : comparaison situation physiologique / corticothérapie prolongée</i>	84
<i>Figure 33 : L'état de choc du polytraumatisé est en général le résultat de plusieurs causes associées</i>	86
<i>Figure 34 : Importance du choix du soluté lors de collapsus vasculaire</i>	87
<i>Figure 35 : Tachycardie ventriculaire précédée d'une ESV</i>	91
<i>Figure 36 : Fibrillation ventriculaire</i>	91
<i>Figure 37 : Bloc atrio-ventriculaire III</i>	92
<i>Figure 38 : L'oxygénothérapie est la seule thérapeutique symptomatique indispensable dans toute forme de choc</i>	92
<i>Figure 39: Interférences des GC avec le système des kinines</i>	99
<i>Figure 40 : Interférences des GC avec la synthèse et le catabolisme de l'histamine</i>	99
<i>Figure 41 : Sites d'action des GC dans la réponse inflammatoire</i>	100
<i>Figure 42 : Sites de blocage de la cascade de l'acide arachidonique des GC et des AINS</i>	101
<i>Figure 43 : Les effets inhibiteurs des GC dans la réponse à médiation cellulaire</i>	103
<i>Figure 44 : Radiographie de membre antérieur. Exemple de fracture osseuse</i>	125
<i>Figure 45 : Myélographie (injection de liquide radio-opaque). Exemple de compression médullaire (compression extradurale entre les vertèbres cervicales C3 et C4 chez un chien), suite à un accident.</i>	127

# LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Critères cliniques et biologiques d'évaluation du SIRS chez le chien.....</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 2 : Classification du choc.....</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 3 : Les principales bactéries isolées chez des chiens septiques .....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 4 : Les médiateurs plasmatiques et cellulaires libérés lors de l'inflammation.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 5 : Les médiateurs synthétisés lors de l'inflammation.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 6 : Interprétation des gaz sanguins artériels et du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 7 : Rapports entre la pression artérielle en oxygène et la saturation en oxygène. Signification clinique .....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 8 : Les symptômes cliniques caractéristiques des différents types de choc.....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 9 : Modification des paramètres biologiques dans le sepsis).....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 10 : Modification des paramètres biochimiques et hématologiques dans le sepsis .....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 11 : Bilan d'évaluation du choc .....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 12 : Table de comparaison des GC.....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 13 : Préparations injectables de GC.....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 14 : Demi-vies des corticoïdes utilisés en injectable .....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 15 : Exemples de protéines dont la synthèse est régulée par les GC.....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 16 : Sensibilités des différents tissus aux GC.....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 17 : Les interactions médicamenteuses.....</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 18 : Indications d'utilisation des GC chez le chien .....</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 19 : Effets secondaires potentiels des GC.....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 20 : Paramètres surveillés durant le remplissage vasculaire qui suit un choc hypovolémique. ....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 21 : Utilisation de la dopamine et de la dobutamine .....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 22 : Spectre d'activité et posologies des différents antibiotiques disponibles .....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 23 : Bases du traitement d'un patient septique.....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 24 : Effets des glucocorticoïdes sur les composantes des réponses inflammatoires et immunitaires .....</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 25 : Les différentes études portant sur les enzymes lysosomiales .....</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 26 : Concentrations moyennes sériques en phosphatases.....</i>	<i>110</i>
<i>Tableau 27 : Les différentes études portant sur les effets cardiaques des GC in vitro. ....</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 28 : Résumé des effets des GC dans le choc hypovolémique .....</i>	<i>119</i>
<i>Tableau 29 : Protocoles disponibles pour l'utilisation de méthylprednisolone lors de traumatisme médullaire</i>	<i>128</i>
<i>Tableau 30 : Tableau récapitulatif de la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien. ....</i>	<i>131</i>

# INTRODUCTION

Le choc est un syndrome difficile à définir et à comprendre. Il regroupe l'ensemble des réactions qui se déroulent au sein d'un organisme en réponse à une agression. C'est une situation qui rentre dans le cadre des urgences aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Face à un animal présenté en état de choc, la première démarche consiste à établir un bilan le plus rapide possible en fonction des moyens dont on dispose, puis à mettre en place une thérapeutique adaptée.

De nombreux articles ont illustré la richesse et la complexité des phénomènes mis en jeu, ainsi que le détail de la thérapeutique utilisable. Les traitements proposés en médecine vétérinaire évoluent parallèlement aux recherches et aux découvertes de médecine. C'est le cas des glucocorticoïdes : leur place au sein du traitement du choc a changé depuis quelques années. Pourtant, ils restent pour de très nombreux praticiens la base du traitement du choc.

Cette synthèse se veut une synthèse bibliographique des dernières informations publiées sur la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien.

Après la définition du choc et sa description physiopathologique et clinique, une partie est consacrée aux glucocorticoïdes. La dernière partie envisage le traitement du choc et la place des glucocorticoïdes au sein de ce traitement.

# PARTIE I : LE CHOC

## A. Définitions

### I. Le choc

Le choc est cliniquement une notion réellement difficile à cerner. Plusieurs définitions ont été proposées. D'après SEYLE, "le choc est la somme de tous les phénomènes généraux non spécifiques, passifs, proposés par l'exposition soudaine à des stimuli auxquels l'organisme n'est adapté ni quantitativement, ni qualitativement". Cette définition met en évidence la notion de stress face à un stimulus inhabituel mais elle reste imprécise et évasive.

LABORIT insiste sur la notion fondamentale de rupture d'équilibre en établissant qu'après toute agression, le phénomène principal est le déséquilibre post-agressif, et les efforts faits par l'organisme pour retrouver son équilibre perdu". Il ajoute que "le choc n'est que l'impossibilité plus ou moins précise, passagère ou définitive, où cet organisme se trouve de rétablir son équilibre".

RAPIN et HARRI en donne une définition physiopathologique vasculaire en qualifiant le choc comme "une insuffisance aiguë et durable du flux sanguin à assurer les besoins des tissus en oxygène".

Pourtant, c'est la définition donnée par le Dr HASKINS qui semble la plus simple et évidente pour expliquer le choc, quel que soit son origine. Il s'agit "d'une production déficitaire d'énergie cellulaire métabolisable". Sans énergie, les cellules et les fonctions organiques sont altérées. Le terme de "choc" peut ainsi être appliqué à toute affection sous-jacente évoluant jusqu'à ce qu'elle cause cette incapacité de l'organisme à produire suffisamment d'énergie cellulaire métabolisable. Mais toute affection ne conduit pas à un choc.

Différents mécanismes peuvent en être la cause et les classifications proposées dans la littérature sont nombreuses. Le choix d'une classification ou d'une autre est personnel. L'essentiel est que la classification choisie permette de comprendre le phénomène du choc, les différents mécanismes physiopathologiques en cause, et les événements conduisant éventuellement à un dysfonctionnement multiorganique. Mais il n'existe pas d'entités distinctes : seul le point de départ est différent et il existe souvent plusieurs composantes, plusieurs combinaisons, sur un même animal.

Ainsi, dire qu'un animal est "en état de choc" ou "choqué" ne signifie rien d'autre qu'une atteinte profonde. Pour plus de précision et dans le cadre d'une démarche thérapeutique, il faudra préciser le mécanisme primaire pour définir un choc spécifique avec des adjectifs tels que "hypovolémique, cardiogénique, traumatique, septique..." De même, on ne dira pas qu'un animal est "légèrement choqué". En effet, si un animal malade présente une hypovolémie par exemple, soit il compense et n'est pas en état de choc ; soit il ne peut plus compenser, ne produit plus assez d'énergie et commence à en souffrir : il est alors en état de choc. On ne parle de choc que lorsque les mécanismes compensateurs sont dépassés et deviennent eux-mêmes délétères ; il s'agit donc d'un état très grave, qui nécessite toujours un traitement. Sinon, il s'agit d'une défaillance physiologique. Cliniquement, il est généralement impossible de visualiser le moment où l'équilibre est rompu, où "la ligne est franchie", et où

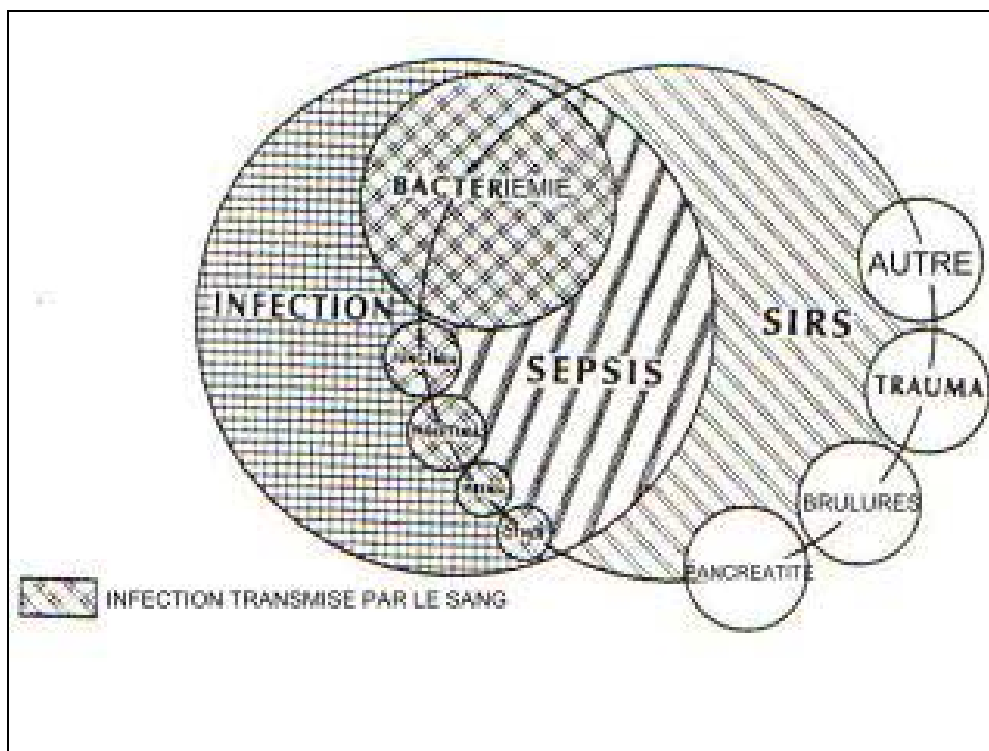
les mécanismes de compensation sont surmenés ; et ce n'est guère intéressant d'un point de vue thérapeutique, seul le pronostic varie.

Enfin, il existe des facteurs prédisposants au choc : ils permettent parfois d'expliquer l'installation d'un choc après des stimuli relativement limités. Ils sont liés à l'état général de l'animal et à son âge. Le choc sera favorisé chez des animaux âgés, en déséquilibre électrolytique, en hypothermie ou en déficience organique (cœur, foie, reins, affection concomitante telle une métrite chronique...). Ces causes favorisantes sont d'autant plus dangereuses qu'elles passent inaperçues chez certains individus si l'examen clinique est insuffisant. Ces animaux sont des "choqués potentiels" : ils sont porteurs d'un trouble relativement bien compensé mais qu'une agression limitée (qui n'aurait sans doute aucune conséquence chez un individu sain) peut conduire à un état de choc grave.

## **II. Les termes "inflammation", "infection", "sepsis", "choc septique" (BRADDY et OTTO 2001)**

Il est nécessaire de définir précisément ces termes puisque la confusion est apparemment fréquente en médecine vétérinaire. Les définitions sont empruntées à la médecine :

- Une inflammation est la réponse de l'organisme à tout stress tissulaire.
- Une infection existe dès lors que l'organisme est envahi par un agent infectieux : bactérie, virus, parasite, protozoaire ou agent fongique. La bactériémie se définit par la présence de cet agent dans la circulation sanguine.
- Le sepsis est une réponse inflammatoire systémique de l'organisme vis-à-vis d'une infection. On parle de sepsis sévère quand il est associé à des dysfonctionnements organiques, une hypoperfusion tissulaire, ou une hypotension, avec des manifestations cliniques comme l'acidose lactique, l'oligurie, l'hypoxie et une altération du statut mental.
- Le choc septique correspond à un sepsis associé à une hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg) malgré la fluidothérapie.



**Figure 1 : Relations entre SIRS, sepsis et infection (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee 1992).**

### **III. SIRS et MODS : (OTTO 2003)**

Le SIRS est le syndrome de réponse inflammatoire systémique (Systemic Inflammatory Response Syndrome en anglais) : il se définit comme l'ensemble des manifestations cliniques (variations des fréquences cardiaque et respiratoire, de la température et du nombre de leucocytes) de la réponse systémique à l'agression ou à l'infection. Le diagnostic clinique de SIRS en médecine humaine nécessiterait la présence de deux au moins de ces critères :

<b>CRITERES</b>	<b>VALEURS (chez le chien)</b>
Tachycardie	>120 battements/ minute
Tachypnée	>20 mouvements/ minute
Variation de la température rectale	<38°C ou >39°C
Numération leucocytaire (cellules/ mm <sup>3</sup> )	>18000 ou <5000

**Tableau 1 : Critères cliniques et biologiques d'évaluation du SIRS chez le chien (d'après OTTO 2003).**

Le MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) se définit comme la modification fonctionnelle d'un ou plusieurs organes (avec un ensemble de symptômes et de modifications biologiques) chez un patient atteint d'une affection aiguë, la conséquence étant l'incapacité de l'organisme à maintenir seul son homéostasie. Le MODS peut faire suite à un sepsis, un SIRS, un traumatisme, ou un choc. Les organes peuvent être atteints à des degrés différents. Chez les chiens, le tube digestif est particulièrement sensible (ce sont les poumons chez les chats) ; les autres organes sensibles sont le cœur, les reins, le foie, le cerveau et l'hémostase. Le stade suivant le MODS est la défaillance multi-organique (MOF en anglais), puis la mort.

## B. Classification étiologique du choc

### I. Rappels : la distribution cellulaire de l'oxygène (MUIR 1998 ; BRADDY et OTTO 2001 ; COTE 2001 ; MOORE et MURTAUGH 2001)

La cellule utilise les substrats énergétiques que sont le glucose et le dioxygène pour produire de l'énergie cellulaire métabolisable, sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Pour cela, il est nécessaire que ces substrats soient présents dans l'organisme et qu'ils parviennent jusqu'à la cellule pour être métabolisés. Trois situations peuvent donc expliquer l'insuffisance de production d'énergie : un déficit en substrat, un défaut de distribution ou une incapacité d'utilisation au niveau cellulaire (incapacité enzymatique).

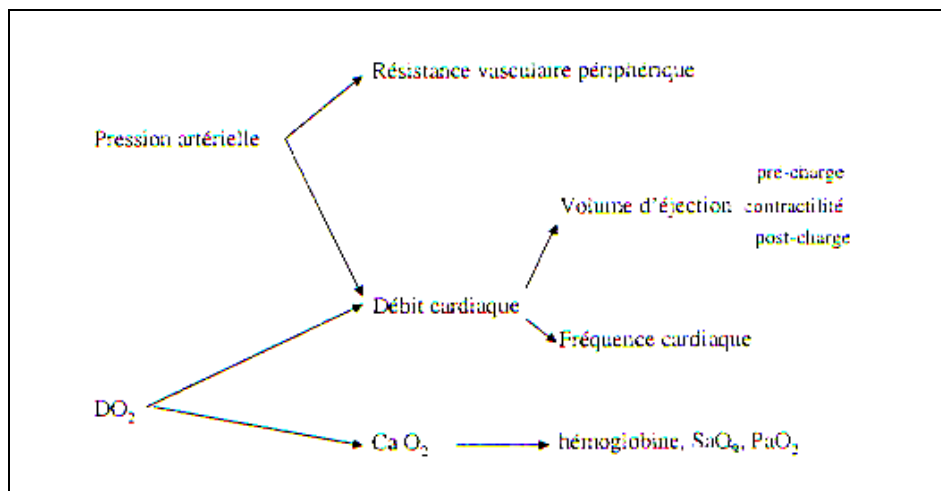


Figure 2 : Arbre des interactions (GOY-THOLLOT 2002).

Ce schéma rappelle les interactions entre les différents paramètres respiratoires, circulatoires et cardiaques. Il permet de comprendre que les causes initiales du choc peuvent être nombreuses et il met en avant la complexité du phénomène.

La distribution cellulaire en oxygène ( $DO_2$ ) dépend du contenu artériel en oxygène et du débit cardiaque.

Le contenu artériel en oxygène ( $CaO_2$ ) dépend essentiellement de l'hémoglobine (transporteur d'oxygène : Hb) et de la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène ( $SaO_2$ ). Dans une moindre mesure il varie avec la pression partielle artérielle en oxygène ( $PaO_2$ ), elle-même dépendante de la  $SaO_2$ . La relation entre ces différents paramètres est déterminée par la formule suivante :  $CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 PaO_2$ .

Ainsi, une anémie, une hypoxie, une anémie hypochrome, des toxiques, une hypovolémie ou une ischémie entraînent une diminution du contenu artériel en oxygène.

La pression artérielle (Pa) dépend du débit cardiaque (DC) et des résistances vasculaires périphériques (RVP, elles varient selon la perfusion viscérale). Le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque (FC) et du volume d'éjection systolique (VES). Ce dernier est conditionné par la pré-charge (la volémie en quelque sorte), la post-charge et la contractilité.

Ce qui est résumé ainsi :

- $Pa = DC \times RVP$
- $DC = VES \times FC$
- $VES = f(\text{pré-charge, contractilité et post-charge})$

Une distribution cellulaire en oxygène performante nécessite donc une pompe

cardiaque performante, un sang artériel riche en oxygène et correctement distribué. Ensuite, si les systèmes enzymatiques cellulaires sont performants et si du glucose est présent, le métabolisme énergétique aérobie sera possible.

## **II. Classification de base (PAILLASSOU et POISSON 1992)**

Différentes classifications existent. Celle choisie ici est proposée par le Dr HASKINS. Elle distingue 4 types de chocs :

- le choc distributif : c'est la distribution de l'oxygène aux cellules qui est défectueuse ; la pompe cardiaque et la concentration artérielle en oxygène sont normales.
- le choc cardiogénique : c'est la pompe cardiaque qui est défaillante, le débit cardiaque est faible. Le volume circulant est normal.
- le choc hypoxique : le problème est au niveau respiratoire, avec un déficit en oxygène.
- et le choc cytocellulaire : la cellule est incapable d'utiliser l'oxygène ou les substrats énergétiques.

<i>Catégorie de choc</i>	<i>Mécanisme primaire</i>	<i>Exemples</i>
CARDIOGENIQUE Faible DC non dû à une hypovolémie	Faible contractilité  Faible pré-charge	CMD, toxiques (anesthésiques), infarctus  CMH, tamponnade, fibrose péricardique
DISTRIBUTIF Distribution du volume sanguin disponible faible ou inadéquate	Hypovolémie. Hypotension → perfusion cérébrale et coronaire insuffisante  Vasoconstriction → perfusion viscérale faible	Déshydratation  Hémorragie  Mécanisme compensateur Vasoconstricteurs exogènes.
HYPOXIQUE	Déficit en O <sub>2</sub>	Anémie Hypoxie
CYTOCELLULAIRE ou METABOLIQUE	Incapacité à utiliser le substrat énergétique	Urémie Hypoglycémie Empoisonnement au cyanure

**Tableau 2 : Classification du choc (GOY-THOLLOT 2002).**

**CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique**

### **1. Le choc cardiogénique (COTTE 2001)**

Il correspond à une altération brutale de l'efficacité de la pompe cardiaque entraînant un débit cardiaque et donc un volume sanguin circulant insuffisants. Or le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique ( $DC = FC \times VES$ ) ; et le VES dépend de la pré-charge, de la contractilité et de la post-charge.

Les causes de choc cardiogénique sont nombreuses : cardiomyopathie dilatée (faible contractilité), cardiomyopathie hypertrophique (faible pré-charge), lésions ou dépression myocardiques (toxines, anesthésiques ou ischémie pancréatique), sténose, régurgitations (insuffisance valvulaire mitrale ou tricuspidiennne), tamponnade et fibrose péricardique (faible pré-charge), ou des arythmies (faible pré-charge et contractilité inefficace).

La pré-charge est estimée par la pression d'étirement du ventricule droit en diastole et évaluée

par la mesure de la pression veineuse centrale, sauf dans le cas de tamponnade cardiaque. Un choc cardiogénique causé par une pré-charge insuffisante peut être considéré comme un choc hypovolémique.

Un choc cardiogénique survient dans la majorité des cas suite à l'exacerbation aiguë d'une pathologie cardiaque préalablement diagnostiquée. On peut citer comme exemples une rupture de cordage tendineux ou de la paroi de l'atrium gauche lors d'insuffisances mitrales chroniques, un oedème pulmonaire aigu suite à un traitement inadapté ou à une alimentation trop riche en sodium lors de cardiomyopathies ou de valvulopathies. Parfois le choc cardiogénique est causé par une affection aiguë non diagnostiquée auparavant. C'est le cas lors de tamponnade cardiaque idiopathique (accumulation brutale d'épanchement péricardique), lors de rupture de cordage ou sur des malformations congénitales (cardiomyopathies, valvulopathies, sténoses aortiques, canaux artériels...).

## **2. Le choc distributif (RICHARD et CADORE 1992 ; COTE 2001 ; MOORE et MURTAUGH 2001)**

Cette catégorie regroupe l'ensemble des causes de maldistribution cellulaire du sang oxygéné. On distingue hypovolémie vraie et hypovolémie relative.

### **i. Hypovolémie vraie : le choc hypovolémique**

Il est la conséquence d'une chute brutale du volume sanguin (pertes de 15 à 25%) par perte extracorporelle ou intracorporelle sans modification du contenant. Les pertes extracorporelles comprennent les hémorragies (rupture splénique lors de tumeur, ulcères gastro-intestinaux, coagulopathies, saignements artériels traumatiques...), exsudations (brûlures étendues par exemple), déshydratations par diarrhée ou vomissement, polyurie... Lors d'hémorragie, la gravité du choc dépend de la quantité de sang perdue et de la rapidité de l'hémorragie.

Les causes de pertes intracorporelles sont nombreuses : épanchements cavitaires sanguins ou plasmatiques (création d'un troisième secteur), hématomes importants, péritonites, hypoprotéïnémie (baisse de la pression oncotique) avec œdèmes périphériques, augmentation de la perméabilité vasculaire ou encore un hypocorticisme.

L'hypovolémie est une forme de choc distributif car elle est normalement associée à une vasoconstriction périphérique qui empêche une bonne perfusion viscérale. Sinon, elle entraîne une hypotension qui affecte la perfusion cérébrale et coronaire. Les animaux traumatisés constituent un cas particulier : ils sont souvent présentés en choc hypovolémique sans aucune perte sanguine externe ou interne apparente. Mais les réponses neuro-hormonales au traumatisme entraîne une maldistribution du volume sanguin disponible, avec une répartition préférentielle vers les organes vitaux (cœur, poumons, cerveau), au détriment des autres.

### **ii. Hypovolémie relative : le choc vasculogénique :**

Il est le plus souvent la conséquence d'une vasodilatation périphérique excessive. Le volume sanguin reste le même mais devient insuffisant pour une irrigation tissulaire efficace. Cette vasodilatation peut trouver plusieurs origines :

- une résorption d'endotoxines comme lors de péritonites, de septicémies, d'infections chroniques (pyomètre...)
- les chocs neurogéniques par processus réflexe comme dans le cas des torsions d'estomac ou également après un traumatisme médullaire qui suppriment le tonus vasculaire dans le ou les territoires intéressés. Le syndrome de dilatation torsion d'estomac est un cas choc

particulier puisqu'il comprend une composante hypovolémique et une composante cardiogénique (mauvais retour veineux, arythmies et facteur déprimeur du myocarde).

### **3. Le choc hypoxique**

Dans ce cas, la perfusion est bonne mais l'approvisionnement cellulaire en O<sub>2</sub> est insuffisant. Plusieurs cas peuvent se présenter : déficit d'approvisionnement en oxygène (hypoxémie), diminution du transporteur hémoglobine (anémie) ou de sa capacité de fixation de l'oxygène (méthémoglobinémie avec hémoglobine oxydée, ferrique ou carboxyhémoglobinémie lors d'empoisonnement au monoxyde de carbone).

Les causes d'hypoxémie (faible pression partielle en O<sub>2</sub> ou faible saturation de l'hémoglobine en oxygène) peuvent être :

- une diminution de la fraction inspirée en oxygène.
- une hypoventilation (déficit ventilatoire) liée à une atteinte des centres médullaires de contrôle de la respiration, de la moelle allongée, de la cage thoracique, de l'espace pleural ou des voies respiratoires (obstructions). La dépression respiratoire peut également être causée par des anesthésiques, un tétanos ou des lésions du système nerveux central.
- une modification du rapport ventilation/ perfusion. Par exemples, lors d'œdème, de contusions ou d'inflammations pulmonaires (lésions des pneumocytes II lors d'inhalations de fumées, d'intoxication au paraquat, de fibrose pulmonaire, d'asthme ou d'emphysème pulmonaire), ce rapport est très faible voire nul. Un shunt droite-gauche congénital (canal artériel) ou un défaut de diffusion alvéolaire peuvent également conduire à un choc hypoxique.

### **4. Le choc cytocellulaire ou métabolique**

La perfusion et l'oxygénation tissulaires sont bonnes mais ce sont des problèmes intracellulaires qui interfèrent avec la production énergétique.

Les problèmes endocriniens comme l'hypo ou l'hyperglycémie, l'hypo ou l'hyperthyroïdie, l'hypo ou l'hypercorticisme ou l'urémie sont des situations pouvant aboutir à un choc métabolique. Les intoxications peuvent aussi bloquer le métabolisme énergétique. Par exemple, le cyanure ou le nitroprussiate interfèrent avec les phosphorylations oxydatives mitochondriales au niveau des cytochromes et la cellule se retrouve paralysée.

Les différents types de choc conduisent de toute façon à un choc métabolique dès lors que les cellules souffrent. Lors de choc cardiogénique par exemple, les cellules myocardiques sont les premières à souffrir d'hypoxie, d'autant plus que leur activité est augmentée. De même, des chocs complexes comme le choc septique ou le choc anaphylactique peuvent se classer dans cette catégorie. Le choc thermique ou coup de chaleur est caractérisé par un dérèglement circulatoire associé à une défaillance cellulaire liée à une altération mitochondriale causée par l'élévation de température.

Cette classification permet donc d'isoler la cause initiale de défaillance mais elle détaille les phénomènes indépendamment les uns des autres. En effet, une fois le processus initialisé, la situation est plus complexe et on passe d'un type de choc à un autre. Ainsi par exemple, un choc hypoxique va entraîner des lésions intracellulaires et donc un dysfonctionnement cellulaire se traduisant par un choc cytocellulaire. Si ce sont les cellules myocardiques qui sont affectées, le choc deviendra cardiogénique. De la même façon, un choc distributif peut entraîner une défaillance cardiaque et un choc cardiogénique.

### **III. Les chocs complexes**

Ces types de choc font intervenir différentes composantes des chocs précédents. Ils ne rentrent donc pas dans la classification proposée.

#### **1. Le choc septique (PAILLASSOU et POISSON 1992)**

C'est en fait un choc cytopathique; le point de départ est un ensemble d'agents stressants systémiques (bactéries, virus, rickettsies, champignons, protozoaires et/ou de grandes quantités d'endotoxines) qui vont activer au sein de l'organisme des cascades enzymatiques aboutissant, par des rétrocontrôles, à un cercle vicieux. Le phénomène s'autoentretient et aboutit à des effets systémiques délétères. C'est une combinaison des chocs distributif, cardiogénique et hypoxique, auxquels s'ajoute une perturbation de la distribution capillaire du flux sanguin ou un trouble primitif de son utilisation cellulaire.

<b>SITES D'INFECTION</b>	<b>BACTERIES PRINCIPALES CHEZ LE CHIEN</b>	<b>PREVALENCE</b>
<b>Poumons Pneumonie, pyothorax</b>	<i>Enteric</i> <i>Pasteurella</i> <i>Anaerobes</i> <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i>	+++ + ++ ++ +
<b>Abdomen péritonite septique</b>	<i>Enteric</i> <i>Anaerobes</i> <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i>	+++ ++ ++ ++
<b>Reins Pyélonéphrite</b>	<i>Enteric</i> <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i>	+++ +++ +
<b>Appareil reproducteur abcès prostatiques, pyomètre</b>	<i>Enteric</i> <i>Anaerobes</i> <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i>	+++ + +++ +

**Tableau 3 : Les principales bactéries isolées chez des chiens septiques (d'après BRADY et OTTO 2001).**

Le choc septique peut avoir deux expressions cliniques opposées : une forme hyperkinétique (avec des symptômes en « hyper » : hyperthermie, tachycardie, polypnée...) et une forme hypokinétique (avec des symptômes en « hypo »), pouvant suivre la première ou s'installer d'emblée.

#### **2. Le choc anaphylactique (BISTNER et FORD 1995)**

C'est une réaction d'hypersensibilité immédiate qui peut être rapidement mortelle à cause de collapsus respiratoire et circulatoire. Les causes peuvent être des substances chimiques : antibiotiques (pénicilline, streptomycine, tétracyclines, chloramphénicol, érythromycine), des sérums antitoxines, des vaccins, des anesthésiques, des produits de contraste iodés, ou d'autres substances chimiques (ACTH, insuline, procaïne, benzocaïne, antihistaminiques, héparine...), des vitamines... Les autres causes sont des piqûres d'insectes, des aliments ou des allergènes.

### **3. Le coup de chaleur ou choc thermique (GOGNY et BIDON 1993)**

Ce type de choc associe une défaillance circulatoire et une incapacité cellulaire à utiliser l'oxygène pour son métabolisme énergétique, liée à une altération mitochondriale du fait de l'élévation de température. Les possibilités de la thermorégulation sont dépassées (température atteinte d'environ 5°C supérieure à la normale). Et l'activité métabolique requise est supérieure à la capacité cellulaire.

#### **i. Généralités (HASSANEIN et al 1992)**

Le coup de chaleur apparaît pendant des périodes estivales de chaleur intense, lorsque le degré d'humidité ambiante est élevé (possibilités d'éliminer la vapeur d'eau par les voies respiratoires limitées) et le plus souvent en milieu confiné.

Les facteurs individuels favorisant sont nombreux :

- les animaux jeunes ou âgés.
- les races brachycéphales : la polypnée thermique est moins efficace et l'activité des muscles respiratoires, donc la production de chaleur, supérieures.
- l'obésité et le pelage épais (pouvoir isolant).
- les robes sombres.
- la prise récente d'un repas qui augmente la production de chaleur.
- la privation d'eau.
- les maladies intercurrentes et le stress.
- et l'exercice musculaire.

#### **ii. Le phénomène de thermorégulation**

L'homéothermie correspond à l'aptitude à maintenir la température du noyau central (cœur et système nerveux central surtout) dans d'étroites limites de variation. Il existe une zone de neutralité thermique dans laquelle la production de chaleur (thermogénèse) équilibre les pertes (thermolyse par rayonnement, conduction et convection).

Au-delà d'une température seuil appelée température critique supérieure, l'animal lutte contre la chaleur en limitant au maximum la thermogénèse et en augmentant activement la thermolyse (actions cardio-vasculaires, respiratoires, cutanées et comportementales). La diminution de la thermogénèse se fait en limitant au minimum les réactions métaboliques cellulaires (métabolisme d'entretien), en abaissant l'activité motrice et l'appétit. L'augmentation de la thermolyse chez le chien se fait essentiellement par l'appareil respiratoire puisque chez eux le nombre de glandes sudoripares exocrines est très réduit. Au passage dans les voies respiratoires supérieures, l'air se charge progressivement de vapeur d'eau ; et l'hyperventilation permet d'augmenter la quantité de chaleur éliminée (polypnée thermique). La salivation permet aussi d'éliminer de la chaleur.

Il faut noter que la quantité de vapeur d'eau éliminée est diminuée si le degré d'hygrométrie est élevé et si la température extérieure est élevée. Par ailleurs, l'élimination d'eau entraîne une déshydratation. Enfin, les muscles respiratoires sont fortement sollicités et produisent donc de la chaleur.

Parallèlement, des modifications cardio-vasculaires (augmentation de la fréquence cardiaque mais surtout vasodilatation des vaisseaux dans les territoires cutanés et les voies respiratoires) et rénales (diminution de l'élimination urinaire) favorisent les transferts de chaleur vers la périphérie et surtout les zones d'échange. Les autres territoires vasculaires, digestifs et musculaires font l'objet d'une vasoconstriction et d'une chute du débit sanguin.

Mais toutes ces possibilités de thermorégulation sont dépassées dès lors que la température seuil appelée température létale supérieure est atteinte et l'organisme ne peut plus lutter. Le choc thermique est caractérisé par les symptômes suivants : stupeur, vomissements et diarrhée

(hémorragiques), pétéchies, oligo-anurie, coma, crises convulsives, dépression puis arrêt respiratoire ou cardiaque.

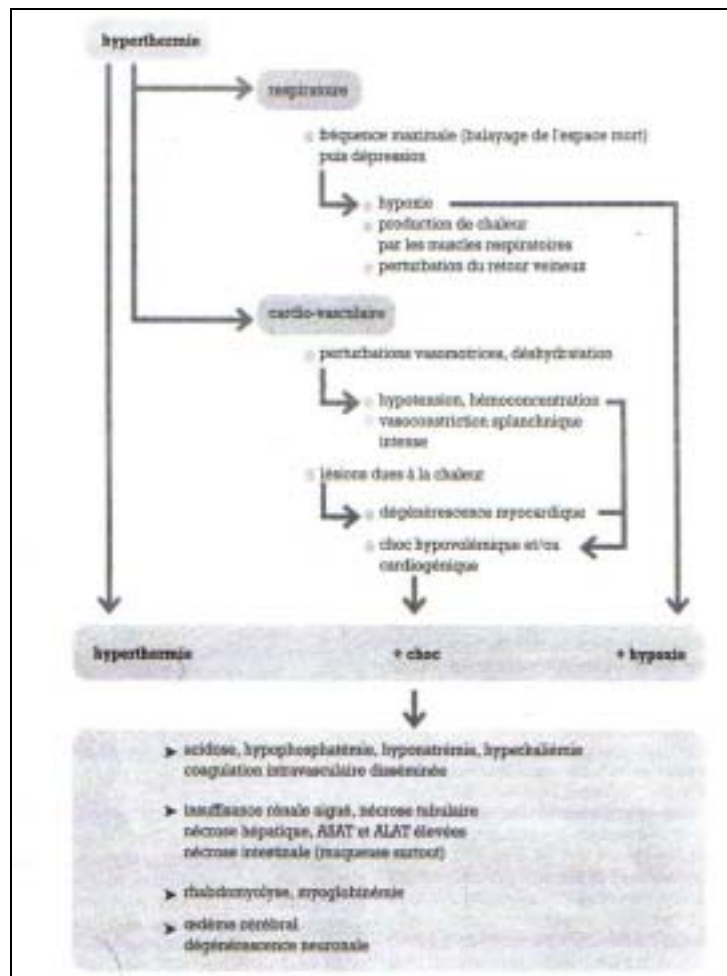


Figure 3 : Physiopathologie du coup de chaleur en phase aiguë (d'après GOGNY et BIDON 1993).

#### 4. Le choc traumatique (CAROZZO 2001)

Le traumatisme correspond à une agression de l'organisme et comprend également le traumatisme chirurgical. Il peut avoir une composante hypovolémique par hémorragie, une composante cardiogénique par hémopneumothorax ou contusion myocardique, une composante vasoplégique par trauma neurologique et enfin une composante septique lors de plaies importantes ou de rupture du tractus digestif.

CREYSEL et SUIRE le définissent comme "un état de dépression organique généralisée qui apparaît dans les heures qui suivent un traumatisme chez un sujet atteint de destructions organiques de gravité variable". Sur le plan physiopathologique, il se caractérise par l'installation de plusieurs cercles vicieux auto aggravants qui déterminent une déficience circulatoire extrêmement grave avec anoxie tissulaire.

Les causes déterminantes correspondent à toutes les agressions importantes auxquelles l'animal peut être soumis : accident de la voie publique avec plusieurs fractures, écrasement tissulaire étendu, brûlures sur une grande surface, opération longue et sanglante, hémorragie abondante...

Ces causes mettent en jeu des facteurs constants, qui sont :

- Les facteurs nerveux et toxiques :

Les facteurs nerveux sont liés à la douleur et sont représentés par les stimuli nerveux réflexes qui prennent naissance lors de section ou de destruction des fibres nerveuses et de leurs terminaisons lors de traumatisme. On y associe le rôle des tractions effectuées sur les mésos dans le cadre de la chirurgie abdominale.

Les facteurs toxiques prennent naissance au sein des tissus lésés : ce sont soit des produits de la dégradation tissulaire sous l'action des enzymes lysosomiales, soit les divers médiateurs libérés localement. Lors d'une infection concomitante au sein des tissus nécrosés, les toxines bactériennes s'y ajoutent.

- Les pertes liquidiennes :

Elles ont lieu lors d'hémorragies (pertes souvent sous-estimées lors d'intervention chirurgicale) ou par fuite plasmatique (évaporation de liquides lors d'ouverture de la cavité abdominale, brûlures...). Elles entraînent une hypovolémie qui est un facteur d'anoxie cellulaire. On peut aussi inclure dans ces pertes les autres causes de fuites plasmatiques (péritonites, création d'un troisième facteur lors d'épanchement cavitaire, hématome important...) et les pertes d'eau excessives (adipsie, vomissements et diarrhées, occlusion intestinale...).

- L'anesthésie :

Elle peut jouer un rôle très important dans la genèse du choc pendant ou après une intervention chirurgicale. Les chocs anesthésiques sont liés au pouvoir dépresseur cardiaque ou respiratoire des agents anesthésiques et parfois à leur toxicité hépatique ou rénale.

Les lésions par compression médullaire lors de hernies discales traumatiques, d'instabilité, de luxations ou de fractures vertébrales font partie de cette catégorie de choc. L'irrigation de la moelle se trouve perturbée et on peut rapidement aboutir à des lésions irréversibles. Ce type de traumatisme est assez fréquent chez les carnivores domestiques lors d'accidents de la voie publique. Les lésions par compression médullaire seront décrites dans la troisième partie ; car c'est dans ce genre de cas que les glucocorticoïdes sont très utilisés.

## C. Physiopathologie du choc

Le choc est un phénomène complexe et difficile à décrire. En effet dès lors que l'organisme est agressé (agression tissulaire ou infection), différents mécanismes se mettent en place à l'échelle de l'organisme mais aussi à l'échelle cellulaire, et ce simultanément. L'étude du choc nécessite la description indépendante de ces mécanismes, avec un plan d'étude le plus clair possible, pour faciliter leur compréhension. Mais il faut garder à l'esprit que tous ces événements sont liés, simultanés et interdépendants les uns des autres. Nous détaillons donc dans un premier temps les modalités de la réponse inflammatoire débutant sur le site de l'agression et se propageant progressivement. Ensuite, l'étude des mécanismes compensateurs physiologiques à l'échelle de l'organisme permet de mettre en évidence la notion de "franchissement de ligne" lorsque ces mécanismes sont dépassés. Enfin, le choc est décrit au niveau cellulaire puisqu'il est caractérisé par une cascade de réactions qui aboutissent à la mort cellulaire.

### **I. Choc et réponse inflammatoire**

Toute lésion tissulaire ou infection représente une agression pour l'organisme ; il y répond par l'inflammation, localisée puis généralisée. Lors de choc, quelle qu'en soit la cause, les différents organes présentent une inflammation, mais à des stades différents et variables selon les individus. La réponse inflammatoire systémique ou SIRS est un stade précoce dans la réponse inflammatoire. Mais lorsqu'elle est durable ou exagérée, les

mécanismes peuvent être dépassés et devenir eux-mêmes délétères. L'activation exacerbée et déséquilibrée du système immunitaire peut alors aboutir à une réponse inflammatoire incontrôlée et, cliniquement, à un dysfonctionnement multiorganique, une défaillance multiorganique et la mort. Toutefois, une réponse inflammatoire importante n'est pas systématique, elle n'est parfois qu'anecdotique et on comprend alors que l'utilisation de corticoïdes n'est pas toujours nécessaire.

## **1. Réponse inflammatoire locale (*HASKINS et al 2002*)**

C'est la réponse primaire à une lésion tissulaire, infectieuse ou non, ici une lésion ischémique. Elle est caractérisée cliniquement par 4 symptômes évocateurs : dolor, rubor, calor et tumor. Elle met en jeu une cascade contrôlée d'événements, de cellules et de substances, les médiateurs de l'inflammation, dans le but de freiner l'agression et de limiter l'extension des tissus ischémiés et éventuellement de l'agent pathogène dans le cas d'une infection. Ce sont les macrophages qui reconnaissent les lésions tissulaires ou les agents infectieux : ils vont alors synthétiser et sécréter des substances (cytokines, éicosanoïdes et radicaux libres) pour activer et coordonner les leucocytes et les cellules endothéliales.

Cette réponse inflammatoire se met en place rapidement et comprend plusieurs étapes.

### i. Vasodilatation (*LEFER 1973 ; LABORIT et MONTEIL 1974 ; BELLAMY et al 1984 ; BOND 1985 ; BRUGERE 1989 ; ROFFET 1989 ; GOGNY et SOUILEM 1992*)

Divers médiateurs vaso-actifs sont libérés lors d'ischémie par vasoconstriction. Les mastocytes libèrent de l'histamine et de la sérotonine qui génèrent une vasodilatation aiguë mais de courte durée et une augmentation de la perméabilité capillaire. L'entretien sera assuré par d'autres médiateurs : bradykinines résultant du clivage d'une  $\beta$ -globuline plasmatique, prostaglandines et leucotriènes constituées à partir des membranes cellulaires lésées. Outre leurs effets vasculaires, leur libération en quantité élevée stimule l'activité d'enzymes lysosomiales ou circulantes.

### ii. Migration et agrégation plaquettaire, cascade de la coagulation

La coagulation se fait en deux temps :

- l'hémostase primaire permet la formation du clou plaquettaire. Il s'agit de la mobilisation et de l'adhérence plaquettaire, sous l'action de médiateurs comme les thromboxanes A<sub>2</sub> et de facteurs de coagulation comme le PAF, Platelet Activating Factor, et le facteur VIII de Von Willebrand.
- l'hémostase secondaire permet la consolidation du clou plaquettaire avec de la fibrine pour colmater de manière définitive la brèche vasculaire. Là encore, de nombreux facteurs sanguins ou cellulaires et des médiateurs interviennent à différentes étapes.

### iii. Augmentation de la perméabilité capillaire et stase sanguine

Elle est permise par :

- la contraction des cellules endothéliales et la rétraction jonctionnelle,
- les lésions des cellules endothéliales, directes et à médiation leucocytaire, entraînant nécrose et détachement,
- les transports transcellulaires vésiculovacuolaires,
- des médiateurs comme l'histamine, la sérotonine ou les produits de l'acide arachidonique.

#### iv. Margination leucocytaire

La réduction du flux sanguin et les cytokines (IL-1, IL-6 et TNF  $\alpha$ ) permettent le roulement des leucocytes sur les parois capillaires.

Là, ils interagissent avec des molécules d'adhésion appelées sélectines. Ces molécules sont exprimées normalement mais c'est lors de stimulation chimique (histamine, thrombine, PAF, IL-1 et TNF) qu'elles sont amenées à la surface des cellules (L-sélectines sur les leucocytes, E-sélectines sur les cellules endothéliales et P-sélectines sur les plaquettes et les cellules endothéliales).

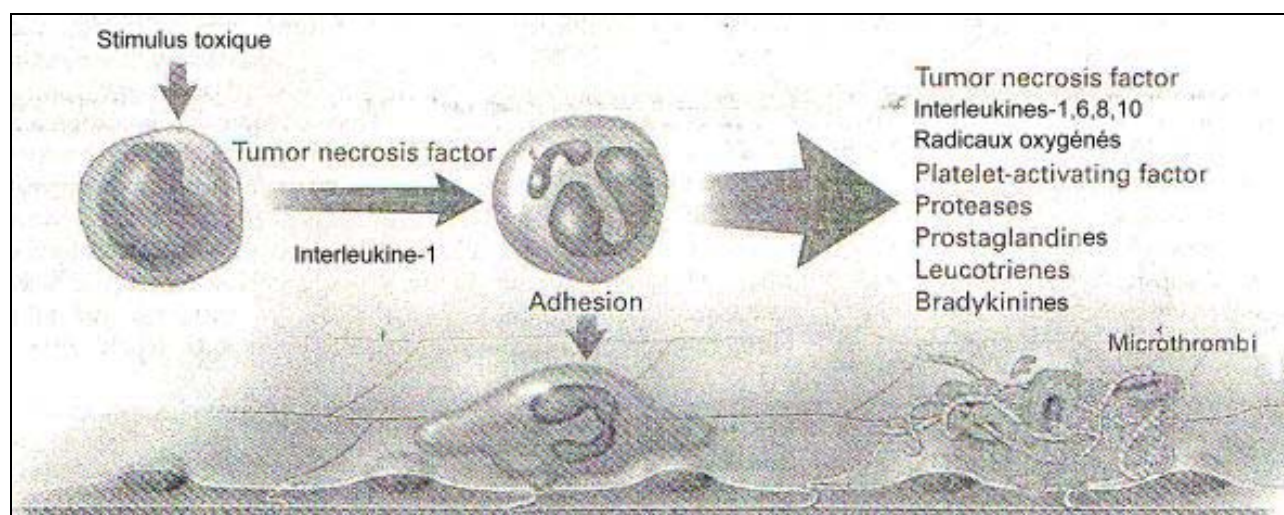


Figure 4 : Evénements biochimiques précoces lors de sepsis (d'après WHEELER et BERNARD 1999).

#### v. Migration leucocytaire

Les leucocytes migrent ensuite par diapédèse entre les cellules endothéliales, à travers la membrane basale. Les premières 24 heures, ce sont les neutrophiles qui prédominent, puis ce sont les monocytes et les macrophages.

#### vi. Chimiotactisme

Dans l'espace extracellulaire, les leucocytes sont conduits jusqu'au site d'agression par chimiotactisme. Il s'agit d'un gradient de substances chimiques, chimiotactiques, incluant des produits bactériens solubles, la fraction C<sub>5a</sub> du complément, des leucotriènes, des cytokines comme l'IL-8 et l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup>. Ces substances permettent également l'extériorisation de récepteurs cellulaires.

Enfin, l'augmentation de la concentration intracellulaire d'ions Ca<sup>2+</sup> permet la polymérisation des filaments d'actine pour former des pseudopodes ancrés dans la matrice extracellulaire qui dirigent les leucocytes vers les sites de hautes concentrations de substances chimiotactiques.

Les agents chimiotactiques sont aussi des inducteurs de l'activation leucocytaire.

#### vii. Activation leucocytaire

Il s'agit de l'élaboration des éicosanoïdes, métabolites de l'acide arachidonique, de la sécrétion et de la dégranulation des enzymes lysosomiales et de la génération des substances oxydatives (xanthine oxydase et hypoxanthine).



(IL-4 et IL-10) n'équilibrent plus les médiateurs pro-inflammatoires : le système immunitaire est paralysé.

Les causes du SIRS peuvent être septiques ou non :

- dans le cas de sepsis causés par des bactéries entériques à Gram négatif, c'est l'endotoxine (le lipopolysaccharide -LPS-, un composant de la membrane externe des bactéries) qui est le stimulus principal.

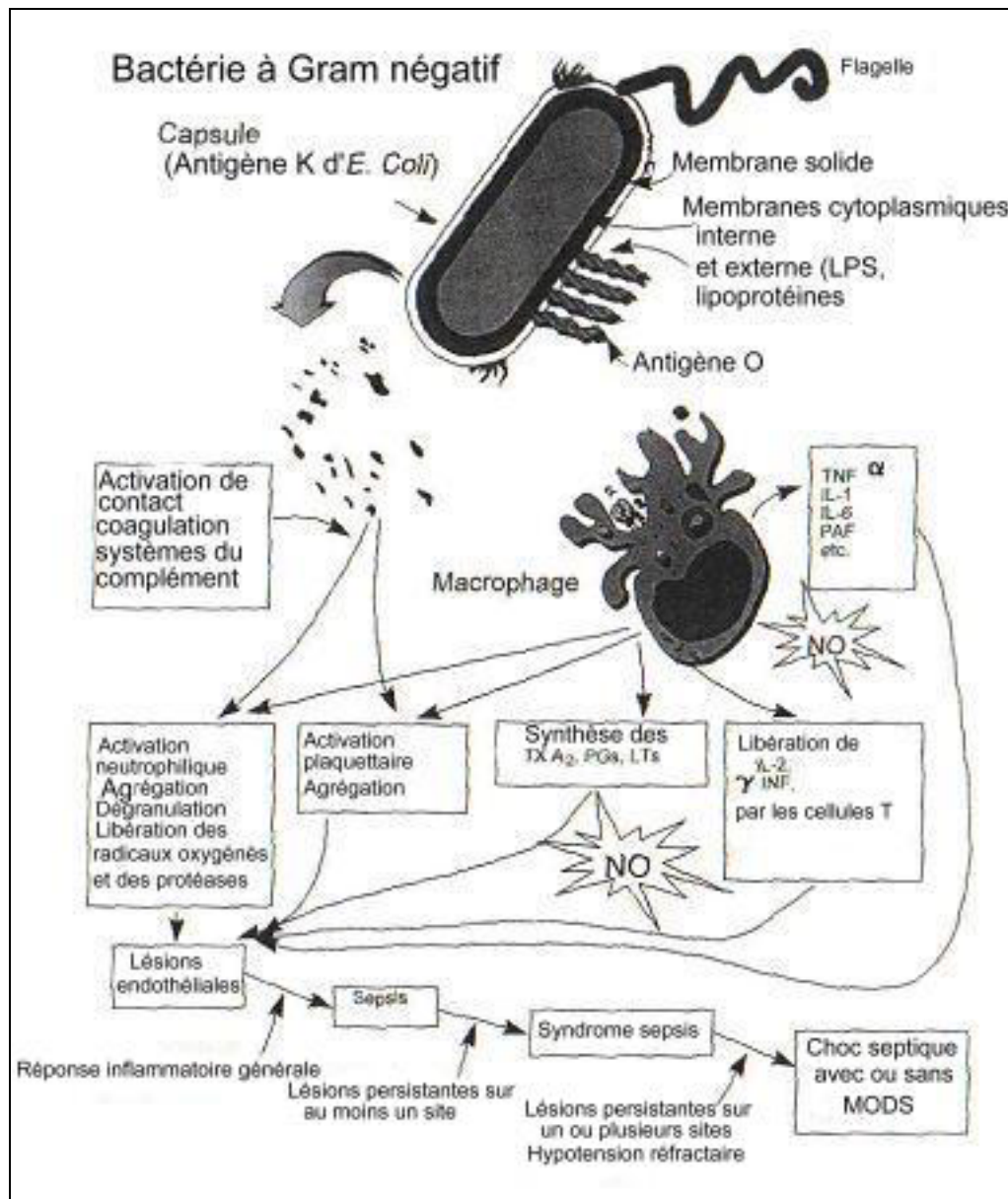


Figure 6 : La cascade inflammatoire dans le choc septique ou endotoxinique, d'après HOWE 1998.

Le LPS est un complexe de glycolipides synthétisé au sein de la membrane plasmique (HOWE 1998) ; il est spontanément libéré par les bactéries et de façon constante durant la croissance bactérienne normale et durant la lyse et la mort des bactéries (OLSON et al 1995). L'endotoxine se lie à des protéines de transport sanguines pour former un complexe se fixant sur les récepteurs CD14 des macrophages qui sont alors activés ; elle peut aussi exercer ses pouvoirs toxiques en se fixant aux cellules endothéliales ou aux polynucléaires. Sa fixation aboutit à la production et la libération

de nombreux médiateurs chimiques (cytokines, NO, éicosanoïdes, PAF, radicaux libres oxygénés, amines vasoactives, protéases...). Dans le cas de sepsis du à des bactéries Gram positive, ce peuvent être des exotoxines solubles, appelées superantigènes, qui stimulent la multiplication des cellules T et qui activent les macrophages. Mais le plus souvent ce sont les composants cellulaires qui entraînent la libération de cytokines. Ce sont des stimulus moins puissants que le LPS des endotoxines des bactéries à Gram négatif, ce qui explique que les sepsis à Gram positif sont moins fréquents.

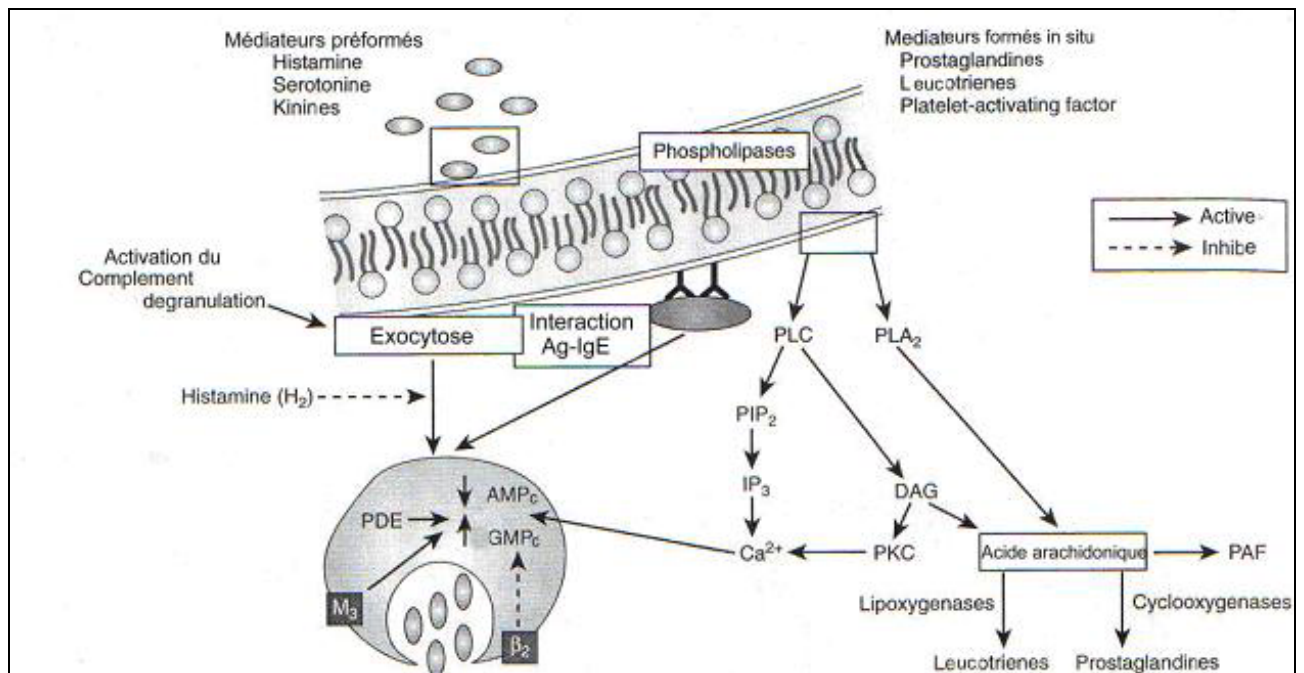
- elles peuvent aussi être non septiques : c'est le cas des pancréatites, coups de chaleur, envenimations ophidiennes, traumatismes tissulaires, ischémies gastrointestinales, cancers métastasés, hypoxies, maladies auto-immunes. Dans le cas de pancréatite aiguë, c'est l'invasion des acini pancréatique agressés par des leucocytes qui stimulent la libération de cytokines, IL-1 et TNF, par les cellules pancréatiques puis par les cellules d'autres tissus par extension.

Cette phase se caractérise par de la fièvre, une leucocytose, une perte d'appétit, un catabolisme des protéines musculaires très important et la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë (complément, protéines de la coagulation, protéine kinase C). Le métabolisme intracellulaire et le fonctionnement cellulaire sont perturbés.

Des études ont démontré une corrélation entre les taux de cytokines (TNF- $\alpha$  et  $\beta$ ) et la sévérité de l'affection et du pronostic (*CALANDRA et al 1990 ; INAGAKI et al 1997*). L'identification de ce syndrome est importante pour reconnaître les patients qui risquent de développer un état septique sévère (suite à une infection bactérienne, virale, fongique ou à des protozoaires) et/ou un dysfonctionnement organique multiple (MODS) en cas de SIRS sévère.

### **3. Place des médiateurs de l'inflammation**

Les médiateurs de l'inflammation ont donc un rôle primordial dans la réponse inflammatoire. Synthétisés par certaines cellules, ils vont en activer d'autres qui à leur tour joueront un rôle dans l'inflammation. L'ensemble est orchestré par des rétrocontrôles positifs ou négatifs. Certains médiateurs sont pro-inflammatoires tandis que d'autres sont anti-inflammatoires. Lorsque les médiateurs pro-inflammatoires deviennent prépondérants, la réponse inflammatoire systémique devient incontrôlable et elle s'auto-entretient par un système de cercles vicieux. L'ensemble de tous ces médiateurs proviennent de sources différentes et ont des actions nombreuses et variées. Certains ont été très étudiés et leurs rôles sont bien connus ; pour d'autres des imprécisions demeurent. Quoiqu'il en soit, les études sur ces molécules se multiplient et car ils représentent des possibilités de traitement.



**Figure 7 : Les leucocytes sont une source importante de médiateurs inflammatoires qui perpétuent la réponse inflammatoire, d'après BOOTHE 2001.**

M3=récepteurs muscariniques ;  $\beta_2$ =récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ; AMPc et GMPc=AMP et GMP cycliques ; DAG=diacylglycérol ; IP3=inositol triphosphate ; PAF=platelet-activating-factor ; PDE=phosphodiesterase ; PIP2=phosphatidylinositol ; PLA2 et PLC=phospholipases A2 et C.

Les médiateurs plasmatiques sont physiologiquement présents dans la circulation et ils sont ensuite activés par une protéase. Les médiateurs cellulaires sont physiologiquement préformés et stockés dans des vésicules intracellulaires, puis ils sont libérés sous stimulation. D'autres enfin sont synthétisés spécifiquement lors de la réaction inflammatoire.

Plusieurs médiateurs entretiennent la réaction inflammatoire. Parmi eux, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont majeurs : en dépit de récepteurs et de modes d'action différents, leurs effets sont similaires. Des expériences ont ainsi mis en évidence le rôle central du TNF- $\alpha$  dans le choc endotoxique (LOWE 1998). TRACEY a montré que des injections de TNF- $\alpha$  recombinant à des rats entraînaient une inflammation et des hémorragies pulmonaires, une ischémie intestinale et une nécrose tubulaire rénale (TRACEY *et al* 1986). D'autres études ont montré que des anticorps monoclonaux contre le TNF- $\alpha$  pouvaient protéger des babouins des lésions dues à des injections létales de bactéries *E.coli* vivantes (TRACEY *et al* 1987). Et ces anticorps amélioreraient les lésions pulmonaires microvasculaires consécutives aux phénomènes d'ischémie/reperfusion. Cet effet s'expliquerait par le blocage de l'activation neutrophilique dans lequel ce médiateur est très puissant (CATY *et al* 1990 ; COLLETTI *et al* 1990). Un autre médiateur important dans le choc endotoxique est l'IL-1 $\alpha$  qui est libérée par les cellules endothéliales. Une injection de cette molécule entraîne hypotension, tachycardie et acidose lactique, de la même façon que l'endotoxine injectée lors d'expériences. L'utilisation d'antagonistes aux récepteurs à l'IL-1 permet d'obtenir des effets protecteurs sur des modèles animaux d'endotoxémie (BILLIAU *et VANDELKERCHOVE* 1991). Le facteur activateur des plaquettes (PAF) est aussi impliqué dans les lésions tissulaires consécutives à des injections de LPS. Lors d'administration IV de PAF, On observe une congestion vasculaire et une nécrose de l'estomac et du petit intestin chez des rats, similaires aux lésions induites par l'endotoxine. C'est également un médiateur primordial pour l'adhésion des neutrophiles aux microvaisseaux après l'ischémie/ reperfusion. Le blocage des effets du PAF avec des antagonistes permet atténuer les lésions et les modifications hémodynamiques

(KUBES *et al* 1990 ; WALLACE *et al* 1987).

<i>MEDIATEURS</i>	<i>SOURCE</i>	<i>ACTIONS</i>
<b>MEDIATEURS PLASMATIQUES</b>		
Complément		Cytolyse, opsonisation, dégranulation des mastocytes (histamine), activation de la voie lipoxygénase de l'acide arachidonique, activation leucocytaire (adhésion et chimiotactisme).
Kinines		Formation de bradykinines (action similaire à l'histamine) et activation de la cascade fibrinolytique.
Facteurs de coagulation		Hémostase, adhésion leucocytaire, activation de la cascade des quinines.
Facteurs fibrinolytiques		Fibrinolyse, augmentation de la perméabilité vasculaire, chimiotactisme leucocytaire et activation du complément.
<b>MEDIATEURS CELLULAIRES</b>		
Histamine	cellules mastocytaires, basophiles, plaquettes	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, contraction des cellules endothéliales.
Sérotonine	plaquettes	Comme l'histamine.
Protéases lysosomiales	neutrophiles, macrophages	Dénaturation des protéines.

**Tableau 4 : Les médiateurs plasmatiques et cellulaires libérés lors de l'inflammation (d'après HASKINS *et al* 2002).**

<i>MEDIATEURS</i>	<i>SOURCE</i>	<i>ACTIONS</i>
Métabolites de l'acide arachidonique (eicosanoïdes)	phospholipides des membranes cellulaires	
Prostaglandines (voie de la cycloxygénase)		
Thromboxanes	plaquettes	Agrégation plaquettaire, vasoconstriction.
Prostacyclines	cellules endothéliales	Inhibition de l'agrégation plaquettaire, vasodilatation.
Prostaglandines E2, F2 et D2	leucocytes	Vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire.
Leucotriènes (voie de la lipoxygénase)	neutrophiles	Chimiotactisme, agrégation neutrophilique, vasoconstriction, bronchospasme et augmentation de la perméabilité capillaire.
Métabolites oxygénés activés (radicaux libres)	macrophages, neutrophiles	Cytotoxicité microbienne, lésions endothéliales, activation protéasique, lésion de la matrice extracellulaire, lésions tissulaires dues à la dénaturation protéique.
Facteur activateur de plaquettes (PAF)	phospholipides membranaires des leucocytes, plaquettes et cellules endothéliales	Agrégation plaquettaire et dégranulation, vasoconstriction, bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, promotion de l'activation leucocytaire.

<i>MEDIATEURS</i>	<i>SOURCE</i>	<i>ACTIONS</i>
Protoxyde d'azote NO	macrophages, cellules endothéliales, neurones, hépatocytes, myocytes, cellules de l'épithélium respiratoire	Cytotoxicité microbienne, vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la dégranulation.
Cytokines	macrophages, lymphocytes et cellules endothéliales	
Tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$ et $\beta$		Fièvre, libération de protéines de la phase aiguë, activation leucocytaire et libération de protéases, libération d'éicosanoïdes, activation de la coagulation et de la fibrinolyse, production et sécrétion d'autres cytokines et de NO.
Interleukines (IL) 1 et 6		Comme le TNF.
Interféron $\gamma$		Activation des macrophages et des neutrophiles, libération d'monoxyde d'azote.
Quinines chimiotactiques (IL-8, facteur plaquettaire 4, monocyte chemoattractant protein-1)		Chimiotactisme, activation leucocytaire.
Protéases lysosomiales		
Protéases acides		Cytotoxicité microbienne, lésions de la matrice extracellulaire.
Protéases neutres (élastase, collagénase, cathépsine)		Lésions de la matrice extracellulaire, activation du complément, production de bradykinines.

**Tableau 5 : Les médiateurs synthétisés lors de l'inflammation (d'après HASKINS *et al* 2002).**

## **II. Les différentes étapes du choc (SCHERTEL *et* MUIR 1989 ; GOGNY *et* SOULEM 1992 ; CAUZINILLE 1998)**

### **1. Première réponse à un stress : phénomènes de compensation (MOORE *et* MURTAUGH 2001)**

Quelqu'en soit l'origine, tout stress entraîne un dérèglement hémodynamique du système cardiovasculaire. Les réponses initiales de l'organisme sont homéostatiques et ont pour but de préserver son intégrité : c'est la phase de compensation.

#### **i. Stimulation adrénargique et réponse hémodynamique immédiate**

Pour comprendre les mécanismes engendrés, prenons l'exemple d'une hémorragie brutale. La réponse de l'organisme à cette perte sanguine est la suivante :

- les volorécepteurs et barorécepteurs artériels et des oreillettes sont stimulés par la diminution du volume efficace et l'hypotension ( $P < 60$  mm Hg).
- le système orthosympathique est activé : la médullosurrénale décharge des catécholamines dans la circulation (adrénalémie multipliée par 50 et noradrénalémie par 10 selon des études chez le chien, pour une hémorragie correspondant à 20% de la volémie) tandis que le système parasympathique est inhibé (BOND *et* JOHNSON 1984 ; BOND 1985 ; ROFFET 1989).
- ceci entraîne une vasoconstriction artériolaire périphérique dans les territoires où les mécanismes de contrôle nerveux sont dominants (tube digestif, reins, peau) par

fermeture des sphincters pré-capillaires (récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques). La circulation s'effectue directement par les shunts artérioloveinulaires (la circulation capillaire est mise hors circuit). Cela permet de renforcer la résistance périphérique vasculaire (55 à 70% selon les mêmes études) et de centraliser la distribution sanguine au cœur et au cerveau (organes dépourvus de réserve énergétique et incapables d'effectuer un métabolisme anaérobie). Cette action est bénéfique puisqu'elle permet de conserver les nutriments pour les organes vitaux et de drainer les fluides du compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire (la fermeture des sphincters pré-capillaires entraînant une diminution de la pression hydrostatique dans les capillaires).

- les catécholamines ont également, via les récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques, des fonctions inotropes et chronotropes positives, permettant d'augmenter le débit cardiaque (20 à 25% selon les études).
- l'adrénaline libérée est également à l'origine d'une splénocontraction, permettant un réapprovisionnement sanguin.
- de plus elle stimule la glycogénolyse hépatique et inhibe la libération d'insuline, permettant d'augmenter la glycémie et donc l'osmolarité sanguine, ce qui aide au rappel des fluides du compartiment interstitiel et participe également au réapprovisionnement du compartiment vasculaire.

Cette réponse est très rapide, de l'ordre de quelques secondes et elle se prolonge de nombreuses heures.

#### ii. Stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Il en résulte une libération d'ACTH (Adreno-CorticoTrophic Hormone) par l'hypophyse, qui elle-même stimule la libération de corticostéroïdes endogènes par les glandes surrénales. Ces derniers ont plusieurs actions : ils sont antalgiques, sont hyperglycémisants et réduisent certains effets de l'ischémie tissulaire. Ceci permet de comprendre pourquoi l'utilisation de corticostéroïdes exogènes est envisagée dans le traitement du choc. L'ACTH a également une activité minéralocorticoïde favorisant la rétention des fluides.

De l'ADH (anti-diurétique hormone) est également libérée en réponse à l'hypovolémie et l'hyperosmolarité plasmatique : elle favorise la réabsorption rénale d'eau. La rétention des liquides par ce système se met en place en 4 à 8 heures. L'ADH a également un pouvoir vasoconstricteur important lors d'hypotension. Ses récepteurs cellulaires au niveau des fibres lisses vasculaires sont les récepteurs V1 couplés avec la phospholipase C, ce qui permet la libération, à partir du réticulum endoplasmique, du calcium responsable de la contraction.

#### iii. Stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les stimuli de ce système sont l'hypotension (perçue par les barorécepteurs), l'hypoperfusion rénale et l'augmentation de l'activité sympathique; la rénine est libérée. C'est un catalyseur de la transformation d'angiotensine I en angiotensine II dans les poumons. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur (surtout au niveau du tractus digestif); elle stimule également la synthèse d'aldostérone et de noradrénaline. Ces deux hormones agissent au niveau rénal en réduisant l'excrétion d'eau et de sodium, augmentant la volémie.

Cet effet est activé très tôt et sera maximal au bout de 15 à 30 minutes.

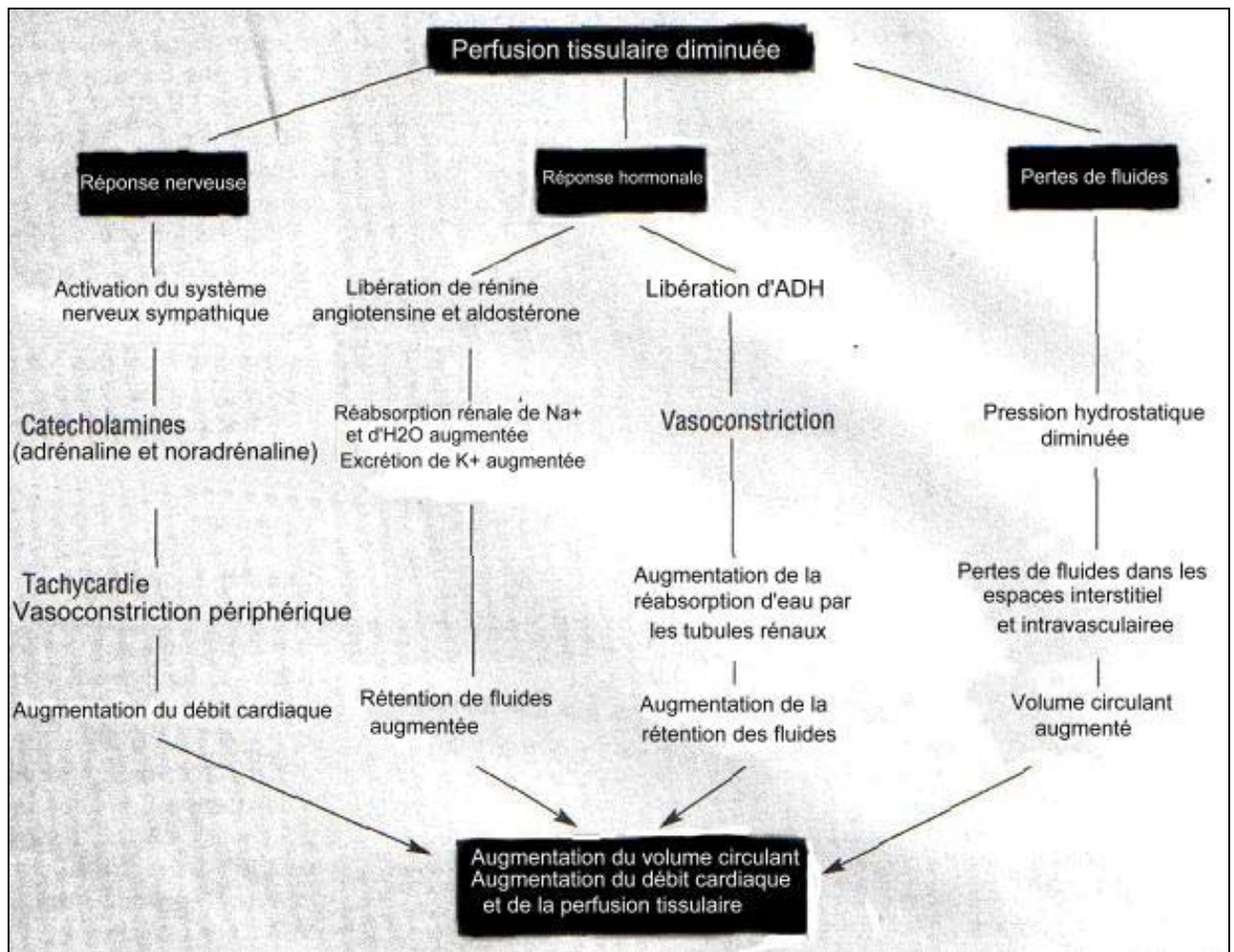


Figure 8 : Mécanismes compensateurs (d'après MUIR 1998).

#### iv. Autres mécanismes en jeu

- l'ensemble des hormones libérées (SRAA, GC, glucagon, vasopressine et ADH) participe au renforcement de la vasoconstriction périphérique, des effets chronotrope et inotrope positifs, de la rétention hydrosodée et de l'hyperglycémie.
- les opioïdes endogènes permettent par leur action vasodilatatrice de maintenir la perfusion tissulaire.
- le système immunitaire est activé (synthèse d'anticorps antimicrobiens).
- l'hormone TRH (Thyrotropin-Releasing Hormon) est sécrétée : elle agit comme un antagoniste des produits de l'acide arachidonique.
- les peptides vasoactifs et enzymes lysosomiales (protéases, lipases, radicaux libres...) libérés par les leucocytes augmentent la perméabilité capillaire et l'accumulation de leucocytes.
- l'activation de la cascade de l'acide arachidonique produit les métabolites de la cycloxygénase (prostacyclines) et de la lipoxygénase (thromboxanes et leucotriènes) responsables de vasodilatation ou de vasoconstriction, du relargage des enzymes lysosomiales, de l'agrégation plaquettaire et de l'activation leucocytaire.
- l'activation de la cascade du complément facilite la phagocytose par opsonisation, lyse les agents pathogènes et entraîne aussi une augmentation de la perméabilité capillaire.
- des radicaux libres oxygénés sont libérés : ils attaquent les membranes cellulaires et augmentent également la perméabilité capillaire (SCHERTEL et MUIR 1989).

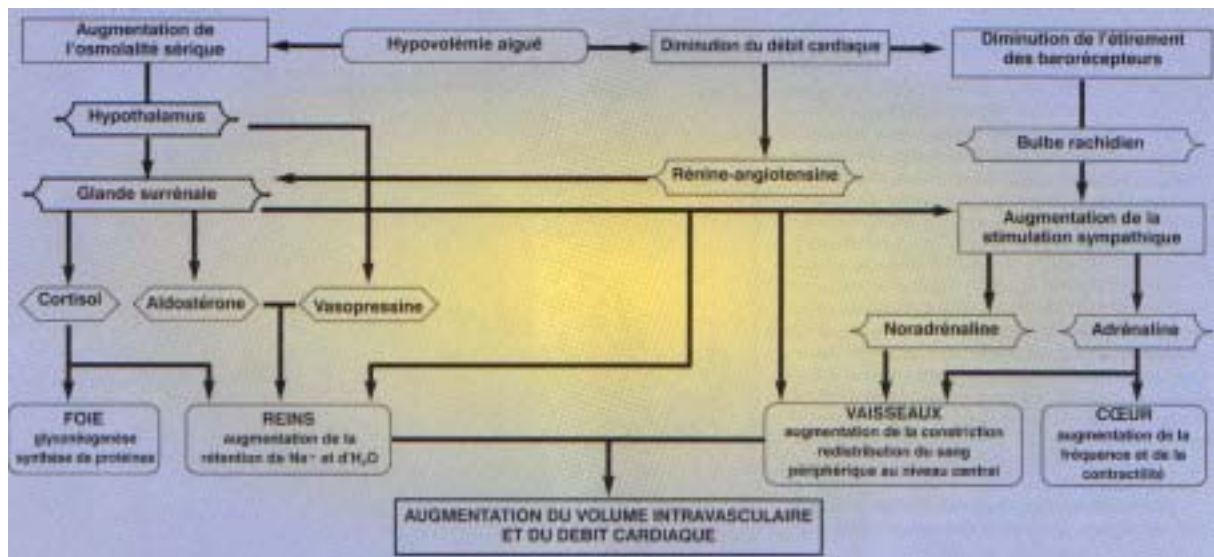


Figure 9 : La réponse neuroendocrinienne à l'hypovolémie (d'après RUDLOFF et KIRBY 1994).

Le but de la phase de compensation est de restaurer un volume sanguin efficace tout en préservant les vascularisations cérébrale et coronaire (pas de vasoconstriction). L'ensemble des substances libérées, en faible quantité et pendant un délai court, permettent de limiter et de circonscrire les dégâts tissulaires et de détruire les agents pathogènes éventuels et les tissus agressés, pour préserver la fonction des organes. Lorsque l'agression est minime ou de courte durée, ces moyens physiologiques de réponse sont adaptés et rétablissent l'homéostasie. Si cette phase se prolonge, on assiste à une détérioration.

## 2. Installation de l'état de choc : décompensation tissulaire (GOGNY et SOULEM 1992)

Lorsque les possibilités compensatoires sont dépassées, le choc s'installe plus ou moins vite selon l'ampleur et/ou la durée de l'agression initiale. Il est important de remarquer que malgré la diversité des causes initiales, l'évolution est identique une fois que les mécanismes compensateurs sont épuisés. Et l'agent étiologique n'influence pas la rapidité d'évolution. Au stade de la décompensation, il a même parfois disparu, si on prend l'exemple d'une hémorragie traitée par une perfusion, et le syndrome de choc se développe indépendamment une fois amorcé.

Le mécanisme compensateur de vasoconstriction artériolaire tend à priver de sang les organes périphériques, conduisant à un état d'ischémie et d'hypoxie. Tant que les organes prioritaires sont perfusés, le choc est compensé ; puis il y a effondrement et décompensation.

Le stade de décompensation n'est pas atteint de façon soudaine ; il est plutôt le résultat d'une dégradation, d'une souffrance, issues de l'hypoperfusion artériolaire, de l'hypoxie et de l'acidose. Différents phénomènes conduisent à la décompensation : leur importance respective est variable mais tous conduisent à une altération irréversible du fonctionnement cérébral.

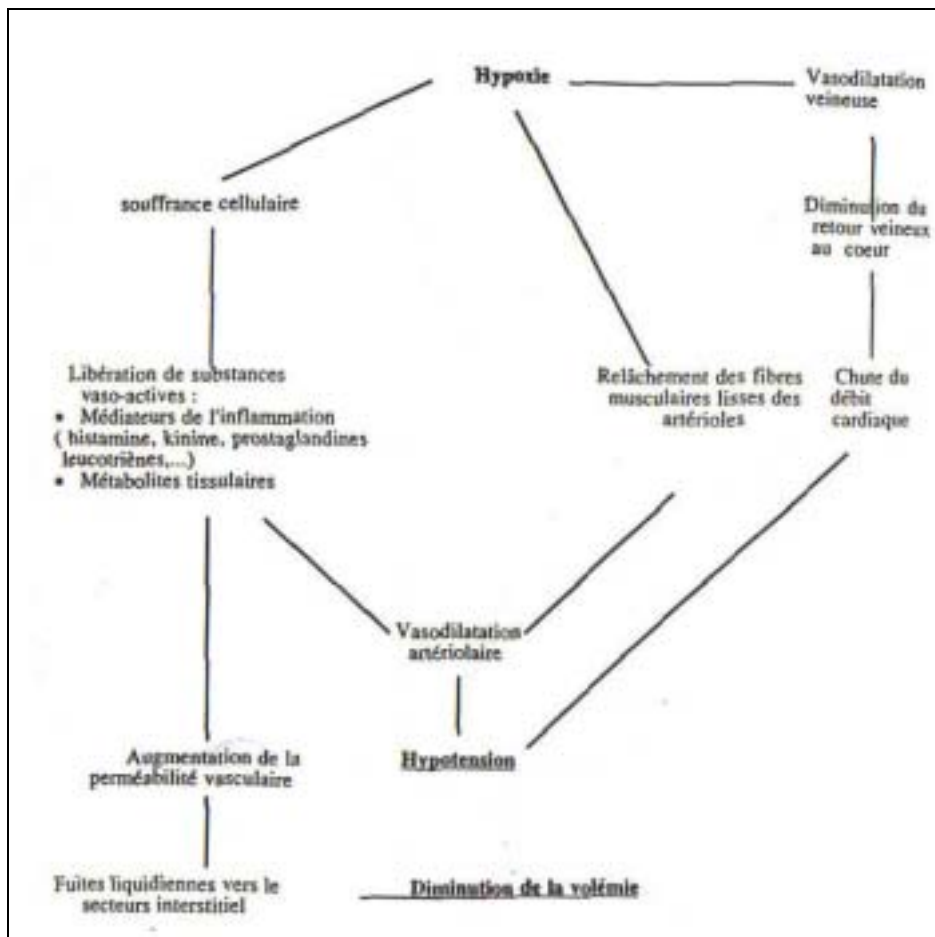


Figure 10 : Installation de l'état de choc (REMY 1998).

#### i. Décompensation hémodynamique

On observe une dégradation progressive du tonus vasomoteur :

- Passage à un métabolisme anaérobie :

Le manque de nutriments et de O<sub>2</sub> force les cellules périphériques à passer à un métabolisme anaérobie pour continuer à produire de l'énergie. Ce type de métabolisme est beaucoup moins rentable (à partir d'une molécule de glucose, le métabolisme aérobie produit 38 ATP contre 2 ATP seulement en anaérobie) et il aboutit à la formation d'acide lactique et d'ions hydrogène qui s'accumulent dans la cellule et provoquent une chute du pH tissulaire.

- Ouverture des sphincters pré-capillaires :

L'acidose lactique, l'accumulation des déchets cataboliques et des médiateurs de l'inflammation libérés par les tissus hypoxiques et/ou traumatisés (histamine, sérotonine, enzymes lysosomiales, éicosanoïdes...), et l'épuisement des fibres musculaires lisses entraînent une paralysie des muscles artériolaires et un relâchement de ces sphincters qui s'ouvrent largement. Par contre, les sphincters post-capillaires sont moins sensibles et restent contractés sous l'action des catécholamines. Les mouvements de fluides sont modifiés : ils s'accumulent dans le compartiment capillaire où ils sont séquestrés et passent alors dans le compartiment interstitiel. Le volume intravasculaire diminue, aggravant l'hypovolémie, et on observe une hémococoncentration.

- Ouverture des sphincters post-capillaires et vasodilatation veineuse :

Elle aboutit à une aggravation de l'hypotension et à une diminution du retour veineux au cœur et une chute du débit cardiaque. Ceci aggrave le défaut de perfusion tissulaire et constitue une

voie d'entrée possible dans le choc cardiogénique.

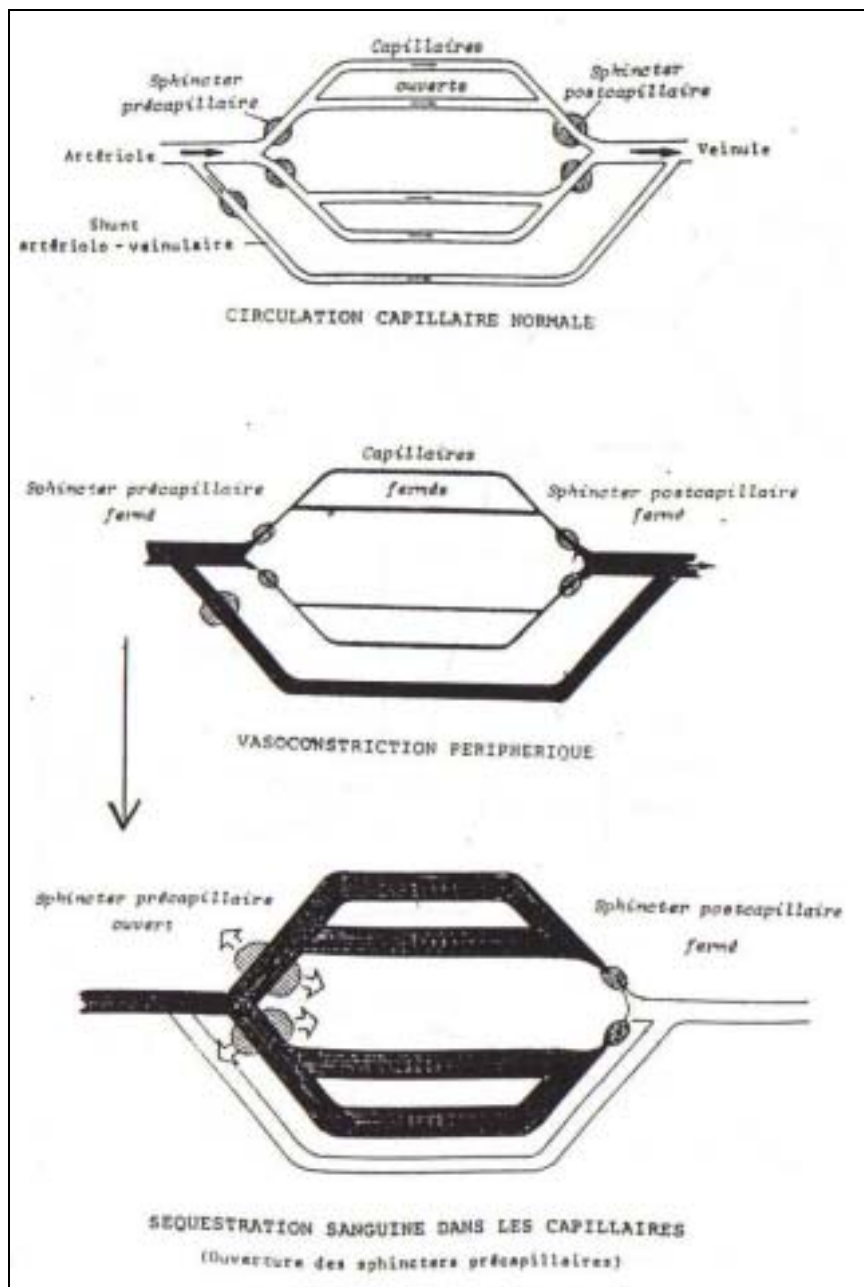


Figure 11 : Décompensation hémodynamique (REMY 1998).

Par ailleurs, au niveau des quelques rares hématies qui continuent péniblement à circuler dans le système capillaire, l'anoxie cellulaire va entraîner une agrégation érythrocytaire intravasculaire disséminée (AEIVD) qui correspond à une agrégation de globules rouges qui forment des rouleaux à l'origine d'un "embourbement" ("sludge" en anglais) de la circulation capillaire, aggravant l'anoxie. De plus, l'acidose et la stase sanguine constituent des facteurs prédisposants au phénomène de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

## ii. Défaillance cérébrale primitive

Elle est objectivée par un arrêt respiratoire initial. Elle peut être liée à une

ischémie globale avec déficit en ATP, à l'action des radicaux libres oxygénés, ou à d'autres perturbations (hypertension, hypotension, hypoxémie, acidémie, absorption de toxines digestives, coagulopathies, activation des cascades du complément et des prostaglandines).

### iii. Défaillance cardiaque

Elle est liée à la libération et l'accumulation de facteurs toxiques inotropes négatifs comme le facteur dépresseur du myocarde libéré par le pancréas ischémique et à la diminution de la pré-charge.

## **III. Un événement cellulaire (CAUZINILLE 1998 ; MUIR 1998 ; MOORE et MURTAUGH 2001)**

### **1. Hypoxie et acidose lactique (MOORE et MURTAUGH 2001)**

L'oxygénation tissulaire inadéquate conduit à l'hypoxie, qui est irréversible au bout de 15 à 20 minutes. La cellule s'adapte en instaurant un métabolisme anaérobie qui aboutit à l'hyperproduction d'acides lactique et pyruvique, et on note une diminution des phosphorylations oxydatives (rendement énergétique beaucoup plus faible). Les taux d'ATP cellulaires diminuent tandis que s'accumulent l'hypoxanthine, l'adénosine diphosphate, l'adénosine monophosphate, l'adénosine et l'inosine.

De plus le ratio  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  augmente puisque le NADH ne peut plus être oxydé.

Par ailleurs, les mitochondries, qui consomment d'habitude 90% du  $\text{O}_2$  cellulaire vont être très tôt affectées par l'évolution de l'état de choc : leur turn-over est fortement abaissé et leur capacité à produire de l'énergie s'en trouve d'autant plus diminuée. D'autre part, l'acidose lactique réduit les activités enzymatiques et altère le potentiel membranaire. Les catécholamines ont le même effet.

De plus l'acidose favorise l'activité des enzymes lysosomiales libérées.

En outre, l'hypoxie est responsable de la baisse d'activité des enzymes antioxydantes (rôle protecteur de la cellule).

Enfin, l'hypoxie stimule la production cellulaire de TNF (Tumor Necrosis Factor) et d'interleukine 1 et 8 (IL-1 et IL-8).

La lactatémie semble être un des paramètres les plus fiables pour avoir une idée de l'évolution ultérieure du patient : plus elle augmente, plus les chances de survie s'amenuisent. Son dosage (non réalisé en routine) permettrait de donner un pronostic vital. Des études humaines ont montré ainsi qu'une élévation de la lactatémie dans les premières 24 heures après un traumatisme sévère était prédictive du développement plus tardif d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'un syndrome de dysfonctionnement multiorganique (MODS) (MOORE MURTAUGH 2001).

### **2. Dysfonctionnement des pompes transmembranaires et oedème cellulaire**

Le déficit énergétique affaiblit la cellule, sur le plan fonctionnel et sur celui de ses mécanismes de protection : l'activité des pompes membranaires  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-dépendantes diminue (ces pompes permettent une sortie active d'ions  $\text{Na}^+$  en échange d'ions  $\text{K}^+$ ) et la perméabilité membranaire augmente. On note une augmentation des concentrations intracellulaires en sodium et en chlore, ce qui entraîne une diminution du potentiel transmembranaire et des gradients ioniques, et facilite alors l'entrée d'autres ions comme les ions  $\text{Ca}^{2+}$ , d'autant plus que les pompes à  $\text{Ca}^{2+}$  ATP-dépendantes qui permettaient de faire

sortir les ions  $\text{Ca}^{2+}$  ne fonctionnent plus. C'est toute l'homéostasie des milieux intra et extracellulaires qui est perturbée et les compositions des deux milieux tendent à s'équilibrer.

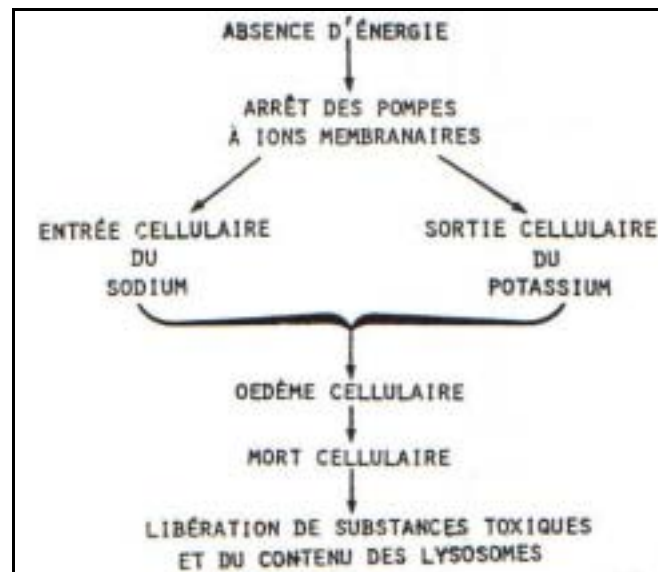


Figure 12 : Physiopathologie de l'œdème cellulaire (REMY 1998).

L'hyperosmolarité intracellulaire (acide lactique et ions) provoque une entrée d'eau et une augmentation du volume intracellulaire : c'est le stade de l'œdème cellulaire qui compromet l'intégrité et les fonctions vitales de la cellule. Parallèlement, le potassium s'échappe de la cellule et va déterminer une hyperkaliémie accompagnant l'hyponatrémie qui aura des répercussions cardiaques.

### 3. Action du calcium

Le calcium,  $\text{Ca}^{2+}$ , s'accumule dans la cellule pour plusieurs raisons : les mécanismes d'expulsion et d'échange avec le  $\text{Na}^{2+}$  sont perturbés, les lésions membranaires facilitent son entrée et les mécanismes de stockage intracellulaire sont saturés. La fonction contractile des muscles squelettiques et cardiaques et des muscles vasculaires lisses est altérée.

Les concentrations élevées de  $\text{Ca}^{2+}$  vont activer les lipases et les phospholipases entraînant l'hydrolyse des phospholipides membranaires (membranes des organites cellulaires et de la membrane plasmique) et la libération d'acides gras libres comme l'acide arachidonique. Une fois la cascade de l'acide arachidonique activée, elle peut mener à la synthèse de prostaglandines (voie de la lipoxycgénase), de leucotriènes (voie de la cycloxygénase) et de radicaux libres.

Le  $\text{Ca}^{2+}$  active aussi les protéases cellulaires endogènes, facilitant la conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase (XO). Cependant, la xanthine oxydase ne peut pas oxyder l'hypoxanthine en l'absence d'oxygène.

### 4. La mort cellulaire par nécrose (LEFER 1973 ; LABORIT et MONTEIL 1974 ; BELLAMY et al 1984 ; BOND 1985 ; BRUGERE 1989 ; ROFFET 1989 ; GOGNY et SOUILEM 1992 ; MUIR 1998)

L'hyperhydratation cellulaire (ballonisation) conduit à une destruction de la matrice et des membranes cellulaires (membrane plasmique et les membranes des organites

cellulaires comme les lysosomes). La cellule se désintègre puis se rétracte. L'activation de la cascade du complément dans le cadre de la réponse inflammatoire est responsable également de cytolyse. Les protéases activées dénaturent l'ensemble de protéines (paroi cellulaire, matrice, système enzymatiques).

La mort cellulaire s'accompagne d'une libération de nombreuses substances toxiques : héparine, sérotonine, histamine, acide arachidonique, radicaux libres ainsi que du contenu des lysosomes (élastase, collagénase, phospholipase A et C, myéloperoxydase...). Des facteurs toxiques accélérant la décompensation sont également libérés : le facteur dépresseur du myocarde (MDF), le réticulo-endothélial depressant system (RDS), l'hémochromagène (vasodilatateur), le facteur de Fufuda (vasodilatateur)...

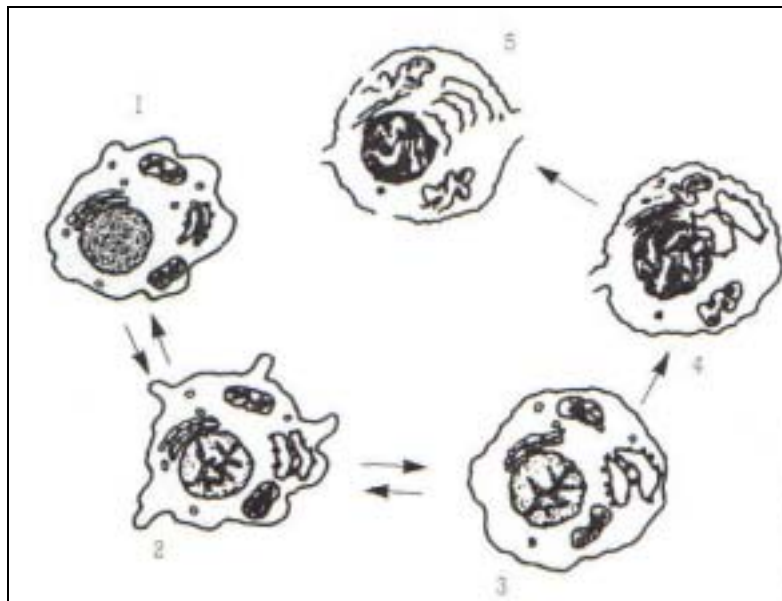


Figure 13 : Les étapes de la mort cellulaire lors d'ischémie (GOGNY et SOUILLEM 1992).

1. Cellule normale, 2. Densification nucléaire, dilatation du réticulum, excroissances membranaires, 3. Gonflement cytoplasmique, densification mitochondriale, 4. Rupture de lysosomes, floculation des mitochondries, début de lyse membranaire, 5. Mort cellulaire, libération des débris internes.

**5. Lésions de reperfusion, radicaux libres et apoptose (HARLAN 1987 ; REUTER KLINGER 1992 ; SCHILLER et al 1993 ; ZIMMERMAN 1994 ; MOORE et MURTAUGH 2001 ; GOY-THOLLOT 2002, HASKINS et al 2002)**

**i. Définition**

Pour les tissus et les cellules encore viables après la phase ischémique, la reperfusion et la réintroduction d'oxygène peuvent entraîner également des lésions tissulaires et la mort cellulaire par apoptose (mort programmée). La reperfusion des tissus conduit à une phase d'hyperhémie, gouvernée par la production locale de produits vasodilatateurs ( $K^+$ , hydrogène, adénosine), et qui est plus ou moins étendue et durable selon la sévérité de l'ischémie précédente. Par exemple, lors de syndrome de dilatation et torsion d'estomac (SDTE), plus la phase d'ischémie est longue, plus les lésions de reperfusion seront importantes et graves. Lors d'ischémie complète ou sévère, supérieure à 5 minutes, on observe lors de la reperfusion une mauvaise distribution sanguine (phénomène de reflux, de thrombose, d'hémoconcentration, de shunts induits par l'monoxyde d'azote), des lésions de reperfusion, la synthèse d'enzymes et de métaboliques nocifs pour l'organisme et des

anomalies de coagulation et de fibrinolyse (*MUIR 1998 ; AR'RAJAB et al 1996*)

- ii. Formation de radicaux libres (*GREENWALD et COHEN 1982 ; HESS et MANSON 1984 ; Mc CORD 1985 ; BABBS 1988 ; FLAHERTY et WEISFELDT 1988 ; FERRARI 1992 ; BROWN et HALL 1992 ; GRANGER et al 1993 ; GRANGER et KUBES 1994 ; TOLEDO-PEREYRA et SUZUKI 1994 ; MENGER 1995 ; AR'RAJAB et al 1996 ; BIFFEL et MOORE 1996 ; NIELSEN et al 1997 ; MUIR 1998*)

Les radicaux libres oxygénés sont des catabolites intermédiaires du dioxygène qui possèdent un nombre surnuméraire d'électrons. Il s'agit de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), du radical hydroxyl ( $\bullet OH$ ), du radical lipoperoxyde ( $ROO\bullet$ ), de l'oxygène ( $^1O_2$ ), de l'acide hypochlorite ( $HOCl$ ), de l'anion hypochloreux ( $OCl^-$ ), du peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ) et du monoxyde d'azote ( $NO$ ).

Ils peuvent être synthétisés, en dehors de la chaîne d'électrons mitochondriale et de l'action de la xanthine oxydase, que nous détaillerons plus loin, lors de nombreux processus biologiques comme la phagocytose, la biosynthèse de prostaglandines et de leucotriènes ou l'oxydation des catécholamines. Ils sont synthétisés en excès lors de certaines conditions : reperfusion après une phase ischémique, exposition à des concentrations élevées d'oxygène, inflammation (pancréatite, sepsis), radiation, certaines toxines (paraquat) ou inhalations de fumées.

Au sein des cellules, l'oxygène peut être utilisé selon deux voies :

- la voie oxydative mitochondriale qui réduit le dioxygène en eau pour oxyder des substrats énergétiques grâce aux cytochromes oxydases.
- et la voie oxydative, également mitochondriale, qui consomme entre 1 et 5% du dioxygène dans les conditions normales, et produit des anions superoxyde et du peroxyde d'hydrogène.

Dans les conditions normales, cette deuxième voie est minime car l'organisme possède des antioxydants (superoxyde dismutase, catalase et glutathione peroxydase) qui neutralisent les radicaux libres formés. Or, ces antioxydants sont affaiblis pendant la période d'ischémie et débordés lors de la période de reperfusion. De plus, l'hypoxie a entraîné une accumulation d'hypoxanthine et de xanthine oxydase.

En outre, la réintroduction d'oxygène dans des tissus ischémiques permet l'oxydation de l'hypoxanthine (issue du catabolisme de l'ATP) par la xanthine oxydase, aboutissant à la formation de xanthine et d'anions superoxyde. Ces molécules peuvent également être synthétisés par les mitochondries des macrophages et neutrophiles, activés par les métabolites des tissus ischémiés (TNF et IL). L'anion superoxyde est ensuite converti par la superoxyde dismutase en peroxyde d'hydrogène qui peut donner de l'eau et des molécules d'oxygène sous l'action de catalases tissulaires. Mais les radicaux peroxyde d'hydrogène, par la réaction d'Haber-Weiss catalysée par le fer (dérivé de la ferritine) ou par la réaction de Fenton, peuvent aussi générer des radicaux hydroxyl, encore plus réactifs et plus nocifs. Ils peuvent enfin être convertis en acide hypochlorique par des myéloperoxydases en présence de chlore.

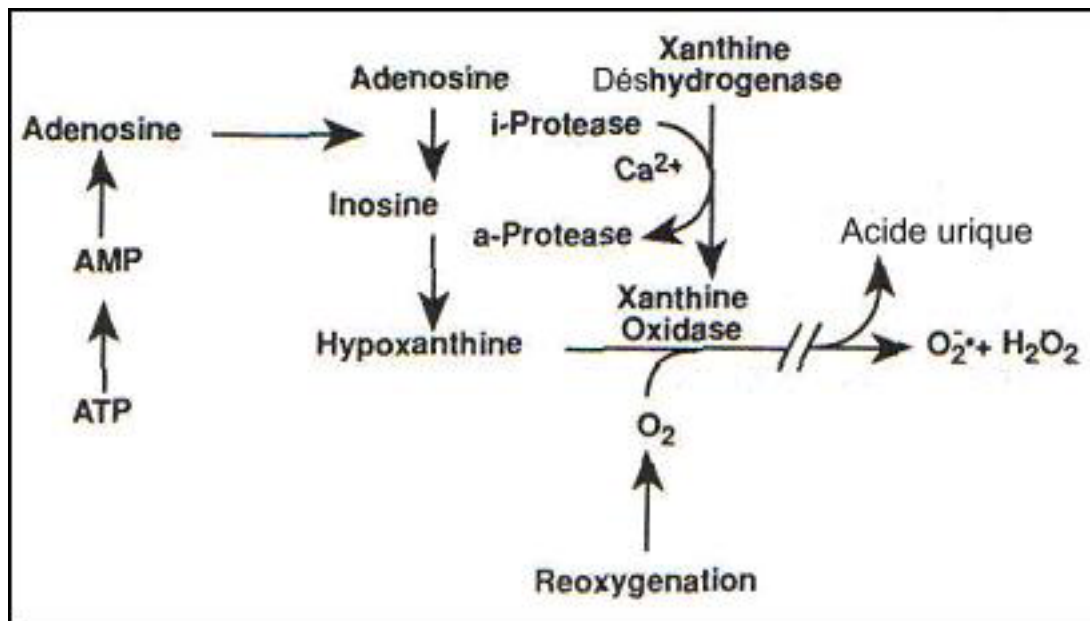


Figure 14 : Diagramme schématique du rôle de l'hypoxanthine et de la xanthine oxydase dans la synthèse de radicaux libres oxygénés pendant la reperfusion (d'après *BROWN et HALL 1992*).

Les radicaux libres oxygénés sont très réactifs, avec des demi-vies de quelques nano ou millisecondes. Quand deux radicaux libres réagissent, ils sont tous les deux consommés. Par contre, la réaction d'un radical avec une molécule quelconque aboutit à la production d'un autre radical ; ceci constitue donc un cercle vicieux. Ces radicaux libres vont agresser les cellules environnantes, puis de proche en proche, et les conséquences sont parfois pires que la réaction inflammatoire elle-même. Les cellules endothéliales y sont particulièrement sensibles.

### iii. Conséquences de l'action des radicaux libres oxygénés : l'apoptose

L'apoptose est un programme régulé par un gène (Bax) qui dirige la mort cellulaire en détruisant les différents composants cellulaires qui seront ensuite phagocytés par les cellules voisines. La protéine du gène bcl-2 inhibe l'apoptose et le ratio Bax/bcl-2 est utilisé expérimentalement pour identifier les cellules destinées à l'apoptose.

On observe : (*BUEGE et AUST 1978 ; HALL et BRAUGHLER 1982a ; HESS et MANSON 1984 ; HALL et BRAUGHLER 1986 ; BABBS 1988 ; BROWN et HALL 1992*)

- une destruction membranaire (membranes plasmique, nucléaire et celles des organites intracellulaires comme les mitochondries ou les lysosomes) par peroxydation lipidique. La peroxydation lipidique est un composant majeur de la destruction des membranes puisqu'elle précède leur hydrolyse par la phospholipase A<sub>2</sub>. Elle consiste en l'extraction par un radical libre d'un atome d'hydrogène d'une chaîne d'acide gras insaturé et forme des radicaux lipidiques alkyl. Des réactions en chaîne se mettent en place : elles consomment les phospholipides adjacents et forment des radicaux lipidiques peroxy, alkoxy et des hydroperoxydes lipidiques. Ce mécanisme explique la destruction irréversible du système nerveux central post-traumatique ou post-ischémique.

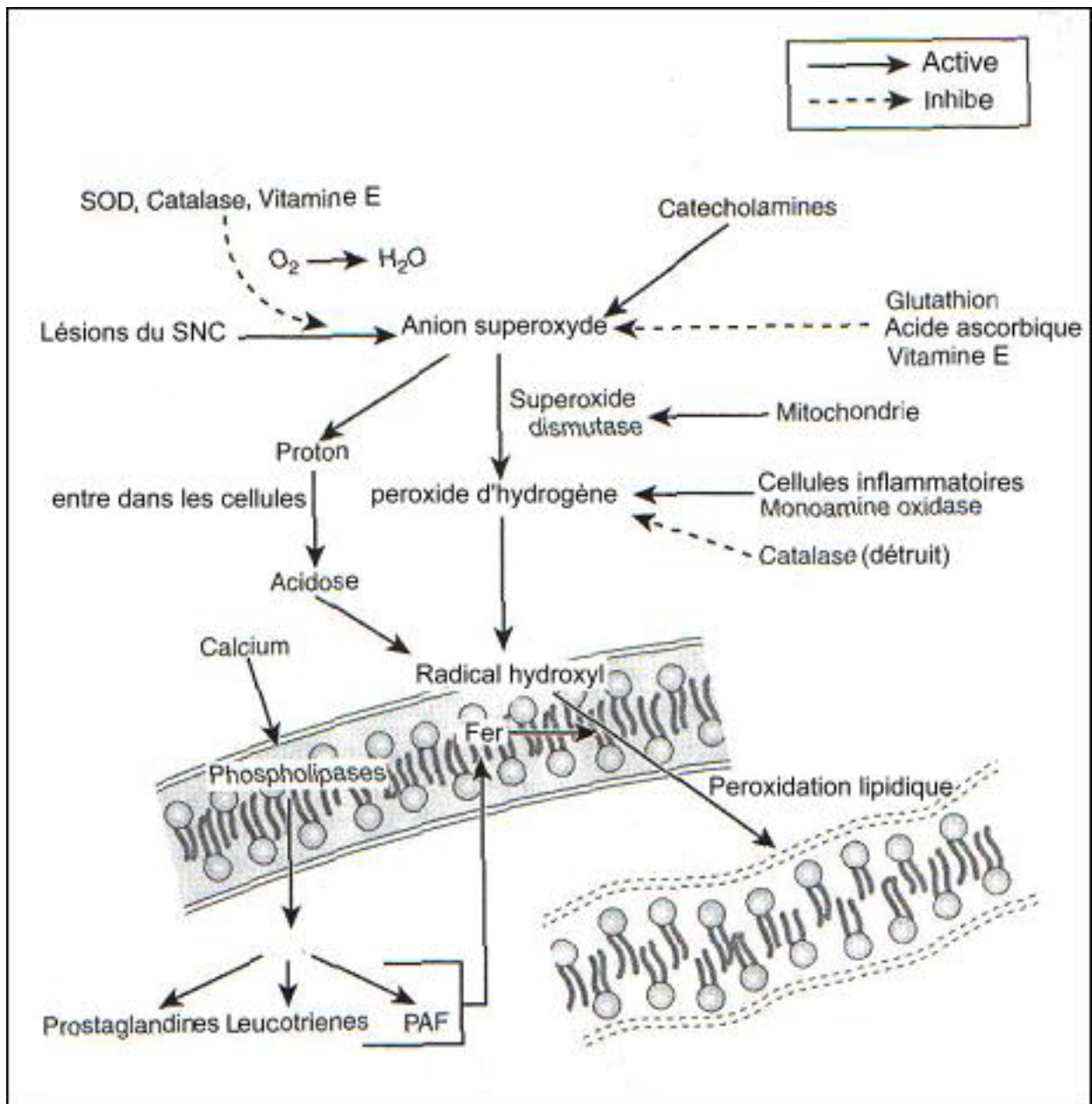


Figure 15 : Radicaux libres et peroxidation lipidique (d'après *BOOTHE 2001*).

Les conséquences structurales sont des mauvais alignements des chaînes lipidiques opposées des phospholipides dans les membranes. Ceci altère la fluidité et l'intégrité membranaires (donc le maintien des gradients ioniques).

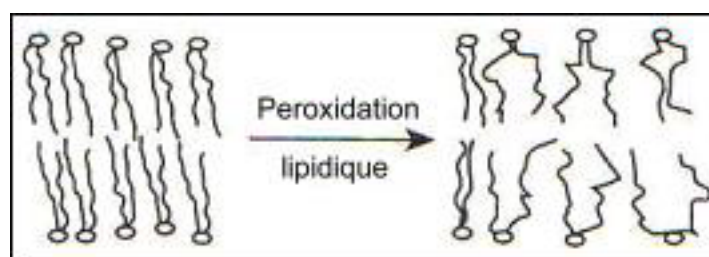


Figure 16 : Mauvais alignement des chaînes lipidiques (d'après *BROWN et HALL 1992*).

Le calcium extracellulaire entre dans les cellules et active les phospholipases et protéines kinases. Les phospholipases clivent les phospholipides en acides gras et les transforment par

la voie de la cycloxygénase en prostaglandines et thromboxanes.

La destruction tissulaire par peroxydation lipidique évolue très rapidement et, la plupart du temps, de façon irréversible après une période d'ischémie.

- une destruction du matériel génétique : fragmentation de l'ADN, disruption chromosomique.
- une dénaturation et une fragmentation des protéines de structure et des enzymes cellulaires.
- une fragmentation et un œdème cellulaires.
- des perturbations hémodynamiques : la cascade de la coagulation est activée (microthrombi vasculaires) sous l'effet des lésions des cellules endothéliales et la perméabilité capillaire est modifiée. Ces cellules deviennent chimiotactiques et facilite l'adhésion et l'activation leucocytaire, donc l'entretien de la réponse inflammatoire. De plus, l'apoptose entraîne la perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium : les facteurs procoagulants augmentent à la surface des cellules tandis que le sulfate d'héparine diminue.

La mitochondrie joue un rôle déterminant dans l'initiation et l'amplification du processus d'apoptose en libérant des cytochromes C, ce qui perturbe la chaîne de transport d'électrons. Les possibilités de phosphorylations oxydatives sont d'autant plus diminuées et les électrons sont mobilisés dans la formation de radicaux libres oxygénés (*GREEN et REED 1998 ; MOORE et MURTAUGH 2001*).

L'apoptose liée à l'action des radicaux libres lors de l'amplification de la réponse inflammatoire, c'est-à-dire lors du syndrome inflammatoire à réponse systémique, pourrait ainsi expliquer les conséquences cliniques multiples regroupées sous le terme de dysfonctionnement organique multiple (MODS).

iv. Synthèse de monoxyde d'azote (*BREIDER 1993 ; SZABO et THIEMERMANN 1994 ; EVANS et al 1995 ; ADAMS 1996 ; HELLEYER et al 1997 ; NISHIO et al 1997 ; MUIR 1998*)

Le monoxyde d'azote (NO) est un médiateur biologique essentiel au sein des nerfs centraux et périphériques et des cellules endothéliales. Il peut être synthétisé selon deux voies : celle de la NO-synthase constitutive (cNOS) et celle de la NO-synthase inductible (iNOS).

Quand il est synthétisé de façon physiologique par la cNOS, on lui attribue de nombreuses fonctions :

- au sein du système nerveux central (mémoire à long terme, perception de la douleur, contrôle de la perfusion cérébrale),
- au sein du système nerveux périphérique (relâchement des muscles lisses vasculaires, gastrointestinaux, urogénitaux et respiratoires),
- ainsi que des fonctions cardiovasculaires, d'immunomodulation, de défense antimicrobienne, d'agrégation plaquettaire, d'adhésion leucocytaire, d'activateur du plasminogène, des actions fibrinolytiques et thrombolytiques, et également un contrôle de l'homéostasie hydrosodée.

Dans les conditions physiologiques, la voie de la iNOS est insignifiante. Au contraire, en présence d'inducteurs comme des endotoxines bactériennes, des cytokines (TNF, IL-1 et 2, interféron) ou d'autres substances proinflammatoires (bradykinine, histamine, prostaglandines), la synthèse de NO par la iNOS est très importante dans certaines cellules (neutrophiles, macrophages, hépatocytes, cellules musculaires lisses vasculaires et

chondrocytes).

Le NO est considéré dans la réaction inflammatoire comme un médiateur responsable de l'hypotension, la vasodilatation et l'hyporéactivité vasculaire. Ceci explique en partie pourquoi les patients présentant un choc endotoxique ne répondent pas bien à des médicaments utilisés pour faire augmenter leur pression artérielle. Certains auteurs supposent que le NO pourrait être considéré comme le facteur dépresseur du myocarde souvent évoqué lors du choc. Considérant cette hypothèse, l'utilisation d'inhibiteurs du NO pourrait être bénéfique dans le traitement du choc.

La combinaison de monoxyde d'azote avec le superoxyde donne du peroxynitrite (ONOO-) qui est un réactif oxydant capable d'initier un ensemble d'oxydations toxiques, telles que la peroxidation lipidique, l'inhibition des enzymes de la chaîne respiratoire, l'inhibition de l'activité membranaire  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasique, l'inactivation des canaux membranaires au sodium, la production de prostaglandines proinflammatoires, la destruction du surfactant pulmonaire et d'autres modifications protéiques. Le peroxynitrite est aussi une substance proapoptique pour l'endothélium (*MOORE et MURTAUGH 2001*). Par ailleurs, la consommation de NO dans ce type de réactions le rend indisponible pour ses fonctions normales de vasodilatateur, d'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, de prévention de l'apoptose endothéliale, d'inhibition de la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires et d'adhésion leucocytaire (*MOORE et MURTAUGH 2001*).

#### v. Facteurs influençant le phénomène

- Les concentrations en hypoxanthine et xanthine oxydase sont déterminantes.
- Parallèlement, les défenses antioxydantes intrinsèques sont diminuées lors d'hypoxie. En effet, les taux de glutathione peroxydase, qui nécessite du NADPH pour sa régénération, diminuent lors de l'ischémie.
- La réaction NO/superoxyde concurrence la réaction superoxyde dismutase/NO.
- L'ischémie prépare les leucocytes, macrophages et cellules endothéliales à participer activement à la réponse inflammatoire après reperfusion. Un ensemble de protéases et de produits oxygénés toxiques sont synthétisés par les leucocytes et les cellules endothéliales : ils vont activer l'adhésion leucocytaire à l'endothélium. Ils entraînent aussi un certain nombre de dégâts cellulaires : des ponts intercellulaires sont formés et expliquent l'augmentation de perméabilité et la formation d'œdèmes, les débris cellulaires sont à l'origine de thrombi vasculaires. L'agrégation leucocytaire perturbe également la microvascularisation, ce qui conduit à une extension de la zone ischémique et nécrosée.

L'étude physiopathologique du choc est complexe puisqu'elle comprend de nombreux processus qui s'entrecroisent. L'installation du choc est le résultat de phénomènes cellulaires, inflammatoires et vasculaires aboutissant à une décompensation et à une irrigation insuffisante des tissus. A travers la description de ces différents mécanismes, on entrevoit les possibilités d'action des glucocorticoïdes pour leur rôle anti-inflammatoires. Toutefois il est primordial de comprendre que l'importance relative de la réponse inflammatoire est très variable selon la cause initiale d'installation du choc et selon la sensibilité intrinsèque de l'individu. En outre, les causes initiales d'installation du choc sont variées ; certains mécanismes seront communs aux différents types de choc tandis que d'autres leur seront spécifiques. Ceci apparaît lors de l'étude clinique de l'état de choc.

## D. Etude clinique du choc

## **I. Pathogénie du MODS. Conséquences au niveau du monitoring** **(CAROZZO 2001 ; GOY-THOLLOT 2002)**

L'hypoperfusion et l'hypoxie tissulaire, ainsi que la réponse inflammatoire systémique sont à l'origine de lésions et dysfonctionnements organiques. Selon les espèces, les sensibilités des organes à l'hypoxie et aux médiateurs de l'inflammation sont différentes. Au sein même d'une espèce, on note des variations individuelles de sensibilité si bien qu'il est impossible de prévoir quels seront les organes affectés en priorité chez un animal lorsqu'un choc est diagnostiqué. Plusieurs organes peuvent être enflammés mais au même instant, les stades d'inflammation sont différents. Chez le chien, l'organe cible est le tube digestif. La description des modifications structurales et fonctionnelles permet de souligner, organe par organe, quels peuvent être les examens biologiques et les moyens diagnostiques pour monitorer les dysfonctionnements organiques.

### **1. Le tractus gastro-intestinal**

L'hypoperfusion due à la vasoconstriction artérielle splanchnique est aggravée par l'hypertension portale. Lors d'hypotension sévère, une nécrose de la muqueuse intestinale peut être observée en moins d'une heure ; à cela s'ajoutent l'activation leucocytaire et la désintégration de la lamina propria. De plus, la bile, les protéases pancréatiques et les ions H<sup>+</sup> présents dans la lumière digestive sont nocifs pour la muqueuse, entraînant la formation d'ulcères. Ces lésions des entérocytes modifient la perméabilité de la barrière digestive et favorisent la translocation et la résorption de bactéries, de toxines (intoxication) et d'acides. L'organisme développe alors un état de sepsis avec possibilité de choc septique lorsque les bactéries et toxines sont déversées dans le torrent sanguin, entraînant des effets nocifs sur le foie, les reins et le myocarde. Elles entraînent également un iléus paralytique avec fuite des liquides (formation d'un troisième secteur), d'électrolytes et de bicarbonates : les déséquilibres hydroélectrolytiques et acidobasiques s'aggravent. L'hypertension portale induit également une fuite liquidienne vers la lumière digestive, à travers la muqueuse intestinale lésée. La diarrhée parfois hémorragique qui s'installe aggrave l'hypotension.

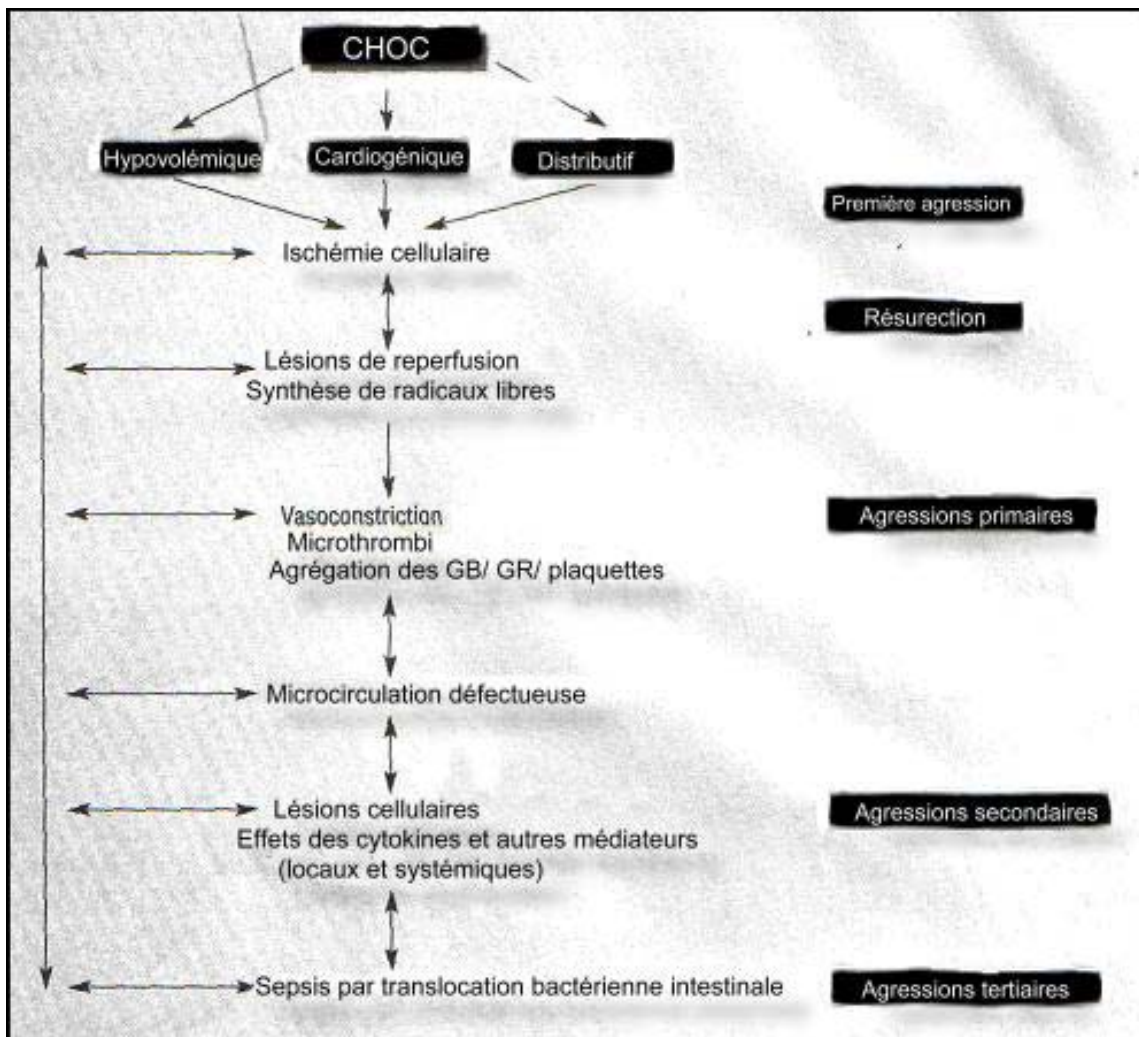


Figure 17 : Cascade du processus physiopathologique pendant et après le choc (d'après MUIR 1998).

## 2. Les poumons

Ce sont des organes particulièrement sensibles chez les carnivores et surtout chez le chat. En effet, les poumons reçoivent directement le sang du cœur, ils sont sensibles aux variations du débit cardiaque et surtout ce sont des organes "filtres".

Chez les carnivores domestiques, les lésions pulmonaires observées peuvent être directement induites par le traumatisme lors de choc traumatique : épanchements pleuraux, lésions du parenchyme pulmonaire, des vaisseaux pulmonaires, des bronches... Lors des autres types de choc, la vasoconstriction primaire entraîne une diminution de l'hémotase qui accentue l'hypoxie. De plus, les cellules pulmonaires en souffrance ne synthétisent plus de surfactant ce qui aboutit à une altération de la paroi des capillaires. Les médiateurs inflammatoires et les leucocytes activés de tout l'organisme étant filtrés par les poumons, on observe une activation inflammatoire de l'endothélium vasculaire pulmonaire. Cela se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire et aboutit à des fuites liquidiennes et protéiques dans le secteur interstitiel et dans les alvéoles, provoquant un œdème pulmonaire et des hémorragies. Quand l'ensemble du parenchyme pulmonaire est infiltré de façon diffuse, on parle de lésions pulmonaires aiguës (LPA, action des radicaux libres) associées cliniquement à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS). En effet, l'accumulation de liquide et de sang dans les alvéoles et les bronches peut interférer avec la fonction respiratoire, modifier le rapport ventilation/perfusion, engendrer une hypoxie

artérielle et aggraver l'hypovolémie. On observe également une diminution de la compliance et une augmentation des efforts ventilatoires en réponse, jusqu'au stade de collapsus bronchiolaire et alvéolaire. Chez les animaux, contrairement à l'homme, la dépression respiratoire avec "poumon de choc" est rare car il meurt avant cette phase.

La mesure de la SaO<sub>2</sub> est possible et non invasive. Les mesures des gaz sanguins artériels et de l'End Tidal CO<sub>2</sub> seraient l'idéal mais ce sont des méthodes peu utilisées en médecine vétérinaire. Les valeurs des gaz sanguins et notamment du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> permettent d'évaluer l'efficacité pulmonaire :

<i>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	<i>Signification</i>
500	Normal
300 à 500	Efficacité pulmonaire moyenne
200 à 300	Efficacité pulmonaire moyenne
< 200	Inflammation pulmonaire aiguë
< 100	Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

**Tableau 6 : Interprétation des gaz sanguins artériels et du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub> = pression partielle en oxygène, FiO<sub>2</sub> = fraction inspirée en oxygène) (GOY-THOLLOT 2003b).**  
**Remarque : pour l'air ambiant, FiO<sub>2</sub> = 21%**

### 3. Le cœur

La détérioration cardiaque progressive est un facteur important d'évolution vers l'irréversibilité du choc.

Le débit cardiaque est altéré par la tachycardie induite par les catécholamines (les battements cardiaques deviennent inefficaces). De plus, lors de tachycardie, c'est la phase de diastole (remplissage des ventricules) qui est réduite ; or c'est durant cette phase que les cellules myocardiques s'oxygènent. Elles vont donc souffrir d'anoxie.

Une hypotension sévère (pression artérielle inférieure à 60 mm de Hg) diminue la perfusion coronaire. La diminution du flux coronaire réduit la fonction contractile du myocarde et diminue le débit cardiaque, ce qui aggrave l'hypotension. Le myocarde s'épuise car il est hypoperfusé mais soumis à un travail intense sous l'effet des catécholamines et du système sympathique.

Les troubles fonctionnels myocardiques sont aggravés par l'acidose, le déficit en ATP, le dysfonctionnement des pompes sodiques, les radicaux oxygénés, les altérations du métabolisme calcique cellulaire (accumulation cytosolique), le facteur de dépression du myocarde d'origine pancréatique. Dans la phase terminale du choc, quand les sphincters pré-capillaires s'ouvrent et restent bloqués dans cette position alors que les sphincters post-capillaires restent fermés, le volume sanguin s'effondre, la pré-charge cardiaque diminue et on assiste à un désamorçage de la pompe cardiaque déjà épuisée par la tachycardie. Les contractions du cœur ne sont plus efficaces (collapsus cardiovasculaire). Rapidement, la perfusion cérébrale diminue et, associée à l'atteinte cardiaque, aboutit au décès de l'animal. On estime que 5 minutes d'ischémie entraînent 3 heures de modifications de la fonction myocardique, après une heure d'ischémie, les troubles deviennent irréversibles.

Le monitoring cardiovasculaire comprend la mesure de la pression artérielle et celle de la pression veineuse centrale. La pression artérielle peut être mesurée par méthode indirecte (Doppler, méthode non invasive) ou par oscillométrie. Elle est souvent difficile à

prendre et à interpréter mais sa valeur est fortement prédictive quant au pronostic et elle permet d'orienter le traitement. La pression veineuse centrale (PVC) permet d'évaluer la pré-charge (faible sauf dans le choc cardiogénique). Elle est mesurée grâce à un cathéter introduit dans la veine cave crâniale, au niveau de l'oreillette droite. Les normes sont comprises entre 0 et 10 cm H<sub>2</sub>O. L'estimation de la pré-charge par la PVC est valable sauf dans le cas de fibrose péricardique ou de tamponnade (PVC élevée mais pré-charge effondrée).

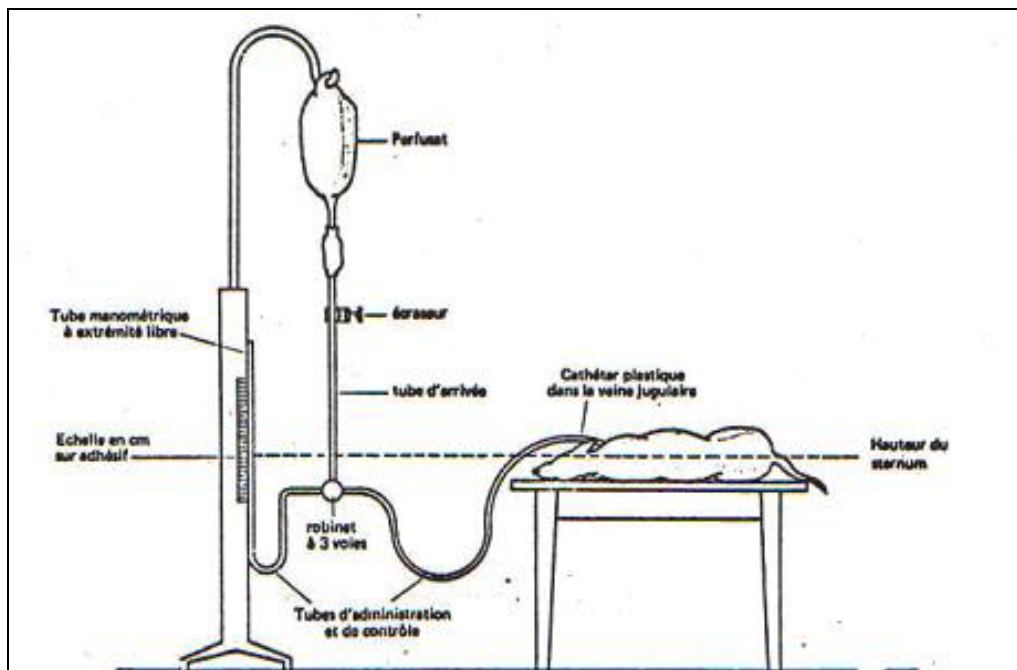


Figure 18 : Mesure de la pression veineuse centrale (REMY 1998).

#### 4. Le cerveau (GOGNY et SOUILEM 1992)

Dès que le cœur commence à défaillir, le cerveau en subit les conséquences. Un arrêt cardiaque provoque immédiatement une hypoxie cérébrale (en 10 secondes), puis une réduction des réserves énergétiques en glucose et glycogène (en 2 à 4 minutes) puis en ATP. Incapables de produire de l'énergie, les cellules cérébrales subissent le même type d'agressions que celles décrites dans la physiopathologie du choc (hypoxie, acidose, radicaux libres, accumulation de sodium, calcium et fer, toxines digestives...) aboutissant à la mort cellulaire par nécrose. La perméabilité de la barrière encéphalo-méningée est altérée. Les lésions de reperfusion sont également du même ordre, aboutissant à des hémorragies miliaires ou à un œdème cérébral diffus.

Parfois, plusieurs heures après une amélioration, on peut observer une altération du statut mental liée à l'ischémie et à l'œdème de reperfusion. Ceci est lié à une chute drastique du débit sanguin cérébral, jusqu'à hauteur de 15% de la valeur normale sous l'effet d'une vasoconstriction intense. L'explication tient en deux temps :

- Lors de la phase hypoxique, les échanges ioniques à travers la barrière hémato-méningée et la membrane neuronale sont perturbés. De plus, sous l'effet de l'hypocapnie, les vaisseaux cérébraux ont tendance à se contracter. Ceci aggrave l'hypoxie et aboutit à la libération de thromboxanes et de leucotriènes qui accentuent encore la vasoconstriction et augmentent la perméabilité cellulaire, d'où un œdème interstitiel cellulaire.
- Lors de la reperfusion, l'œdème est accentué car la pression hydrostatique dans les

vaisseaux augmente.

Un suivi attentif du statut neurologique permet de détecter le phénomène pour le traiter. Les neurones sous-corticaux (système limbique et thalamus) semblent plus sensibles à l'hypoxie. Les symptômes associés à rechercher sont des mouvements désordonnés et involontaires, des crises épileptiformes, des déficits sensitifs variés, une perte de conscience ou un arrêt respiratoire.

## **5. Les reins**

Une hypotension sévère peut induire une intense vasoconstriction artérielle rénale et une réduction du flux sanguin dans le rein, conduisant à des lésions d'ischémie, de nécrose tubulaire, d'œdème et d'obstruction tubulaire.

Une diminution de la perfusion se traduit immédiatement par une diminution du débit de filtration glomérulaire, donc de la diurèse. Cette diminution est aggravée par la sécrétion d'ADH (réabsorption d'eau dans le tubule collecteur) et par l'activation du SRAA ; ce dernier entraîne un accroissement de la vasoconstriction et la sécrétion d'aldostérone (cette dernière augmente la résorption des ions sodiques au niveau du tube contourné distal et diminue encore la diurèse). On aboutit alors à une oligurie voire une anurie avec augmentation de l'urémie et accumulation de métabolites toxiques pour l'organisme; d'autre part le rein ne joue plus son rôle dans la régulation du pH d'où une acidose métabolique encore accrue (le rein ne réabsorbe plus les bicarbonates).

Ces perturbations vasculaires entraînent rarement une insuffisance rénale aiguë chez l'animal jeune ou en bon état général. En revanche, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître chez les animaux souffrant de lésions rénales préexistantes. En effet l'hypoperfusion rénale entraîne une diminution du débit de filtration glomérulaire et une souffrance cellulaire pouvant aboutir au dépôt de débris cellulaires dans les tubules, réduisant d'autant le diamètre des tubules et donc le débit de filtration. C'est un cercle vicieux qui conduit à un œdème interstitiel. Lors de la reperfusion, les radicaux oxygénés accentuent la mort cellulaire.

Le monitoring du rein passe donc par le suivi de la diurèse qui se mesure par sondage urinaire (un chien sain produit 1 à 2 mL d'urine par kg et par heure). Une diurèse inférieure à 0,3 mL/kg/heure, une augmentation de l'urémie, de la créatinémie et de la kaliémie sont des critères de suspicion d'insuffisance rénale aiguë. Les gaz sanguins veineux et un ionogramme plasmatique mettent en évidence les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques.

## **6. Le foie**

Il souffre rapidement d'hypoxie lors de choc. L'hypotension et l'hypoperfusion hépatique produisent une nécrose centrolobulaire puis on observe des lésions d'ischémie-reperfusion : des radicaux libres oxygénés sont libérés, des polynucléaires neutrophiles infiltrent le foie et le système du complément est activé.

Lorsque ces lésions sont suffisamment étendues, diverses fonctions hépatiques sont altérées :

- dysfonctionnement du système réticulo-endothélial (monocytes et macrophages) qui normalement élimine les bactéries et les toxines contenues dans le système porte, en provenance du tractus digestif;
- altération de la néoglucogénèse à partir des acides lactique et pyruvique (qui

s'accumulent donc dans les tissus anoxiques qui les produisent) avec hypoglycémie secondaire et impossibilité de lutte contre l'acidose;

- altération de la synthèse des facteurs de coagulation (hypocoagulabilité sanguine aggravée), des protéines (protéines inflammatoires, enzymes hépatiques de détoxification) et du cholestérol.

Chez le chien, une des principales réponses de la circulation splanchnique à l'hypoxie et aux médiateurs de l'inflammation est une vénoconstriction hépatique qui aboutit à une séquestration sanguine et à une hypertension dans le système porte ainsi qu'à une diminution du retour veineux au cœur.

Le monitoring du foie consiste à mesurer les concentrations plasmatiques en PAL (phosphatases alcalines) et en ALAT (alanine aminotransférases), témoins respectifs de l'altération fonctionnelle et structurale du foie. L'hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie, l'hypoglycémie, l'hypocholestérolémie et les variations de bilirubinémie traduisent également une diminution des fonctions de synthèse.

### **7. Le pancréas (GOGNY et SOUILEM 1992)**

Anoxique, il libère le contenu de ses lysosomes avec le MDF : facteur dépresseur du myocarde qui a une action inotrope négative et qui accentue la vénoconstriction hépatique et la dépression du système réticulo-endothélial. Sa concentration plasmatique augmente en 2 à 6 heures d'après certaines études (LEFER 1973 et 1978). Il n'a jamais été mis en évidence mais on pense que ce serait une enzyme lysosomiale particulière.

### **8. Troubles de l'hémostase**

L'hypoxie à l'intérieur des capillaires détermine une altération de l'endothélium vasculaire. L'acidose, les dégâts tissulaires et les médiateurs de l'inflammation (thromboxanes, PAF) stimulent à la fois les voies extrinsèques et intrinsèques de la coagulation. Les mêmes facteurs activent le système fibrinolytiques. Le résultat est une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui se caractérise par la présence de nombreux micro et macrothrombi vasculaires (phase d'hypercoagulabilité); on observe simultanément une fragmentation des hématies (schicocytes). Le sang devient boueux ("sludge"), ce qui aggrave l'augmentation des résistances périphériques vasculaires.

Ensuite vient la phase d'hypocoagulabilité par épuisement des facteurs de coagulation et déficit plaquettaire quantitatif et qualitatif. Elle se caractérise par une fibrinolyse, une action du plasmagène et de la plasmine et une inhibition de l'activité de la thrombine. Cliniquement, les conséquences sont des pétéchies, ecchymoses, épistaxis et une augmentation du temps de saignement (troubles de l'hémostase primaire). On observe des hémorragies multifocales (troubles de l'hémostase secondaire).

Les examens biologiques permettant de monitorer une CIVD sont la numération plaquettaire, la mesure du temps de saignement (augmentation en cas de CIVD) et un bilan de coagulation (augmentations des temps de Quick, de céphaline kaolin et de thrombine en cas de CIVD). Les taux d'antithrombine III et des produits de dégradation de la fibrine (respectivement en baisse et en hausse en cas de CIVD) complètent le bilan.

## **II. Clinique et diagnostic du choc**

Certains symptômes et modifications biologiques sont communs aux différents

types de choc puisqu'ils représentent les répercussions hémodynamiques de l'hypoxie et du déficit de synthèse d'énergie cellulaire métabolisable. Par contre, d'autres sont caractéristiques d'une catégorie de choc, d'une affection particulière. Le diagnostic du choc passe par la reconnaissance de l'état de choc ; ensuite le diagnostic étiologique sera nécessaire pour adapter la thérapeutique.

## **1. Diagnostic du choc : les paramètres communs (CARAZZO 2001)**

### i. Phase compensée

Elle reflète la stimulation adrénargique (catécholamines). On note de la tachycardie (effet chronotrope positif), de la tachypnée (pour compenser l'acidose métabolique), des muqueuses pâles (vasoconstriction) puis cyanosées (hypoxie). Au début, le pouls est maintenu mais il devient progressivement petit et filant.

### ii. Phase de décompensation : syndrome en "hypo"

Les symptômes sont les suivants :

- hypotension.
- hypovolémie reflétée par des veines superficielles collabées.
- pouls rapide, petit (faible débit cardiaque) et filant.
- refroidissement des extrémités et de la peau, pâleur des muqueuses liée à la vasoconstriction périphérique, temps de recoloration capillaire (TRC) augmenté (traduit un défaut de perfusion).
- hypothermie par altération du métabolisme et perturbations des centres thermorégulateurs.
- cyanose par anoxie, tachypnée en réponse à l'acidose métabolique, efforts respiratoires.
- hypotonie (baisse du tonus musculaire) voire atonie, hypoesthésie (diminution de la sensibilité cutanée).
- désorientation et anxiété, altération du statut mental et état de prostration consécutifs à l'auto-intoxication et à l'atteinte du SNC. Cet état peut conduire au coma avec une mydriase plus ou moins prononcée.
- oligurie voire anurie.
- déshydratation extracellulaire dans un premier temps, pour tenter de combattre l'hypovolémie, qui se traduit cliniquement par la persistance du pli de peau, parfois un aspect sec et plissé de la langue et une énophtalmie.
- diarrhée putride et hémorragique par nécrose de la muqueuse intestinale. Elle se manifeste le plus souvent après le coma ou la mort de l'animal.

Ainsi, la reconnaissance de l'état de choc est essentiellement clinique. Les paramètres à observer sont :

- le pouls, la couleur des muqueuses, le temps de recoloration capillaire (TRC), la température des extrémités et le statut mental. Ces 5 paramètres représentent autant de témoins de la volémie.
- la température rectale et celle des extrémités.
- la fréquence, la courbe et les efforts respiratoires.
- la fréquence cardiaque et le choc précordial.
- l'état d'hydratation.
- et la diurèse.

Pour parfaire ce diagnostic la mesure de paramètres biologiques est intéressante :

- la pression artérielle (PA).
- la SaO<sub>2</sub> : sa valeur permet d'évaluer la gravité de l'hypoxie. Elle peut être mesurée avec les gaz sanguins artériels (méthode invasive) ou avec un oxymètre de pouls (méthode non invasive). Les normes sont comprises entre 98 et 100%.

<i>PaO<sub>2</sub></i>	<i>SaO<sub>2</sub></i>	<i>Signification</i>
>80	>95	Normal
<60	<90	Hypoxie grave
<40	<75	Hypoxie très grave

**Tableau 7 : Rapports entre la pression artérielle en oxygène et la saturation en oxygène. Signification clinique (GOY-THOLLOT 2003b).**

Il est très important de bien faire la différence entre les chocs hypovolémique et cardiogénique car les solutions thérapeutiques sont très différentes. Le diagnostic des chocs hypovolémiques repose essentiellement sur la mesure de la pression veineuse centrale qui est basse dans ces cas- là. Au contraire, si elle est élevée, on suspectera un choc cardiogénique.

## 2. Diagnostic étiologique des différents types de choc (GOY-THOLLOT 2003b)

<i>PARAMETRES CLINIQUES</i>	<i>CHOC CARDIOGENIQUE</i>	<i>CHOC DISTRIBUTIF</i>	<i>CHOC HYPOXIQUE</i>	<i>SEPSIS ET SIRS</i>
Vasoconstriction périphérique	oui	oui	oui	non
Vasodilatation périphérique	non	non	non	oui
Qualité du pouls	faible et parfois asynchrone	faible	faible	fort, bondissant
Pouls	rapide ou lent	rapide	rapide	rapide
Couleur des muqueuses	pâles	pâles	Pâles ou cyanosées	congestionnées
TRC	> 2 secondes	> 2 secondes	> 2 secondes	< 2 secondes
Température des extrémités	froide	froide	froide	chaude
Statut mental	altéré	altéré	altéré	altéré
Fréquence respiratoire	tachypnée, bradypnée	tachypnée	tachypnée, bradypnée	tachypnée
Symptômes spécifiques	arythmies, souffle, bradycardie, tachycardie	hémorragies, déshydratation	dyspnée	hyperthermie, dyspnée

**Tableau 8 : Les symptômes cliniques caractéristiques des différents types de choc (d'après CALVERT et GREENE 1986 ; MUIR 1998 ; BRADY et al 2000 ; MOORE et MURTAUGH 2001 ; HACKETT 2003 ; OTTO 2003).**

### i. Le choc cardiogénique

Le diagnostic étiologique de choc cardiogénique repose d'abord sur le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse ; il se poursuit ensuite avec l'examen clinique et les examens complémentaires éventuellement (imagerie, ECG). Dans certains cas, au lieu d'une tachycardie, on observe une bradycardie. Par ailleurs, les muqueuses peuvent être

congestionnées en cas d'obstacle au retour veineux; il faudra alors rechercher un pouls veineux jugulaire rétrograde anormal.

L'auscultation cardiaque peut permettre d'entendre des signes spécifiques de cardiopathies (souffle, bruit de galop lors de décompensation d'insuffisance cardiaque). Mais elle est souvent rendue difficile à cause des bruits respiratoires, râles (lors d'œdème pulmonaire) ou épanchements, qui masquent les battements cardiaques. Le choc précordial est généralement faible, sauf dans le cas d'une insuffisance mitrale très importante.

Les examens complémentaires possibles pour confirmer une origine cardiaque sont les suivants :

- des radiographies thoraciques (face et profil) : leur prise devra être reportée si l'animal est dans un état critique. On recherchera sur les clichés des modifications témoignant d'une cardiopathie (augmentation de la silhouette cardiaque, soulèvement de la trachée, des oreillettes, congestion des veines pulmonaires ou de la veine cave caudale...), puis des signes de décompensation cardiaque (œdème pulmonaire lors d'insuffisance cardiaque gauche, épanchement pleural et ascite lors d'insuffisance droite).
- l'échographie : en seconde intention elle permettra de préciser la cardiopathie (myocardiopathie, valvulopathie, malformation congénitale, épanchement péricardique).
- l'électrocardiographie : la réalisation d'un électrocardiogramme permet de visualiser les arythmies (extrasystoles, fibrillations atriales...). C'est un examen non invasif nécessaire pour le suivi du patient en état de choc.
- la pression veineuse centrale (PVC) : dans un choc cardiogénique elle est élevée (elle est basse dans les autres cas).

#### ii. Le choc distributif

Les symptômes spécifiques sont une déshydratation et éventuellement des hémorragies. Le diagnostic étiologique repose également sur l'anamnèse, les commémoratifs, et la recherche d'hémorragies ou de causes de fuite liquidienne. Le suivi de la pression artérielle est particulièrement intéressant.

#### iii. Le choc hypoxique

Dans ce cas, les symptômes spécifiques peuvent être de la dyspnée qu'il faudra préciser pour en déterminer l'origine (inspiratoire ou expiratoire, obstructive ou restrictive), de la discordance, de la toux, des muqueuses cyanosées. L'auscultation peut laisser entendre des râles, sifflements, crépitations, frottements pleuraux ou une diminution des bruits respiratoires lors d'épanchement pleural, tous ces signes pouvant orienter le diagnostic.

Un ensemble d'examens complémentaires peuvent être utiles :

- des examens sanguins : numération et formule pour objectiver une anémie.
- des radiographies thoraciques : on pourra visualiser des lésions pulmonaires.
- la mesure des paramètres respiratoires est particulièrement intéressante dans ce cas, notamment le suivi de la SaO<sub>2</sub> et de l'End Tidal CO<sub>2</sub> (ET CO<sub>2</sub>, valeur normale d'environ 45 mm Hg). Les gaz sanguins artériels et l'étude du rapport PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> (fraction inspirée en oxygène) serait la méthode de choix pour évaluer l'efficacité et le degré d'inflammation pulmonaires. Cependant, en pratique vétérinaire, ces examens sont rarement réalisés.

#### iv. Le choc anaphylactique

Le chien manifeste une certaine agitation, un prurit, un œdème de la face, une salivation importante, de la diarrhée et parfois des convulsions.

v. Le sepsis et le choc septique (BRADDY et OTTO 2001 ; OTTO 2003)

Le sepsis précède le choc septique et le MODS. Les symptômes évoluent selon le stade atteint. On ne parle de sepsis qu'à partir du moment où un agent microbien a été isolé (hémoculture, analyses d'urine, d'épanchements, de liquide synovial).

Il existe deux formes cliniques : la forme hyperkinétique et la forme hypokinétique qui peut découler de la première ou s'installer d'emblée. La forme hyperkinétique résulte souvent de la présence d'un foyer septique isolé. L'animal est chaud, congestionné (vasodilatation périphérique), le TRC est augmenté, le pouls est fort et bondissant (augmentation du débit cardiaque) et rapide. Il est tachycardique, tachypnéique et normotensif. Non traitée à temps et de façon énergétique, cette forme évolue vers la forme hypokinétique, avec une clinique classique de l'état de choc (hypothermie, muqueuses pâles, hypotension...). Lors de péritonite ou de pleurésie septiques, la forme hypokinétique s'installe d'emblée. L'examen clinique permet de déterminer à quel stade en est l'animal :

<i>Sepsis : phase initiale</i>	<i>Sepsis : phase avancée</i>
Tachypnée	Tachypnée
Pouls bondissant	Pouls filant
TRC < 1 seconde	TRC > 2 secondes
Muqueuses rouges à rouge brique	Muqueuses pâles
Dépression	Stupeur, coma
Hyperthermie	Hypothermie

**Tableau 9 : Modification des paramètres biologiques dans le sepsis (d'après OTTO 2003).**

Les répercussions biologiques varient également en fonction du stade :

- Phase initiale : hyperglycémie, leucocytose (parfois leucopénie) avec virage à gauche et toxicité moyenne, pression artérielle normale à diminuée, pression veineuse centrale normale à diminuée, hémostase normale à activée (phase d'hypercoagulabilité), altération non spécifique des enzymes hépatiques (PAL augmentées), hypoalbuminémie.
- Phase avancée : hypoglycémie, leucopénie (virage à gauche et toxicité marquées), hypotension, chute de la pression veineuse centrale, acidose lactique, hypoalbuminémie sévère, hypocholestérolémie, hyperbilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques, augmentation de l'urémie et de la créatinémie, anémie, azotémie et augmentation des temps de coagulation (phase d'hypocoagulabilité).

<i>Sepsis : phase initiale</i>	<i>Sepsis : phase avancée</i>
Augmentation initiale de la glycémie puis diminution	Hypoglycémie
Leucocytose (ou leucopénie)	Leucopénie (ou leucocytose)
Thrombocytopenie modérée	Thrombocytopenie
Stade d'hypercoagulabilité difficile à mettre en évidence (mesure du D-Dimer)	Hypocoagulabilité (augmentation des temps de coagulation : Quick, céphaline activé et thrombine)

<i>Sepsis : phase initiale</i>	<i>Sepsis : phase avancée</i>
Hypoalbuminémie (18-20g/l)	Hypoalbuminémie sévère (< 18g/l)
	Manifestation du dysfonctionnement organique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation de la bilirubinémie,</li> <li>- élévation des enzymes hépatiques,</li> <li>- élévation de l'urémie et de la créatinémie,</li> <li>- diminution de la PaO<sub>2</sub>, élévation de la PaCO<sub>2</sub>.</li> </ul>

**Tableau 10 : Modification des paramètres biochimiques et hématologiques dans le sepsis (d'après HASKINS 2002 ; OTTO 2003).**

**D-Dimer : un dimer issu de la dégradation de la fibrine**

### **III. Bilan d'évaluation du choc**

Afin de diagnostiquer puis de suivre l'évolution du choc, un bilan le plus complet possible est nécessaire. Certains examens sont des examens de routine et peuvent être pratiqués dans n'importe quelle clinique tandis que d'autres sont plus difficiles à réaliser en pratique courante et requièrent un matériel spécialisé. Les encadrés suivants présentent les différents paramètres constituant le bilan minimum et ceux du bilan idéal (proche de celui réalisé en médecine).

<i>BILAN MINIMUM</i>	<i>BILAN IDEAL</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Température rectale</li> <li>- Température des extrémités</li> <li>- SaO<sub>2</sub></li> <li>- Numération formule sanguine + plaquettes</li> <li>- Hématocrite</li> <li>- Protéines totales</li> <li>- Urée, créatinine</li> <li>- PAL, ALAT</li> <li>- Glycémie</li> <li>- Temps de saignements</li> <li>- Cultures (épanchements, urines, liquide synovial) en cas de suspicion de sepsis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan minimum</li> <li>- Pression artérielle (méthode indirecte Doppler ou oscillométrique)</li> <li>- Pression veineuse centrale</li> <li>- Lactatémie</li> <li>- Bilirubinémie</li> <li>- Ionogramme plasmatique</li> <li>- Gaz sanguins veineux (équilibre acido-basique)</li> <li>- Gaz sanguins artériels (monitoring de la fonction respiratoire)</li> <li>- End Tidal CO<sub>2</sub></li> <li>- Bilan de coagulation (temps de Quick, de céphaline kaolin, de thrombine)</li> <li>- Produits de dégradation de la fibrine</li> <li>- D-dimer</li> <li>- Anti-thrombine III</li> <li>- Hémoculture (sepsis)</li> </ul>

**Tableau 11 : Bilan d'évaluation du choc (GOY-THOLLOT 2003b).**

Le choc est une situation d'urgence. Des mécanismes complexes s'installent au sein de l'organisme et s'auto-entretiennent ensuite, parfois même après disparition de l'agent

causal. Il est primordial de diagnostiquer le plus rapidement possible l'état de choc chez un animal puis de le caractériser. S'agit-il d'un choc distributif, d'un choc hypoxique ou d'un choc cardiogénique ? Afin de suivre l'évolution du patient, un monitoring soutenu est nécessaire. En effet, le traitement à mettre en œuvre peut être différent selon le type de choc, l'examen clinique et les paramètres biologiques mesurés.

La thérapeutique du choc est un sujet d'actualité : certaines mesures sont reconnues par tous comme indispensables mais pour d'autres les avis sont partagés. Les glucocorticoïdes rentrent dans cette catégorie : ont-ils leur place dans le traitement du choc ?

## PARTIE II : LES GLUCOCORTICOIDES

### A. Présentation

#### I. Les composés naturels

##### 1. Origine : les glandes surrénales (SCHIMMER et PARKER 1998)

Les glandes surrénales sont constituées de deux parties : le cortex et la médulla. Le cortex surrénalien synthétise des stéroïdes : des androgènes faibles (19 atomes de carbone, ils seront convertis en périphérie en androgènes plus puissants) et des corticostéroïdes (21 atomes de carbone). Au sein du cortex, histologiquement, on distingue trois zones : les zones glomérulée, fasciculée et réticulée (de l'extérieur vers l'intérieur). Mais fonctionnellement, il est plus facile de ne distinguer que deux compartiments : la zone glomérulée qui sécrète l'aldostérone, hormone minéralocorticoïde, et les zones fasciculée et réticulée qui sécrètent le cortisol, hormone glucocorticoïde, ainsi que les androgènes surrénaux.

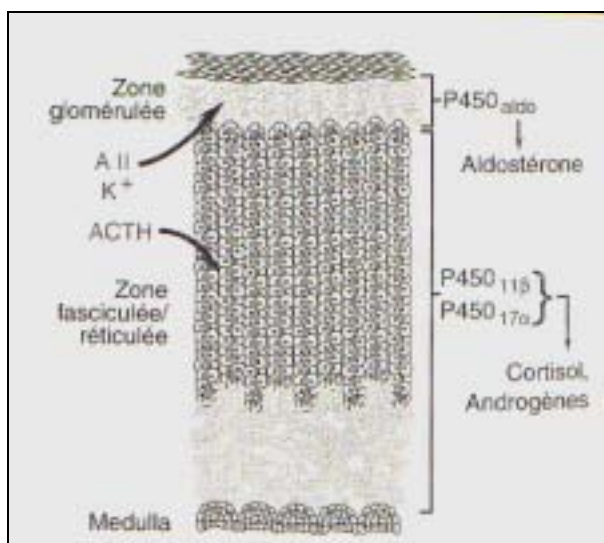


Figure 19 : Le cortex surrénalien contient deux compartiments distincts anatomiquement et fonctionnellement (SCHIMMER et PARKER 1998).

A II = angiotensine II.

Les bases biochimiques des différences entre les voies de sécrétion ont été précisément définies :

- les cellules du cortex externe possèdent des récepteurs à l'angiotensine II et expriment l'aldostérone synthase, enzyme qui catalyse (avec le potassium extracellulaire) les dernières réactions de la voie de biosynthèse des minéralocorticoïdes ;
- au contraire, les cellules des zones internes ne possèdent pas ces récepteurs et expriment elles deux enzymes, la 11 $\beta$ -stéroïde-hydroxylase et la 17 $\alpha$ -stéroïde-hydroxylase (P<sub>450</sub>11 $\beta$  et P<sub>450</sub>17 $\alpha$ ) qui catalysent la voie des glucocorticoïdes.

Les corticostéroïdes ont des actions glucocorticoïdes (régulation du métabolisme hydro-carboné) et des actions minéralocorticoïdes (régulation de l'équilibre hydro-électrolytique). Les corticostéroïdes surrénaliens diffèrent entre eux par leurs activités relatives gluco et minéralocorticoïdes. L'hydrocortisone (cortisol) est le principal glucocorticoïde tandis que l'aldostérone est le principal minéralocorticoïde.

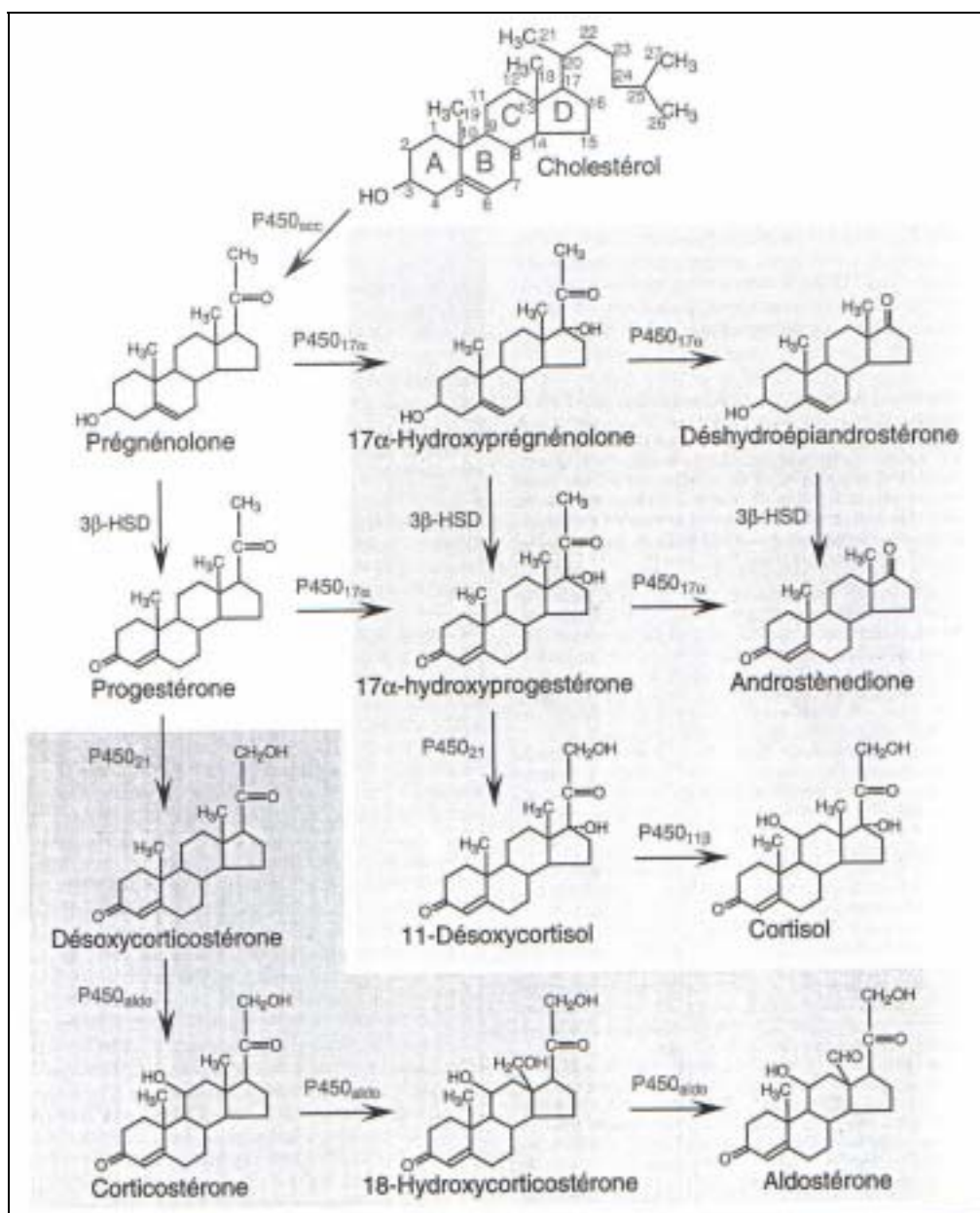


Figure 20 : Voie de biosynthèse des corticostéroïdes (SCHIMMER et PARKER 1998).

## 2. Structure des glucocorticoïdes (GOGNY 1994)

Les corticoïdes constituent un groupe très homogène sur le plan structural. Ils dérivent tous du noyau prégnane, avec des composés naturels (cortisone et cortisol), et des composés de semi-synthèse qui ne diffèrent que par des modifications structurales mineures.

Les caractères structuraux communs des corticoïdes sont les suivants :

- un noyau prégnane à 21 atomes de carbone avec une configuration "trans" des différents cycles les uns par rapport aux autres, ce qui confère à la molécule une structure spatiale pratiquement plane et une activité biologique très différente de celle

- des hormones progestatives.
- deux fonctions cétoniques en C3 et C20 (d'où l'appellation de prégnane-diones).
- deux fonctions hydroxyles en C11 et C17.
- une fonction alcool primaire en C21, dont l'importance est déterminante des points de vue pharmaceutique et pharmacocinétique.
- une double liaison entre C4 et C5.

### **3. Biosynthèse des corticoïdes (SCHIMMER et PARKER 1998)**

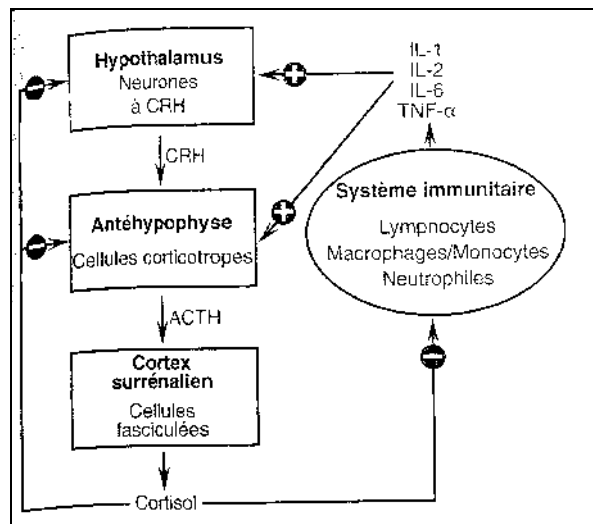
La synthèse et la libération des glucocorticoïdes sont stimulées par l'ACTH (hormone corticotrope sécrétée par l'hypophyse) : cette hormone interagit avec un récepteur membranaire spécifique couplé à une protéine G, active l'adénylcyclase et augmente le contenu cellulaire en AMP cyclique (second messenger). La réponse des cellules du cortex surrénalien à l'ACTH se décompose en deux temps : très rapidement une augmentation de l'apport de substrat aux enzymes de synthèse (dans les secondes ou les minutes suivantes), puis une augmentation de la transcription des enzymes de la stéroïdogénèse donc une augmentation de la capacité de synthèse (dans les heures ou les jours suivants).

La synthèse des glucocorticoïdes surrénaliens comprend plusieurs étapes et de nombreux métabolites intermédiaires. Le substrat initial est le cholestérol dont les sources sont nombreuses : cholestérol circulant et esters de cholestérol récupérés par la voie des récepteurs des LDL (Low Density Lipoprotein), libération du cholestérol des dépôts endogènes d'esters de cholestérol par activation de la cholestérol estérase, et une biosynthèse *de novo*. L'ACTH stimule la translocation du cholestérol vers la matrice mitochondriale interne. Dans la voie de synthèse, l'étape limitante est la conversion du cholestérol en prégnénolone, réaction catalysée par l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol, dénommée P<sub>450scc</sub>. La plupart des enzymes de cette voie de synthèse appartiennent à la superfamille du cytochrome P<sub>450</sub>, groupe apparenté aux oxydases ayant des fonctions variées et jouant des rôles importants dans le métabolisme de composés exogènes (médicaments, polluants) mais aussi dans la biosynthèse de composés endogènes comme les hormones stéroïdes, la vitamine D, les acides biliaires, les acides gras, les prostaglandines et les amines biogènes. Dans la réaction, les éléments limitants sont la mobilisation du substrat cholestérol et sa présentation au P<sub>450scc</sub> situé au niveau de la matrice mitochondriale interne.

Une fois synthétisés, les GC sont rapidement sécrétés, la capacité de stockage de la glande est minime.

### **4. Le contrôle de la sécrétion endogène de glucocorticoïdes : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (SCHIMMER et PARKER 1998 ; BOOTHE et MEALEY 2001)**

Les fluctuations des taux de sécrétion des GC dépendent des fluctuations de la libération de l'ACTH par les cellules corticotropes hypophysaires. Ces cellules corticotropes sont elles-mêmes régulées par la corticotropine (CRH), qui est une hormone peptidique libérée par les neurones à CRH de l'hypothalamus endocrine. Ces trois organes constituent ce qui est appelé l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), système intégré capable de maintenir des taux appropriés de GC.



**Figure 21 : Schéma d'ensemble de l'axe HHS et de ses relations dans les sens avec le système immunitaire (SCHIMMER et PARKER 1998).**

Les + indiquent une régulation positive, les – une régulation négative.

IL-1, interleukine-1 ; IL-2, interleukine-2 ; IL-6, interleukine-6 ; TNF- $\alpha$ , facteur nécrosant des tumeurs  $\alpha$ .

Il existe trois niveaux caractéristiques de régulation de l'axe HHS :

- le rythme nycthéméral de la sécrétion basale des stéroïdes,
- le rétrocontrôle négatif exercé par les corticostéroïdes surrénaux,
- et les élévations aiguës de la stéroïdogenèse en réponse au stress (CHROUSOS 1995).

#### i. Le rythme nycthéméral

Il est bien connu chez l'homme mais encore peu étudié chez les animaux. Chez l'homme, ce rythme est entraîné par des centres neuronaux supérieurs en réponse aux cycles veille-sommeil, de telle sorte que le niveau d'ACTH est maximal au petit matin, entraînant un pic des niveaux circulants de GC vers huit heures du matin. Le rythme du chien s'apparente à celui de l'homme, tandis que chez le chat les sécrétions nocturnes sont prépondérantes.

#### ii. Le rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes

Il survient à de nombreux niveaux de l'axe HHS et représente le mécanisme principal de maintien des taux circulants de GC dans les limites de la normale. Les GC inhibent la sécrétion d'ACTH en agissant d'une part, de manière directe et indirecte, sur les neurones à CRH en diminuant les niveaux d'ARN messagers du CRH et la libération de CRH, et d'autre part, de manière directe, sur les cellules corticotropes.

L'effet sur la libération de CRH pourrait être lié à des récepteurs spécifiques aux corticostéroïdes situés dans l'hippocampe, qui joueraient un rôle important dans le rétrocontrôle inhibiteur négatif exercé par les GC (JACOBSON et SAPOLSKY 1991). Pour de bas niveaux de cortisol, c'est le récepteur des minéralocorticoïdes de type I, de plus haute affinité pour les GC et situé essentiellement dans l'hippocampe, qui est principalement occupé. Lorsque la concentration en GC circulants augmente, le récepteur des GC de type II devient à son tour occupé, au fur et à mesure du dépassement de capacité du récepteur des minéralocorticoïdes. L'activité de base de l'axe HHS est apparemment contrôlée par ces deux classes de récepteurs, tandis que le rétrocontrôle négatif exercé par les GC implique essentiellement le récepteur des GC.

Au niveau de l'antéhypophyse, les GC inhibent l'expression de la protéine précurseur de l'ACTH dans les cellules corticotropes ainsi que la libération d'ACTH. Ces deux effets sont à la fois rapides (survenant dans les secondes ou les minutes qui suivent, ils pourraient être liés

à des mécanismes indépendants des récepteurs des GC) mais aussi retardés (nécessitant plusieurs heures, ils impliquent des changements au niveau du gène de transcription et sont liés aux récepteurs des GC).

Le degré de suppression de l'axe HHS dépend de la molécule utilisée. Ainsi, la dexaméthasone est 50 à 100 fois plus puissante que le cortisol pour supprimer la sécrétion d'ACTH (*FELDMAN et NELSON 1987*).

### iii. La réponse au stress

Des stimuli stressants (blessure, hémorragie, infection sévère, acte chirurgical majeur, hypoglycémie, froid, douleur ou peur) peuvent déborder ces mécanismes normaux de rétrocontrôle négatif, entraînant une élévation marquée des concentrations plasmatiques des stéroïdes corticosurrénaux. Cette sécrétion est d'importance vitale pour maintenir l'homéostasie dans ces situations de stress. Il existe des interactions complexes entre l'axe HHS et le système immunitaire qui pourraient représenter un élément fondamental de la réponse physiologique au stress (*MUNCK et al 1984*).

## 5. Les anomalies sécrétoires des glandes surrénales

Les glandes surrénales peuvent faire l'objet de maladies au niveau de leurs fonctions sécrétoires. Ainsi, un excès de glucocorticoïdes circulants est appelé hypercorticisme et constitue le syndrome de Cushing. Il peut être d'origine hypophysaire (excès d'ACTH lors d'adénomes hypophysaires par exemple), d'origine surrénalienne (tumeur sécrétante par exemple) ou iatrogène (thérapeutique). Au contraire, un déficit en GC est appelé hypocorticisme. Chez les chiens, une déficience en GC seuls est rare, en comparaison de la maladie d'Addison pour laquelle la déficience concerne les GC et les MC. Cette pathologie est causée soit par une destruction auto-immune du cortex surrénalien, soit par une atrophie sélective (rétro-contrôle négatif) de la partie sécrétant les GC lors de traitements prolongés par des GC (*FERGUSON et HOENIG 2001*).

## II. Les composés de synthèse

Ils sont souvent synthétisés à partir d'acides choliques ou de sapogénines stéroïdiennes issues de plantes de la famille des Liliacées par exemple (*FERGUSON et HOENIG 2001*).

La deoxycorticostérone fut la première molécule à être synthétisée en 1937 : son activité presque exclusivement minéralocorticoïde fut démontré chez l'homme à des doses physiologiques. Elle a également une activité GC dans certains systèmes. Le cortisol fut synthétisé en 1945 : c'est le composé GC principal chez l'homme (*BAXTER et FORSHAM 1972*). A partir de l'acide désoxycholique, il est possible d'obtenir de la cortisone par hémisynthèse. La production industrielle de cortisone commença en utilisant les acides choliques de la bile, largement disponibles en tant que déchets d'abattoirs. Les acides biliaires des animaux ont, comme les stérols et les sapogénines des plantes, un squelette qui correspond à celui des produits recherchés, les carbones asymétriques ayant la configuration voulue. Ils présentent en outre l'avantage de posséder déjà sur le cycle C un hydroxyle en 12 permettant la fonctionnalisation en 11 indispensable à l'activité cortisonique.

### 1. Caractères structuraux

Les composés de semi-synthèse dérivent soit de la cortisone, soit du cortisol. Il

en existe plus d'une cinquantaine utilisés en médecine humaine ; seuls quelques-uns sont autorisés en médecine vétérinaire. Ils diffèrent par leurs pouvoirs anti-inflammatoires et minéralocorticoïdes respectifs et par leur durée d'action. Quand le pouvoir anti-inflammatoire augmente, la demi-vie et la durée d'action augmentent parallèlement.

Ils présentent des variations structurales qui sont : (GOGNY 1994)

- la nature de la fonction oxygénée : fonction cétonique dans le cas des dérivés de la cortisone, groupe hydroxyle à partir du cortisol (hydrocortisone).
- la présence d'une double liaison supplémentaire entre les carbones C1 et C2 : elle augmente l'activité GC et la durée d'action (en augmentant la demi-vie plasmatique).
- des substitutions : en C6 (soit par un atome de fluor, soit par un groupe méthyle), en C9 (par un atome de fluor) et en C16 (soit par un groupe méthyle, soit par un groupe hydroxyle). Les groupements méthyl ou fluor supplémentaires augmentent la demi-vie et le pouvoir antiinflammatoire et diminuent l'activité minéralocorticoïde.

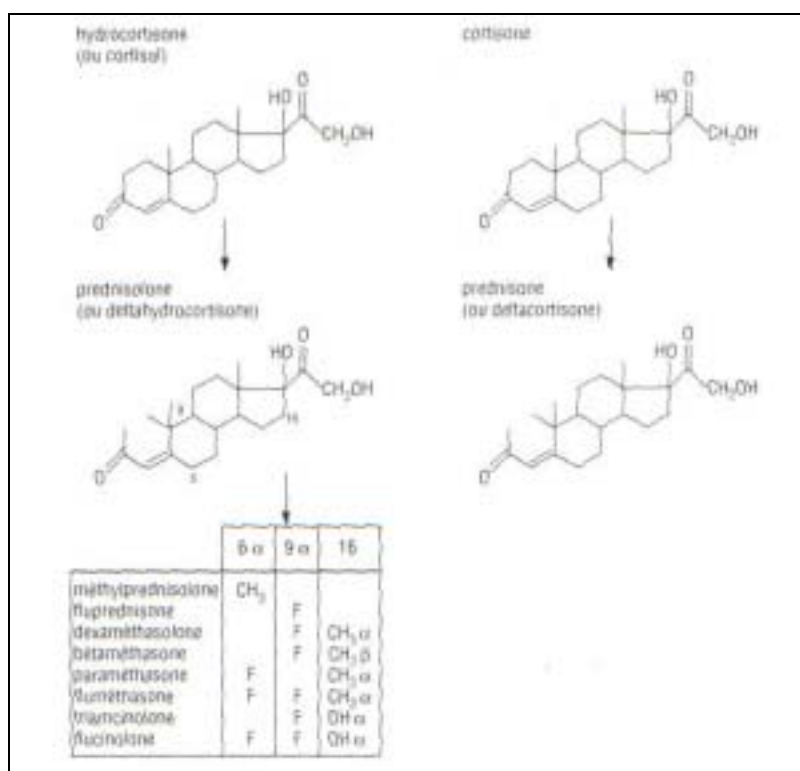


Figure 22 : Filiation structurale des corticoïdes et structure des principales molécules utilisées en médecine vétérinaire (GOGNY 1994).

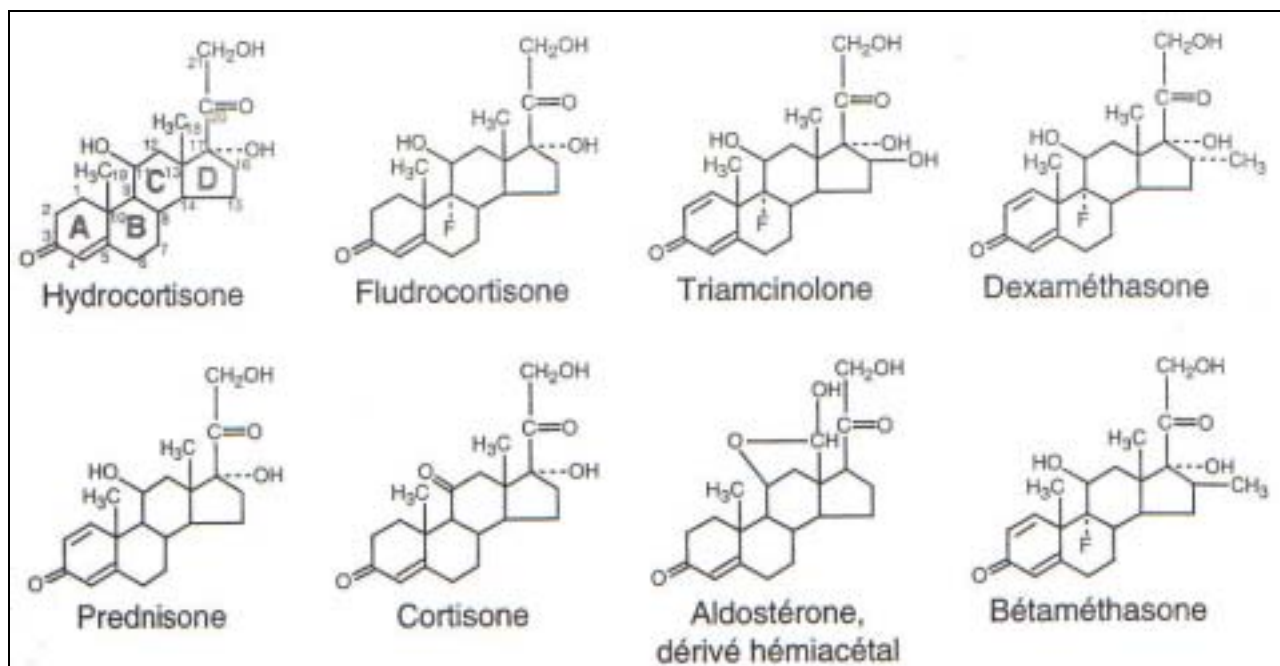


Figure 23 : Structure et nomenclature des corticostéroïdes et d'une sélection de quelques dérivés de synthèse (SCHIMMER et PARKER 1998).

La structure cyclique des stéroïdes n'est pas complètement plane et l'orientation des groupes attachés aux cycles stéroïdiens est un déterminant important de l'activité biologique.

L'activation de la cortisone et de la prednisone nécessite leur hydroxylation en C11 par des enzymes hépatiques pour former du cortisol et de la prednisolone (formes actives). Pour une utilisation systémique, il est possible de choisir cortisone ou cortisol (et prednisolone ou prednisone) à condition que le patient ne présente pas de dysfonctionnement hépatique. Mais pour une utilisation topique, il est indispensable de choisir directement la forme active de la molécule.

## 2. Relations structure-fonction (SCHIMMER et PARKER 1998)

Des altérations de la structure de base influencent leur affinité pour les récepteurs GC ou MC et pour les protéines de liaison sanguines, la stabilité de la chaîne latérale ou encore le taux de réduction.

### i. Activités glucocorticoïdes/ minéralocorticoïdes

A partir de la molécule de cortisol, des variations chimiques sont à l'origine de dérivés ayant des activités glucocorticoïde et minéralocorticoïde bien différentes. Ainsi, la double liaison 4,5 et la fonction cétone de l'anneau A sont indispensables pour l'activité des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes; une fonction 11  $\beta$ -hydroxyl sur l'anneau C est nécessaire pour l'activité glucocorticoïdes uniquement; une fonction hydroxyl sur le carbone C21 de l'anneau D est présente chez tous les corticostéroïdes naturels et la majorité des analogues de synthèse et paraît nécessaire pour l'activité minéralocorticoïde. La fonction 17  $\beta$ -hydroxyl de l'anneau D n'est pas indispensable mais elle confère un pouvoir glucocorticoïde optimal aux molécules la possédant (cortisol et glucocorticoïdes de synthèse). L'addition d'une double liaison en position 1,2 de l'anneau A (prednisolone, ou prednisone) augmente sélectivement l'activité glucocorticoïde (d'environ 4 fois par rapport à l'hydrocortisone) et ralentit notablement le métabolisme des molécules obtenues (la durée d'action est donc augmentée). Une autre modification, la fluoridation en position 9 $\alpha$  sur le cycle B, augmente les activités gluco et minéralocorticoïdes. Elle pourrait être liée à un effet attracteur

d'électrons sur le groupement  $11\beta$ -hydroxyl proche. Ainsi, la fludrocortisone ( $9\alpha$ -fluorocortisol) a une activité augmentée sur les récepteurs des glucocorticoïdes (10 fois par rapport au cortisol) mais surtout sur les récepteurs minéralocorticoïdes (125 fois). Aux doses habituellement utilisées, elle n'a pas d'activité glucocorticoïde appréciable et elle est utilisée comme thérapeutique substitutive minéralocorticoïde. Par contre, lorsqu'ils ont une combinaison d'une double liaison en 1,2 sur le cycle A et d'autres substitutions sur le carbone 16 du cycle (qui annulent en quelque sorte l'activité minéralocorticoïde), les dérivés  $9\alpha$ -fluorés formés (comme la dexaméthasone, le triamcinolone, la  $\beta$ méthasone) ont une activité glucocorticoïde marquée. Cette liste des modifications chimiques n'est pas exclusive.

Ainsi, pour une majorité de glucocorticoïdes de synthèse, les effets électrolytiques seront minimes, même à des fortes doses, mais significatifs (cas du cortisol et de la prednisone). Il faudra donc se méfier des modifications cliniques significatives de la balance hydro-électrolytique lors de l'utilisation de ces GC. Au contraire, l'aldostérone est une molécule minéralocorticoïde pure (action GC non significative).

Par contre, comme les actions anti-inflammatoires et métaboliques des glucocorticoïdes passent par le même récepteur, les différents dérivés ne présentent pas, en pratique, d'effets anti-inflammatoires qui soient dissociés de leurs effets métaboliques ou de leurs effets supprimeurs sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Et la puissance de leurs effets sur le métabolisme des glucides suit étroitement celle de leurs effets anti-inflammatoires.

#### ii. Autres modifications chimiques (SCHIMMER et PARKER 1998)

Elles peuvent entraîner des variations d'affinité et d'activité intrinsèque des récepteurs aux glucocorticoïdes, d'absorption, de liaison protéique, du taux de transformation métabolique, du taux d'excrétion ou de la perméabilité membranaire. Et ceci explique les différences de spécificité, de puissance (appréciée par leur capacité de maintenir en vie des animaux surrénalectomisés) et de durée d'action des molécules.

Par exemple, certaines modifications convertissent les glucocorticoïdes en molécules plus lipophiles, avec des rapports d'activité entre application topique locale versus administration systémique augmentés (c'est le cas avec l'ajout d'une fonction acétonide entre C16 et C17, l'estérification des groupements hydroxyl en propionate en C17 et C21 ou la substitution d'un groupement hydroxyl en C21 par un chlore). D'autres approches visent à obtenir des molécules pourvues d'une activité glucocorticoïde locale mais avec une activité glucocorticoïde systémique la plus limitée : la solution consiste à former des analogues qui seront rapidement inactivés après absorption (les esters de glucocorticoïdes sur une fonction carboxylate ou carbothioate en C21 seront rapidement métabolisés en acides carboxyliques inactifs).

Ainsi, il existe une large gamme de préparations stéroïdiennes pour des administrations orales, topiques ou parentérales. Selon les cas, le praticien peut choisir parmi des molécules ayant des pouvoirs anti-inflammatoires et minéralocorticoïdes relatifs et des durées d'action différents. Selon les auteurs, les valeurs sont légèrement variables. PLUMB propose les valeurs suivantes :

<i>Molécule</i>	<i>Dose anti-inflammatoire équivalente (mg)</i>	<i>Pouvoir anti-inflammatoire relatif</i>	<i>Activité minéralo-corticoïde relative</i>	<i>Demi-vie plasmatique chez le chien (min)</i>	<i>Durée d'action après administration orale ou IV</i>
Hydrocortisone (cortisol)	20	1	1-2	52-57	<12h
βméthasone (succinate ou phosphate sodique)	0.6	25	0	?	>48h
Dexaméthasone (succinate ou phosphate sodique)	0.75	30	0	1119-136	>48h
Fluméthasone	1.5	15-30	?	?	
Méthylprednisolone	4	5	0	91	12-36h
Prednisolone	5	4	1	69-197	12-36h
Prednisone	5	4	1	?	12-36h
Acétonide de triamcinolone	4	5	0	?	12-36h

Tableau 12 : Table de comparaison des GC (d'après PLUMB 2002).

### 3. Les esters (SCHIMMER et PARKER 1998 ; FERGUSON et HOENIG 2001 ; DAVIS 1989)

Pour chaque base de molécule GC, il existe différentes formulations disponibles. La présence d'une fonction alcool primaire sur la chaîne latérale en C21 permet la préparation d'esters de GC qui doivent être convertis pour être actifs. Selon l'acide estérifiant, deux types de composés très différents sont obtenus :

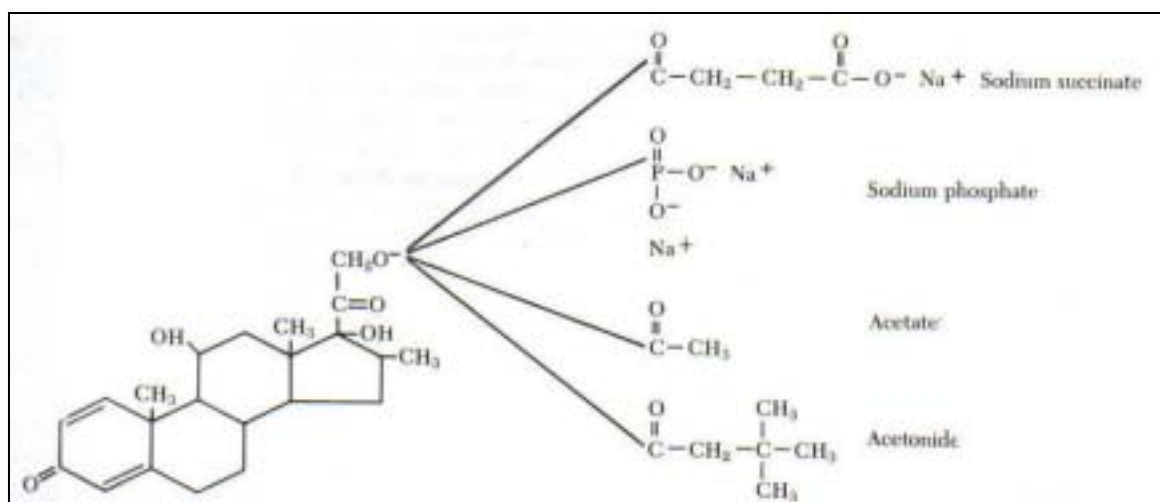


Figure 24 : Les esters de glucocorticoïdes (d'après PAPICH et DAVIS 1989).

- Les esters de polyacides (hémisuccinate, phosphate) :

Ils se caractérisent par une hydrosolubilité élevée conférée par la présence d'une fonction ionisable, ils peuvent être administrés dans des solutions concentrées. Ils permettent la préparation de solutés aqueux injectables, des "soludérivés", d'action immédiate et brève. Ils sont administrés par voie intraveineuse. On a par exemple les solutions sodiques de succinate de prednisolone (SOLU-DELTA-CORTEF®) ou de méthylprednisolone (SOLU-MEDROL®) et celle de phosphate de dexaméthasone (AZIUM-SP®). De la même façon, le propylène glycol permet de préparer des solutions injectables de dexaméthasone (AZIUM®) qui est pourtant une base très peu hydrosoluble. La conversion de ces esters est rapide, de l'ordre de 9 à 10 minutes d'après COPPOC (*COPPOC 1984*).

Il est difficile de savoir quel GC et quel ester est le plus rapidement efficace et donc quel serait le plus approprié pour utiliser en urgence. La plupart des études expérimentales utilisent la solution sodique de succinate de méthylprednisolone (MPSS) pour le choc et les traumatismes du système nerveux central ; cet ester a prouvé son efficacité. De même, la dexaméthasone en solution dans du propylène glycol est efficace (*GRINSTEIN-NADLER et BOTTOMS 1976 ; FERGUSON et al 1978*). Dans des études comparatives, la différence entre les esters de phosphate et de succinate n'est pas évidente. Cependant *HOERLEIN et al* rapportent que la MPSS est préférable à la dexaméthasone pour le traitement des traumatismes médullaires chez les chats (*HOERLEIN et al 1985*). *SHATNEY et al* ne soulignent aucune différence entre les deux esters dans des modèles canins de choc septique mais mettent en évidence la supériorité de la MPSS par rapport à la dexaméthasone dans des modèles de choc cardiogénique (*SHATNEY et al 1982*).

- Les esters de monoacides (acétate, triméthylacétate, propionate, phénylpropionate, teréthoxyacétate, isonicotinate, undécanoate) :

Ils se caractérisent par une liposolubilité élevée et une hydrosolubilité très médiocre, voire une quasi-insolubilité dans l'eau. Ils permettent la préparation de suspensions. La mise en solution de ces esters dans l'eau extracellulaire du site d'injection est ainsi nettement ralentie. Un "effet retard" peut ainsi être recherché pour permettre au médicament d'agir plus longtemps et de limiter le renouvellement des injections.

Des estérases tissulaires clivent ensuite l'ester et libèrent la molécule libre. Ils sont administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intrarticulaire. On a par exemple l'acétate de méthylprednisolone (DEPO-MEDROL®) dont les effets persistent entre 2 et 3 semaines.

<p>Hydrocortisone sodium succinate (SOLU-CORTEF®, Upjohn)          Prednisolone sodium succinate (SOLU-DELTA-CORTEF®, Upjohn)          Prednisolone sodium phosphate (CORTISATE 20®, Schering Animal Health)          Prednisolone acetate (NEO-DELTA-CORTEF®, Upjohn)          Prednisolone suspension (METICORTEN®, Schering Animal Health)          Méthylprednisolone sodium succinate (SOLU-MEDROL®, Upjohn)          Méthylprednisolone acétate (DEPO-MEDROL®, Upjohn)          Triamcinolone acetonide (VETALOG®, Squibb)          βméthasone dipropionate et βméthasone sodium phosphate (BETASONE®, Schering Animal Health)          Dexaméthasone solution (AZIUM®, Schering Animal Health)          Dexaméthasone sodium phosphate (AZIUM SP®, Schering Animal Health)</p>
---

**Tableau 13 : Préparations injectables de GC (d'après DAVIS 1989).**

#### **4. Les préparations (BOOTHE et MEALEY 2001, PLUMB 2002)**

La connaissance de quelques préparations commerciales suffit pour satisfaire la majorité des besoins en clientèle. Le choix sera entrepris ensuite en fonction des actions recherchées, de la durée d'action, du pouvoir de la molécule et de ses risques :

- L'hydrocortisone ou cortisol : à cause de son faible pouvoir et de sa durée d'action courte (<12 heures), il est rarement utilisé dans des traitements systémiques. On l'utilise surtout dans des crèmes ou des topiques.
- La prednisolone et la prednisone : la prednisone est rapidement métabolisée par le foie en prednisolone (activation). Des pathologies hépatiques tendent à diminuer cette activation. La prednisolone a une durée d'action comprise entre 12 et 36 heures et convient parfaitement à des thérapies à jours alternés. Elle peut être estérifiée par le succinate sodique ou l'acétate et existe en préparations orales ou parentérales.
- La méthylprednisolone : elle possède une activité lipidique antioxydante bénéfique lors de traumatisme médullaire chez les chats et lors de bactériémies (*E.coli*) expérimentales. Sa durée d'action est comprise entre 12 et 36 heures. La dexaméthasone : c'est le GC le plus puissant, son activité MC est quasi nulle. Sa durée d'action est plus longue puisque sa demi-vie plasmatique est d'environ 48 heures. Cette molécule n'est donc pas adaptée pour des traitements par jours alternés. Elle existe sous différentes formes avec des préparations injectables, orales et ophtalmiques.
- La  $\beta$ méthasone : elle ne diffère de la dexaméthasone que par l'orientation de la chaîne latérale.
- La beclométhasone est caractérisée par un métabolisme très rapide et sa biodisponibilité systémique est donc très faible. On l'utilise dans des préparations à inhaler pour traiter l'asthme.

## **B. Pharmacocinétique (SCHIMMER et PARKER 1998)**

### **I. Absorption**

L'hydrocortisone et nombre de ses dérivés, parmi lesquels les analogues de synthèse, sont bien absorbés par voie orale. Certains esters hydrosolubles de l'hydrocortisone et de ses dérivés de synthèse sont administrés par voie intraveineuse afin d'obtenir rapidement de fortes concentrations dans les compartiments liquidiens, après hydrolyse de l'ester. Au contraire, des injections intramusculaires de suspensions d'hydrocortisone, de ses dérivés ou de ses esters permettent d'obtenir des effets plus prolongés.

Des modifications mineures de la structure chimique peuvent modifier de façon importante l'absorption, le délai d'apparition et la durée d'action de l'effet. Enfin, il est possible d'obtenir des effets systémiques à partir de sites d'injections locales : c'est le cas avec des injections synoviales, dans les sacs conjonctivaux, dans le tractus respiratoire ou avec des injections cutanées prolongées, recouvertes d'un pansement occlusif ou sur des surfaces étendues.

### **II. Distribution, métabolisme et élimination**

Après absorption, le cortisol plasmatique se trouve sous deux formes : une forme liée de façon réversible aux protéines plasmatiques (plus de 90% du cortisol) et une forme libre, qui est la seule à pouvoir pénétrer dans les cellules pour pouvoir produire les effets.

Les protéines de liaison sont essentiellement représentées par une globuline (CBG, corticosteroïd binding globuline, appelée aussi transcortine) et l'albumine. Ces deux protéines sont synthétisées par le foie mais leurs propriétés diffèrent. La CBG est une  $\alpha$ -globuline de haute affinité pour les corticostéroïdes mais dont la capacité de liaison totale est relativement basse, tandis que l'albumine a une affinité plus faible pour les corticostéroïdes mais une capacité de liaison relativement grande. Au niveau des sites de liaison de la CBG, les corticostéroïdes entrent en compétition entre eux. L'affinité de la protéine pour le cortisol, et la plupart de ses dérivés de synthèse, est supérieure à celle de la protéine pour l'aldostérone et les métabolites glucuronoconjugués (qui se retrouveront donc plus facilement sous forme libre dans le plasma).

A des concentrations faibles ou normales, la majorité de l'hormone se retrouve sous forme liée dans le sang (réservoir circulant de GC). Puis, quand les concentrations hormonales augmentent, la capacité de liaison des protéines se retrouve saturée et la fraction libre, active, devient plus importante.

Tous les stéroïdes adrénocorticaux biologiquement actifs et leurs analogues de synthèse sont caractérisés par une double liaison en position 4,5 et une fonction cétone en C3. Le métabolisme de ces molécules passe par des additions séquentielles d'atomes d'oxygène ou d'hydrogène, suivies d'une conjugaison pour former des dérivés hydrosolubles. La réduction de la double liaison en 4,5 se produit au niveau hépatique mais aussi extrahépatique, conduisant à des composés inactifs. La réduction suivante d'un substituant cétone en 3 en un dérivé hydroxylé, donnant du tétrahydrocortisone, se produit exclusivement au niveau hépatique. La plupart de ces stéroïdes, porteurs d'un anneau A réduit, sont ensuite conjugués au niveau du groupement 3-hydroxyl avec des sulfates ou acides glucuroniques par des réactions enzymatiques, hépatiques essentiellement mais également rénales. Les molécules obtenues sont alors des dérivés hydrosolubles qui sont la forme principale d'excrétion dans les urines. La demi-vie plasmatique des composés est en partie déterminée par la rapidité de leur métabolisme qui influence également le délai d'action. Mais la durée d'action des GC ne dépend pas uniquement de la demi-vie plasmatique puisqu'il faut aussi prendre en compte la durée des mécanismes moléculaires d'action des GC (synthèse d'ARNm et de protéines ou autres) (BAXTER et FORSHAM 1972).

<i>Molécules</i>	<i>Demi-vies plasmatiques (minutes)</i>	<i>Demi-vies biologiques (heures)</i>
Hydrocortisone	90-180	8-12
Prednisolone	115-252	12-36
Méthylprednisolone	144-240	12-36
Dexaméthasone	200-300	36-72

**Tableau 14 : Demi-vies des corticoïdes utilisés en injectable (d'après BISTNER et FORD 1995).**

## C. Actions physiologiques des glucocorticoïdes

### I. Généralités (SCHIMMER et PARKER 1998)

Les glucocorticoïdes ont des effets sur quasiment tous les types cellulaires chez les mammifères. Ils ont des actions multiples et ubiquitaires, incluant des modifications des métabolismes glucidique, protéique et lipidique, la préservation du fonctionnement normal du système cardio-vasculaire, du système immunitaire, des reins, des muscles squelettiques, du système endocrinien et du système nerveux. De plus, et par des mécanismes qui ne sont pas encore totalement élucidés, les corticoïdes confèrent à l'organisme la capacité de résister à des situations de stress comme des stimuli nocifs et des modifications de l'environnement.

Jusqu'à récemment, on considérait que les glucocorticoïdes avaient soit des effets physiologiques (reflet de leurs actions aux doses correspondant aux taux de production quotidiens normaux), soit des effets pharmacologiques (reflet des effets observés uniquement aux doses excédant la production quotidienne normale). Des concepts plus récents suggèrent que les actions anti-inflammatoire et immunosuppressive, qui représentent un des principaux usages "pharmacologiques" des glucocorticoïdes, procurent également un mécanisme protecteur en situation physiologique, dans la mesure où de nombreux médiateurs immunitaires associés à la réponse inflammatoire diminuent par exemple le tonus vasculaire et pourraient entraîner un collapsus s'ils n'étaient pas contrebalancés par les corticoïdes endogènes. Ainsi, lors de stress sévère, on s'est aperçu que la production quotidienne de cortisol pouvait s'élever de façon marquée (au moins dix fois). De même, les effets pharmacologiques des glucocorticoïdes et plusieurs de leurs effets physiologiques passent par les mêmes récepteurs tissulaires. Ceci explique aussi que des glucocorticoïdes en thérapeutique puissent avoir des effets indésirables sur les processus physiologiques par le biais de rétrocontrôles des voies de synthèse.

## **II. Les glucocorticoïdes et les autres hormones (SCHIMMER et PARKER 1998 ; THOMPSON et LIPPMAN 1974)**

Les GC mettent en jeu des actions concertées avec d'autres régulateurs hormonaux : ces effets sont appelés effets permissifs. Cela signifie que les concentrations physiologiques de GC sont nécessaires pour qu'un certain nombre d'effets métaboliques induits par d'autres hormones aient lieu. Ces effets sont certainement le reflet de changements de synthèses protéiques induits par les stéroïdes et modifiant la capacité de réponse des tissus.

L'AMP cyclique semble être impliquée dans ce type de mécanisme qui intervient principalement dans la régulation hormonale du métabolisme du glucose, et particulièrement la néoglucogénèse et la glycogénolyse musculaire et hépatique, ainsi que la lipolyse musculaire et graisseuse. Ainsi, il a été démontré que la stimulation de la néoglucogénèse hépatique par le glucagon ou l'adrénaline était modifiée chez des animaux surrenalectomisés, et qu'une supplémentation par les corticoïdes rétablissait la situation. Des études ont exclu l'hypothèse d'une diminution des taux d'AMPc ou d'une diminution de sensibilité aux composés (THOMPSON et LIPPMAN 1974).

De la même façon, en l'absence d'hormones lipolytiques, le cortisol n'a aucun effet sur la lipolyse des adipocytes. De même, en l'absence de GC, l'adrénaline et la noradrénaline n'ont que des effets mineurs sur la lipolyse. Mais, dès lors qu'une faible dose de GC est administrée, cela potentialise fortement leur action lipolytique.

## **III. Mécanismes généraux des effets des glucocorticoïdes**

### **1. Modification de l'expression génomique (SCHIMMER et PARKER 1998)**

Au niveau des tissus cibles, les GC interagissent avec des récepteurs protéiques spécifiques pour ensuite réguler l'expression de certains gènes, avec pour conséquence des changements de niveau et de spectre des protéines synthétisées dans ces tissus cibles. Des études *in vitro* ont montré que la fixation aux récepteurs était très rapide, dans les cinq minutes suivant le passage des GC dans le sang (BAXTER et FORSHAM 1972). Mais ensuite, le mécanisme moléculaire permet de comprendre que le délai d'action avant d'observer cliniquement les effets bénéfiques d'une corticothérapie soit de quelques heures.

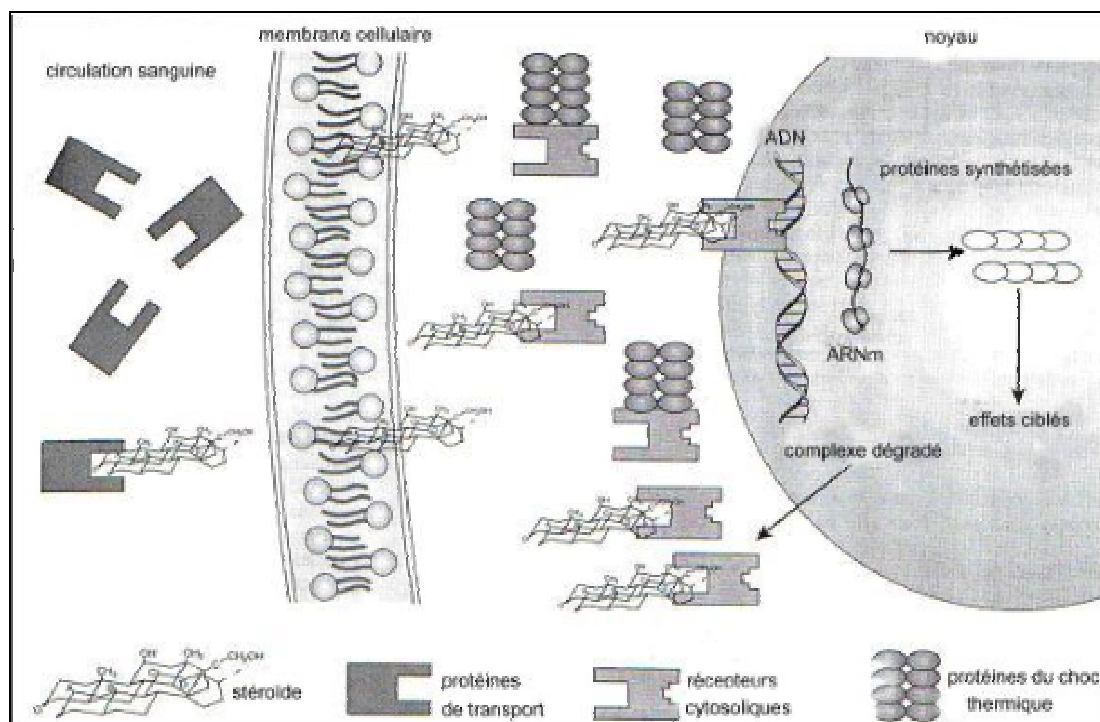


Figure 25 : Mécanismes d'action intracellulaires des GC (d'après BOOTHE et MEALEY 2001).

i. Des variations d'actions des glucocorticoïdes (BAXTER et FORSHAM 1972)

La réponse des GC dépend de la quantité de molécules et de leur qualité. En effet, des études ont mis en évidence l'existence de quatre classes de stéroïdes en fonction de leur degré d'action : les molécules GC très actives, actives, inactives et celles à action antiGC. Les premières entraînent des réponses optimales (cortisol). Les secondes peuvent avoir des réponses supérieures aux premières à de faibles concentrations, mais dès que les concentrations augmentent et que les récepteurs sont saturés, leur action devient moins performante. Les stéroïdes inactifs ou les antiGC n'entraînent aucune réponse. Cependant, les antiGC peuvent entrer en compétition avec les GC actifs au niveau des récepteurs. L'existence de plusieurs classes d'hormones pourrait expliquer la variabilité d'action des GC.

ii. Le récepteur des glucocorticoïdes

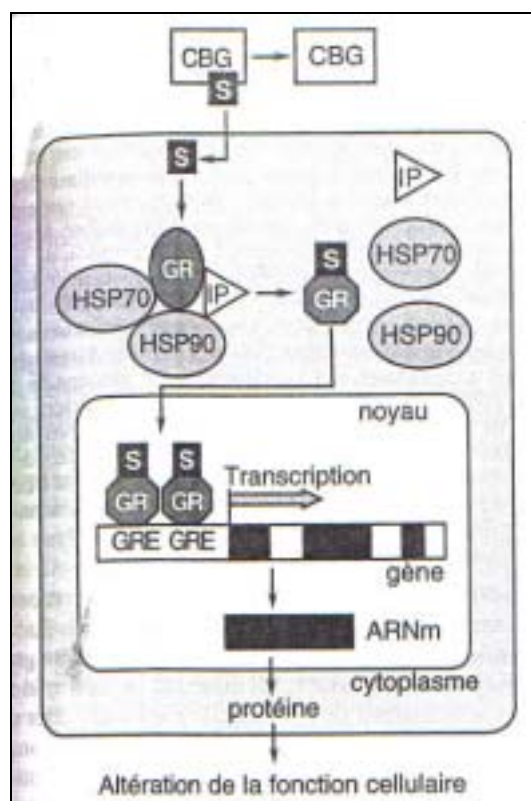
La biologie moléculaire a permis de mettre en évidence la structure de ces récepteurs : ils appartiennent à une superfamille de protéines de structure apparentées, les récepteurs nucléaires, qui permettent la transduction des effets de petits ligands hydrophobes (hormones stéroïdes, hormone thyroïdienne, vitamine D, rétinoïdes) (MANGELSDORF et al 1994). Ces récepteurs proviennent probablement du noyau et migrent en direction du cytosol en présence de GC. Ils sont spécifiques d'une classe de stéroïdes (GC, MC, androgènes, œstrogènes); cependant à de fortes concentrations on peut observer des effets non spécifiques

dus à des interactions directes avec les membranes lipidiques (*FERGUSON et HOENIG 2001*). Ce sont des protéines constituées de deux domaines :

- une région riche en cystéine d'environ 70 acides aminés formant deux domaines liant le zinc ("les doigts de zinc"), qui sont fondamentaux dans l'interaction entre le récepteur et les séquences spécifiques de l'ADN;
- une autre au niveau du carbone C-terminal qui interagit avec le ligand et se lie avec lui.

Ce récepteur est une protéine allostérique : il existe sous deux formes, active et inactive, en équilibre. La fixation du GC va affecter cet équilibre. En effet, le récepteur est cytoplasmique et inactif jusqu'à ce qu'il se lie au ligand GC qui entre dans la cellule essentiellement par diffusion passive. Sous forme inactive, il forme un complexe avec d'autres protéines (protéines du choc thermique, protéines intracellulaires liées à des agents immunosuppresseurs) qui, par ses interactions avec le domaine de liaison des stéroïdes, pourrait faciliter la plicature du récepteur pour qu'il prenne une conformation appropriée pour recevoir le ligand. Les composés GC actifs se fixeraient alors préférentiellement à la forme active tandis que les antiGC se fixeraient plutôt à la forme inactive et déplaceraient l'équilibre dans la direction opposée (*BAXTER et FORSHAM 1972*). Cette théorie permet de comprendre les effets variables des différentes molécules.

iii. Régulation de l'expression de gènes cibles (*SCHIMMER et PARKER 1998*)



**Figure 26 : Mécanisme intracellulaire d'action du récepteur aux GC, exemple d'activation de l'expression d'un gène cible (*SCHIMMER et PARKER 1998*).**

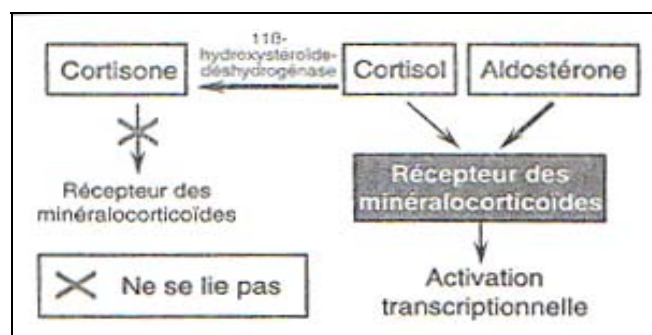
CBG, globuline liant les corticostéroïdes ; S, hormone stéroïde ; GR, récepteurs aux GC (modification de conformation); HSP90 et HSP70, protéines de choc thermique de poids moléculaire 90 et 70kDa ; IP, immunophiline ; GRE, éléments répondant aux GC. Le gène possède des introns (zones claires) et des exons (zones sombres); la transcription et la formation d'ARNm se traduit par l'épissage et la disparition des introns et l'assemblage des exons pour former l'ARNm.

La liaison avec le ligand entraîne alors la dissociation des protéines du complexe, l'activation du récepteur et sa translocation nucléaire. Là, au sein des gènes cibles, le récepteur activé interagit avec de courtes séquences d'ADN spécifiques à l'intérieur de zones de régulation. Ces courtes séquences reconnues sont appelées "éléments répondant aux glucocorticoïdes" (GRE). Il est admis que la séquence GRE est une séquence GGTACAnnnTGTTCT (où n représente un nucléotide quelconque). Le complexe peut également interagir avec des facteurs de transcription ou des protéines de la chromatine. La plupart du temps, l'expression des gènes cibles est augmentée (exemple : augmentation de la synthèse des enzymes hépatiques) mais il existe des exemples connus de diminution de la transcription de gènes cibles par interaction du récepteur avec des protéines de régulation (exemples: la rétroaction négative des GC sur le gène des cellules corticotropes ou les gènes codant pour la synthèse des cytokines).

<i>Protéines induites</i>	<i>Protéines inhibées</i>
Lipocortine-1	Cytokines
Récepteur adrénergique $\beta$ 2	Récepteur NK (natural killer)
Enzyme de conversion de l'angiotensine	NO synthase inductible
Endopeptidase...	Cyclooxygénase II
	Phospholipase II
	Collagénase...

**Tableau 15 : Exemples de protéines dont la synthèse est régulée par les GC (BOOTHE et MEALEY 2001).**

Il est intéressant de constater que le mécanisme d'action des récepteurs aux MC comme l'aldostérone est similaire. Cependant les récepteurs aux MC ont une expression plus restreinte, limitée à quelques organes (reins, au côlon, aux glandes salivaires, aux glandes sudoripares et à l'hippocampe). Par ailleurs, il a été démontré que le cortisol et l'aldostérone présentaient une affinité égale pour le récepteur des MC. Cela a alors posé la question de savoir comment le récepteur des MC pouvait présenter une affinité spécifique à l'aldostérone quand on sait que les concentrations physiologiques en cortisol sont bien supérieures à celles en aldostérone (FUNDER 1994). Des études récentes ont montré que dans les tissus sensibles aux MC, une enzyme, la 11  $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase, formait une barrière en métabolisant les GC (comme le cortisol) en dérivés 11-céto (comme la cortisone) inactifs sur les récepteurs. L'aldostérone résisterait à son action et se lierait alors majoritairement aux récepteurs. Dans les cas où cette enzyme est absente ou inhibée, ce sont alors les GC prépondérants qui se fixent aux récepteurs, les saturent et les effets MC s'en trouvent découplés.



**Figure 27 : Mécanismes indépendants du récepteur conférant une spécificité d'action des GC (SCHIMMER et PARKER 1998).**

En convertissant le cortisol (qui se lie au récepteur des MC) en cortisone (qui ne se lie pas au récepteur des MC), la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase protège le récepteur des MC des taux élevés de GC circulants, permettant ainsi des réponses spécifiques à l'aldostérone au niveau des cellules répondant classiquement aux MC.

iv. Des variations tissulaires (BOOTHE et MEALEY 2001)

Tout d'abord, il est intéressant de distinguer les tissus qui subissent les effets directs des GC de ceux qui en subissent les effets indirects. Les effets directs existent dans les tissus possédant des récepteurs spécifiques aux GC. Mais les GC peuvent également avoir des effets indirects, secondairement, dans des tissus dépourvus de récepteurs spécifiques.

<i>Tissus avec des récepteurs cytoplasmiques spécifiques aux GC</i>	<i>Tissus avec peu ou pas de récepteurs cytoplasmiques spécifiques aux GC</i>
Cerveau, fibroblastes, cœur, intestins, foie, reins, poumons, rétines, muscles squelettiques et lisses, estomac, testicules.	Vessie, utérus, prostate, vésicules séminales, fibroblastes et cellules lymphoïdes résistants aux stéroïdes.

**Tableau 16 : Sensibilités des différents tissus aux GC (BAXTER et FORSHAM 1972).**

Dans les tissus possédant des récepteurs aux GC, au moins trois types de récepteurs ont été identifiés, chacun étant associé à un effet physiologique différent (FUNDER 1992). Les taux d'ARN et les concentrations en récepteurs aux GC  $\alpha$  et  $\beta$  étant différents selon les tissus et les espèces, cela suggère une régulation des gènes par les GC différente selon les cellules. Ainsi, on a pu remarquer que les chats semblaient plus résistants aux stéroïdes que les chiens du point de vue des effets immunosuppresseurs ; cela pourrait s'expliquer par un nombre plus restreint de récepteurs tissulaires aux GC chez le chat. Les doses employées seront donc légèrement supérieures dans cette espèce (DAY 2002). Tous les types tissulaires semblent posséder des récepteurs aux GC mais le foie demeure le premier organe cible. Au sein d'un même tissu, le nombre de récepteurs peut fluctuer selon les cycles cellulaires, l'âge et l'influence de composés endogènes ou exogènes.

Il est possible enfin que certains tissus (c'est le cas de fibroblastes ou de cellules lymphoïdes) deviennent résistants aux stéroïdes lorsque leurs concentrations en récepteurs cytoplasmiques spécifiques aux GC diminuent. Cela pourrait alors expliquer que certaines leucémies lymphoblastiques deviennent résistantes aux stéroïdes.

En général, une molécule a des effets similaires dans les différents tissus qui y sont sensibles. Cependant, il existe des exceptions qui s'expliquent par les différences entre les récepteurs aux GC et entre les équilibres allostériques des récepteurs. C'est le cas de la 11-desoxycortisol qui est un GC actif dans les hépatocytes tandis qu'elle agit en tant qu'antiGC dans les thymocytes.

**2. Effets directs et immédiats des glucocorticoïdes (FERGUSON et HOENIG 2001; GAMETCHU 1991 ; MULLER et RANKAWITZ 1991)**

En plus de ces effets génomiques, l'hypothèse d'actions immédiates des GC via des récepteurs membranaires, activés soit par le GC seul soit par des protéines plasmatiques de transport, a été suggérée récemment (WEHLING 1994 ; GOGNY 2002). En effet, la rapidité des effets des GC sur les flux ioniques ou la perméabilité vasculaire exclue la possibilité d'un mécanisme lié à des synthèses protéiques. La fixation des GC sur des récepteurs spécifiques associés à la membrane plasmique leur permettrait de modifier la

fluidité membranaire via la régulation de récepteurs GABA. Ces voies de transduction et les effets exacts ne sont pas élucidés.

De plus, la nature hydrophobe des GC leur permettrait d'interagir et de modifier les propriétés des membranes plasmiques en restant fichés dans la bicouche phospholipidique (*GOGNY 2002*). Ceci pourrait expliquer le fait que certains GC améliorent la stabilité des membranes lysosomiales, ce qui limite la libération d'enzymes hydrolytiques par ces organites. Il semble qu'il y ait une bonne corrélation entre cette action de stabilisation lysosomiale et les autres activités des GC. Cependant la stabilisation membranaire serait obtenue avec des concentrations supérieures ou égales à  $10^{-6}$  molaire, une concentration bien supérieure à celle nécessaire pour obtenir les autres effets GC (*BAXTER et FORSHAM 1972*).

#### **IV. Effets physiologiques des glucocorticoïdes (*SCHIMMER et PARKER 1998, PLUMB 2002*)**

Les GC affectent le métabolisme de la plupart des tissus. Ils influencent un certain nombre de fonctions au sein d'un tissu et produisent un ensemble de changements métaboliques. La plupart des effets résultent de la stimulation de la synthèse d'enzymes spécifiques. Dans la majorité des tissus, les actions cataboliques des GC résultent d'une diminution de la synthèse et d'une augmentation de la dégradation des protéines et ARNm correspondants.

##### **1. Métabolisme des glucides et des protéines (*SCHIMMER et PARKER 1998 ; DAVIS 1989*)**

Les glucocorticoïdes sont des hormones très actives dans le métabolisme intermédiaire. Lors de stress, leur rôle est de protéger les organes nobles (cerveau et cœur) de carence d'apport de glucose. En effet, ces organes sont glucose-dépendants et ils ne possèdent pas de réserve énergétique. Les GC agissent au niveau hépatique en stimulant la synthèse d'enzymes permettant le stockage de glucose sous forme de glycogène (glycogénogénèse) et celles permettant la transformation d'acides aminés ou de glycérol en glucose (néoglucogénèse). En périphérie, les GC diminuent l'utilisation du glucose et augmentent la protéolyse (clivage des protéines) et la lipolyse, produisant ainsi des substrats à la néoglucogénèse. La protéolyse explique de nombreux symptômes caractéristiques du syndrome de Cushing : atrophie du tissu lymphoïde, diminution de la masse musculaire, laxité ligamentaire, négativation du bilan azoté et amaigrissement de la peau.

Les mécanismes biochimiques ne sont pas totalement élucidés. Il semblerait que la diminution d'utilisation du glucose en périphérie soit liée à une diminution de la captation du glucose par les cellules. En effet, les GC provoqueraient une bascule des transporteurs membranaires du glucose en position intracellulaire dans certaines cellules (les cellules du tissu adipeux, de la peau, les fibroblastes, les thymocytes et des leucocytes polynucléés). Par ailleurs, un effet "anti-insuline" des GC, sans doute par diminution de l'affinité de l'insuline pour son récepteur ou par un mécanisme de résistance à l'insuline, pourrait aussi expliquer la diminution d'utilisation périphérique du glucose.

De même, les mécanismes de stimulation de la néoglucogénèse demeurent imprécis. Des études ont montré que ce mécanisme rentrerait dans le cadre de la régulation de l'expression de gènes par les GC. Dans ce cas, les GC agiraient avec l'insuline, le glucagon et les catécholamines pour former un complexe stimulant l'expression de gènes commandant la synthèse d'enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés et dans la néoglucogénèse (*PILKIS et GRANNER 1992*)

Quels que soient les mécanismes, le bilan final est une hyperglycémie. A cause de cet effet, il faudra employer avec précaution les GC chez des patients diabétiques ou à risque.

Il est intéressant de comparer l'action des GC et celle de l'AMP cyclique du point de vue du métabolisme glucidique (*BAXTER et FORSHAM 1972*). En effet, chez les bactéries, l'AMP cyclique permet de conserver le glucose par le même mécanisme (fixation à une protéine intracellulaire, formation d'un complexe et stimulation de l'ADN conduisant à la synthèse d'ARNm et d'enzymes spécifiques). Chez l'homme, l'AMP est fréquemment catabolique, et l'insuline et le glucagon qui stimulent l'adényl cyclase et l'AMP cyclique causent également une hyperglycémie. Les GC permettent ou facilitent la plupart des effets de l'AMP cyclique : la glycogénolyse musculaire et hépatique, l'inhibition de l'utilisation du glucose par les cellules lymphoïdes, mais aussi la lipolyse adipeuse, l'inhibition fibroblastique et la stimulation adrénérgique. De plus, les GC inhibent l'AMP cyclique diestérase qui dégrade l'AMP cyclique, donc les taux d'AMP cyclique augmentent et pourraient représenter un intermédiaire dans les effets des GC. Leurs effets sont similaires mais leurs modes d'action sont souvent différents. En effet, tandis que les GC stimulent la synthèse d'enzymes spécifiques, l'AMP cyclique active plutôt des enzymes préexistantes.

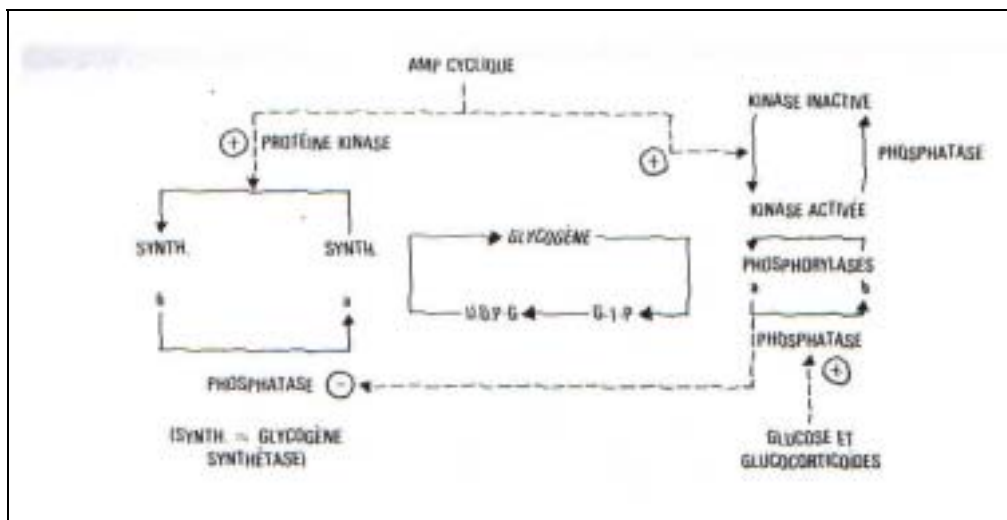


Figure 28 : Métabolisme glucidique. Influence des GC.

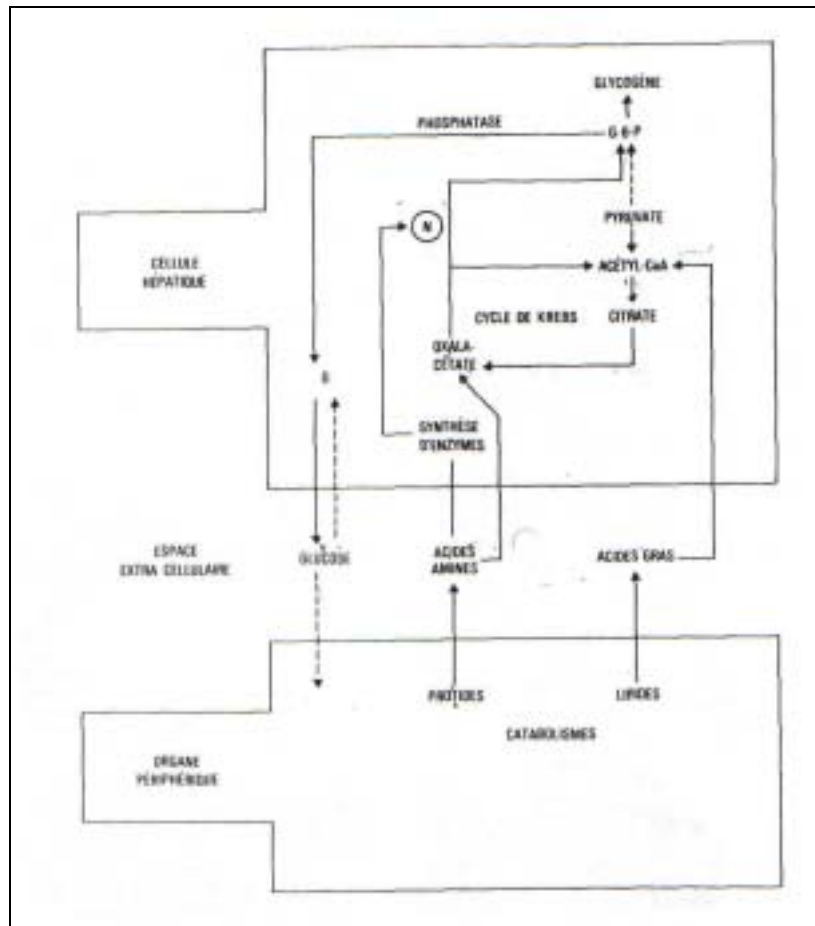


Figure 29 : Métabolisme hépatique.

## 2. Métabolisme des lipides (SCHIMMER et PARKER 1998 ; GOGNY 1994)

Les GC ont un effet permissif de facilitation de l'effet d'autres agents comme l'hormone de croissance et les agonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sur l'induction de la lipolyse adipocytaire. Ceci entraîne une libération d'acides gras libres et de glycérol dans le sang (substrat pour la néoglucogénèse).

Les GC entraînent à long terme une redistribution importante du tissu graisseux : c'est le cas dans le syndrome de Cushing (augmentation des graisses au niveau du dos et du cou, fonte grasseuse des extrémités). En effet, dans certains tissus, les GC inhibent la lipogénèse en bloquant l'entrée de glucose dans les cellules (résistance à l'insuline) et en réduisant l'activité enzymatique de synthèse des adipocytes. Au contraire, au niveau hépatique, les GC facilitent la lipogénèse (synthèse de triglycérides). Les TG se déposent ensuite dans les tissus les moins sensibles aux agents lipolytiques (dos, cou).

## 3. Equilibre hydro-électrolytique (SCHIMMER et PARKER 1998 ; DAVIS 1989 ; GOGNY 1994 ; PLUMB 2002)

Les effets des GC sur l'équilibre hydro-électrolytique sont minimes en comparaison des minéralocorticoïdes. Chez les animaux, les effets attribués à une activité minéralocorticoïde résiduelle sont inexistant même lors de traitements prolongés et/ou avec de fortes doses de GC.

Ce sont essentiellement des effets permissifs sur la fonction tubulaire (excrétion de potassium et de calcium et réabsorption de sodium et de chlore) et des actions maintenant le taux de

filtration glomérulaire, ainsi qu'une inhibition de la libération de l'ADH par la posthypophyse et qu'une réduction de son activité au niveau des tubules rénaux. Ils jouent un rôle permissif sur la capacité rénale d'excréter de l'eau libre. Les GC peuvent donc entraîner une polyurie chez les chiens ainsi qu'une polydipsie. Une hypokaliémie et/ou une hypocalcémie surviennent rarement.

Ils ont également des effets sur le métabolisme phosphocalcique puisqu'ils interfèrent avec la capture du calcium au niveau du tube digestif, diminuent sa fixation osseuse et entraînent au niveau rénal une augmentation de son excrétion. La somme de ces actions est responsable d'une diminution des réserves corporelles en calcium.

#### **4. Système cardiovasculaire (SCHIMMER et PARKER 1998 ; PLUMB 2002)**

Les minéralocorticoïdes ont beaucoup plus d'effets que les GC sur le système cardiovasculaire à cause des modifications électrolytiques puisqu'ils modifient l'excrétion rénale hydro-sodée et peuvent être responsables d'hypertension en cas d'hyperaldostéronisme, avec de nombreux effets cardiovasculaires indésirables consécutifs.

Par contre les GC interviennent en réduisant la perméabilité capillaire et en augmentant la réactivité vasculaire aux substances vasoactives qui maintiennent un tonus vasculaire. Ainsi, chez des patients en insuffisance surrénalienne, l'hypotension serait liée d'une part à un déficit en aldostérone, et d'autre part à une réduction de la vasoconstriction induite par la noradrénaline ou l'angiotensine II. Au contraire, les cas d'hypercorticisme (syndrome de Cushing: sécrétion excessive de GC) présentent de l'hypertension. Des études récentes ont montré que les GC augmentent l'expression des récepteurs adrénergiques de la paroi vasculaire. Les mécanismes sous-jacents sont inconnus (FERGUSON *et al* 1978 ; NAKAMOTO *et al* 1992).

Ils ont également des actions chronotrope et inotrope positives. En effet, il a été montré que les patients en insuffisance surrénalienne, aussi bien humains qu'animaux, présentaient des accidents cardiovasculaires liés à une baisse des débit et fréquence cardiaques, ou à un travail du ventricule gauche insuffisant. Des doses physiologiques de GC sont nécessaires pour permettre une fonction cardiaque normale.

#### **5. Systèmes musculo-squelettique**

Une certaine concentration en GC est requise pour un fonctionnement normal des muscles et des os. Les GC en excès peuvent causer une certaine faiblesse musculaire (causée également par un manque de GC), de l'atrophie et de l'ostéoporose. La mobilisation osseuse est sous l'influence des hormones : les corticoïdes activent l'ostéolyse en agissant sur l'équilibre phosphocalcique. La croissance osseuse peut être inhibée.

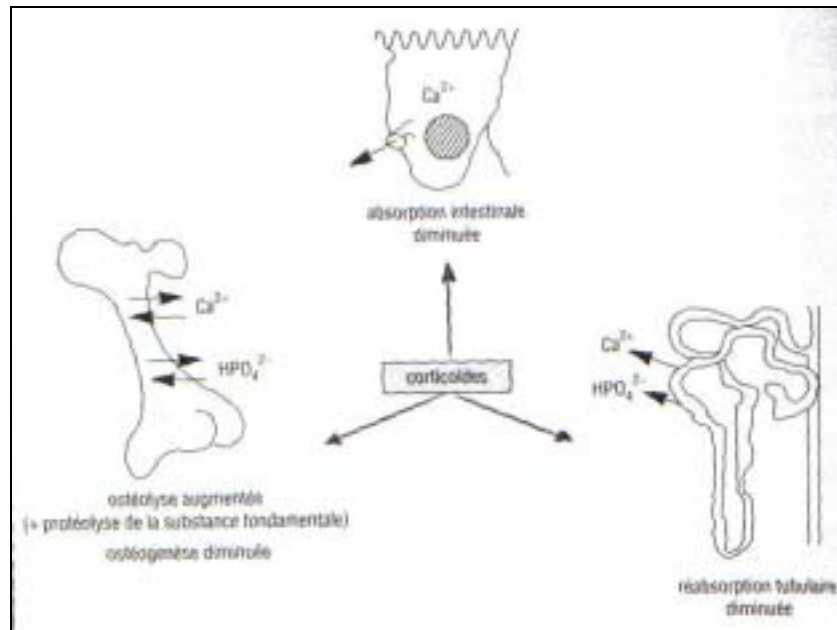


Figure 30 : Effets des GC sur le transit phosphocalcique (GOGNY 1994).

## 6. Système nerveux central

On distingue des effets directs sur le système nerveux central et des effets indirects. Les effets indirects des corticoïdes sont liés à leurs actions sur le maintien de la pression artérielle, sur les concentrations plasmatiques en glucose et sur les concentrations en électrolytes. Les effets directs des corticoïdes sont relatifs à des changements d'humeur, de comportement, d'excitabilité neuronale et à une diminution de la formation de liquide cébrospinal (qui permet de diminuer la pression intracrânienne). Ces effets sont complexes; ils mettent en jeu des récepteurs stéroïdiens cérébraux ainsi que des stéroïdes produits dans le cerveau (neurostéroïdes) qui réguleraient l'excitabilité neuronale (MELLON 1994).

## 7. Système endocrine (PLUMB 2002)

Quand les animaux ne sont pas stressés, les GC suppriment la libération hypophysaire d'ACTH, ce qui réduit ou empêche la libération de corticostéroïdes endogènes (rétroaction négative). Des facteurs de stress (maladie rénale ou hépatique par exemple) peuvent parfois empêcher ces effets supprimeurs induits par l'administration de GC exogènes.

L'administration de GC exogènes à des doses pharmacologiques peut réduire la libération de différentes hormones : TSH (thyroid-stimulating hormone), FSH (follicle-stimulating hormone), prolactine et LH (luteinizing hormone). La conversion de T4 (thyroxine) en T3 (triiodothyronine) peut également être diminuée. Enfin, les GC inhibent la fixation de l'insuline sur ses récepteurs et ses effets post-récepteurs.

## 8. Tractus digestif et foie (GOGNY 1994)

Les GC seraient ulcérogènes. En effet, d'une part, ils inhibent la synthèse des prostaglandines protectrices de la muqueuse contre les attaques du suc gastrique dont elles freinent également la synthèse. D'autre part ils modifient le mucus protecteur, augmentent la sécrétion de gastrine, d'acide gastrique, de pepsine et de trypsine. Enfin ils diminuent la prolifération des cellules muqueuses et le renouvellement de la muqueuse. L'absorption de certains nutriments (comme le calcium par exemple) est diminuée tandis que l'absorption des

matières grasses augmente.

Les modifications hépatiques incluent une augmentation des dépôts lipidiques et de glycogène dans les hépatocytes, une augmentation des taux plasmatiques en alanine aminotransférases (ALAT) et en phosphatases alcalines (PAL).

### **9. Eléments figurés du sang**

Les GC ont des effets modérés sur l'hémoglobine et le nombre d'érythrocytes circulants en retardant l'érythrophagocytose (polycythémie dans le cas d'un Cushing, anémie lors de déficit en GC), ce qui conduit à une augmentation du nombre d'hématies. Ils peuvent également diminuer la destruction des érythrocytes lors d'anémie hémolytique auto-immune. Le nombre de plaquettes circulantes augmente également tandis que l'agrégation plaquettaire est inhibée.

Mais les effets majeurs des GC portent sur les leucocytes circulants. Le syndrome de Cushing est caractérisé par une lymphopénie associée à une baisse de la masse de tissu lymphoïde. De même, l'administration de GC entraîne une diminution du nombre de lymphocytes, éosinophiles, monocytes et basophiles. Par exemple, une dose d'hydrocortisone provoque cette baisse en 4 à 6 heures et pendant 24 heures. Il s'agit en fait d'une redistribution périphérique avec séquestration de ces cellules dans les poumons et la rate, et pas d'une destruction. On note aussi une diminution de leur libération par la moelle osseuse. Par contre, suite à l'administration de GC, on note une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants, résultant de l'action combinée d'une augmentation de leur libération médullaire, d'une diminution de leur élimination de la circulation et d'une diminution de leur démargination au niveau des parois vasculaires. Les GC ont en outre de nombreux effets sur les fonctions des cellules du système immunitaire et le déroulement de la réponse inflammatoire. Ces effets seront étudiés dans la troisième partie puisqu'ils sont la raison principale de l'utilisation massive des GC dans le traitement du choc.

## **D. Indications principales de l'utilisation des glucocorticoïdes en pratique vétérinaire (*FERGUSON et HOENIG 2001*)**

### **I. Principes d'utilisation des glucocorticoïdes (*PLUMB 2002*)**

L'indication physiologique principale d'utilisation de GC exogènes est une concentration plasmatique en cortisol basse (traitement palliatif). Cependant, ils sont rarement prescrits dans ce but; la plupart du temps, on les utilise en tant qu'anti-inflammatoires dans des maladies aussi bien aiguës que chroniques et de gravité variable. Toutefois, leur administration doit se faire en ayant soin d'évaluer le ratio bénéfices/risques.

Certains principes sont à connaître quand on administre des corticoïdes. Ainsi, il faut se poser certaines questions (*HENCH 1952*) :

- Qu'en est-il de la maladie sous-jacente ? Combien de temps faudra-t-il utiliser les glucocorticoïdes ?

En premier lieu, il est préférable d'avoir diagnostiqué la maladie avant d'utiliser les GC. Car les GC ne sont généralement que palliatifs et ne traitent pas véritablement l'affection. De plus,

s'ils sont utilisés avant de pratiquer des tests diagnostics, ils peuvent masquer les signes d'une maladie sous-jacente et compliquer le diagnostic et le traitement. Avec le diagnostic, qu'il soit définitif ou temporaire, il faut ensuite se placer dans une des catégories de thérapie aux GC : thérapie palliative, thérapie intensive à court terme, anti-inflammatoire ou anti-allergique, ou immunosuppressive. Par ailleurs, il est important de décider des objectifs thérapeutiques à atteindre avant de commencer la corticothérapie ; cela permet de juger de façon objective de l'efficacité du traitement et de la dose. La durée du traitement doit également être envisagée dès le départ (par exemple, une thérapie immunosuppressive nécessite souvent plusieurs mois de traitement).

- Le patient est-il prédisposé à une des complications possibles de la corticothérapie ? Existe-t-il des médicaments qui permettraient de diminuer les doses de GC et les effets secondaires ?

Comme la majorité des effets thérapeutiques des GC sont non spécifiques, le clinicien doit anticiper le risque des complications sous-jacentes et considérer le ratio risques/bénéfices.

- Quel est le dosage de GC à utiliser ? Quel type de préparation faut-il utiliser ?

Pour cela, il faut connaître les pouvoirs relatifs des différentes préparations de GC, et surtout leur durée d'action car la durée des effets anti-inflammatoires est souvent parallèle à celle des effets sur l'axe HHS.

La dose de GC nécessaire dépend de la maladie mais aussi du patient. Cette dose doit être sans cesse réévaluée afin de ne prescrire que la dose minimale pour éviter les effets secondaires. Après induction du traitement, une fois que les symptômes ont disparu, il faut essayer de diminuer la dose au maximum, jusqu'à réapparition éventuelle des symptômes, ce qui indique que la dose minimale a été atteinte. Toutefois, il n'y a généralement aucun problème lors d'injection unique de GC, même à forte dose. Ainsi, quand on utilise des GC sur des maladies graves où la survie est fortement menacée, il faut immédiatement utiliser des doses élevées et éventuellement les doubler si aucun effet n'est observé. Le risque de présenter des effets secondaires augmente avec la durée d'action, et particulièrement quand les doses sont supérieures aux besoins physiologiques. Les traitements sont surtout palliatifs, sauf dans le cas d'insuffisance surrénalienne. Enfin, lors de corticothérapie prolongée et avec des doses élevées, un arrêt brutal peut provoquer une insuffisance surrénalienne. Il faudra diminuer progressivement les doses (sevrage progressif) en observant l'état clinique de l'animal.

Les doses administrées dépendent de l'effet recherché. En général, pour des effets immunosuppresseurs, les doses sont doublées par rapport aux doses anti-inflammatoires. Et les effets anti-inflammatoires sont atteints avec des dosages équivalents à dix fois les concentrations plasmatiques physiologiques. Enfin, les doses nécessaires pour traiter des chocs ou des œdèmes du système nerveux central sont bien supérieures.

- Enfin, il faut avoir en tête les principales interactions médicamenteuses connues, qui peuvent expliquer ensuite certains des effets secondaires. L'encadré ci-dessous propose une liste non exhaustive des principales interactions médicamenteuses connues.

<i>Médicaments administrés en même temps que des GC</i>	<i>Interactions médicamenteuses</i>
Diurétiques (furosémide, thiazides) Phénobarbital Erythromycine Digitaliques Insuline Cyclosporine Cyclophosphamide Mitotane Vaccins à virus vivants atténués Médicaments ulcérogènes (AINS) Oestrogènes	Hypokaliémie Augmentation du métabolisme des GC Diminution du métabolisme hépatique de la MP Augmentation de leur toxicité Augmentation des besoins en insuline Augmentation des taux sanguins de cyclosporine et de GC par diminution de leur métabolisme hépatique Inhibition du métabolisme hépatique du cyclophosphamide Perturbation du métabolisme des GC Contre-indiqués car la réplication virale est augmentée Augmentation du risque d'ulcérations gastro-intestinales Effets potentialisés de l'hydrocortisone

Tableau 17 : Les interactions médicamenteuses (d'après *PLUMB 2002*).

## **II. Indications et contre-indications (RANDLE 1981)**

### **1. Indications (PLUMB 2002)**

Les GC ont été testés sur quasiment toutes les maladies touchant l'homme ou l'animal. Le tableau ci-dessous résume les indications principales actuelles des GC sous forme systémique. Ils peuvent être également utilisés localement, comme topique dans les yeux ou sur la peau, ou en injection intra-articulaire ou intra-lésionnelle par exemple.

<b>ALLERGIES</b> Hypersensibilité aiguë Allergie cutanée, alimentaire Infiltrations éosinophiliques pulmonaires: parasites, granulomes, idiopathiques
<b>MALADIES AUTO IMMUNES</b> Anémie hémolytique Thrombocytopénie Lupus érythémateux systémique Arthrite rhumatoïde Myopathies Dermatopathies (pemphigus vulgaris)
<b>NEOPLASIES</b> Lymphomes ou mastocytomes
<b>DESORDRES METABOLIQUES</b> Hypoadrénocorticisme spontané ou iatrogène Hypercalcémie : hyperparathyroïdisme primaire ou pseudohyperparathyroïdisme, hypervitaminose D

### **AUTRES INDICATIONS**

Choc  
Oedème ou inflammation du système nerveux central  
Syndrome néphrotique, colite ulcéreuse proliférative  
Asthme

**Tableau 18 : Indications d'utilisation des GC chez le chien (d'après CALVERT et CORNELIUS 1990 ).**

- Les états allergiques

Pour les inflammations d'origine immunologique telles que l'hypersensibilité aiguë aux piqûres d'insectes, la glucocorticothérapie est le traitement indiqué. L'enflure, l'œdème du larynx et de la région cervicale dus aux morsures de serpent peuvent gêner la ventilation et dans ces conditions la glucocorticothérapie peut se révéler salutaire. Une thérapie diurétique concomitante peut être bénéfique. On traite l'anaphylaxie aiguë avec des GC et de l'adrénaline donnés simultanément.

Les allergies cutanées sont largement corticosensibles. De plus en cas de prurit démentiel, une injection de GC permet de l'atténuer rapidement et par conséquent de limiter les lésions secondaires au prurit.

L'infiltration pulmonaire avec éosinophilie est un problème respiratoire allergique chez les carnivores. Chez le chien, la toux est souvent moins aiguë que chez le chat. La radiographie thoracique révèle une configuration interstitielle diffuse dans les poumons. Une éosinophilie périphérique est généralement présente. Les GC sont extrêmement efficaces dans le traitement de ce problème mais leur utilisation prolongée est contre-indiquée si l'infiltration éosinophilique est due aux parasites intrapulmonaires. Dans ce cas, on peut employer temporairement les GC pour contrôler la réaction inflammatoire éosinophilique aux infections parasitaires mais il faut employer simultanément un traitement antiparasitaire. Un emploi de GC dépassant 1 à 2 semaines n'est pas souhaitable.

- Les maladies auto-immunes

Dans chaque cas, le processus auto-immun varie en fonction du tissu contre lequel il s'exerce. Les GC permettent de résoudre un grand nombre de pathologies auto-immunes.

- Les néoplasies

En relation avec d'autres agents chimiothérapeutiques, les GC peuvent être bénéfiques; le lymphome est le type primaire de tumeur sensible aux GC.

- Les désordres métaboliques

Les patients atteints d'hypoadrénocorticisme doivent recevoir une supplémentation en corticoïdes.

- Les autres indications

De fortes doses de GC sont utilisées pour soulager les déficits neurologiques causés par la compression ou l'inflammation du SNC. Les bénéfices peuvent être transitoires et une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire si la compression continue. Parce qu'ils réduisent la production de liquide cérébro-spinal, les GC semblent être aussi bénéfiques dans le traitement de certains cas d'hydrocéphalie à haute pression. Les GC ne sont pas recommandés comme traitement de routine dans la maladie du disque intervertébral quand la douleur existe sans paralysie car les analgésiques non stéroïdiens sont aussi efficaces dans la réduction de l'inflammation et de la douleur causée par la protubérance discale primaire et la compression périmébrale. Le confinement dans une cage d'hôpital pendant 3 à 5 jours est recommandé pour toute thérapie médicale.

Le traitement du choc sera décrit en détail dans la troisième partie de cette étude.

## 2. Contre-indications (PLUMB 2002)

Sont considérés comme des contre-indications : les GC systémique pour des infections fongiques systémiques, les injections intramusculaires pour des thrombocytopénies idiopathiques, les GC chez des patients allergiques à une molécule quelconque, et les formes injectables à effet retard pour les maladies systémiques chroniques.

L'utilisation de GC est également délicate chez les chiennes en gestation. En effet, ils sont probablement nécessaires pour le développement fœtal, la production de surfactant, le développement de la myéline, de la rétine, des tissus pancréatiques et mammaires... Des doses excessives pendant la gestation peuvent entraîner des effets tératogènes. Par contre, chez les chiens, ils ne déclenchent pas la parturition en fin de gestation comme c'est le cas chez les chevaux et les ruminants. Chez les chiennes en lactation, il faut savoir que les GC en excès se retrouvent sous forme libre, non liée aux protéines plasmatiques, dans le sang et ils vont donc passer dans le lait et peuvent être la cause de retard de croissance chez les nouveaux-nés.

## III. Effets secondaires (PLUMB 2002)

Tous les effets physiologiques des GC décrits précédemment représentent autant d'intérêts à utiliser les GC et permettent de comprendre pourquoi ils sont tant présents en médecine vétérinaire. Mais il ne faut pas oublier que les GC sont avant tout des hormones et que les déséquilibres hormonaux sont fréquents, difficilement contrôlables et surtout imprévisibles. La sensibilité varie considérablement d'une espèce à l'autre et même individuellement. Ceci explique que l'utilisation de GC puisse aussi se traduire par des effets secondaires sur des traitements prolongés et/ou nécessitant de fortes doses, et même parfois lors d'utilisation exceptionnelle chez des individus particulièrement sensibles. Ces différents effets ont été cités dans la description des actions physiologiques des GC ; le tableau et le schéma suivants les résument.

<b>Système nerveux central :</b> polyphagie Euphorie	<b>Métabolisme :</b> hyperlipémie lipolyse
<b>Système musculosquelettique :</b> ostéoporose myopathies inhibition fibroblastique diminution de l'absorption intestinale du calcium	catabolisme protéique infiltration graisseuse du foie hépatopathie stéroïdienne
<b>Système gastrointestinal :</b> ulcération gastrointestinale, perforation pancréatite	<b>Système endocrinien :</b> suppression de l'axe HHS diabétogène diminution des synthèses thyroïdiennes augmentation des hormones parathyroïdiennes
<b>Equilibre hydrique :</b> rétention hydrosodée polyuro-polydipsie	<b>Système de défense :</b> diminution du pouvoir bactéricide augmentation du risque de septicémie cystites septiques récurrentes
	<b>Retard de croissance chez le jeune</b>

Tableau 19 : Effets secondaires potentiels des GC (d'après DAVIS 1989).

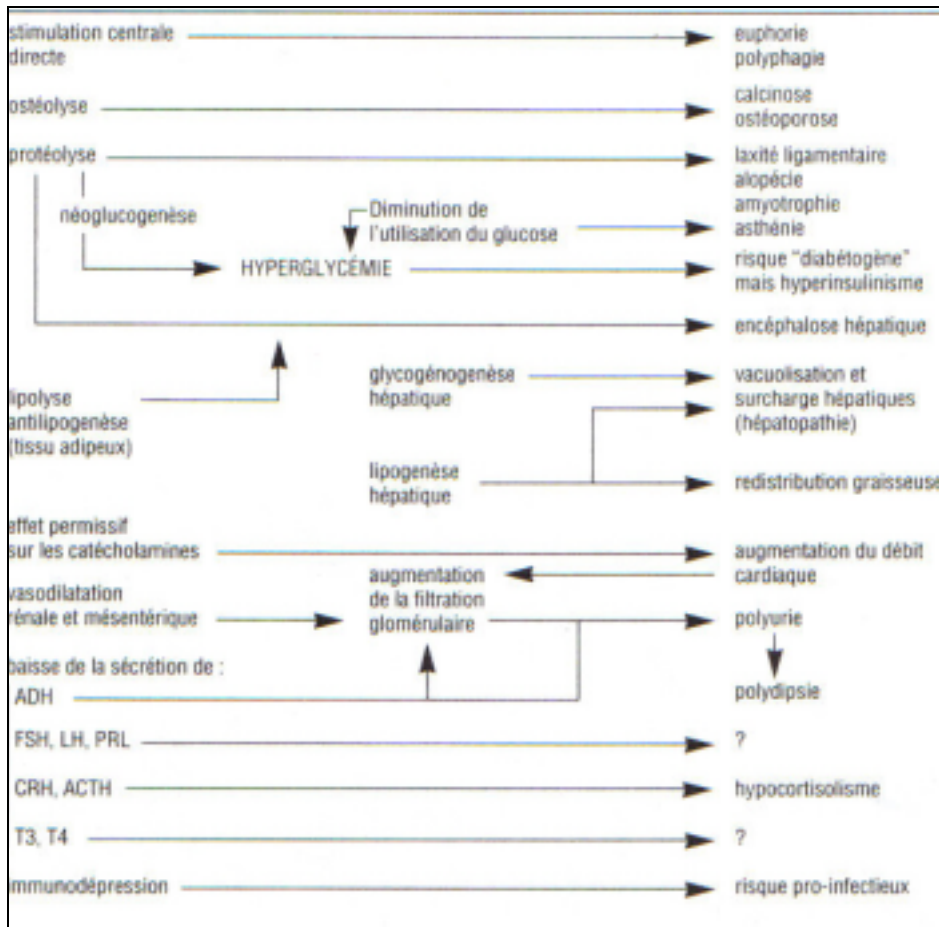


Figure 31 : Schéma simplifié de la genèse des effets secondaires des corticoïdes (GOGNY 1994).

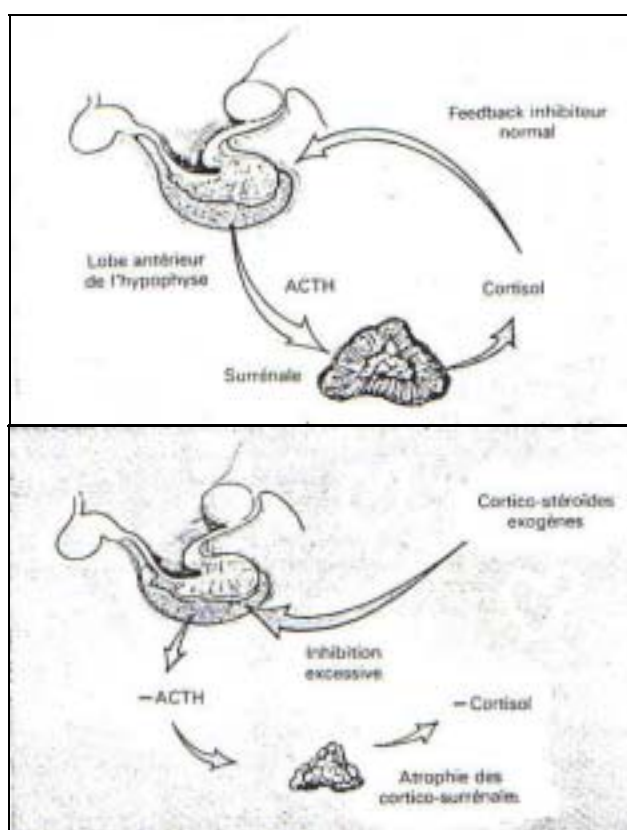
Les effets secondaires les plus fréquemment cités chez les chiens sont la polyphagie, la polyuro-polydipsie ; ils peuvent mêmes apparaître lors de thérapies courtes ou à jours alternés. On peut aussi noter une prise de poids, de l'essoufflement, une augmentation des taux plasmatiques des enzymes hépatiques, une pancréatite, une déclaration ou une aggravation de diabète, une fonte musculaire ou encore des changements comportementaux. Les effets secondaires associés aux thérapies anti-inflammatoires restent assez rares, tandis que ceux associés à des thérapies immunosuppressives sont plus communs et souvent plus sévères. Dans ce cas-là, il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement ou de passer à une corticothérapie à jours alternés.

Ceux qui sont les plus gênants et qui seront donc le plus à considérer avant d'initier une corticothérapie sont les effets gastrointestinaux et rénaux, ainsi que les effets sur la régulation de l'axe HHS. Il faut aussi rappeler la nécessité de réaliser les injections de GC en IV lente à cause du risque d'hypotension, de collapsus cardiovasculaire et de mort subite (CHIN *et al* 1991).

Dans les corticothérapies à haute dose, la fréquence des effets secondaires observés est plus élevée (FUHRER 2002 ; CULBERT 1998). Par exemple, l'utilisation de méthylprednisolone ou de prednisolone sur des traumatismes médullaires aigus entraîne chez de nombreux patients (30 à 50% selon les études) des complications digestives (méléna ou diarrhée hémorragique dans les formes les plus sévères, hématochézie, vomissements, hématomèse, anorexie) dans les 24 à 48 heures suivant le début du protocole. Avec un traitement adapté, le pronostic est favorable, sous réserve d'interrompre au moins

temporairement l'administration de corticoïdes, même à dose anti-inflammatoire. Il est fréquent également d'observer une hématurie ; celle-ci est sans gravité et disparaît rapidement.

Les animaux qui ont reçu des GC autrement que pour une thérapie « choc » doivent systématiquement faire l'objet de prescription de sevrage progressif des GC. Ce sevrage doit être particulièrement adapté chez les animaux ayant reçu des corticoïdes de façon chronique, afin que les fonctions de sécrétion endogène de l'ACTH et des corticoïdes se rétablissent progressivement. En effet l'administration de corticoïdes exogènes entraîne la « mise au repos » des glandes surrénales par un mécanisme de feedback inhibiteur (ou rétrocontrôle négatif). Les glandes surrénales, de moins en moins stimulées par l'ACTH vont s'atrophier. Le sevrage progressif à la suite d'une corticothérapie prolongée a pour but de réhabituer les surrénales à produire des GC endogènes en apportant à l'organisme e moins en moins de GC exogènes. Si un quelconque agent stressant (chirurgie, traumatisme, maladie...) intervient pendant cette période de sevrage ou avant que les fonctions sécrétoires des glandes ne soient redevenues normales, une supplémentation en corticoïdes devra être instaurée.



**Figure 32 : L'axe hypophysio-surrénalien et les rétrocontrôles : comparaison situation physiologique / corticothérapie prolongée**

Par exemple, le traitement d'une thrombocytopénie avec de la dexaméthasone se fera de la façon suivante :

- 0.25 à 0.3 mg/kg en IV ou en SC,
- puis 0.1 à 0.15 mg/kg en SC ou PO deux fois par jour pendant 7 jours,
- puis la dose sera diminuée de moitié tous les 5 à 7 jours pendant 3 semaines,
- enfin, on passera à une corticothérapie à jours alternés pendant 6 semaines.

Ainsi, les GC sont des molécules présentant des possibilités d'action nombreuses

et donc des avantages thérapeutiques certains dans de nombreuses pathologies. Ils ont toujours été largement prescrits, souvent à raison mais parfois à tort. En effet, ce sont par définition des hormones et des molécules synthétisées par tout organisme à un certain taux afin de réaliser ses diverses fonctions. Par conséquent, les GC ne devraient être employés que dans les cas où leur utilisation spécifique est assurée. Car, selon les doses employées, les effets secondaires peuvent devenir dangereux.

Les GC ont longtemps été considérés comme le « remède miracle » dans le traitement du choc. Après avoir détaillé la physiopathogénie du choc et les rôles physiologiques des GC, l'étude de leurs bénéfices relatifs dans le traitement du choc permettra de comprendre quelle est leur place réelle au sein de cette thérapeutique.

## PARTIE III : LE TRAITEMENT DU CHOC ET LA PLACE DES CORTICOIDES

Le choc est une situation d'urgence ; la réussite du traitement dépend essentiellement de la rapidité d'intervention. Selon l'état du patient, le type de choc et son évolution, le traitement peut présenter des différences. Mais dans tous les cas, les objectifs thérapeutiques sont : s'attaquer à la cause lorsqu'elle est connue et que le traitement est possible, maintenir le couple débit-pression dans les organes prioritaires et lutter contre les conséquences délétères de la souffrance cellulaire aiguë dans les organes sacrifiés, soumis à une vasoconstriction et une hypoxie intense et prolongée.

Dans ce contexte, quelle est aujourd'hui la place des GC ? Par leurs actions complexes et multiples, ils ont trouvé leur place, vers la fin des années 1970, dans le traitement de base des états de choc. Qu'en reste-t-il ? Les arguments théoriques, expérimentaux et cliniques qui fondent leur utilisation sont nombreux et controversés.

### A. Les bases du traitement du choc (*GOY-THOLLOT 2003b*)

#### I. Principes du traitement

Le traitement du choc, quelque soit son origine, se base essentiellement sur le rétablissement de la fonction circulatoire afin de fournir aux tissus les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur métabolisme énergétique. Les 3 lettres VIP, pour Ventilation (optimiser la fonction pulmonaire et maintenir l'oxygénation sanguine), Infusion (rétablir la volémie par perfusion, maintenir la pression oncotique et le débit urinaire) et Pompe (cardiaque) résument les bases du traitement. L'affection sous-jacente nécessite aussi un traitement spécifique différent selon les cas. Les GC ne représentent qu'une thérapie complémentaire éventuelle ; en aucun cas ils ne peuvent remplacer la fluidothérapie ou l'oxygénation par exemple.



Figure 33 : L'état de choc du polytraumatisé est en général le résultat de plusieurs causes associées (*PAILLASSOU et POISSON 1992*)

## II. Traitement général du choc

### 1. Restauration de la volémie (CAROZZO 2001)

Une fluidothérapie « agressive », pour éviter le désamorçage de la pompe cardiaque, constitue la base du traitement de tous les types de choc, sauf pour le choc cardiogénique. Dans ce cas, le cœur est déjà surmené et une hypervolémie risquerait d'entraîner un œdème pulmonaire (COTE 2001). Le remplissage vasculaire se fait par perfusion veineuse à haut débit.

#### i. Choix du soluté

Le soluté employé doit permettre entre autre :

- un rétablissement rapide et durable de la volémie,
- il ne doit pas entraîner de déshydratation extra-cellulaire,
- il doit être bien équilibré sur le plan électrolytique et acido-basique,
- et il ne doit pas aggraver les difficultés que connaît la circulation périphérique en augmentant la viscosité sanguine déjà élevée.

Cependant, aucun des liquides actuellement sur le marché ne possède toutes ces qualités à la fois. Deux types de solutés peuvent être utilisés : les cristalloïdes isotoniques ou hypertoniques et les colloïdes.

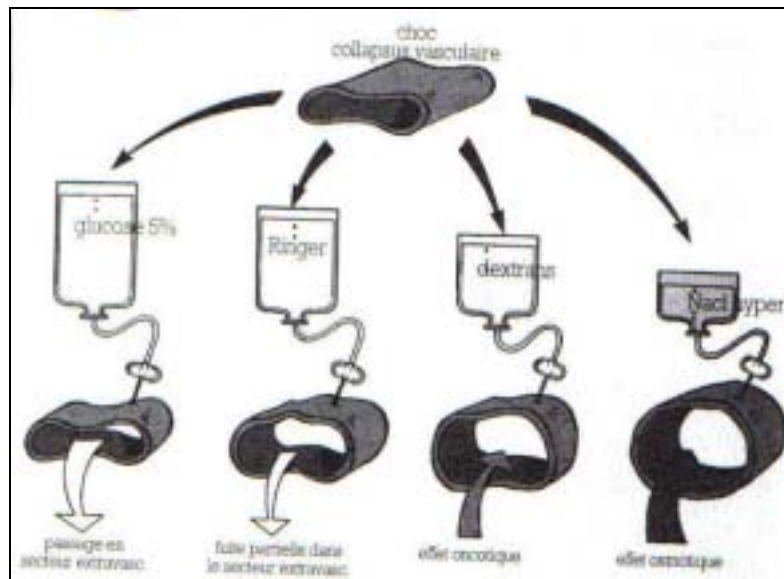


Figure 34 : Importance du choix du soluté lors de collapsus vasculaire (PAILLASSOU et POISSON 1992).

- Les cristalloïdes :

Ils permettent un remplissage vasculaire rapide, avec de grandes quantités de fluides, mais temporaire car ils s'échappent ensuite dans le compartiment extravasculaire. On peut utiliser des cristalloïdes isotoniques comme du chlorure de sodium (NaCl) à 0.9% ou du Ringer Lactate, au rythme de 90 à 100 mL/kg/h chez le chien. La perfusion d'un litre de soluté isotonique de NaCl n'augmente la volémie que de 250 mL. Le glucose isotonique ou hypotonique (5% ou 2.5%) pourra être utilisé en perfusion d'entretien, particulièrement chez les animaux jeunes ou en phase avancée de sepsis (HASKINS 1992). Le remplissage vasculaire est immédiat mais peut s'avérer dangereux dans le cas de choc septique où la perméabilité vasculaire est accrue, avec possibilité d'extravasation des fluides et de formation d'œdèmes. C'est pourquoi certains auteurs préfèrent utiliser des débits plus faibles, entre 10 et

30 mL/kg/h (*HACKETT 2003 ; OTTO 2003*).

Les cristalloïdes hypertoniques comme le NaCl 7.5% ou 10%, à la posologie de 2 à 5 mL/kg, permettent une expansion volumique en créant un appel d'eau à partir des secteurs extravasculaire et intra-cellulaire. Mais, en trop grande quantité, ils peuvent entraîner une déshydratation intracellulaire. Ils sont très intéressants dans les cas de traumatismes crâniens mais ils sont à proscrire en cas de cardiopathie, d'œdème pulmonaire ou d'hyperosmolarité plasmatique (*HASKINS 1992*). Dans les cas d'hypoglycémie importante, on peut utiliser du glucose hypertonique (30%) par bolus de 0.25 mg/kg.

- Les colloïdes :

Ce sont des molécules de grande taille, incapables de diffuser librement au travers de la membrane des capillaires. On distingue deux types de colloïdes : les colloïdes naturels et ceux de synthèse. L'albumine est le colloïde naturel le plus important, mais ne peut être administré que par l'intermédiaire d'une transfusion de plasma entier dans le domaine vétérinaire. Son poids moléculaire est de 69000 daltons. Il existe plusieurs types de colloïdes de synthèse dont les gélatines, les amidons et les dextrans. Les colloïdes agissent en retenant l'eau dans l'espace intravasculaire, assurant un maintien de son volume plus prolongé que ne le permettent les cristalloïdes. Les dextrans présentent en outre un pouvoir d'expansion plasmatique (par transfert liquidien du secteur extra-vasculaire vers le lit vasculaire). Pourtant, les études menées chez l'homme n'ont pas montré de différence de survie chez les traumatisés en comparant ceux traités avec colloïdes et ceux traités avec cristalloïdes. Si les différences de coût sont importantes, il peut être difficile de justifier l'utilisation de colloïdes dans un cas de traumatisme vétérinaire classique. Les avantages des colloïdes (le PLASMOHES® par exemple) sont les suivants : les volumes utilisés sont faibles (2 à 5 mL/kg sur 15 à 20 minutes chez le chien), ils améliorent la pression oncotique, assurent une expansion volumique durable (sur 12 heures environ) et peuvent limiter la perméabilité vasculaire (*HASKINS 1992; OTTO 2003*). Par contre, ils sont susceptibles de causer une coagulopathie par dilution et précipitation des facteurs de coagulation et détérioration de la fonction du facteur de Von Willebrand, surtout quand les doses dépassent 20 mL/kg/j et sur des patients présentant une hémorragie. Les contre-indications sont des troubles de la coagulation, une anémie importante ou une insuffisance rénale.

Il est possible de combiner les deux types de solutés pour bénéficier de leurs avantages respectifs. Un mélange de Dextran 70 et de NaCl hypertonique (RESCUE-FLOW®), utilisé à 5-10 mL/kg sur 10 à 20 minutes, est intéressant.

La pression oncotique est un facteur important à prendre en compte lors de la restauration de la volémie. On a remarqué qu'une hypoalbuminémie persistante était associée à une augmentation de la mortalité des patients critiques. L'objectif est de maintenir la protéinémie entre 35 et 40 g/L et l'albuminémie supérieure à 15-20 g/L, pour assurer une pression oncotique supérieure à 18 mmHg. Pour cela, le recours à des transfusions de plasma frais ou congelé est parfois nécessaire (*HACKETT 2003*). Les solutés de colloïdes comme le PLASMOHES® sont une autre alternative possible.

## ii. Problème des volumes

Dans le cadre d'un choc hypovolémique sévère, redonner des valeurs normales à la volémie et aux autres paramètres cardio-vasculaires est insuffisant pour couvrir les besoins en oxygène des tissus anoxiques. Le but du traitement est de redonner à l'animal choqué des valeurs de ses paramètres hémodynamiques, notamment de la volémie, supérieures à la normale. Le volume sanguin normal chez le chien est de 70 à 80 mL/kg. Le but du traitement du choc hypovolémique est d'obtenir dans un premier temps une volémie de 90 à 100 mL/kg.

Les bénéfices de la fluidothérapie sont estimés en suivant l'évolution des témoins cliniques de la volémie (pouls et qualité du pouls, couleur des muqueuses, TRC, température des extrémités et statut mental). Le but est d'obtenir une pression veineuse centrale comprise entre 4 et 10 cm d'eau (PVC normale comprise entre 0 et 5 cm d'eau) et une pression artérielle systolique supérieure à 90 mm Hg (*HASKINS 1992; MUIR 1998 ; OTTO 2003*).

### iii. Rétablissement des équilibres acido-basiques et électrolytiques

- Equilibre acido-basique :

Le choc s'accompagne le plus souvent d'une acidose métabolique dont les causes sont :

- l'anoxie tissulaire avec hyperlactacidémie,
- le défaut d'élimination des ions hydrogène ( $H^+$ ) lors d'oligo-anurie.

Le bicarbonate de sodium est le médicament de choix dans une acidose aiguë en raison de son action directe par fixation des ions  $H^+$ . Mais il faut éviter le surdosage qui induirait des désordres tels qu'une hyperhydratation extra-cellulaire par apport excessif d'ions sodium, une hypokaliémie... Le traitement de l'acidose métabolique est mis en place si, après rétablissement de la volémie, le déficit en base est inférieur à 5 mEq/L. La dose de bicarbonate à administrer est déterminée de la façon suivante :

dose de bicarbonates en mEq = déficit en base \* 0.3 \* PV (PV= poids vif, en kg).

On peut administrer la moitié sur 30 minutes puis le reste plus lentement. Si on ne peut pas avoir le déficit de base, on peut procéder de manière très approximative avec les posologies suivantes :

1.5 mEq/kg pour un choc léger, 3 mEq/kg pour un choc moyen et 4.5 mEq/kg pour un choc sévère.

- Equilibre hydro-électrolytique :

Une légère hyperkaliémie est fréquente après la restauration de la volémie, elle fait suite à la perfusion d'une grande quantité de liquide. L'administration de bicarbonates corrige cette hyperkaliémie voire peut provoquer une hypokaliémie qu'il faut corriger en ajoutant 15 à 20 mEq de chlorure de potassium (KCl) par litre de Ringer Lactate. Le rétablissement et la stabilisation de la volémie permettent la plupart du temps d'assurer une bonne hydratation du secteur extra-cellulaire dans les jours qui suivent le choc.

Une déshydratation extra-cellulaire se caractérise sur le plan biologique par :

- une natrémie sensiblement normale,
- une augmentation de l'hématocrite,
- une augmentation des protéines totales,
- une diminution de la diurèse,
- une augmentation de la densité urinaire.

La correction de cette déshydratation fait appel au Ringer Lactate qui permet de combler le déficit estimé par l'examen clinique et l'examen de laboratoire, et de couvrir les besoins de base (40 mL/kg/j).

<i>Paramètres</i>	<i>Normal</i>	<i>Stade compensé</i>	<i>Stade décompensé précoce</i>	<i>Stade décompensé tardif</i>	<i>Objectif recherché</i>	<i>Remarques techniques</i>
Etat mental	alerte	excité et alerte	normal à diminué	diminué à comateux	alerte	
Fréquence cardiaque (/min)	60-120	>140	>140	<140	80-140	Soulager la douleur, surveiller fréquence et rythme cardiaques.

<i>Paramètres</i>	<i>Normal</i>	<i>Stade compensé</i>	<i>Stade décompensé précoce</i>	<i>Stade décompensé tardif</i>	<i>Objectif recherché</i>	<i>Remarques techniques</i>
Couleur des muqueuses	rose	rouge brique	pâle	gris bleu	rose	Une couleur jaune peut évoquer un ictère.
Remplissage capillaire	1-2	<1	>2	>2	1-2	
Pression artérielle moyenne (mmHg)	80-100	>80	variable	<80	80-100	Attention à la taille du manchon.
Pression veineuse centrale (cm d'eau)	0-2	variable	<5	variable	5-10	Extrémité du cathéter dans la veine cave antérieure au niveau de l'oreillette droite.
Diurèse (ml/kg/h)	1.67	variable	<0.27	<0.08	>1	En cas de diminution, vérifier la PA et l'absence d'obstruction urinaire.
SaO2	>97%				>97%	Niveaux fausement bas en cas de perfusion périphérique médiocre, de pigmentation foncée, de bilirubinémie ou d'anémie sévère ; niveaux fausement élevés en cas de carboxy méthémoglobinémie.
Hématocrite	40-55%				25-30%	Utiliser des produits de transfusion contenant des globules rouges (sang total ou globules rouges concentrés).
Hémoglobine (g/dL)	13.8-21.4				7-10	L'hémoglobine sans stroma peut être administrée si le taux est inférieur à 7g/dl et l'hématocrite ne sera pas affecté.
Albumine (g/dL)	2.6-3.9				>2.0	Transfusion de plasma si l'albumine sérique est < 2 g/dL.
Pression oncotique (mmHg)	21-25				14-20	
Température rectale (°C)	37.8-39.2				37.2-38.3	

**Tableau 20 : Paramètres surveillés durant le remplissage vasculaire qui suit un choc hypovolémique (d'après RUDLOFF et KIRBY 1994).**

Sont répertoriées les modifications auxquelles on peut s'attendre en fonction du stade du choc hypovolémique.

## **2. Optimisation de la fonction cardio-circulatoire (MUIR 1998 ; HACKETT 2003 ; HASKINS 1992 ; OTTO 2003)**

Dans certains cas, la fluidothérapie est insuffisante pour rétablir la volémie : il faut alors avoir recours à des substances vasoactives. Le traitement sympathomimétique permet un soutien de la contractilité myocardique, du débit cardiaque, de la PA, de la résistance vasculaire et de la distribution en oxygène. L'adrénaline (0.01 à 0.2 mg/kg) ou la noradrénaline entraînent une vasoconstriction et permettent de maintenir la pression artérielle et donc la perfusion tissulaire. L'utilisation de substances vasopressives peut entraîner une

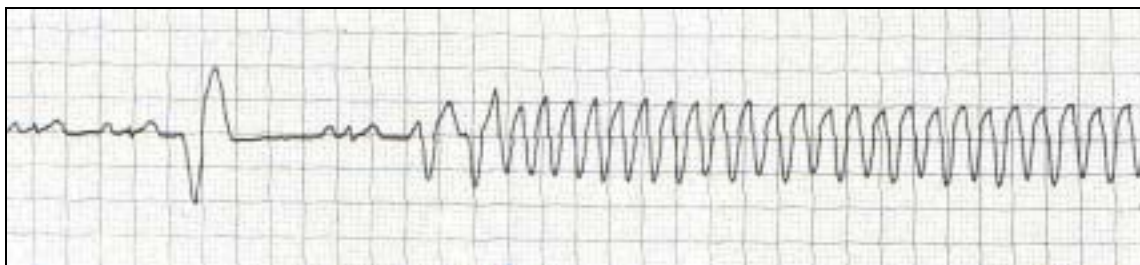
maldistribution sanguine (essentiellement dans le tractus digestif) et une augmentation du travail cardiaque sur un cœur déjà affaibli. Si la fonction myocardique est déficiente (contractilité myocardique et débit cardiaque insuffisants), des molécules inotropes positives comme la dopamine (2-10 µg/kg/min) ou la dobutamine (5-20 µg/kg/min) peuvent être utilisées. En outre, elles améliorent la perfusion rénale par vasodilatation de l'artériole afférente (WADDELL *et al* 1998).

<i>Molécules</i>	<i>Doses en µg/kg/min</i>	<i>Effets</i>
Dopamine (effets dose-dépendants)	2 à 3	Récepteurs dopaminergiques.
	5 à 10	Récepteurs β : soutien de la contractilité myocardique, du débit cardiaque et de la pression artérielle.
	>10	Récepteurs α : analogues à ceux de l'adrénaline : soutien de la pression artérielle par augmentation de la vasoconstriction périphérique.
Dobutamine (effets β)	3 à 5	Récepteurs β : soutien de la contractilité myocardique, du débit cardiaque et de la pression artérielle.

**Tableau 21 : Utilisation de la dopamine et de la dobutamine (GOY-THOLLOT 2003b)**

Lors de SIRS, les répercussions cardiaques peuvent être une diminution de la contractilité et de la compliance du ventricule gauche. Des arythmies cardiaques sont fréquentes.

Des tachycardies ventriculaires ou supraventriculaires sont responsables d'un remplissage ventriculaire insuffisant, ce qui diminue le débit cardiaque. Des phénomènes de tachycardie ventriculaire avec ondes R ou T hypervoltées peuvent aboutir à une fibrillation ventriculaire et une mort subite; ces patients doivent absolument recevoir des anti-arythmiques.



**Figure 35 : Tachycardie ventriculaire (FC = 320/min) précédée d'une ESV (10 mm/mV et 25 mm/s) (COTE 2001).**



**Figure 36 : Fibrillation ventriculaire (5 mm/mV et 25 mm/s) (COTE 2001).**

Des blocs atrioventriculaires de troisième degré peuvent entraîner de la bradycardie et un débit cardiaque insuffisant.

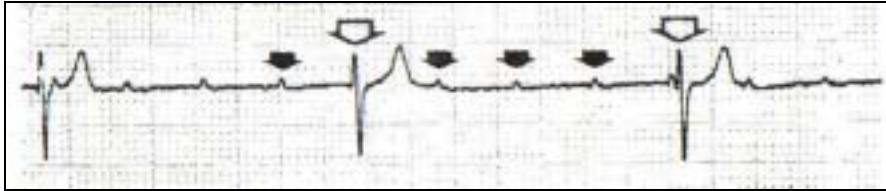


Figure 37 : Bloc atrio-ventriculaire III (HACKETT 2003).

### 3. Optimisation de la fonction respiratoire (HACKETT 2003)

Le but est de maintenir la pression partielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) supérieure à 80 mmHg et de rétablir la saturation de l'hémoglobine artérielle en O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) pour améliorer le contenu artériel en oxygène (CaO<sub>2</sub>) et permettre l'oxygénation des tissus. L'apport d'oxygène peut se faire de différentes façons : cage à oxygène, sonde nasale, collier élisabéthain ou par sonde endotrachéale (sur animal anesthésié). La sonde nasale est souvent le procédé le plus pratique car elle permet une oxygénation régulière, sans stresser l'animal, et un accès aisé au patient (par opposition aux cages et aux colliers). Avec des débits de 3 à 5 L d'O<sub>2</sub>/min, une FiO<sub>2</sub> (fraction inspirée en oxygène) entre 40 et 50% peut être maintenue. La ventilation assistée ou mécanique peut être nécessaire si les patients restent hypoxiques malgré l'oxygénation.

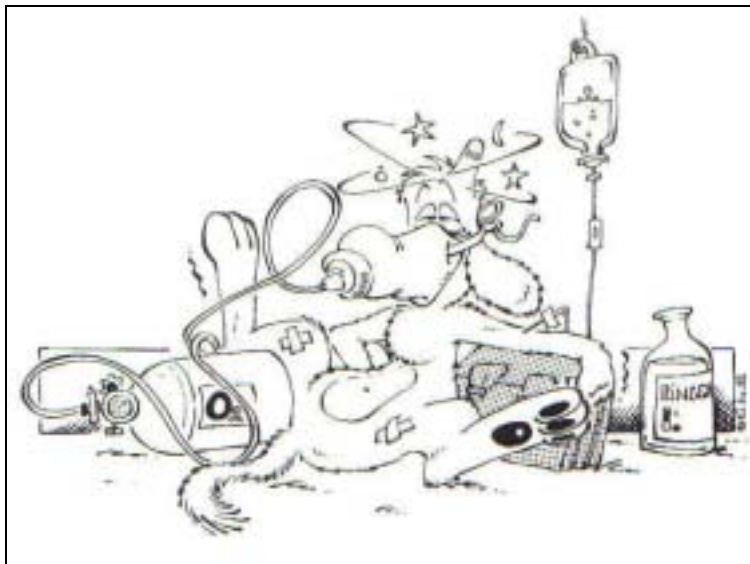


Figure 38 : L'oxygénothérapie est la seule thérapeutique symptomatique indispensable dans toute forme de choc (PAILLASSOU et POISSON 1992).

L'hémoglobinémie influence également le contenu artériel en oxygène. Elle est parfois insuffisante, notamment après réhydratation quand les cellules et protéines sanguines se retrouvent diluées, et il faut alors envisager la transfusion ou la perfusion de transporteurs d'oxygène dérivés de l'hémoglobine comme l'OXYGLOBINE® (HASKINS 1992; MUIR 1998). L'objectif est de maintenir l'hématocrite entre 27 et 33%.

### 4. Protection du tube digestif (HASKINS 1992 ; HAUPTMAN et al 1997)

Chez le chien, le tube digestif est particulièrement touché lors de choc car les entérocytes sont très sensibles à l'hypoperfusion et à l'hypoxie. Le foie qui est un organe filtre est également un organe cible lors de SIRS. Par ailleurs, l'utilisation de corticoïdes peut entraîner des complications digestives (effets secondaires) aggravant les troubles préexistants ; un traitement protecteur est donc indispensable lors de la mise en place d'une

corticothérapie à haute dose.

Le problème de ces organes est qu'ils sont difficilement accessibles pour diagnostiquer des dysfonctionnements. Des traitements protecteurs spécifiques sont recommandés. On peut utiliser différentes molécules :

- la cimétidine (5 à 10 mg/kg toutes les 6 à 8h PO, IV ou IM) : elle bloque les récepteurs H2 et diminue la production d'acides sans modifier la motilité digestive. Par contre, son mécanisme d'action passe par l'inhibition du cytochrome P450 : elle peut donc perturber le métabolisme des  $\beta$ -bloquants, des inhibiteurs calciques, du diazépam et du métronidazole. De plus, cette molécule passe la barrière hémato-méningée, ce qui peut entraîner de la confusion et de la dépression.
- la ranitidine (0.5 à 2 mg/kg toutes les 8 à 12h PO, IV ou IM) : elle bloque les récepteurs H2 et diminue la production d'acides sans modifier la motilité digestive. Elle passe également la barrière hémato-méningée mais les signes cliniques sont moins marqués qu'avec la cimétidine.
- l'oméprazol (0.5 à 1 mg/kg/j PO) : c'est un inhibiteur de la pompe à protons. Cependant, les effets secondaires (douleur abdominale, vomissements et diarrhée) peuvent limiter son utilisation. Et il n'est pas disponible en injectable pour la médecine vétérinaire.
- le misoprostil (1  $\mu$ g/kg/8h PO) : il inhibe la sécrétion acide et permet une cytoprotection (en augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonates). Mais il est très cher et non disponible en injectable pour les vétérinaires.
- le sucralfate (0.25 à 1 g toutes les 8 à 12h) : il se fixe sur les ulcères, protège la muqueuse contre la pepsine, les acides et la bile. Il a également une activité cytoprotectrice en stimulant la synthèse des prostaglandines E2 et I2.

La nutrition du patient, par sonde œsophagienne ou gastrique, entretient le fonctionnement des entérocytes ainsi que la motricité du tube digestif. Cependant, lorsque c'est impossible (pancréatite ou ulcérations graves) ou que le tube digestif n'est plus fonctionnel, il faut envisager la nutrition parentérale, chère et difficile à gérer.

## **5. Suivi de la fonction rénale**

Lorsque la volémie est rétablie, le suivi de la diurèse grâce à la mise en place d'une sonde urinaire à demeure est indispensable. La diurèse est normalement de 1 à 2 mL/kg/h chez le chien. L'oligo-anurie ne doit pas persister. Si c'est le cas, le mannitol 20% (sauf cas d'hyperosmolarité ou d'œdème pulmonaire) ou le furosémide (LASILIX® ou DIMAZON®, 1 à 6 mg/kg) sont les molécules de choix.

La fonction rénale est estimée en mesurant la créatinémie ; en effet la production de créatinine est relativement stable et son élimination dépend uniquement de la filtration glomérulaire. La créatinémie est donc un excellent témoin de la filtration glomérulaire; elle peut mettre plusieurs jours à se régulariser.

## **6. Gestion des troubles de la coagulation (BATEMAN et al 1998 ; HASKINS 1992)**

La phase d'hypercoagulabilité est difficile à diagnostiquer car il n'existe pas, comme pour la phase d'hypocoagulabilité, toute une batterie de tests biologiques. Elle devra être suspectée dans certaines circonstances (coup de chaleur, pancréatite, torsion d'estomac). L'objectif du traitement est d'inhiber l'activité de la prothrombine et de potentialiser l'antithrombine III (avec de l'héparine), d'inhiber la synthèse de thromboxanes (avec de l'aspirine), de modifier l'agrégation plaquettaire et d'inhiber l'activité du facteur VIII de Von Willebrand

(avec du PLASMOHES®). L'héparine à haut poids moléculaire peut être utilisée à de faibles doses (10-50 UI/kg/8h, SC) ou à fortes doses (100 UI/kg/8h, SC). Il existe également des héparines de bas poids moléculaire comme la FRAXIPARINE®, qui présentent l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires et une durée d'action de 24 heures.

La phase d'hypocoagulabilité est facilement diagnostiquée (augmentation des temps de coagulation). L'objectif est d'apporter des plaquettes et des facteurs de coagulation, sous la forme de plasma frais ou de sang total frais (en cas d'anémie).

## **7. Indication des antibiotiques (HASKINS et al 2002)**

Les défenses organiques sont considérablement amoindries. Le choc a libéré des enzymes protéolytiques et donc a entraîné la mort d'un certain nombre de cellules. Cette nécrose cellulaire est un facteur favorisant de l'infection. Enfin, chez le chien, le foie abrite à l'état normal des clostridies. Dans le choc, la circulation hépatique est compromise, des conditions locales d'anoxie s'installent et les clostridies peuvent se développer. Une antibiothérapie préventive est donc pleinement justifiée dans le choc. Elle est particulièrement indiquée dans les cas suivants : suspicion de processus infectieux (culture positive et/ou hyperthermie, leucocytose), iléus digestif, diarrhée hémorragique, sepsis, MODS. La mortalité est supérieure pour les patients septiques qui ne reçoivent pas une antibiothérapie rapide.

Il est possible que l'administration d'antibiotiques puisse stimuler l'inflammation en entraînant la libération de LPS des bactéries tuées, mais ce phénomène reste minime.

Il est primordial de commencer le plus vite possible (afin d'éviter que les bactéries ne se multiplient) avec une antibiothérapie large spectre, puis on ajustera le traitement après avoir réalisé un antibiogramme (OTTO 2003). On évitera les antibiotiques néphrotoxiques (aminosides) et on utilisera de préférence des  $\beta$ -lactamines (amoxicilline, céphalosporines).

	Gram négatif	Gram positif		Anaérobies	Remarques	Voie	Posologie
		Staphylocoques	Streptocoques				
<b>Pénicillines</b>							
<b>Pénicillines A</b>							
Ampicilline, Amoxicilline	peu	oui	souvent	oui	résiste à la $\beta$ -lactamase des gram - actif sur E. Coli	PO,IV,IM,SC PO,IV	10-20 mg/kg/6 à 8h 10-20 mg/kg/6 à 8h
Amoxicilline/acide clavulanique	certain	oui	oui	oui			
<b>Pénicillines G</b>							
Pénicillines G potassium de	non	oui	oui	oui	actif sur pasteurelles et clostridium	IV,IM,SC	20000 à 40000 U/kg/4 à 6 h
<b>Pénicillines M</b>							
Oxacilline	non	oui	oui	oui	actif sur les $\beta$ -lactamase des staphylocoques	PO	
<b>Céphalosporines</b>							
<b>première génération</b>							
cefalexine	peu	oui	oui	non		PO,IV	15-25 mg/kg/6h IV 15-25 mg/kg/12h PO
<b>deuxième génération</b>							
cefotaxime	peu	oui	oui	non		PO,IV	15-25 mg/kg/6h IV 15-25 mg/kg/12h PO
<b>troisième génération</b>							
<b>Aminosides</b>							
gentamicine	oui	peu	peu	non	activité gram - excellente ototoxicité néphrotoxicité injection IV lente actif sur le bacille tuberculeux	IV,IM,SC	2-3 mg/kg/24 à 48h chez le chien
streptomycine	oui	non	non	non			
<b>Fluoroquinolones</b>							
marbofloxacin	oui	oui	non	non	actif sur mycoplasme et néisseria	PO,SC	
enrofloxacin	oui	oui	non	non	idem	PO,SC, IV	
<b>Metronidazole</b>							
	non	non	non	oui		PO	25 mg/kg/12h
<b>Clindamycine</b>							
	non	oui	oui	oui		PO	5,5 à 11 mg/kg/12h
<b>Triméthoprim Sulfa</b>							
	oui	oui	oui	oui	large spectre Pseudomonas peut être résistant	PO,IV,SC	15-30 mg/kg/12h IV,SC 15-30 mg/kg/24h PO

**Tableau 22: Spectre d'activité et posologies des différents antibiotiques disponibles (GOY-THOLLOT 2002).**

PO=per os, IM=intramusculaire, IV=intraveineux, SC=sous-cutanée.

Le sepsis peut également être causé par des rickettsies, des chlamydie, des protozoaires ou des virus. Dans ces cas-là, les antibiotiques ne sont pas toujours efficaces. Les rickettsies et les chlamydie sont généralement sensibles aux tétracyclines, doxycyclines et chloramphénicol. Les protozoaires sont sensibles par exemple au métronidazole, à l'amprolium et à la clindamycine

Les bases du traitement général du choc reposent sur des mesures symptomatiques visant à rétablir les fonctions circulatoire et respiratoire et à protéger les organes. Ces mesures thérapeutiques doivent être mises en œuvre après un examen clinique approfondi.

Si on prend l'exemple d'un choc septique, le plan de traitement initial sera le suivant :

<i>Signe clinique</i>	<i>Evaluation</i>	<i>Traitement</i>	<i>Suivi</i>
Tachycardie (FC > 160 bpm)	ECG Auscultation cardiaque	Fluidothérapie : cristalloïdes (90 ml/kg) ou colloïdes (20 ml/kg)	PVC Auscultation pulmonaire
Hypotension (Pa syst < 90 mmHg)	PVC	Molécules vasoactives +/- inotropes	Fonction cardiaque
Hypoglycémie (< 60 g/dl)		Bolus de dextrose (0.5g/kg) dilués +/- supplémentation dans la perfusion	Suivi de la glycémie toutes les 4 à 6 heures

<i>Signe clinique</i>	<i>Evaluation</i>	<i>Traitement</i>	<i>Suivi</i>
Fièvre (T > 39.7°C)	Rechercher des signes d'activité musculaire excessive ou un dysfonctionnement laryngé	Fluides rafraîchis Antibiotiques Glace (si T > 40.3°C)	Arrêter la refroidissement dès que T > 39.4°C Suivi T toutes les 2 à 4 heures
Hypothermie (T < 37.2°C)	Souvent associée à l'hypoperfusion	Fluides tiédis couvertures, bouillottes...	Suivi T toutes les 2 à 4 heures

**Tableau 23 : Bases du traitement d'un patient septique (d'après OTTO 2003).**

FC=fréquence cardiaque, ECG=électrocardiogramme, PVC=pression veineuse centrale, Pa syst=pression artérielle systolique, T=température.

### **III. Traitements spécifiques selon les chocs**

Le traitement décrit ci-dessus est le traitement d'urgence du choc ; il vise à améliorer les conditions circulatoires pour permettre l'apport de nutriments énergétiques et de dioxygène aux tissus. Un traitement spécifique supplémentaire est souvent nécessaire, à condition que la cause du choc soit connue. Voici quelques exemples :

#### □ Choc cardiogénique :

Selon les cas, le traitement sera médical ou chirurgical :

- utilisation d'inotropes positifs comme les inhibiteurs calciques ou les digitaliques si la contractilité est insuffisante,
- utilisation d'IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou de trinitrine pour diminuer la pré-charge,
- utilisation d'anti-arythmiques (digitaliques ou  $\beta$ -bloquants en cas de tachycardie, parasympatholytiques comme l'atropine en cas de bradycardie)
- pose de drain en cas de tamponnade péricardique, chirurgie en cas de malformation.

#### □ Choc hypoxique :

Les causes de choc hypoxique sont variées :

- si l'animal est anémié, l'oxygène ne suffit pas. Il faut avant tout le transfuser ou le perfuser avec de l'OXYGLOBINE®,
- si il est intoxiqué (monoxyde de carbone ou oxydants comme le paracétamol) avec une SaO<sub>2</sub> faible, l'oxygénation permettra de dissocier la carboxyhémoglobine mais il est préférable d'utiliser aussi des antidotes si ils existent (N-acétyl-cystéine, NAC®, PO, lors d'intoxications aux oxydants),
- si c'est la ventilation qui est déficiente, l'oxygénation seule est insuffisante : il faut supprimer la cause (obstruction lors de syndrome brachycéphale par exemple, pneumothorax).

#### □ Choc anaphylactique : (BISTNER et FORD 1995 ; RAFFE 1995a)

On utilise de l'adrénaline systématiquement, en IV immédiatement dans les cas sévères (0.5 à 1 mL) ou en sous-cutanée (SC) (0.2 à 0.5 mL) et à répéter au besoin 20 à 30 minutes plus tard, ainsi qu'une injection en IV lente d'antihistaminiques (BENADRYL® par exemple, 1 à 2 mg/kg).

#### □ Coup de chaleur : (GOGNY 1994 ; GOGNY et BIDON 1993 ; HOLLOWAY 1992)

Le traitement du coup de chaleur s'attache à lutter contre l'hyperthermie et, si cela est nécessaire, contre l'évolution de l'état de choc. L'urgence reste avant tout le refroidissement. L'objectif est de ramener la température centrale à 39°C. Le plus efficace et

le plus simple semble être de mouiller l'animal avec de l'eau froide. Les bains glacés doivent être évités car ils provoquent rapidement une vasoconstriction réflexe et parfois des frissons, ce qui limite les transferts caloriques. L'aération concomitante avec un ventilateur permet d'accélérer les transferts de chaleur. Des pains de glace placés dans les creux axillaires et inguinaux permettent aussi d'obtenir rapidement un refroidissement du secteur circulant. Il est nécessaire de suivre régulièrement la température ; en effet des mesures thérapeutiques trop agressives peuvent conduire à une hypothermie. L'état de choc sera traité comme pour un choc distributif (oxygénothérapie et fluidothérapie). Il est intéressant de préciser que l'utilisation d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) pour leur pouvoir antipyrétique est inutile voire dangereuse. Car dans le coup de chaleur ce n'est pas l'hypothalamus (centre de thermorégulation) qui est dérégulé.

Le traitement du choc est une urgence vraie. Son succès dépend de la rapidité de sa mise en œuvre, du contrôle permanent de son efficacité sur les paramètres cardiovasculaires et de son adaptation à l'évolution de ces paramètres. En effet, selon le moment, l'objectif du traitement varie. Un choc diagnostiqué précocément sera traité différemment d'un choc constaté tardivement. C'est l'ensemble des paramètres monitorés qui permettent d'évaluer le moment et le type de choc, sa gravité et les objectifs thérapeutiques urgents. Et c'est dans ce sens que les GC ne sont pas toujours utiles et même bénéfiques. Ce ne sont pas les molécules miracles du choc ; leur utilisation doit être raisonnée et réfléchie. Il ne s'agit pas de les employer systématiquement en attendant de voir ce qu'ils vont provoquer chez l'animal choqué. Les médecins espéraient beaucoup des GC et ils ont multiplié les études expérimentales et cliniques. Ils étaient très employés, et à forte dose, dans le traitement du choc en médecine il y a 30 ans (période « pro-corticoïdes ») (ANNANE *et al* 2000). Ensuite, dans les années 1980, plusieurs études multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo, en double aveugle, ont infirmé le bénéfice d'une telle stratégie thérapeutique (période « anti-corticoïdes »). A présent, ils ne sont utilisés à forte dose que dans quelques cas particuliers. Et depuis les années 1990 les médecins se sont intéressés à nouveau aux GC mais selon des modalités différentes : les doses sont plus faibles et les traitements prolongés (« période moderne »). La recherche et la médecine vétérinaires ont étudié et compris les mécanismes du choc chez le chien plus tardivement et se sont intéressés aux GC de la même façon que les médecins.

Cependant, la nature exacte des effets des GC dans le choc chez le chien n'est pas précisément comprise. Les études sont nombreuses et pourtant les résultats divergent. Une des raisons à ceci est que la majorité des recherches ont été menées chez des espèces sensibles aux GC telles que les rats, lapins et souris. Or ces résultats ne sont pas forcément applicables aux animaux domestiques. De la même façon, comme les hommes sont plus sensibles que les chiens aux stéroïdes, les mêmes précautions devront être prises quant aux conclusions par rapport à l'espèce canine. De plus, la majorité des études sont réalisées sur des animaux en bonne santé, qui ne constituent que des modèles expérimentaux de choc. Enfin, il faut savoir que les expériences menées *in vitro* utilisant des préparations tissulaires ou des cellules sanguines nécessitent des concentrations en GC bien supérieures à celles pouvant être atteintes *in vivo*.

Les effets anti-inflammatoires des GC ont été les plus étudiés pour évaluer le bénéfice des GC dans le traitement du choc. Les autres effets attribués aux GC concernent les membranes cellulaires, les organes, et enfin leur contribution à l'amélioration de la survie chez les patients en choc. Le débat sur la place des GC dans le traitement du choc repose sur l'analyse de ces différents points.

## B. Les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes

Les GC agissent à différents niveaux dans la réaction inflammatoire : ils vont perturber les événements de la phase vasculaire et ceux de la phase cellulaire. Les modifications des réactions immunitaires mettant en jeu les lymphocytes constituent une composante importante des GC dans leurs rôles anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Ces deux actions ne peuvent être dissociées car le mécanisme de base est le même: l'inhibition de certaines fonctions leucocytaires spécifiques (*CHROUSOS 1995*). Les GC, utilisés à des doses pharmacologiques, sont parmi les médicaments les plus importants pour supprimer les réponses immunologiques ou inflammatoires.

<i>TYPES CELLULAIRES</i>	<i>FACTEURS</i>	<i>COMMENTAIRES</i>
Macrophages et monocytes	Acide arachidonique et ses métabolites (prostaglandines et leucotriènes). Cytokines (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Réactifs de la phase aiguë	Induction d'une protéine (lipocortine) inhibant la phospholipase A2. Synthèse et libération bloquées. Ils comprennent le facteur 3 du complément.
Cellules endothéliales	Molécule d'adhésion du leucocyte à l'endothélium de type 1 (ELAM-1) et molécule d'adhésion intracellulaire de type 1 (ICAM-1). Réactifs de la phase aiguë. Cytokines (ex: IL-1). Dérivés de l'acide arachidonique.	ELAM-1 et ICAM-1 sont des molécules d'adhésion intracellulaires qui ont un rôle critique dans la localisation des leucocytes. Voir macrophages et monocytes. Idem. Idem.
Basophiles	Histamine. Leucotriène C4.	La sécrétion dépendante des IgE est inhibée par les GC.
Fibroblastes	Métabolites de l'acide arachidonique.	Voir macrophages et monocytes. Les GC suppriment aussi la synthèse d'ADN induite par le facteur de croissance et la prolifération des fibroblastes.
Lymphocytes	Cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , interféron $\gamma$ ).	Voir macrophages et monocytes.

Tableau 24 : Effets des glucocorticoïdes sur les composantes des réponses inflammatoires et immunitaires (d'après *SCHIMMER et PARKER 1998*).

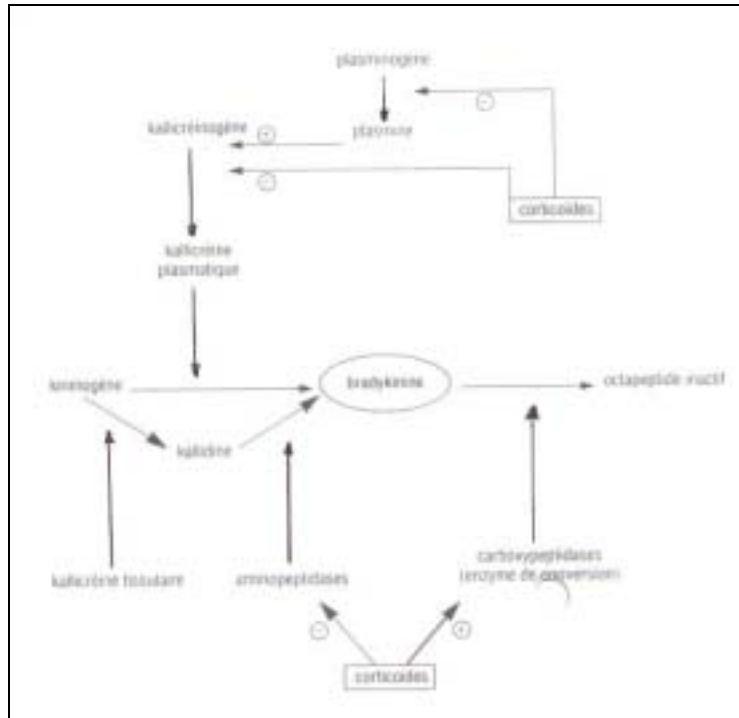
IL=interleukines, TNF=tumor necrosis factor, Ig=immunoglobulines.

### I. Atténuation de la phase vasculaire de l'inflammation

#### 1. Inhibition de la synthèse des médiateurs inflammatoires

Les GC peuvent ainsi prévenir voire empêcher la réponse inflammatoire résultant de stimuli de nature variée (physique, chimique, mécanique, infectieuse, immunologique). La suppression de l'inflammation par les GC résulte essentiellement d'une inhibition de la production de médiateurs inflammatoires (prostaglandines, histamine, bradykinines) au niveau de certaines cellules. Ils peuvent également agir en accélérant leur catabolisme. C'est le cas de la bradykinine dont la synthèse est inhibée et la dégradation

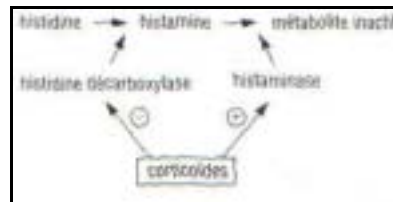
activée.



**Figure 39: Interférences des GC avec le système des kinines (GOGNY 1994).**

**+ : activation, - : inhibition.**

Les GC inhibent la synthèse de l'histamine (en inhibant l'histidine décarboxylase) et stimulent sa dégradation (en activant l'histaminase) : ils limitent donc les manifestations cliniques dans les réactions d'hypersensibilité de type I (GOGNY 1994).



**Figure 40 : Interférences des GC avec la synthèse et le catabolisme de l'histamine (GOGNY 1994).**

Les GC stimulent au niveau nucléaire l'expression de gènes codant pour une protéine, la lipocortine (ou macrocortine), qui inhibe la phospholipase A2 (cette enzyme s'attaque aux phospholipides membranaires pour libérer l'acide arachidonique). La cascade de l'acide arachidonique est inhibée : les concentrations en prostaglandines, leucotriènes, prostacyclines et thromboxanes diminuent. L'inhibition de la phospholipase A2 par les GC a été étudié par HIRATA *et al* sur des polynucléaires neutrophiles de lapin (HIRATA *et al* 1980). Ils ont remarqué que la libération d'acide arachidonique était moins importante en présence de GC et que la capacité d'inhibition de la phospholipase A2 était spécifique aux corticostéroïdes. Ils ont également remarqué que l'ajout d'inhibiteurs de synthèse de protéines ou d'ARNm diminuait l'effet des GC. Ceci leur a permis de conclure que les GC agissaient en stimulant la synthèse d'une protéine inhibitrice de la phospholipase A2. La lipocortine 1 est connue pour avoir un rôle majeur de régulation de systèmes aussi divers que la croissance cellulaire et la différenciation, la migration neutrophilique, les réponses du SNC aux cytokines, la synthèse de la NO synthase inductible, la sécrétion neuroendocrine et la dégénération neuronale (FERGUSON *et* HOENIG 2001 ; FLOWER *et* ROTHWELL 1994).

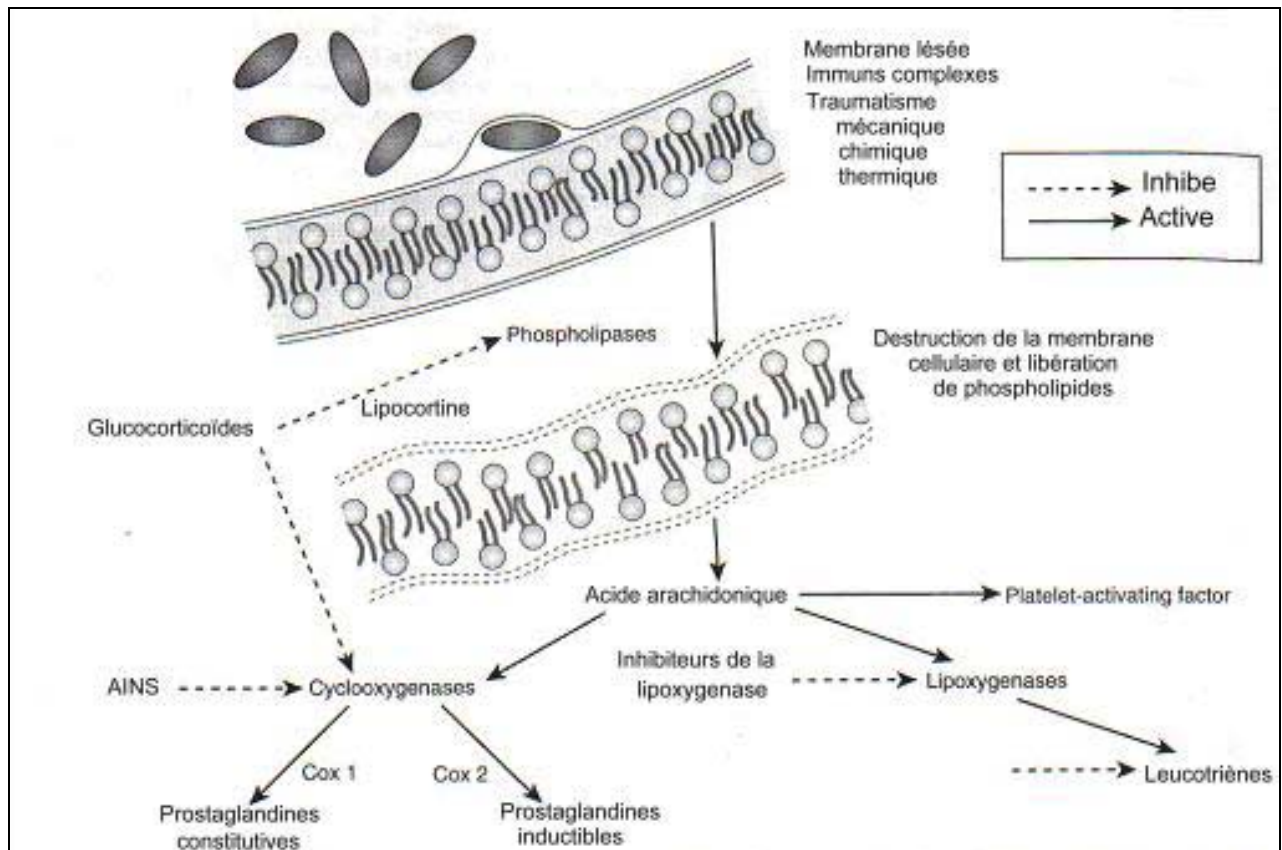


Figure 41 : Sites d'action des GC dans la réponse inflammatoire (d'après *BOOTHE et MEALEY 2001*).

La voie de synthèse des prostaglandines (PG) est également inhibée plus loin par les GC. Des recherches ont montré qu'il existait deux types d'enzymes synthétisant des prostaglandines, les cyclooxygénases 1 et 2 (COX I et II). La COX I est présente dans les plaquettes et les cellules endothéliales : c'est une enzyme constitutive impliquée dans la synthèse de prostaglandines (y compris les PG gastroduodénales protectrices). Au contraire, la COX II n'est exprimée que lors d'inflammation. La dexaméthasone a peu ou pas d'effet sur la synthèse des PG gastroduodénales parce qu'elle n'inhibe que l'expression du gène codant pour la COX II (*McCARTHY 1995*). Il est intéressant de comparer l'activité des GC (anti-inflammatoire stéroïdien, AIS) avec celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par exemple, l'ibuprofène (AINS) est une molécule active aussi bien sur la COX I que sur la COX II, ce qui contribue à la rendre ulcérogène par nature (*DEWITT et al 1993*). D'autres AINS ont une activité spécifique à la COX II mais ils ont d'autres effets adverses. Pour empêcher l'inflammation, on recherchera des molécules qui inhibent de façon spécifique l'expression, ou l'activité, de la COX II, ce qui correspond à des effets toxiques (ulcérations gastrointestinales et toxicité rénale) minimes.

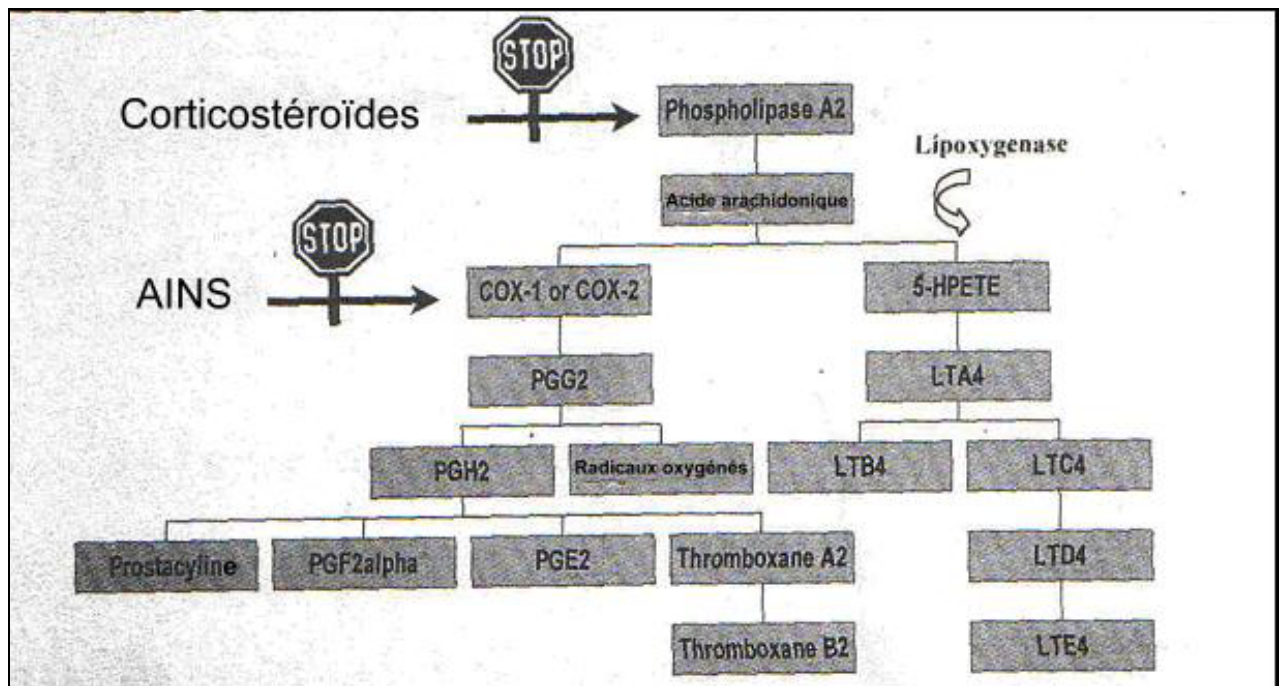


Figure 42 : Sites de blocage de la cascade de l'acide arachidonique des GC et des AINS (d'après WADDELL *et al* 1998).  
COX=cycloxygénase, PG=prostaglandines, LT=leucotriènes, AINS=anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'effet des GC est donc une diminution de l'inflammation, ce qui constitue la base de leur utilisation massive.

## **2. Conséquence : une diminution des phénomènes vasculaires permettant de conserver l'intégrité microvasculaire (WADDELL *et al* 1998)**

Les médiateurs sont liés à la libération de facteurs vasoactifs et chimiotactiques et à l'extravasation leucocytaire au niveau des sites d'agression. En inhibant leur synthèse, les GC empêchent l'hyperhémie et la formation de l'œdème ou les réduisent ; ils s'opposent à la vasodilatation locale, à l'augmentation de perméabilité vasculaire et à la migration leucocytaire (GOGNY 1994). La libération du PAF par les leucocytes et les mastocytes est également inhibée, et par conséquent ses effets (vasodilatation, agrégation plaquettaire et leucocytaire, bronchospasme, augmentation de la perméabilité) sont atténués.

Les rôles des GC dans le maintien de l'intégrité vasculaire lors d'inflammation sont majeurs :

- Ils augmentent la sensibilité des vaisseaux aux catécholamines.
- Ils bloquent l'augmentation de la perméabilité capillaire, en inhibant le relargage et l'activité des kinines, des prostaglandines et des endotoxines bactériennes et en réduisant la libération d'histamine.
- Ils diminuent la libération de substances vasoactives lors de la peroxydation lipidique (par exemple le thromboxane A2 vasoconstricteur), au moins au début de la phase d'altération cellulaire.
- En pré-traitement, les GC inhibent la synthèse de (NO, puissant vasodilatateur produit par les cellules de l'endothélium vasculaire et par les macrophages, en présence d'endotoxine par exemple) par la NO synthase inductible (NOSi) (RADOMSKI *et al* 1990). En effet, REES étudia la relation entre le tonus vasculaire et l'induction par l'endotoxine de la NOSi en utilisant des échantillons d'aortes de rats. Il remarqua que la dexaméthasone inhibait la chute du tonus vasculaire, l'élévation associée des taux de

GMP cyclique, et l'induction de la NOSi sans affecter l'activité de la forme constitutive de la NOS (*REES et al 1990*). Ces résultats suggéraient que l'inhibition de l'expression de la NOSi par les GC contribuait à la prévention de l'hypotension pendant le choc endotoxinique. De plus, cette étude démontrait également que les GC étaient plus efficaces pour prévenir l'hypotension que pour la traiter car, une fois que la NOSi était induite, les GC n'avaient plus d'action directe sur elle.

Les GC peuvent être à l'origine d'hypertension, liée à divers mécanismes :

- l'activation du SRAA (système rénine-angiotensine-aldostérone), par l'augmentation de la concentration plasmatique de rénine,
- la réduction d'activité des kinines hypotensives, des prostaglandines, des facteurs relaxants dérivés de l'endothélium, du NO,
- l'augmentation de sensibilité à l'angiotensine II (par augmentation du nombre de récepteurs) et à la noradrénaline.

De même, l'agrégation plaquettaire et le dépôt de fibrine sont inhibés par les GC, ainsi que la prolifération et l'activité des fibroblastes dans la formation du collagène, ce qui ralentit la cicatrisation (*GOGNY 1994*).

### **3. Intérêt des glucocorticoïdes pour limiter les lésions cérébrales vasculaires (GOGNY 2002)**

Pour certains auteurs, l'emploi des GC n'est pas seulement intéressant en urgence chez le patient choqué. Ils exerceraient aussi un effet préventif sur certaines complications à venir. En effet, malgré une réanimation efficace et une amélioration nette, sans l'emploi de corticoïdes, il n'est pas rare d'observer chez un animal choqué, parfois de nombreuses heures après, une détérioration du statut neurologique pouvant aboutir à l'arrêt respiratoire. Cette rechute serait liée à une hypoxie et un œdème cérébraux dits de reperfusion. On observe en effet une chute drastique du débit sanguin cérébral jusqu'à 15% de la valeur normale, par suite d'une vasoconstriction cérébrale anormalement intense. Pendant l'épisode ischémique, il y a une perturbation des systèmes de régulation des échanges ioniques (calcium et potassium surtout) au niveau de la barrière hémato-méningée et de la membrane neuronale, à cause de la déplétion énergétique (ATP) et de l'acidose. La vasoconstriction et l'hypoxie aboutissent à la libération locale de métabolites vaso-actifs, notamment thromboxanes et leucotriènes, augmentant la perméabilité cellulaire, d'où un œdème interstitiel et cellulaire. Lors de la reperfusion, l'augmentation locale de la pression hydrostatique accélère la formation de l'œdème, les destructions membranaires, la formation de radicaux libres, et renforce la vasoconstriction. Les GC seraient capables de prévenir ces troubles de la reperfusion en diminuant la libération des médiateurs inflammatoires, et d'améliorer l'évolution à venir. Cependant cet aspect est très controversé.

## **II. Atténuation de la phase cellulaire de l'inflammation (SCHIMMER et PARKER 1998 ; FERGUSON et HOENIG 2001)**

### **1. Inhibition de la synthèse de cytokines**

Le mécanisme est une inhibition de leur synthèse (par inhibition de l'expression des gènes de synthèse, par activation de la synthèse de protéines inhibitrices des cytokines, ou par diminution de la demi-vie des ARNm des cytokines) et de leurs actions. Or ce sont les cytokines (interféron  $\gamma$ , interleukines, TNF- $\alpha$  et  $\beta$  par exemples) qui contrôlent l'ensemble de

la réponse immunitaire spécifique de l'hôte en coordonnant les actions des macrophages, monocytes et lymphocytes (activation des cellules T, stimulation de la prolifération des fibroblastes).

La réponse immunologique est modifiée à chacune de ses étapes :

- l'interaction initiale et la présentation antigénique aux cellules du système réticulo-endothélial,
- l'induction et la prolifération de lymphocytes immunocompétents,
- et la prolifération et la synthèse d'anticorps.

Par exemple, les GC induisent l'expression du facteur TGF- $\beta$  qui bloque la synthèse de cytokines et l'activation des cellules T (ARON et TYRRELL 1994). De même, ils bloquent les effets de l'IFN- $\gamma$  qui est libéré par les cellules T activées et qui est important dans les processus de présentation antigénique des macrophages. Ils inhibent aussi la synthèse par les macrophages d'IL-1 (ce qui empêche l'activation des cellules T), d'IL-2 et de TNF (indispensable pour la cytotoxicité et pour les fonctions des neutrophiles et des éosinophiles).

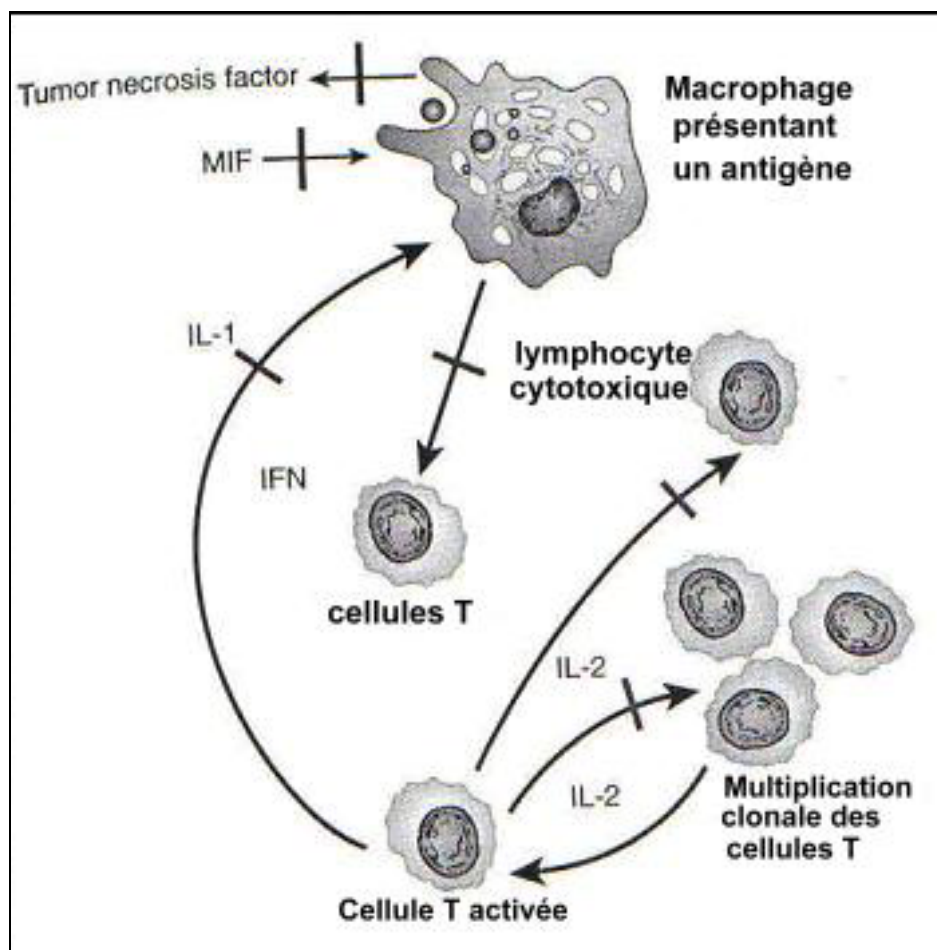


Figure 43 : Les effets inhibiteurs des GC dans la réponse à médiation cellulaire (d'après *BOOTHE et MEALEY 2001*).

Les macrophages et les cellules T sont les cibles des GC. IFN=interféron, IL=interleukines, MIF=facteur d'inhibition de migration.

## 2. Conséquences sur les leucocytes (DAVIS 1989)

Des doses uniques de GC ont des effets profonds sur le nombre de leucocytes présents, par inhibition de leurs divisions cellulaires (c'est le cas aussi pour les fibroblastes), et sur leur activité. Cela résulte d'effets combinés directs sur les cellules (diminution de leur

adhérence et de leur coopération), mais aussi de l'induction de la synthèse de facteurs inhibiteurs ou de la suppression de facteurs activateurs (leucotriènes, complément activé...). Les GC suppriment l'accumulation leucocytaire sur les sites inflammatoires : cet effet peut être bénéfique pour minimiser l'inflammation mais il augmente également le risque d'infection.

i. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) (DAVIS 1989 ; TROWALD-WIGH et al 1998 )

Les études menées sur la granulopoïèse et les fonctions des neutrophiles se sont multipliées.

- Neutrophilie :

On observe rapidement après l'administration de GC une neutrophilie liée à l'augmentation de leur libération du stock médullaire et à leur migration limitée des vaisseaux sanguins jusqu'aux tissus inflammés. Cet effet est attribué à une diminution de l'adhérence à l'endothélium vasculaire (par modification de la configuration de la surface cellulaire et altération des interactions entre les neutrophiles et l'endothélium vasculaire), et à une diminution de la diapédèse de la diapédèse (SCHIMMER et PARKER 1998). Ces effets sont maximaux au bout de 4 à 6 heures après l'administration de GC et diminuent progressivement pour retourner aux valeurs de base en 24 heures (MEULEMAN et KATZ 1985). La stimulation d'un facteur activant la granulopoïèse et une diminution de l'apoptose permettent également d'expliquer la neutrophilie (LILES et al 1995). Ainsi, il a été démontré que l'hydrocortisone stimulait la granulopoïèse dans des cultures de moelle osseuse (BARR et al 1983 ; MOTOMURA et al 1983 ; INADA et al 1988).

- Modifications des fonctions des PNN :

Par contre, les expériences sur l'influence des corticostéroïdes sur les fonctions des PNN donnent des résultats divergents. HIRSH et al ont remarqué que de fortes doses de cortisone *in vivo* ne modifient pas la phagocytose et l'activité bactéricide de PNN de lapins (HIRSCH et CHURCH 1961). ROTH et al ont étudié l'effet d'une dose unique de dexaméthasone sur des PNN de bovins et ont observé une augmentation de leur capacité de migration "au hasard" mais une ingestion des *Staphylococcus aureus* diminuée (ROTH et KAEBERLE 1981). Les résultats contradictoires de ces études quant à l'influence des corticostéroïdes sur les PNN *in vitro* ou *in vivo* sont probablement dus à l'utilisation de molécules différentes, de voies et de doses d'administration différentes et de méthodes d'analyse différentes sur des espèces variées. L'influence des GC sur la phagocytose et la destruction des bactéries n'est pas complètement élucidée. Il existe des différences importantes selon les espèces. Chez les humains et le bétail, les GC dépriment la phagocytose bactérienne, tandis qu'ils améliorent la migration par chimiotactisme chez les chevaux (MORRIS et al 1988). Dans certaines espèces, les GC peuvent modifier la capacité des neutrophiles à tuer les bactéries ingérées en diminuant par exemple leur métabolisme oxydatif. Chez d'autres espèces, les mécanismes pourraient être une diminution de la fusion des lysosomes avec les phagosomes ou un effet du pH sur les lysosomes.

TROWALD-WIGH et al (TROWALD-WIGH et al 1998) ont mené une étude intéressante sur les effets comparés *in vitro* et *in vivo* de la prednisolone à dose thérapeutique sur les fonctions des PNN de chiens. De la prednisolone a été administrée à des chiens pendant trois semaines à la dose de 1 mg/kg/j répartie en deux prises, puis à la dose de 0.7 mg/kg/j pendant une semaine puis 0.3 mg/kg/j pendant une semaine. Une prise de sang hebdomadaire permettait d'étudier l'influence de la prednisolone sur l'adhésion des PNN, leur migration aléatoire et par chimiotactisme, leur capacité de phagocytose, de

chimioluminescence et leur faculté à exprimer des récepteurs pour le complément. Afin de savoir si ces effets étaient liés à une action directe de la prednisolone sur les PNN, les mêmes études furent menées *in vitro*.

Les changements les plus évidents dans les fonctions des PNN *in vivo* pendant le traitement furent une diminution de leur adhésion, une augmentation de l'activation et de l'ingestion de cellules opsonisées (IgG) et une augmentation de la chimioluminescence. L'amélioration du chimiotactisme, de la phagocytose et du pouvoir bactéricide correspondent bien à une augmentation des activités fonctionnelles des PNN. Ces résultats sont d'autant plus marqués après deux semaines de traitement, ce qui suggère un effet de la prednisolone sur la prolifération et la différenciation des PNN dans la moelle osseuse et pas un effet direct sur les cellules sanguines. Cette hypothèse est appuyée par le manque d'effets de la molécule *in vitro*, à moins d'utiliser de très fortes concentrations (impossibles à atteindre *in vivo*).

L'amélioration de la réponse chimiotactique serait le résultat de l'influence des corticoïdes sur la capacité fonctionnelle des récepteurs à la fraction C5a (WEBSTER *et al* 1980) et à la caséine (LEWIS *et VAN EPPS* 1983), ou d'une amélioration générale des réponses migratoires aux facteurs chimiotactiques. Cette amélioration de la migration des neutrophiles canins a été confirmée par d'autres études, notamment celles de GUELFY *et al* qui administrent de la prednisolone à des doses de 4 mg/kg pendant 3 jours (GUELFY *et al* 1985).

L'amélioration de la phagocytose par l'intermédiaire des IgG, induite par la prednisolone, dépend de la dose utilisée. En effet, pour des doses inférieures à 0.3 mg/kg, la capacité de phagocytose des PNN était diminuée.

L'étude de TROWALD-WIGH *et al* a montré une diminution de l'adhérence des PNN *in vivo* : les analyses ont été effectuées en observant l'adhésion des PNN sur des fibres de nylon; mais *in vitro* aucune diminution de l'adhérence des PNN n'a été observée à moins d'utiliser des doses suprapharmacologiques de prednisolone. Il ne faut pas directement conclure à une diminution de l'adhésion des PNN à l'endothélium, ce qui constituerait un effet anti-inflammatoire important. Cet effet négatif des corticoïdes *in vivo* n'est probablement pas causé par une altération des récepteurs permettant l'adhésion, d'autant plus que leur expression n'est pas altérée et que la phagocytose des particules recouvertes de la fraction C3b du complément permise par les mêmes récepteurs n'est pas diminuée.

Cette étude met donc en évidence la différence entre les effets obtenus *in vivo* et *in vitro*. Utilisés à forte dose *in vivo* sur des chiens, les GC augmenteraient le pouvoir bactéricide et les capacités de phagocytose des PNN. Cette étude vient à l'encontre des expériences menées en médecine dont les résultats montrent une diminution de la phagocytose lors d'administration de GC et qui mènent à la conclusion que les GC rendent l'organisme plus sensible aux infections.

#### ii. Les lymphocytes (DAVIS 1989)

Le nombre de lymphocytes diminue (lymphopénie) lors d'administration de doses pharmacologiques de GC. Chez les espèces sensibles aux stéroïdes (rats, lapins ou souris), la cytolysse des lymphocytes normaux y contribue, tandis qu'elle ne concerne que les lymphocytes néoplasiques chez les espèces résistantes aux stéroïdes (hommes, chevaux, bétail et carnivores). Les GC induisent la mort cellulaire par apoptose au sein des cellules lymphoïdes (dégradation de la chromatine, action d'endonucléases, activation d'oncogènes), dans le cadre de la sélection thymique. Les mécanismes sont de deux types : soit l'induction de gènes létaux (I kappa B), soit la répression de facteurs de survie (AP-1). Ils pourraient être intéressants dans le traitement des tumeurs lymphoïdes (FERGUSON *et HOENIG* 2001).

La lymphopénie est surtout le résultat de changements de la migration lymphocytaire. En effet, la population lymphocytaire est composée d'un pool non circulant et d'un pool circulant réparti entre les secteurs intravasculaire et extravasculaire (nœuds

lymphatiques, rate, moelle osseuse et conduit thoracique). Suite à l'administration de corticoïdes, les lymphocytes du pool circulant sont redistribués dans le compartiment extravasculaire.

Outre leur nombre, leur activation et leur participation aux réponses inflammatoire et immunologique sont également affectées. Ces effets sont majeurs dans les mécanismes d'immunité à médiation cellulaire (mettant en jeu les lymphocytes T). Différents mécanismes sont atteints : la réponse proliférative des lymphocytes, la synthèse de lymphokines, la reconnaissance antigénique et la cytotoxicité (*MEULEMAN et KATZ 1985 ; CUPPS et FAUCI 1982*).

La différence de sensibilité des GC sur les 2 types de lymphocytes (T et B) n'est pas totalement expliquée. Tout d'abord les lymphocytes T constituent 70% du pool circulant : ce sont donc eux qui seront atteints préférentiellement. En outre, les lymphocytes B semblent plus résistants aux effets répressifs des GC ; l'hypothèse que leur capacité à métaboliser les GC soit plus rapide a été proposée (*KEHRL et FAUCI 1983*). Les GC ont des effets directs sur les lymphocytes B mais aussi des effets indirects. En effet l'expression de la fonction des lymphocytes B fait intervenir des interactions complexes avec les cellules T (helpers), les macrophages, les antigènes et d'autres cellules intermédiaires (*NOSSAL 1987*). La production d'anticorps par les lymphocytes B n'est généralement pas affectée par des doses modérées de GC (elle est inhibée avec des dosages lourds et/ou des thérapies longues); seul l'effet promoteur des lymphocytes T pour l'activation des lymphocytes B est supprimé. Dans une étude récente, de la prednisolone (2 mg/kg PO) a été administrée pendant 14 jours à des chiens et les taux sanguins d'immunoglobulines ont été suivis. Il a été observé une diminution significative des concentrations plasmatiques d'IgG, d'IgA et d'IgM (dans une moindre proportion) ainsi qu'une baisse du nombre de lymphocytes T de types CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> et de lymphocytes B (*DAY 2002 ; FERGUSON et HOENIG 2001*). La synthèse d'IgE ne semble pas affectée par les GC. Par contre, les GC peuvent avoir une action sur les fonctions des immunoglobulines : par exemple, les mécanismes d'opsonisation seraient diminués par les GC. De plus, l'affinité des anticorps pour les épitopes membranaires des cellules cibles est diminuée, ainsi que les voies d'activation du complément.

### iii. Les monocytes et les macrophages

Ce sont les cellules accessoires des lymphocytes; elles sont plus sensibles aux effets des GC que les PNN. L'administration de GC entraîne une diminution des monocytes circulants (ils sont redistribués aux tissus lymphoïdes). Des doses thérapeutiques de GC diminuent leur capacité de phagocytose, par dépression de leur pouvoir amiboïde (capacité à former des pseudopodes pour la phagocytose), leur activité bactéricide et leur capacité de présentation antigénique aux lymphocytes B. Leur production d'interleukines (médiateurs cellulaires, essentiellement l'IL-1) est diminuée ainsi que la réponse cellulaire aux lymphokines (*DINARELLO et MIER 1987 ; CUPPS et FAUCI 1982*)

Les GC diminuent les capacités fonctionnelles des macrophages, monocytes et éosinophiles en inhibant la formation d'ILs (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6...) (*EHRICH et al 1992 ; BARRAGRY 1994 ; McDONALD et LANGSTON 1994 ; TYRREL et al 1994*). Ainsi, ils suppriment la capacité des macrophages à phagocyter des particules opsonisées (en diminuant le nombre de récepteurs) et à présenter les antigènes, processus nécessaire pour stimuler la réponse immunitaire (*DAY 2002*). La clearance des particules opsonisées est perturbée. Les monocytes ont une activité bactéricide et des capacités chimiotactiques diminuées.

### **3. Conséquence sur la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (*SCHIMMER et PARKER 1998*)**

Le système immunitaire et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien sont intimement liés : ils sont capables d'interactions bilatérales. De nombreuses études ont montré que les cytokines régulent l'axe HHS. Par exemple l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6 ou le TNF- $\alpha$  le stimulent de façon à augmenter la libération de GC endogènes, qui inhibent ensuite la réponse immunitaire. Ces interactions représenteraient un mécanisme protecteur, lorsque l'organisme est soumis à un stress, permettant d'empêcher la réponse inflammatoire de devenir trop importante et délétère.

L'ensemble des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des GC sont attribués à une suppression partielle ou complète des interactions complexes entre les cellules et leurs médiateurs. Il est clair que les effets puissants des GC, utilisés à forte dose, sur les leucocytes sont responsables de la majorité de leur action anti-inflammatoire. Ces effets sont également immunosuppresseurs, ce qui explique leur efficacité dans le traitement des maladies auto-immunes. Cependant, ces effets peuvent aussi être délétères pour l'organisme car il devient plus sensible aux infections. Les expériences menées mettent en évidence une diminution de la réponse inflammatoire avec les GC, essentiellement lorsqu'ils sont utilisés en pré-traitement (ce qui impossible en pratique). Par ailleurs, des études récentes montrent qu'un traitement prolongé par faibles doses de GC s'accompagne d'une réduction significative de la fièvre et de la tachycardie, avec une augmentation significative de la pression artérielle moyenne, chez des patients en choc septique (*ANNANE et al 2000*).

Mais, au-delà de leur action anti-inflammatoire, d'autres effets bénéfiques dans le traitement du choc ont été attribués aux GC. Il s'agit de mécanismes cellulaires, mais aussi de l'incidence des GC sur les fonctions organiques et sur la survie des patients ou des animaux présentant un état de choc.

## C. Autres effets intéressants des glucocorticoïdes dans le choc

### I. A l'échelle cellulaire

#### 1. Stabilisation membranaire

##### i. Stabilisation membranaire et intégrité cellulaire (*HASKINS et al 2002*)

Les études menées sur le rôle stabilisateur des membranes des GC datent de plusieurs années. Ce rôle supposé des GC constituait la base des espoirs des médecins pour leur utilisation dans le traitement du choc. En effet, une stabilisation des membranes permettrait d'atténuer tous les phénomènes liés à une dégradation cellulaire. Par conséquent, les GC permettraient de diminuer la translocation intestinale d'endotoxines et les lésions intestinales, ainsi que la libération d'enzymes lysosomiales ou la dégranulation de médiateurs ou d'autacoïdes. Ils limiteraient également l'agrégation des plaquettes et des érythrocytes et, en réduisant la perméabilité capillaire, ils empêcheraient la sortie de fluides du compartiment vasculaire.

Plus récemment la médecine vétérinaire s'est intéressée à cet effet possible des GC et a multiplié les expériences en ce sens.

##### ii. Diminution de la libération des enzymes lysosomiales dans le foyer

inflammatoire et de la dissolution progressive des tissus (WADDELL et al 1998)

- Rappels : (BELL et al 1971)

Les lysosomes contiennent des enzymes telles que des  $\beta$ -glucuronidases, phosphatases, DNAses et RNAses, cathepsines et autres hydrolases. Ces enzymes agissent sur les protéines cellulaires, acides nucléaires et polysaccharides et peuvent causer l'autolyse cellulaire. La libération de ces enzymes dans des organes comme le foie, le pancréas et la rate semble être une composante majeure dans le développement du choc suite à l'ischémie et l'anoxie; et des composés lysosomiaux ont été retrouvés dans ces organes lors d'études expérimentales sur le choc. Cependant, le rôle des lysosomes au sein du choc reste controversé.

- Premières recherches : (WEISSMANN 1962 ; DE CUVE et al 1962)

Des études cherchent à définir plus précisément la signification de la rupture lysosomiale dans la séquence chronologique du développement du choc. Dans des modèles expérimentaux de choc hémorragique sur des chiens, des biopsies de foie, rate et reins, et des mesures des taux tissulaires et sériques de phosphatases, ont été réalisés à différentes périodes pour étudier les stades préliminaires, précoces puis tardifs du choc. La solubilisation progressive des enzymes lysosomiales a été mise en évidence dans le foie et la rate, et particulièrement dans le système réticulo-endothélial de ces organes. Au fur et à mesure de la progression du choc, l'activité des hydrolases devient plus intense et diffuse, puis elle diminue. Ces variations sont interprétées par l'altération de l'intégrité structurale des lysosomes. Une élévation significative de l'activité des hydrolases hépatiques a été observée au moment même où le choc devient réfractaire au traitement, ce qui indiquerait que l'échec du système réticulo-endothélial lors du choc est causé par la rupture lysosomiale et l'autolyse cellulaire. Ces études ont donc démontré que la libération d'enzymes lysosomiales augmente lors de chocs hypovolémiques mais elles ne permettent pas de déterminer si elle est la cause, la conséquence ou seulement une composante du choc.

Dans différentes expériences *in vitro*, les corticostéroïdes ont prouvé leur efficacité pour aider à la stabilisation membranaire, à condition d'être utilisés en pré-traitement. Les premières études (DE DUVE et al 1962) ont montré que le cortisol entraînait une diminution de la libération de phosphatases lysosomiales dans des échantillons mitochondriaux de foie de rats. Par la suite, les mêmes échantillons furent étudiés après que les rats ont été exposés à des agents stressants (vitamine A, radiations UV, endotoxine et streptolysine O) (WEISSMANN et THOMAS 1962). Là encore, de la cortisone et de l'hydrocortisone ont été administrées en pré-traitement et ont permis une diminution du relargage de phosphatases lysosomiales. Des tests comparatifs entre des lots traités avec des GC et des lots non traités ont confirmés le bénéfice des GC en pré-traitement. Sur la base de ces résultats *in vitro*, de nombreuses études ont été entreprises pour voir si oui ou non des traitements aux GC pouvaient diminuer le relargage d'enzymes lysosomiales.

- Comparaison des résultats :

La mesure des taux d'enzymes lysosomiales libérées pendant une période de stress est un moyen quantitatif pour évaluer les dommages cellulaires (ASHFORD et al 1966 ; LEWIS 1967). Des études préliminaires ont montré que la quantité d'enzymes libérées dans le sang ou la lymphe pendant une période de choc était dépendante du temps et influençait la durée de survie (JANOFF et al 1962 ; WEISSMAN 1964). Théoriquement, la mesure des enzymes libérées serait un index de l'efficacité des stéroïdes sur l'intégrité cellulaire pendant le choc. Différentes études menées sur des modèles variés semblent avoir des résultats concordant quant à l'efficacité des GC pour diminuer la libération lysosomiale.

<i>Espèce</i>	<i>Type de choc</i>	<i>GC</i>	<i>Dose (mg/kg)</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Temps (min)</i>	<i>Effet enzymatique</i>
rats (1)	traumatique	cortisone	50	intrapéritonéale	-30	↓ phosphatases
chats (2)	hémorragique	méthylprednisolone	20	intraveineuse	-60 +120	↓ β glucuronidases ↓ activité plasmatique des cathepsines
chiens (3)	hémorragique	méthylprednisolone	30	intraveineuse	30	↓ phosphatases

**Tableau 25 : Les différentes études portant sur les enzymes lysosomiales**

Dans le choc traumatique, le temps 0 correspond au moment du traumatisme. Dans les chocs hémorragiques, le temps 0 correspond au moment où l'animal est en hypotension (l'état d'hypovolémie a été poursuivi 2 heures pour les chats et 4 heures pour les chiens).

(1) *JANOFF A., WEISSMANN G., ZWEIFACH B.W, THOMAS L, 1962 : Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia, J Exp Med, 116, 451-466.*

(2) *GLENN T.M., LEFER A.M., 1971 : Anti-toxic action of methylprednisolone in hemorrhagic shock, Eur J Pharmacol, 13, 230-238.*

(3) *CLERMONT H.G., WILLIAMS J.S., ADAMS J.T., 1974 : Steroid effect on the release of the lysosomal enzyme acid phosphatase in shock, Ann Surgery, 179, 917-921.*

CLERMONT *et al* ont étudié en 1974 la libération de phosphatases sur différents types de choc (chocs hémorragique, endotoxinique et cardiogénique) chez des chiens. Dans chacun des groupes, la moitié des chiens recevait une dose de méthylprednisolone (30 mg/kg en IV) 30 minutes après l'établissement du choc. Les résultats montrent une diminution de la libération de phosphatases dans chacun des demi-groupes traités avec de la méthylprednisolone. Le bénéfice des corticoïdes pour limiter la libération enzymatique est significatif dans chacun des types de choc, mais plus marqué pour le modèle de choc endotoxinique puis pour celui de choc hémorragique. L'interprétation de ces résultats doit toutefois être faite avec précaution ; en effet les stéroïdes ont d'autres effets que celui de stabiliser les membranes (*CLERMONT et al 1974*). Il est possible que la diminution de l'élévation des taux sériques enzymatiques induite par les stéroïdes soit également liée à l'augmentation du débit cardiaque ou la diminution des résistances périphériques vasculaires, actions permettant d'améliorer la perfusion tissulaire, donc de diminuer l'ischémie et l'anoxie cellulaire. Il a été remarqué parallèlement une augmentation de la survie.

<i>Modèle de choc</i>	<i>Temps (heures)</i>	<i>Pas de stéroïdes (mU/mL)</i>	<i>Stéroïdes (mU/mL)</i>
Choc hémorragique	Contrôle	2.53	3.43.
	1	4.98	4.56
	2	7.87	7.46
	3	13.63	9.90
	4	19.19	13.13
	5	30.41	19.19

<i>Modèle de choc</i>	<i>Temps (heures)</i>	<i>Pas de stéroïdes (mU/mL)</i>	<i>Stéroïdes (mU/mL)</i>
Choc endotoxinique	Contrôle	2.02	2.73
	1	4.78	3.7
	2	5.76	4.04
	3	7.84	4.81
	4	10.98	5.56
	5	15.82	6.23
Choc cardiogénique	Contrôle	22.93	2.76
	1	4.57	5.45
	2	7.24	7.37
	3	17.17	12.46
	4	25.92	17.17
	5	38.38	26.26

**Tableau 26 : Concentrations moyennes sériques en phosphatases (CLERMONT *et al* 1974).**

L'augmentation des concentrations enzymatiques sériques ne devient significative qu'à partir de deux heures après l'installation du choc. Cette durée correspondrait alors à la période de résistance, de stabilité, des membranes cellulaires à une ischémie prolongée. Enfin, le fait que la réponse suppressive des stéroïdes soit plus prononcée dans le modèle du choc endotoxinique pourrait être liée au fait que les stéroïdes complexent l'endotoxine, empêchant ainsi ses effets toxiques directs et indirects sur les cellules et les membranes (WEISSMAN *et THOMAS* 1962).

- Discussion :

Il semblerait que le traumatisme et l'ischémie puissent causer la libération des enzymes lysosomiales que les GC pourraient réduire, essentiellement lorsqu'ils sont administrés en pré-traitement. Dans les traumatismes du système nerveux central (SNC), les GC auraient ainsi un rôle neuroprotecteur.

Mais, même après des années de travaux, il n'existe encore aucune certitude concernant les effets pharmacologiques des stéroïdes par une action directe sur les membranes lysosomiales (THOMPSON *et LIPPMAN* 1974). Le seul mécanisme d'action reconnu des GC est celui de la formation d'un complexe avec un récepteur cytoplasmique qui entre ensuite dans le noyau et interagit avec l'ADN pour modifier les taux de synthèse de diverses protéines. De plus, les recherches sur la stabilisation membranaire ont montré que de très fortes concentrations en GC étaient nécessaires pour obtenir des effets, et ces concentrations sont difficiles à atteindre en clinique. Enfin, il semble que *in vitro* le cortisol et la cortisone soient aussi efficaces tandis que *in vivo* seul le cortisol est efficace. Les effets de stabilisation membranaire des GC pourraient alors être secondaires à leur capacité de blocage de la cascade de l'acide arachidonique et des cytokines, ce qui empêche la production de radicaux libres et la peroxydation lipidique. Ceci expliquerait alors pourquoi les pré-traitements avec les GC sont plus efficaces.

iii. Protection des récepteurs hormonaux membranaires (JONES *et al* 1977)

Les signaux hormonaux (premiers messagers) sont transmis au niveau tissulaire par un second messager, par l'intermédiaire du système de l'adényl cyclase-AMPC. L'adényl

cyclase est une enzyme membranaire qui modifie les taux intracellulaires d'AMPc, produisant la réponse caractéristique d'une cellule particulière à une hormone. Une quelconque altération de la sensibilité de cette enzyme peut entraîner une perte de contrôle des activités cellulaires. RUTENBERG *et al* ont mis en évidence en 1973 la capacité réduite du système du second messenger à répondre à la stimulation du glucagon lors du choc. McARDLE *et al* ont montré en 1975 que lors du choc, en réponse à l'augmentation de catécholamines circulantes, les taux d'AMPc plasmatiques étaient particulièrement élevés tandis que les taux d'AMPc tissulaires étaient réduits. De plus, le système de l'AMPc semble être affecté en plusieurs points par les GC (BRAUN *et* HECHTER 1970 ; EXTON *et al* 1972 ; LOGSDON *et al* 1972 ; THOMPSON *et* LIPPMAN 1974).

Une étude a montré que les GC permettaient de protéger les récepteurs hormonaux membranaires qui étaient altérés lors du choc. Cette étude menée chez des chiens s'intéresse à l'activité de l'adényl cyclase hépatique induite par des injections d'adrénaline ou de glucagon, en mesurant la néoglucogénèse hépatique. En effet ces deux hormones sont de puissants mobilisateurs du glucose hépatique : elles entraînent une glycogénolyse et une hyperglycémie via le système de l'adényl cyclase-AMPc, les organes splanchniques représentant la source principale d'AMPc. En effet, l'injection de l'une ou l'autre de ces hormones sur des chiens entraîne la libération du glucose hépatique, ce qui traduit une élévation de l'activité de l'adényl cyclase hépatique (groupe contrôle). Il apparaît que sur des modèles de choc hémorragique, la capacité de réponse du système du second messenger aux hormones est diminuée (le taux de glucose hépatique diminue, ce qui traduit une diminution de l'activité de l'adényl cyclase). Pour éliminer l'hypothèse d'une circulation déficiente lors du choc, qui ne permettrait pas de délivrer correctement les hormones, des expériences ont été menées *in vitro* (mise en contact direct entre les tissus et les hormones). Les résultats obtenus étant identiques, les chercheurs ont conclu que le choc provoquait des dommages des enzymes membranaires perturbant leur fonctionnement.

L'adényl cyclase est une enzyme membranaire constituée de deux sous-unités distinctes : une réceptrice et une seconde catalytique qui peut être efficace même si la première est altérée. L'utilisation d'un marqueur, le fluorure de sodium, qui est un stimulateur non spécifique de la sous-unité catalytique dans les cellules broyées, permet de prouver que la sous-unité catalytique est intacte lors du choc. C'est donc la sous-unité réceptrice qui est touchée lors du choc, et qui empêche une réponse adéquate de l'adényl cyclase aux hormones (adrénaline et glucagon). La suite de l'étude se base sur l'utilisation de doses pharmacologiques de GC. En effet, les GC sont connus pour leurs effets permissifs dans la néoglucogénèse hépatique en réponse à l'adrénaline et au glucagon (SCHAEFFER *et al* 1969), pour leurs actions de stabilisation des membranes lysosomiales, pour leurs intérêts dans l'amélioration des conditions hémodynamiques lors de choc et pour leurs interactions nombreuses avec le système du second messenger, incluant leur rôle dans la régénération de sites récepteurs (THOMPSON *et* LIPPMAN 1974). Le but de l'expérience était de savoir si des doses pharmacologiques de GC pouvaient empêcher les dégâts membranaires, particulièrement l'atteinte du système de l'adényl cyclase-AMPc, et permettre la protection de la sous-unité réceptrice. L'expérience a été menée en utilisant de la méthylprednisolone à la dose de 30 mg/kg sur des modèles de choc hémorragique à qui on injecte de l'adrénaline ; l'activité de l'adényl cyclase est augmentée de façon très significative (on observe une libération hépatique de glucose beaucoup plus importante par rapport au groupe de chiens en choc hémorragique et n'ayant pas reçu de méthylprednisolone). Ceci permet de conclure que la sensibilité hormonale du système du second messenger est nettement améliorée par des doses pharmacologiques de stéroïdes. L'amélioration de la réponse de l'adényl cyclase à l'adrénaline serait donc liée à une stabilisation directe et une protection des membranes cellulaires par les GC et à leurs effets permissifs. Cependant, ces expériences ont montré que la réponse de l'adényl cyclase à l'adrénaline était supérieure chez les animaux en choc ayant reçu des corticoïdes par rapport à ceux du groupe contrôle (pas de situation de choc ni

d'injection de corticoïdes). Ceci sous-entendrait qu'en plus des mécanismes de protection des récepteurs membranaires, les GC stimuleraient la synthèse de nouveaux systèmes enzymatiques adényl cyclase-AMPC.

## **2. Diminution de la peroxydation lipidique : effets antioxydants des glucocorticoïdes (BROWN et HALL 1982)**

### **i. Utilisation dans le traitement des traumatismes médullaires**

Les GC sont utilisés depuis 1960 lors de traumatisme de la moelle épinière : il semble qu'ils réduiraient l'œdème de la moelle épinière post-traumatique. Des études ont prouvé que l'administration précoce de solution sodique succinate de méthylprednisolone (MPSS) améliorerait la condition de patients humains 6 mois après le traumatisme de la moelle épinière (BRACKEN *et al* 1990). Cet ester rend la méthylprednisolone beaucoup plus hydrosoluble, des estérases hépatiques libèrent le stéroïde qui traverse alors la barrière hémato-méningée et possède des propriétés neuroprotectrices. Des recherches ont été dirigées pour découvrir un autre ester qui rendrait la molécule encore plus stable dans l'eau et permettrait une libération plus efficace de la méthylprednisolone (ANDERSON *et al* 1985b ; SHAH *et al* 1987).

### **ii. Mécanisme d'action des GC et effet dose : la dégénération neuronale**

Les hypothèses quant au mécanisme moléculaire permettant d'expliquer la dégénération neuronale post-traumatique sont diverses. En 1980, DEMOPOULOS suggère que le mécanisme principal serait la peroxydation lipidique causée par les radicaux libres oxygénés (DEMOPOULOS *et al* 1980), ce qui implique que les GC agiraient en les neutralisant ou par d'autres propriétés indépendantes des récepteurs stéroïdiens. Des études ont ensuite permis de prouver que des doses uniques massives de MPSS protégeaient des extraits de moelle épinière de chats intacts des phénomènes de peroxydation lipidique opérés *in vitro* (HALL et BRAUGHLER 1981 ; BRAUGHLER et HALL 1982). De plus, l'administration de MPSS antérieure aux lésions de la moelle épinière chez des chats a prouvé son intérêt dans la récupération neurologique, comparée à celle de chats non traités (DEMOPOULOS *et al* 1982). La dose optimale de MPSS semble être de 30 mg/kg, des doses inférieures étant inefficaces et des doses supérieures pouvant être nocives (promotion *in vitro* de peroxydation lipidique si la dose est supérieure à 60 mg/kg). De plus, le suivi des concentrations médullaires de MPSS après une injection unique montre que le moment de l'effet antioxydant suit précisément la pharmacocinétique tissulaire. Ceci suggère un mécanisme indépendant de la modification d'expression génomique par l'intermédiaire des récepteurs aux GC (BRAUGHLER et HALL 1982, HALL et BRAUGHLER 1982a). L'explication la plus logique à l'effet dose est que les concentrations membranaires en MPSS associées à la dose de 30 mg/kg sont apparemment nécessaires pour protéger les membranes cellulaires des agressions post-traumatiques tandis que les celles associées à des doses supérieures causeraient une instabilité membranaire (BRAUGHLER 1985). Ceci est un point critique dans l'utilisation clinique des GC dans le traitement des traumatismes aigus de la moelle épinière.

D'autre part, des études ont montré que la sensibilité médullaire à la MPSS employée à la dose de 30 mg/kg diminuait rapidement après la lésion, certainement à cause d'une perte tissulaire post-traumatique et d'une diminution du flux sanguin sur le site. Le moment de l'action neuroprotectrice de la méthylprednisolone suit la sensibilité et l'élimination tissulaire ; sa demi-vie dans la moelle épinière est de 2 à 6 heures chez les chats (BRAUGHLER et HALL 1983). A partir de là, chez des chats avec des lésions de compression

médullaire lombaire de sévérité modérée, l'utilisation d'un plan de traitement à la MPSS permettant de maintenir des concentrations médullaires critiques (30 mg/kg IV initialement, puis 15 mg/kg IV 2 et 6 heures après, puis 2.5 mg/kg/h pendant 42 heures) a permis une récupération significativement supérieure et des dommages tissulaires moindres après 2, 3 et 4 semaines, par rapport aux chats non traités (*ANDERSON et al 1985a ; HOLTZ et al 1990*). Les mêmes expériences ont été réalisées chez des rats et des singes et les mêmes résultats ont été obtenus (*LAHA et al 1978; GREEN et al 1980 ; HSU 1990 ; HOLTZ et al 1990*).

### iii. Peroxydation lipidique et libération d'acide arachidonique

A ces doses- là, la méthylprednisolone peut inhiber la formation d'acide arachidonique et protéger la moelle épinière de deux façons :

- la première modalité est son action contre la phospholipase A2 : la formation d'écicosanoïdes est atténuée (prostaglandines F2 $\alpha$  et thromboxanes B2) par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques aux GC. Cet effet ne nécessite pas des doses de 30 mg/kg car les récepteurs médullaires sont saturés pour des concentrations bien inférieures (*CLARK et al 1981*).
- la seconde modalité de réduction de la formation des écicosanoïdes post-traumatique est secondaire à l'atténuation de la peroxydation lipidique. Car cette dernière entraîne la libération d'acide arachidonique indépendamment de l'activité de la phospholipase. Ainsi des études ont montré que l'administration d'un antioxydant comme la vitamine E ou un stéroïde non GC, le U74006F (tirilazad mesylate), dépourvus d'activité anti-phospholipase, inhibaient la libération d'acide arachidonique induite par la peroxydation lipidique et diminuaient la formation d'écicosanoïdes (*HOLTZ et al 1990, BRAUGHLER et al 1988*).

Ainsi, les effets protecteurs de la MPSS sur la moelle épinière lésée semblent être attribués à leurs propriétés antioxydantes , bien que l'inhibition de la phospholipase A2 y contribue.

Lors de l'administration de méthylprednisolone à fortes doses sur des lésions médullaires, d'autres effets pourraient être secondaires à l'inhibition de la peroxydation lipidique, mais rien n'a été prouvé. Il s'agit notamment d'une amélioration du métabolisme glucidique (*ANDERSON et al 1985a ; BRAUGHLER et HALL 1982*), de la prévention de l'ischémie progressive post-traumatique (*YOUNG et FLAMM 1982 ; HALL et al 1984*), de changements dans l'accumulation intracellulaire de calcium (*HALL et TRAVIS 1988*), de la prévention de la dégradation des neurofilaments (*BRAUGHLER et HALL 1984*), et de l'amélioration de la récupération précoce des potentiels évoqués sensitifs (*YOUNG et FLAMM 1982*).

### iv. Utilisation comparée de différents GC dans des atteintes du SNC

HOERLEIN et al (*HOERLEIN et al 1983 ; HOERLEIN et al 1985*) ont comparé les effets de la méthylprednisolone et de la dexaméthasone chez des chats avec des atteintes de la moelle épinière. La dexaméthasone n'a pas été plus efficace qu'un placebo dans la récupération neurologique, tandis que la méthylprednisolone améliorait significativement la récupération. Si on considère que la peroxydation lipidique est le facteur critique dans la dégénération neuronale traumatique, il apparaît que la dexaméthasone n'est pas aussi efficace que la méthylprednisolone en tant qu'antioxydant lipidique (*BRAUGHLER 1985*).

HALL (*HALL 1985*) a étudié différents GC administrés 5 minutes après le traumatisme à des souris souffrant de traumatismes crâniens de sévérité moyenne. Il a remarqué que la récupération précoce avec la méthylprednisolone était optimale pour des concentrations proches de celles appliquées sur des traumatismes médullaires (30 mg/kg IV) ; la molécule était inefficace pour des concentrations différentes (15 ou 60 mg/kg IV). Il a ensuite testé une solution sodique de succinate de prednisolone qui s'est avérée aussi efficace mais deux fois moins puissante (pour le même effet, la dose nécessaire était de 60 mg/kg IV).

L'hydrocortisone était inefficace, à moins d'employer des doses minimales de 120 mg/kg IV. Les capacités et pouvoirs relatifs de ces 3 stéroïdes en tant qu'inhibiteurs de la peroxydation lipidique sont le reflet des relations structure-fonction.

C'est probablement là que réside l'effet le plus important des GC dans le traitement des états de choc. On ne peut cependant en attendre un réel bénéfice que si les tissus en souffrance n'ont pas encore subi de dégradation importante, faute de quoi leur effet est beaucoup plus limité. Il faut par ailleurs que ces substances puissent envahir largement l'ensemble des cellules concernées ; les conditions requises sont (*GOGNY 2002*):

- la saturation des transporteurs protéiques plasmatiques, afin d'augmenter la forme libre diffusible,
- l'emploi d'une forme hydrosoluble, donc d'un ester de polyacide comme le succinate,
- l'hydrolyse rapide de la liaison ester pour permettre une pénétration rapide du corticoïde dans la cellule,
- et sa diffusion simple et rapide à travers la membrane cellulaire.

Pour ces raisons, le choix du corticoïde, de sa forme galénique et de la dose sont déterminants. De nombreuses publications font état d'un effet plus rapide avec une solution sodique de succinate de méthylprednisolone (MPSS), à des doses supérieures à 20 mg/kg (généralement 30), ré-administrées une fois 6 heures plus tard si nécessaire. Le phosphate de dexaméthasone peut néanmoins être employé.

### **3. Amélioration de la perfusion tissulaire et du métabolisme énergétique cellulaire (CLERMONT et al 1974 ; HASKINS et al 2002)**

Nous avons vu que l'état de choc se caractérise par une perfusion tissulaire insuffisante qui conduit à un métabolisme anaérobie avec production de lactate et acidose métabolique. CLERMONT *et al* ont mesuré les concentrations plasmatiques en lactate chez des chiens répartis en trois groupes correspondant à trois types de modèles expérimentaux de choc (cardiogénique, hémorragique et endotoxinique). Dans chacun des trois groupes, la moitié des chiens recevait une dose de méthylprednisolone (30 mg/kg en IV) 30 minutes après l'établissement de l'état de choc, tandis que les autres demi-groupes n'en recevaient pas. Ils ont suivi la lactatémie pendant cinq heures et ont effectivement observé une augmentation progressive des valeurs au cours du temps. Et, dans les modèles de choc cardiogénique et hémorragique, les résultats mettent en évidence une augmentation moins prononcée de la lactatémie et de l'acidose dans les demi-groupes ayant reçu des stéroïdes. Si on admet que le lactate provient en premier lieu des muscles squelettiques pendant le choc (*SCHROEDER et al 1965 ; CLERMONT et al 1972*), cela revient à dire que la lactatémie est une mesure indirecte de la perfusion musculaire. Et les GC réduisent alors l'accumulation de lactates lors des chocs hémorragique et cardiogénique en améliorant la perfusion musculaire et par conséquent certaines activités métaboliques (néoglucogénèse, consommation d'oxygène, production d'ATP, métabolisme du lactate). Le fait que les GC n'influencent pas les taux de lactates dans le choc endotoxinique peut être expliqué de deux façons : soit la perfusion inadéquate des muscles squelettiques et donc le passage à un métabolisme anaérobie dans ce type de choc est plus tardive (étude limitée à 5 heures), soit les effets périphériques de l'endotoxine (vasoconstriction des sphincters veineux hépatiques entraînant un blocage du flux hépatique) une fois établis ne peuvent pas être modifiés par les stéroïdes (*ROSENBERG et RUDI 1968*). Un autre index d'amélioration de la perfusion tissulaire par les stéroïdes pourrait être le délai et la sévérité de l'acidose. Les résultats des expériences montrent en effet que l'acidose est moins prononcée et plus tardive chez les animaux traités à la méthylprednisolone dans les chocs cardiogénique et hémorragique. Parallèlement, dans les trois groupes, une augmentation de la survie a été notée pour les animaux traités par rapport aux autres.

## II. A l'échelle organique : amélioration de la fonction cardio-circulatoire (WADDELL et al 1998)

### 1. Fonction cardiaque

Il a été démontré que des doses physiologiques de GC étaient nécessaires pour que le cœur fonctionne normalement. Par la suite, les chercheurs se sont demandés si des doses massives de GC pourraient améliorer les performances cardiaques. De nombreuses études ont analysé les effets des GC sur le débit cardiaque ou la résistance périphérique vasculaire, et les résultats furent variables. Les recherches portaient aussi bien sur des animaux vivants que sur des blocs cœur/poumon ou des morceaux de tissu cardiaque (TANZ 1960 ; SAYERS et SOLOMON 1960 ; JEWITT et al 1972).

<i>Modèles</i>	<i>GC</i>	<i>Concentrations</i>	<i>Effets</i>
blocs cœur/poumon de rats (1)	cortisone	10.10 <sup>-6</sup> g/100mL (2 fois la dose physiologique) 50.10 <sup>-6</sup> g /100mL 500.10 <sup>-6</sup> g /100mL	↑ du travail du ventricule gauche (VG).  ↓ du travail du VG.  ↓ du travail du VG.
tissus cardiaques isolés de chats	cortisone	1.10 <sup>-6</sup> g/mL (dose physiologique) 40.10 <sup>-6</sup> g g/mL	Protecteur.  Inotrope négatif, contractions anormales.
cœur de chats (2)		1.10 <sup>-6</sup> g g/mL 10.10 <sup>-6</sup> g g/mL	Protecteur.  Inotrope et chronotrope négatifs.
tissus cardiaques isolés de chats (3)	méthylpred-nisolone	1.10 <sup>-5</sup> M (3.74.10 <sup>-6</sup> g/mL)	Amélioration de la survie dans des conditions hypoxiques.

**Tableau 27 : Les différentes études portant sur les effets cardiaques des GC in vitro.**

(1) SAYERS G., SOLOMON N., 1960 : Work performance of a rat heart-lung preparations: Standardization and influence of corticosteroids, *Endocrinology*, 66, 719-730.

(2) TANZ R.D., 1960 : Studies on the action of cortisone acetate on isolated cardiac tissue, *J Pharmacol Exp Ther*, 128, 168-175.

(3) JEWITT D.E., SKELTON C.L., SONNENBLICK E.H., 1972 : Salutary effect of methyl prednisolone on the viability of heart muscle exposed to anoxia (Abstr), *Circulation*, 121, 45-46.

Ces études montrent que les GC, à des doses égales ou deux fois égales aux concentrations physiologiques, ont des effets bénéfiques. Par contre, à des concentrations très supérieures (dix fois les concentrations physiologiques ou plus), ils deviennent toxiques (action inotrope négative, diminution du travail du ventricule gauche, anomalies de contraction). L'action positive des GC pourrait être un effet permissif sur les catécholamines.

CLERMONT *et al* avaient remarqué en 1974 que l'administration de stéroïdes (une dose de 30 mg/kg de méthylprednisolone en IV 30 minutes après établissement de l'état de choc) sur des modèles expérimentaux de choc cardiogénique chez des chiens permettait de réduire de façon significative les fibrillations ventriculaires, et donc de stabiliser les conditions cardiodynamiques. Par la suite, WYNSEN *et al* ont étudié en 1988 les effets de doses élevées de GC (20 mg/kg de MPSS) sur la récupération fonctionnelle de myocards ischémiques et reperfusés chez des chiens. Il apparaît que l'intérêt dans ce cas n'est significatif que si les GC sont administrés avant ou pendant le processus entraînant l'ischémie (ici l'occlusion de l'artère coronaire). Or ceci est impossible en pratique.

## **2. Fonction circulatoire (HASKINS et al 2002)**

Les effets vasculaires des GC sont bien connus des pharmacologues. En administration prolongée, ils induisent une augmentation de la pression artérielle par plusieurs mécanismes incluant une augmentation de la teneur en eau et en sel de la paroi vasculaire, une facilitation du couplage  $\alpha$ -agoniste/récepteur  $\alpha$ , et un effet vasculaire direct.

Lors du choc, les GC pourraient donc intervenir à différents niveaux :

- En stabilisant les membranes, ils permettraient de diminuer les phénomènes d'agrégation des leucocytes, érythrocytes, plaquettes et cellules endothéliales qui aboutissent lors de choc à un encombrement des microvaisseaux perturbant la microcirculation et la perfusion tissulaire.
- Des expériences ont montré que la perméabilité capillaire (qui augmente lors du choc) serait diminuée avec les GC, ce qui atténuerait le passage de fluides interstitiels (TOM et al 1984). Ces effets seraient relatifs à un blocage de l'activation du complément et de la cascade de l'acide arachidonique (en empêchant la libération de l'acide arachidonique) par les GC.
- En outre, les GC permettraient un relâchement des artérioles, des sphincters pré- et post-capillaires, et des veinules, en agissant sur les fibres musculaires lisses, ce qui améliorerait également la microcirculation.
- Enfin des études pharmacologiques contrôlées ont démontré que l'administration d'un bolus intraveineux de 50 mg d'hydrocortisone permettrait de restaurer la réponse pressive aux catécholamines chez des patients en choc septique (ANNANE et al 2000). Des études plus anciennes avaient testé l'utilisation de doses pharmacologiques de dexaméthasone ou de méthylprednisolone sur des sujets en choc hémorragique expérimental (REPLOGLE et al 1970, PINILLA et WRIGHT 1977). Il apparaissait que ces fortes doses n'apportaient aucune différence significative quant à la restauration de la pression artérielle. Au contraire, l'utilisation de doses faibles semble intéressante (cette notion sera développée dans un autre paragraphe).

## **III. GLUCOCORTICOIDES ET AMELIORATION DE LA SURVIE (HOWE 1998)**

### **1. Raisons de l'hétérogénéité des résultats (BOOTHE 2001 ; BOOTHE et MEALEY 2001)**

Dans des études expérimentales, une amélioration de la survie a été mise en évidence en utilisant des doses élevées de GC (méthylprednisolone à 30 mg/kg, dexaméthasone à 6 mg/kg et hydrocortisone à 300 mg/kg). Cependant, il est très difficile de valider l'efficacité des GC dans le choc, et surtout dans le choc septique. Il est intéressant de comparer les résultats de l'effet des GC lors d'expériences puis lors d'essais cliniques (BOOTHE et MEALEY 2001). Si on étudie l'amélioration de la survie sur des modèles expérimentaux, les analyses se basent sur la survie à court terme (de l'ordre de quelques heures) tandis que les essais cliniques l'étudient sur plusieurs semaines. De plus, lors d'études expérimentales, le moment de déclenchement du choc endotoxique est connu puisque l'endotoxine est directement administrée ; au contraire les études cliniques ne permettent pas de connaître précisément le temps écoulé depuis le début du choc. Par ailleurs, les études cliniques se basent sur des patients présentant d'autres perturbations que celles directement consécutives au choc et qui peuvent éventuellement être la cause du décès des patients (alors que dans les études expérimentales où le choc est induit, les patients sont en bonne santé

initialement). C'est pourquoi les études sur l'utilisation des GC lors du choc se multiplient et les résultats diffèrent. Les conditions sont à chaque fois différentes, il n'existe aucune homogénéité concernant les conditions d'étude (patients, définition du choc, médicaments, doses, moments d'administration moments d'analyses...). Enfin, le facteur mortalité n'est probablement pas le meilleur indice d'efficacité thérapeutique des GC. LEFERING et NEUGEBAUER, en 1995, ont étudié l'ensemble des résultats de diverses études réalisées sur le choc septique chez des patients humains. Sur 10 études correctement menées, il apparaît qu'une seule accorde un effet significativement positif à l'administration de GC. La plupart admettent des effets bénéfiques aux GC dans les premières heures après l'initiation du choc.

## **2. Bilan des études sur la survie (HASKINS et al 2002)**

Deux analyses globales regroupent les résultats de plusieurs études menées sur l'intérêt des GC pour améliorer la survie lors du choc (LEFERING et NEUGEBAUER 1995 ; CRONIN et AL 1995). Elles résument les faits suivants :

- les GC augmentent la mortalité lors d'infections sévères ;
- ils n'ont pas d'action particulièrement bénéfique dans le choc septique ;
- ils peuvent légèrement améliorer la survie dans les sepsis à Gram négatif ;
- ils augmentent légèrement la mortalité dans les sepsis à Gram positif ;
- il n'y a pas de différence entre de faibles doses et de fortes doses de GC ;
- il n'y a pas de différence entre hydrocortisone, méthylprednisolone et dexaméthasone ;
- il n'y a pas plus d'infections secondaires, de saignements gastro-intestinaux ou d'hyperglycémie (effets secondaires) avec les GC utilisés à court terme ;
- il y a une tendance à une augmentation de la mortalité due à des infections secondaires avec les GC.

## **3. Importance du moment de l'injection**

Certaines études suggèrent que la MPSS aurait un effet protecteur contre l'installation d'une endotoxémie à condition qu'elle soit administrée précocement durant le processus septique (McKECHNIE et al 1985 ; WISE et al 1985 ; HOLLENBACH et al 1986). En utilisant un modèle de choc septique par péritonite chez des rats et en administrant des GC 30 minutes avant d'induire la péritonite, WISE a montré que les temps de survie étaient meilleurs chez les rats ayant reçu de la MPSS. Les résultats étaient les suivants:

- une moyenne de 46,1 heures de survie, avec 8% de survie à 7 jours, pour le lot de rats ayant reçu une forte dose (80 mg/KG) de MPSS;
- une moyenne de 17,1 heures de survie, avec aucun survivant à 7 jours, pour le lot ayant reçu une plus faible dose (40 mg/kg) de MPSS;
- une moyenne de 10,5 heures de survie, avec aucun survivant à long terme, pour le lot n'ayant pas reçu de GC (WISE et al 1985).

Une amélioration du temps de survie a également été observée quand la méthylprednisolone a été administrée 2 et 4 heures après l'induction de la péritonite. Par contre, si elle était administrée 6 heures après, les temps de survie des lots traités étaient similaires à ceux des lots non traités.

HOLLENBACH a aussi montré que des bolus de méthylprednisolone (30 mg/kg) permettaient d'atteindre des taux de survie à 10 jours de 93% pour des modèles de sepsis intra-abdominal chez des rats, comparé à 48% de survie pour le lot des rats non traités à la méthylprednisolone (McKECHNIE et al 1985). Et il est intéressant de remarquer que des perfusions continues de méthylprednisolone à la dose de 2 mg/kg/h ne conduisaient qu'à un

taux de 14% de survie pour les mêmes modèles expérimentaux.

Des études réalisées par FERGUSON et HOENIG (*FERGUSON et HOENIG 2001*) sur des chiens montrent également qu'un traitement précoce avec des GC (dans les 4 heures) peut augmenter la survie et les conditions hémodynamiques, en particulier dans les chocs septiques et hémorragiques. La nature de l'ester fait varier la vitesse d'entrée cellulaire des GC. L'utilisation d'agents hydrosolubles et à action rapide tels qu'une solution sodique de phosphate de dexaméthasone (4 à 8 mg/kg IV), de succinate ou de phosphate de prednisolone (30 mg/kg IV), ou de succinate de méthylprednisolone (30 mg/kg IV) est préférable (*BOOTHE 2001*). Cependant, un choc endotoxique suspect doit avant tout être traité par une fluidothérapie agressive et des antibiotiques à large spectre, avec ou sans GC. En effet, il a été démontré que les GC et les antibiotiques agissaient en synergie s'ils étaient administrés dans les deux heures qui suivent l'induction du choc septique chez des babouins. Par ailleurs, il a été prouvé que les GC empêchent la mort du patient dans des modèles expérimentaux de choc septique, à condition d'être administrés avant ou en même temps que l'endotoxine (*GRIESMAN 1982 ; HINSHAW 1982*). Les doses sont de 15 à 30 mg/kg pour la méthylprednisolone ou la prednisolone et 4 à 6 mg/kg pour la dexaméthasone. Dans des expériences menées sur des chiens (*BOOTHE 2001*), il apparaît qu'une vasoconstriction mésentérique sévère dans les 15 premières minutes peut rendre le choc irréversible. Ceci explique que quand les GC sont administrés une heure ou plus après le début de l'endotoxémie, leur efficacité est discutable. HASKINS est encore moins optimiste puisque selon lui, 30 à 60 minutes après l'entrée de l'endotoxine, les GC sont inutiles (*HASKINS 1992*). Le problème est que, bien souvent, le sepsis n'est soupçonné que plus tard après le diagnostic de choc; ceci explique que l'utilisation de GC en clinique est controversée.

Dans le choc hémorragique (*CALVERT et CORNELIUS 1990*), de fortes doses de GC hydrosolubles (phosphate de dexaméthasone, 5 mg/kg, ou succinate de prednisolone, 25 à 35 mg/kg pour un effet équivalent) ont prouvé leur efficacité (*GRINSTEIN-NADLER et BOTTOMS 1976 ; FERGUSON et al 1978*). La prednisolone, à cette dose, est très chère et on préférera donc la dexaméthasone. Si ces molécules sont administrées plus de 30 minutes après le début du choc, leur efficacité se trouve considérablement réduite.

#### **4. Des résultats controversés**

Au contraire, de nombreuses études affirment que les GC ne permettent aucune amélioration de survie et peuvent même la diminuer à cause de leurs effets secondaires (*SPRUNG et al 1984 ; BONE et al 1987 ; The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group 1987 ; SLOTMAN et al 1993*). C'est le cas de l'étude clinique comparée menée par BONE chez 382 patients humains chez lesquels un diagnostic de sepsis sévère avait été fait. Il a démontré que la méthylprednisolone n'améliorait pas la survie (*BONE et al 1987*). Ses patients reçurent soit de la méthylprednisolone (30 mg/kg), soit un placebo, en commençant 2 heures après le diagnostic de sepsis; aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée aussi bien pour la prévention du choc ou sa résolution que pour la mortalité totale. Par contre, pour un sous-groupe de patients pour lesquels les taux de créatinine plasmatique étaient élevés au début du traitement, les résultats mettent en évidence une augmentation significative du taux de mortalité à 14 jours pour les patients ayant reçu de la méthylprednisolone (59% de mortalité contre 29% pour le sous-groupe placebo). Par ailleurs, au sein du lot traité avec de la méthylprednisolone, un nombre significativement plus élevé de morts par infection secondaire a été observé (34% contre 7% dans le lot placebo). Une étude similaire sur des patients avec des signes cliniques de sepsis était arrivée aux mêmes conclusions : pas de réduction de la mortalité et une résolution des infections secondaires plus difficile sur les patients traités avec de la méthylprednisolone (30

mg/kg puis 5mg/kg/h) par rapport à ceux du lot "placebo" (*The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group 1987*).

De la même façon, les études comparées sur l'efficacité de différents GC apportent des résultats opposés. Certaines ne montrent aucune différence entre les deux molécules (*GREISMAN et al 1979 ; SPRUNG et al 1984 ; BAHRAMI et al 1987*), tandis que d'autres montrèrent une amélioration du taux de survie avec la méthylprednisolone par rapport à la dexaméthasone dans le choc endotoxique (*WHITE et al 1982*). L'avantage de la méthylprednisolone par rapport à la dexaméthasone serait son incidence moindre sur les infections secondaires (16% avec la première, 35% avec la seconde, contre 6% pour les patients non traités aux GC) (*SPRUNG et al 1984*).

L'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement du choc est donc controversée dans la mesure où l'ensemble des études n'apportent pas de résultat probant. Le tableau ci-dessous résume les effets des GC :

<i>Paramètres</i>	<i>Effets positifs</i>	<i>Effets négatifs</i>
Survie	Augmentation de la survie.	
Effets cardiaques	Protecteurs (aux doses physiologiques).	
Effets vasculaires	↑ constriction ↑ dilatation	↑ constriction peut être nocif selon la dose, le modèle et le moment.
Stabilité membranaire	↓ libération d'enzymes lysosomiales	Pré-traitement nécessaire dans la plupart des études, doses très élevées nécessaires.
Effets métaboliques	↑ néoglucogénèse ↓ substances vasoactives ↓ inflammation	Pré-traitement nécessaire ? La suppression des médiateurs peut être dangereuses si elle est excessive ?
Effets secondaires		Ulcères gastrointestinaux, immunosuppression, diminution de la cicatrisation.

**Tableau 28 : Résumé des effets des GC dans le choc hypovolémique (*WADDELL et al 1998*).**

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure sur plusieurs points :

- La corticothérapie à forte dose lors des chocs hémorragique et septique ne semble pas bénéfique (*WEEREN et MUIR 1992*).
- Dans la plupart des études cliniques portant sur des animaux septiques ayant reçu des GC, les résultats ne permettent pas de conclure quant aux effets bénéfiques des GC concernant la morbidité ou la mortalité. Le point clé de l'efficacité des GC dans le choc septique semble être le moment de leur administration par rapport au début de la bactériémie ou de l'endotoxémie. Et, dans la mesure où certaines études cliniques humaines ont mis en évidence des augmentations du risque d'infection et de la mortalité, la corticothérapie à forte dose n'est plus recommandée chez les patients septiques.
- Par contre, il apparaît que les GC améliorent l'efficacité des antibiotiques (*WHITE et al 1982*) et des substances vasopressives.

Les GC ne devraient donc pas être systématiquement utilisés dans le traitement du choc. Dans cette étude, il apparaît que leur intérêt n'est évident que dans certaines situations spécifiques.

## D. Utilisation pratique des glucocorticoïdes dans le choc en médecine vétérinaire

### I. Le choc cardiogénique

Les glucocorticoïdes ne présentent aucun intérêt dans le traitement des chocs cardiogéniques sauf dans le cas d'un épanchement péricardique idiopathique. Dans ce cas, ils peuvent être bénéfiques en seconde intention et à dose anti-inflammatoire (0.5 à 1 mg/kg). Car ce type d'épanchement semble corticosensible ; et les médecins émettent l'hypothèse d'un mécanisme à médiation immune pour expliquer la physiopathologie de ces épanchements (*COTE 2001*). Dans tous les cas, le premier geste à réaliser pour sauver l'animal est la ponction péricardique. Ensuite, selon l'anamnèse et les commémoratifs, le praticien pourra envisager l'hypothèse d'un épanchement péricardique idiopathique et prescrire des GC.

### II. Le choc distributif

Parmi les chocs distributifs, on distingue les hypovolémies vraies (chocs hypovolémique), par pertes intracorporelles ou extracorporelles de fluides, et les hypovolémies relatives. Le traitement consiste en une fluidothérapie puis si nécessaire des vasopresseurs.

Les GC n'ont pas leur place dans le traitement de ce type de choc, sauf dans le cas d'un choc hypovolémique dû à un hypoadrénocorticisme. En effet, les animaux présentant une insuffisance surrénalienne sont en hypovolémie et les compensations vasculaires sont impossibles. En cas d'hypoadrénocorticisme aigu, cette situation peut conduire à un collapsus cardiovasculaire. Dans ce cas, le traitement d'urgence fait intervenir nécessairement des GC.

### III. Le choc hypoxique

Les causes de choc hypoxique sont :

- un déficit d'approvisionnement en oxygène (hypoxémie) lié à une diminution de la fraction inspirée, à une hypoventilation ou à une modification du rapport ventilation/perfusion (œdème, contusions, inflammation pulmonaires),
- ou une diminution du transporteur hémoglobine (anémie) ou de son affinité (méthémoglobinémie ou carboxyhémoglobinémie).

#### 1. Diminution de la fraction inspirée

L'urgence consiste à lever l'obstruction des voies aériennes supérieures puis à apporter de l'oxygène grâce à une sonde d'intubation ou à un masque. Les GC ne sont intéressants que dans le cas d'un syndrome brachycéphale avec œdème laryngé.

#### 2. Hypoventilation

Dans le cas d'une hypoventilation causée par un trouble neurologique, les GC peuvent être intéressants. C'est le cas par exemple lorsqu'un œdème péricardique est présent ou si l'hypoventilation est causée par une myopathie ou une polymyosite qui répondent bien aux GC à dose anti-inflammatoire ou immunosuppressive. Par contre, si l'hypoventilation est liée à un traumatisme thoracique ou musculaire, les GC sont inutiles, à moins d'être utilisés pour leur action antalgique.

### **3. Les affections pulmonaires et pleurales (GOGNY 2002)**

Elles regroupent l'ensemble des affections qui diminuent les échanges alvéolaires et peuvent causer une hypoxémie. Les GC peuvent être intéressants dans certains cas.

- Si l'animal présente un pneumothorax ou un épanchement pleural, le geste d'urgence consiste à le ponctionner et à l'oxygéner, avec éventuellement mise en place d'une ventilation assistée. Cependant, dans le cas d'un épanchement pleural d'origine tumoral, les GC à dose anti-inflammatoire (1 à 2 mg/kg) peuvent être efficaces.
- L'allergie ou l'asthme entraînent une inflammation pulmonaire et sont corticostéroïdes sensibles. Si le praticien n'agit pas très vite, la dyspnée va rapidement conduire à un choc hypoxique. Les gestes d'urgence à pratiquer dans ce cas sont :
  - 2 mg/kg de méthylprednisolone en IM profonde ou en IV,
  - des diurétiques,
  - et des bronchodilatateurs
- Enfin, dans le cas de suspicion de bronchopneumonie ou d'inhalation de fumée, qui sont des situations provoquant une inflammation sévère, les GC à dose anti-inflammatoire sont intéressants.

### **4. L'anémie hémolytique aiguë (ETTINGER et FELDMAN 2000)**

En cas d'anémie sévère, l'urgence consiste à transfuser l'animal. Lors d'anémie hémolytique aiguë, les GC rentrent dans le cadre des mesures d'urgence, à une dose comprise entre 2 et 4 mg/kg. En effet, les causes des anémies hémolytiques sont majoritairement immunes. Enfin, les GC n'ont aucun intérêt dans les cas d'intoxication avec carboxyhémoglobinémie ou méthémoglobinémie.

## **IV. Le choc cytocellulaire**

Les situations pouvant aboutir à un choc cytocellulaire sont nombreuses. Les cas de l'hypoglycémie, de l'hypocorticisme et du choc thermique sont détaillés ici. Les chocs septique, anaphylactique et traumatique font l'objet de paragraphes séparés.

### **1. L'hypoglycémie (GOY-THOLLOT 2003a)**

Les causes d'hypoglycémie sont variées :

- hypoglycémie iatrogène par excès d'insuline exogène sur un diabète mal équilibré par exemple.
- diminution de la synthèse de glucose lors d'affections hépatiques, de déficits enzymatiques, d'anomalies hormonales (hypocorticisme), de la seconde phase du choc septique, ou encore chez le chien de chasse ou en néonatalogie chez les races naines.
- ou augmentation de l'utilisation de glucose lors d'insulinome pancréatique sécrétant ou de tumeurs extrapancréatiques.

Une hypoglycémie peut être responsable des symptômes suivants : abattement, fatigabilité, syncopes, dépression, coma. C'est une situation urgente car elle peut entraîner des convulsions et des lésions cérébrales irréversibles.

Les GC peuvent être utiles dans certaines situations car le cortisol augmente la glycémie en stimulant la néoglucogénèse hépatique et en diminuant la consommation de glucose par les tissus périphériques, par inhibition de l'insuline.

Lors de crise d'hypoglycémie aiguë, l'urgence est de stopper les manifestations

neurologiques (coma, convulsions) et de rétablir la glycémie. La mesure principale est d'apporter du glucose, soit *per os*, soit par voie intraveineuse. Ensuite, selon les auteurs, les mesures à prendre diffèrent. Pour certains, il faudrait faire des injections de GC systématiquement lors de convulsions. Les protocoles sont très variables. Cependant, il semblerait que de nombreux auteurs s'accordent à dire que si l'hypoglycémie est due à une tumeur des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques de Langerhans, une corticothérapie avec de la prednisolone doit être instaurée. Il est conseillé de commencer avec 2 mg/kg de prednisolone par voie veineuse sur 6 heures, puis les doses seront progressivement diminuées.

## **2. L'hypocorticisme aigu (REUSCH 2000)**

Le syndrome d'hypocorticisme, ou maladie d'Addison, est défini comme une insuffisance surrénalienne primitive liée à une destruction du cortex surrénalien (maladie auto-immune ou idiopathique).

Les signes cliniques apparaissent dès que le cortex surrénalien est détruit à 90%. Le déficit en GC endogènes se traduit par les symptômes suivants : léthargie, faiblesse, perte de poids, anorexie, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, déshydratation, polyuro-polydipsie. Un animal présenté en hypocorticisme aigu relève de l'urgence car il est hypoglycémique et hyovolémique.

Les GC sont indispensables dans ce cas-là. On peut utiliser de l'hémisuccinate ou du phosphate d'hydrocortisone (effets GC et MC) en IV à la posologie de 5 mg/kg immédiatement, puis 1 mg/kg toutes les 6 heures. Certains auteurs préconisent une posologie de 50 mg/kg en cas d'atteinte sévère. On peut aussi utiliser le succinate de prednisolone (ou de la dexaméthasone) à la posologie de 15 à 30 mg/kg (ou 2 à 4 mg/kg IV toutes les 6 heures). L'utilisation de doses élevées de GC, associée à une fluidothérapie, permet de gérer l'urgence. Ensuite, une corticothérapie est nécessaire à long terme.

## **3. Le choc thermique**

Les GC n'ont aucun intérêt dans le traitement du choc thermique.

# **V. Le choc septique**

## **1. Choc septique chronique : utilisation de doses physiologiques de glucocorticoïdes pour compenser l'insuffisance surrénalienne (BOLLAERT et al 1998 ; ANNANE 2003)**

Les premières études portant sur l'utilisation des GC dans le traitement du choc ont mis en évidence des résultats divergents quant à l'utilisation précoce de doses pharmacologiques ou suprapharmacologiques. Plus récemment, les corticoïdes font l'objet d'un intérêt nouveau dans le choc septique rapport à l'insuffisance surrénalienne. Cette situation est fréquente chez des malades chroniques, lorsque le choc s'est déclaré il y a quelques jours.

La reconnaissance de l'insuffisance surrénalienne chez des patients critiques reste problématique. Le Dr MANGLIK *et al* l'ont défini chez l'homme par l'observation de pics de cortisol avant et après stimulation équivalents à un cinquième des valeurs normales (MANGLIK *et al* 2003). Cela concernerait environ 10% des patients septiques. Par contre, si on considère les patients en choc septique dépendants d'un traitement vasopressif,

l'insuffisance surrénalienne peut toucher jusqu'à 45% de ces patients. Plusieurs investigations (*ROTHWELL et al 1991 ; MORAN et al 1995 ; SONI et al 1995*) ont montré que de faibles taux de cortisol en réponse aux tests de stimulation ACTH étaient associés à des taux élevés de mortalité chez les patients présentant un choc septique qui pourraient donc présenter une déficience surrénalienne. Bien que les valeurs significative et prédictive de ces tests soient remises en question, des études suggèrent que l'utilisation de doses supraphysiologiques d'hydrocortisone chez des patients septiques et traités avec des catécholamines serait associée à une amélioration hémodynamique rapide dans la majorité des cas (*BRIEGEL et al 1991 ; SCHNEIDER et VOERMAN 1991*).

Cette définition n'est pas toujours suffisante puisqu'il arrive que des patients avec des concentrations plasmatiques élevées en cortisol présentent une insuffisance surrénalienne à cause d'une régulation locale des effets du cortisol déficiente sur les sites inflammatoires (résistance aux corticostéroïdes).

D'un point de vue clinique, l'insuffisance surrénalienne peut être diagnostiquée quand les effets relatifs à l'hormone sont absents et restaurés avec une supplémentation hormonale.

Les causes d'une insuffisance surrénalienne sont variées :

- diminution de synthèse ou de transport de l'hormone jusqu'aux tissus cibles (déficit en CBP, corticobinding protéine),
- épuisement des réserves,
- augmentation de la clearance,
- activation par une cytokine pro-inflammatoire d'une enzyme convertissant le cortisol en sa forme inactive, la cortisone,
- diminution du couplage de l'hormone à ses récepteurs (par diminution du nombre de récepteurs ou de leur affinité) ou des signaux intracellulaires,
- ou encore une augmentation locale de l'activité de composés antiglucocorticoïdes.

Les différents articles disponibles sur ce sujet portent sur des études menées chez l'homme ; par conséquent les doses de GC citées sont inadaptées aux animaux domestiques. En extrapolant, on en déduit les posologies suivantes : 0.1 mg/kg de dexaméthasone (dose anti-inflammatoire) puis 0.25 à 0.5 mg/kg de prednisolone.

Les rôles des GC endogènes en réponse à une agression de l'organisme sont nombreux. Les effets principaux incluent : la maintien du métabolisme cellulaire par redistribution du glucose, le maintien de la pression sanguine par action sur l'équilibre hydrosodé et le tonus vasomoteur, la compartimentalisation de l'inflammation par inhibition de la circulation des médiateurs pro-inflammatoires et de la migration des cellules inflammatoires.

De plus, les GC interagissent avec les catécholamines et les récepteurs adrénergiques. Et lors de choc, l'hyposensibilité adrénergique (liée à la synthèse de NO, à la désensibilisation et au rétrocontrôle négatif des récepteurs adrénergiques de type  $\beta$  et éventuellement  $\alpha$ ) est un des facteurs d'échec du traitement adrénergique (*JULOU-SCHAEFFER et al 1990 ; FINKEL et al 1992 ; SILVERMAN et al 1993 ; Mc MILLAN et al 1986*). Les GC interviendraient à ce niveau, à des doses supraphysiologiques, en restaurant la réactivité vasculaire aux agents vasomoteurs et en augmentant la survie (*ANNANE et al 1998 ; ANNANE et al 2002*). Pour confirmer cette hypothèse, *SAITO et al* ont montré que la méthylprednisolone améliorerait les conditions hémodynamiques et restaurait le nombre de récepteurs  $\beta$  chez des patients présentant un choc circulatoire et traités avec des catécholamines (*SAITO et al 1995*).

Suite à ces premiers résultats, la possibilité qu'une corticothérapie à faible dose puisse être bénéfique sur des animaux septiques chroniques est apparue. *BOLLAERT et al*

ont suivi en 1998 des patients présentés en choc septique et traités depuis plus de deux jours avec des catécholamines et ils leur ont administré des doses faibles d'hydrocortisone (100 mg IV 3 fois par jour pendant 5 jours). Ils ont choisi comme critère clinique l'obtention d'une pression artérielle systolique stable pendant plus de 24 heures sans catécholamine ni fluidothérapie. Les résultats de l'étude montrent une différence significative par rapport à ce critère pour les patients ayant reçu des corticoïdes, au bout de 7 jours et de 28 jours. Ces résultats sont d'autant plus encourageants qu'ils sont associés à une diminution des taux de mortalité et des besoins en catécholamines.

Cette « supplémentation » en GC chez des animaux présentant un choc septique depuis quelques jours est une mesure simple et efficace. Elle permet de restaurer les fonctions des GC en réponse à l'agression de l'organisme et s'accompagne d'une amélioration de la survie.

## **2. Glucocorticoïdes et antibiotiques (HASKINS et al 2002)**

Il peut être intéressant de réaliser une injection de GC une à deux heures avant d'initier l'antibiothérapie chez des animaux septiques. Car les antibiotiques pourraient provoquer selon certains auteurs, et de façon anecdotique, une lyse bactérienne avec libération de produits bactériens et de médiateurs inflammatoires en quantité importante. L'injection préalable de GC permettrait de renforcer les défenses anti-inflammatoires de l'organisme.

## **VI. Le choc anaphylactique (RAFFE 1995a)**

Le traitement usuel de l'anaphylaxie aiguë consiste en l'injection d'antihistaminiques, d'adrénaline et de GC. Certains utilisent les anti-histaminiques en première intention, d'autres les GC. Les anti-histaminiques et l'adrénaline ont une action rapide. Au contraire, les GC (1 mg/kg de SOLUMEDROL®) ont une action retardée et permettent de limiter la réaction inflammatoire allergique.

## **VII. Le choc traumatique**

En clientèle vétérinaire, il est fréquent de recevoir des animaux présentant un choc traumatique, suite à une morsure, une bagarre, une chute ou un accident de la voie publique. De nombreux praticiens ont encore tendance à avoir « le réflexe GC » dès qu'il est question de choc traumatique. Pourtant, les GC ne sont nécessaires en urgence que dans certains cas.

### **1. Les traumatismes osseux et/ou musculaires**

Un traumatisme osseux (fracture, arrachement, contusion...) ne nécessite en aucun cas la prescription de GC à dose choc. Ils peuvent éventuellement être prescrits pour leur action antalgique mais d'autres molécules sont disponibles à cet usage.

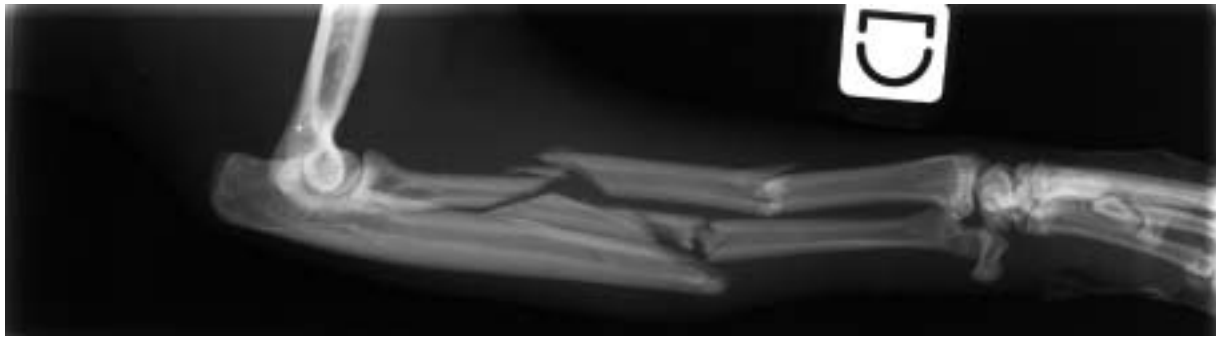


Figure 44 : Radiographie de membre antérieur. Exemple de fracture osseuse (SIAMU ENVL, dossier L04-650).

## 2. Les traumatismes neurologiques

Il s'agit des traumatismes médullaires et crâniens. Dans ces cas-là, les GC ont leur place dans le traitement d'urgence. Ils sont décrits dans le paragraphe des affections neurologiques.

## VIII. Les affections neurologiques

### 1. Les compressions médullaires aiguës : utilisation de glucocorticoïdes à dose choc (FUHRER 2002 ; ESCRIOU 2003b ; RAFFE 1995a)

#### i. Les traumatismes médullaires : des phénomènes complexes

Lors d'un traumatisme médullaire, les lésions et donc les symptômes observés résultent de deux effets :

- Un effet primaire, purement mécanique, qui est le résultat immédiat du traumatisme initial et qui est caractérisé par une interruption de la conduction et du transport axonal due à la déformation, voire la déchirure ou l'écrasement, du parenchyme nerveux. Selon les cas, les lésions médullaires sont plus ou moins de type compressif ou concussif (proportionnel à la force de l'impact) et les altérations fonctionnelles peuvent être transitoires ou permanentes.
- Un effet secondaire, qui se met en place dans les minutes ou les heures qui suivent le traumatisme initial, d'origine vasculaire (hémorragies et diminution du flux sanguin) et biochimique. Il est responsable de l'extension des lésions et souvent de leur caractère irréversible. Les phénomènes responsables de cet effet sont nombreux. La perfusion des tissus nerveux diminue (dysfonctionnement des mécanismes régulateurs, hypotension liée au choc neurogénique, diffusion de substances vasoactives à partir du tissu lésé qui entretiennent la vasoconstriction) et entraîne une ischémie. La libération de neuromédiateurs excitateurs tels que le glutamate ou l'aspartate provoque des phénomènes de cytotoxicité d'excitation dus à l'ouverture de canaux calciques (liée à l'activation des récepteurs NMDA), et de cytotoxicité retardée notamment par l'entrée de sodium dans la cellule. L'augmentation du calcium intracellulaire est létale pour les tissus nerveux car elle altère le métabolisme mitochondrial (production énergétique) et elle active des enzymes comme les phospholipases (cascade de l'acide arachidonique). Par ailleurs, la libération de l'acide arachidonique, l'activation des cyclooxygénases et des lipoxygénases conduit à la libération de thromboxanes-A<sub>2</sub>α (vasoconstricteurs) et de radicaux libres (phénomènes non régulés par les chélateurs qui sont débordés). Les

radicaux libres sont responsables de lésions graves des membranes cellulaires (peroxydation lipidique), riches en acides gras poly-insaturés ; de plus les troubles électrolytiques décrits précédemment sont largement dépendants de ces phénomènes.

L'importance relative de l'effet mécanique et des phénomènes secondaires dépend de divers paramètres et en particulier de la nature du traumatisme. On ne peut agir que sur les lésions secondaires et les mesures de prévention ou d'amélioration des lésions spécifiques devront être rapides et spécifiques.

#### ii. Intérêt de la méthylprednisolone

La méthylprednisolone, qui a fait l'objet de nombreuses études, reste le chef de file des capteurs de radicaux libres utilisables dans les traumatismes médullaires. Son intérêt ici ne repose pas sur les effets anti-inflammatoires, qui restent bien sûr présents. L'effet recherché ne se manifeste qu'à haute dose. Ceci est lié aux caractéristiques de l'action des corticoïdes, à la vasoconstriction mésentérique qui limite leur accès aux territoires-cibles et à leur importante fixation aux protéines plasmatiques (*GOGNY 2002*). Le mode d'action précis est encore mal connu, mais cette molécule a un effet anti-oxydant, en limitant la formation des radicaux libres, et stabilisant de membrane, en restaurant l'activité des ATPases  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  et  $\text{Mg}^{2+}$  dépendantes (*ILDAN et al 1995*). Ces effets conduisent à une moindre peroxydation des lipides suite à un traumatisme, d'où l'effet neuroprotecteur de la méthylprednisolone. L'utilisation d'une solution sodique de phosphate de dexaméthasone (dose équivalente de 2.5 à 5 mg/kg) est moins intéressante (*GOGNY 2002*). Car même si son action est plus durable, elle diffuse moins vite vers le milieu intracellulaire. Or, ici c'est l'urgence qui prime. Par ailleurs, la prednisolone ou la méthylprednisolone, qui sont des molécules moins puissantes et d'action plus courte, présentent moins de risque d'effets secondaires (*PAPICH 1989*).

#### iii. Applications cliniques

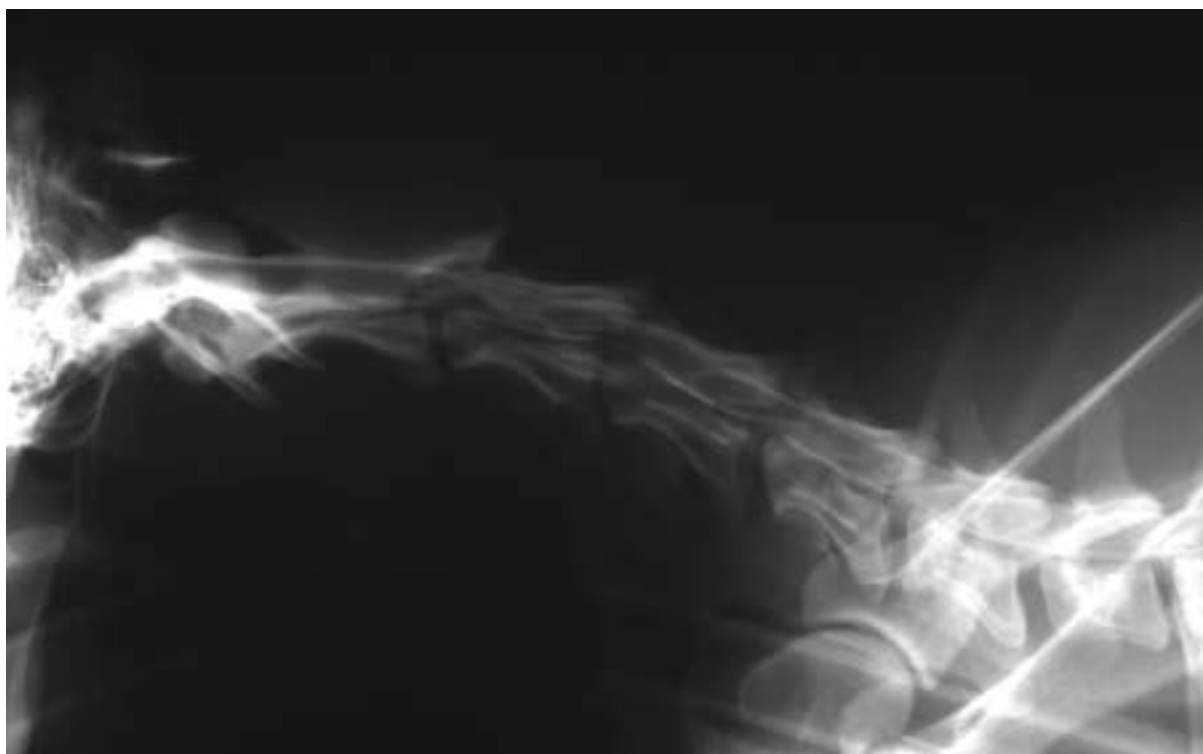
Il convient tout d'abord de préciser les indications de la mise en place d'un protocole à la méthylprednisolone. C'est la notion de traumatisme qui est importante, plus que la gravité des symptômes initiaux ; en l'absence de traumatisme médullaire, la méthylprednisolone à haute dose n'a aucun intérêt.

En pratique, les principales indications sont :

- Les traumatismes externes : accidents de la voie publique, chutes, morsures, blessures par balle ;
- Les traumatismes internes : hernies discales extrusives (type I), fracture ou luxation vertébrale, instabilité vertébrale ;
- Les traumatismes iatrogènes : chirurgie ou contention (cage à contention, animal de petite taille sautant de la table de consultation).

Certains auteurs préconisent la mise en place d'un protocole à haute dose lors de chirurgie à haut risque (*SAUERLAND et al 2000*). Cet aspect reste controversé mais paraît intéressant pour les chirurgies avec « manipulation » de la moelle.

Face à une suspicion de traumatisme médullaire, il faut pouvoir localiser et grader l'atteinte du système nerveux afin d'avoir une démarche diagnostique, thérapeutique et pronostique adaptées. L'examen neurologique réalisé avec précaution doit être répété pour apprécier l'évolution des lésions (*ESCRIOU 2003b*). Selon la localisation et la sévérité de l'atteinte médullaire, l'animal présente une parésie ou paraplégie des postérieurs uniquement ou des quatre membres. Une lésion médullaire isolée entraîne généralement des symptômes symétriques sans signe d'atteinte cérébrale. Même lors de lésion très latéralisée, l'œdème médullaire consécutif provoque des signes bilatéraux.



**Figure 45 : Myélographie (injection de liquide radio-opaque). Exemple de compression médullaire (compression extradurale entre les vertèbres cervicales C3 et C4 chez un chien), suite à un accident (SIAMU ENVL, dossier L04-618).**

Les résultats des essais cliniques ont conduit aux conclusions suivantes (BRACKEN *et al* 1990 ; BRACKEN *et al* 1997) :

- L'administration de méthylprednisolone à haute dose vise à prévenir et traiter les lésions secondaires ; elle n'est indiquée que dans les huit heures qui suivent le traumatisme ;
- La voie d'administration est intraveineuse ;
- La dose initiale est de 30 mg/kg administrée en bolus (IV lente) suivie d'une injection en perfusion à raison de 5.4 mg/kg/h pendant 24 h si le traumatisme a eu lieu moins de 3 h avant le début du traitement ou 48 h si la prise en charge a lieu entre 3 et 8 heures.

Pour la perfusion en continu, on pourra utiliser un « pousse seringue » ou une pompe à perfusion et la méthylprednisolone sera diluée dans du chlorure de sodium isotonique. Ce protocole nécessite une surveillance et du personnel. Si ces moyens ne peuvent pas être réunis, une adaptation peut être envisagée en faisant des administrations répétées en bolus, ce qui constitue un deuxième protocole possible. L'administration initiale (t0) de 30 mg/kg sera suivie d'injections à la dose de 15 mg/kg à t3 et t9, puis à la dose de 2 mg/kg/h pendant 24 à 48 h (ESCRIOU 2003b).

Les complications digestives de ce traitement seront traitées comme décrit précédemment.

<i>PROTOCOLE 1</i>	<i>PROTOCOLE 2</i>
t0 : 30 mg/kg en IV lente puis 5.4 mg/kg/h pendant 24 ou 48 h	t0 : 30 mg/kg en IV lente puis t3 et t9 : 15 mg/kg puis 2 mg/kg/h pendant 24 à 48 h

**Tableau 29 : Protocoles disponibles pour l'utilisation de méthylprednisolone lors de traumatisme médullaire (ESCRIOU 2003b).**

Au bout de 24 à 48 heures, la cascade des lésions secondaires s'arrête. Des traitements de 5 jours avec les GC à forte dose ne sont pas recommandés dans la mesure où aucun intérêt n'a été démontré pour des traitements prolongés et le risque d'effets secondaires augmente. En effet, la combinaison des désordres neurologiques, du stress et des GC peut mener à des ulcérations gastrointestinales et des perforations (TOOMBS 1986).

La suite du traitement dépendra de la nécessité ou non de recourir à une corticothérapie classique, à dose anti-inflammatoire. Ceci est fonction de l'état de l'animal, du type de traitement mis en place (chirurgical ou médical) et des éventuelles complications qui peuvent rendre la corticothérapie moins indispensable. On peut utiliser la méthylprednisolone par voie orale ou d'autres corticoïdes. Il ne faut pas perdre de vue que la protocole à haute dose vise à limiter la progression des lésions. Il est sans effet sur la réversibilité ou non des lésions existantes, notamment les lésions primaires.

## **2. Les affections intracrâniennes**

### **i. Les convulsions (ESCRIOU 2003a ; ESCRIOU et FANUEL-BARRET 1998)**

Les convulsions sont des manifestations d'un fonctionnement anormal du cerveau. Elles se caractérisent par une altération de l'état de conscience, associée à des mouvements tonico-cloniques et des troubles neuro-végétatifs (miction, défécation, ptialisme) et sensoriels.

Les causes de crises convulsives peuvent être intra-crâniennes (tumeurs, encéphalites...) ou extra-crâniennes (désordre métabolique, intoxication...).

Une crise convulsive isolée ne met pas en jeu la vie du patient. Mais lorsqu'elles sont prolongées ou multiples (status epilepticus), elles peuvent entraîner des risques majeurs aux niveaux métaboliques (hypoglycémie et acidose), cardio-respiratoires (hypoxie et œdème pulmonaire) ou nerveux (lésions cérébrales irréversibles) et elles deviennent alors une urgence médicale. Un chien qui convulse depuis quelques minutes peut présenter un choc hypoxique à la consultation.

La première mesure est d'arrêter les crises : on peut utiliser des benzodiazépines en première intention, puis des barbituriques ou du propofol en cas d'échec des benzodiazépines, en bolus puis en perfusion.

La seconde étape du traitement d'urgence des crises convulsives consiste à maintenir l'homéostasie. En effet les désordres occasionnés par des crises intenses et prolongées peuvent être nombreux (hypoxie, arythmies cardiaques, hypotension, hyperthermie, hypoglycémie et acidose...). L'hypoglycémie peut être la cause et/ou la conséquence des convulsions. Le contrôle, la restauration et le suivi de la glycémie sont une priorité. Les GC peuvent être bénéfiques par leur effet hyperglycémiant. On pourra prescrire

de la dexaméthasone, 1 à 2 mg/kg en IV. Le soluté glucosé hypertonique (2 mL/kg en IV très lente) peut être utilisé en parallèlement et en se méfiant de l'effet rebond secondaire à la sécrétion d'insuline qu'il provoque.

En outre, certains auteurs attribuent un rôle aux GC pour lutter contre l'œdème cérébral présent pour certaines causes de convulsions, comme lors de tumeurs ou d'encéphalites.

ii. L'œdème cérébral (ESCRIOU 2003a ; ESCRIOU et FANUEL-BARRET 1998)

Une controverse existe toujours concernant l'effet bénéfique des GC sur l'œdème cérébral, les lésions nerveuses secondaires et le traumatisme crânien puisque la pathogénie est identique (hypertension intra-crânienne et phénomène d'engagement). Certains préconisent la dexaméthasone à une dose comprise entre 1 et 2 mg/kg, associée au mannitol (0.5 à 2 mg/kg en 30 minutes) et au furosémide (2 mg/kg 15 minutes après le début de la perfusion de mannitol). Dans le cas des œdèmes causés par des encéphalites ou des tumeurs cérébrales, leur utilisation est moins sujette à polémique. Dans le cas d'un œdème pératumoral par exemple, on utilise de la dexaméthasone à une posologie comprise entre 0.5 et 2 mg/kg.

En pratique, l'étiologie est inconnue et difficile à établir rapidement et avec des moyens diagnostiques peu invasifs. Si un chien qui convulse pour la première fois est présenté en urgence à la consultation, le praticien n'aura que les éléments de l'anamnèse et des commémoratifs pour hiérarchiser ses hypothèses. Dans le cas où il suspecte une tumeur cérébrale (cas d'un chien âgé par exemple), la prescription de GC peut être intéressante. Au contraire, dans le cas d'un shunt porto-systémique sans hypoglycémie, ils sont sans intérêt.

iii. Les traumatismes crâniens (ESCRIOU 2003b)

Les causes de traumatisme crânien sont les accidents de la voie publique, coups, chutes, blessures par balle ou morsures.).

Le cerveau est composé de trois structures distinctes : le cortex cérébral, le tronc cérébral et le cervelet (ce dernier est bien protégé dans la boîte crânienne et l'on n'observera quasiment jamais d'atteinte cérébelleuse isolée). L'atteinte de l'une ou l'autre des structures se traduit par des symptômes plus ou moins spécifiques (par exemple une atteinte du tronc cérébral provoque stupeur ou coma). Les symptômes peuvent apparaître rapidement ou de façon retardée du fait de la pathogénie des lésions (jusqu'à six jours après le traumatisme).

Lors de traumatisme crânien, l'examen neurologique s'attachera à évaluer le niveau de conscience, la locomotion et les postures, le diamètre et la motricité pupillaire, la respiration et le fonctionnement des autres nerfs crâniens. L'examen neurologique et les examens complémentaires (imagerie) permettront de savoir quelles sont les structures touchées.

Au-delà des lésions primaires, c'est surtout l'hypertension intracrânienne qui peut entraîner des dommages cérébraux irréversibles. En effet, des mécanismes régulateurs permettent de maintenir la perfusion cérébrale et donc le flux sanguin cérébral adéquats pour oxygéner et alimenter le cerveau, malgré des variations de pression artérielle ou de PaCO<sub>2</sub>. Lors de traumatismes crâniens, l'hémorragie et l'œdème vont rapidement augmenter le volume et la pression intracrânienne, ce qui va se répercuter sur les fluides (liquide céphalorachidien, LCR, et sang) puisque le compartiment intracrânien est inexpan­sif. Ainsi, le LCR est repoussé dans l'espace sous-arachnoïdien tandis que le sang est refoulé dans les jugulaires et que le système artériel cérébral fait l'objet d'une vasoconstriction. Mais ces mécanismes sont vite dépassés et rapidement l'hypertension intracrânienne prend le dessus et

un cercle vicieux s'installe (réduction de la perfusion, ischémie, hypoxie). Elle peut conduire à terme à l'engagement des parties mobiles (hémisphères cérébraux, cervelet) vers des zones de moindre résistance (tente du cervelet, foramen magnum), pouvant bloquer l'écoulement du LCR. On observe alors une dégradation sévère de l'état neurologique du patient due à la compression du tronc cérébral et le décès est rapide.

La prise en charge d'un patient avec un traumatisme crânien commence par le traitement du choc dans le but d'améliorer la pression sanguine (l'utilisation de solutés hypertoniques est conseillée car ils évitent l'aggravation de l'œdème cérébral).

Un traitement spécifique doit également être mis en place :

- la tête de l'animal sera surélevée afin d'améliorer le retour veineux,
- une sédation ou une thérapeutique anti-convulsivante devront être envisagées si nécessaire,
- et il faudra prendre des mesures pour diminuer la pression intracrânienne (hyperoxygénation et agents hyperosmotiques -mannitol 0.5 à 2 g/kg IV associé à du furosémide 2 mg/kg- pour drainer l'œdème cérébral).

Certains auteurs préconisent l'utilisation de stéroïdes qui empêcheraient la formation de l'œdème cérébral lui-même responsable d'hypertension intracrânienne conduisant à des dommages cérébraux irréversibles. Mais pour diverses raisons, l'utilisation de la méthylprednisolone est discutable (30 mg/kg IV puis 15 mg/kg 2 heures et 6 heures plus tard, puis 2.5 mg/kg/h pendant 24 à 48 heures). Car d'autres auteurs affirment que les stéroïdes seraient inefficaces dans le cas d'œdèmes cytotoxiques ou interstitiels. La dexaméthasone a aussi été recommandée pour le traitement des traumatismes de la tête chez les chiens alors que des études en humaine n'ont pas démontré de bénéfice (*COOPER 1979*). Des études sur des souris ont montré l'efficacité des corticoïdes à forte dose mais rien n'a été démontré chez le chien. Le mieux est de s'en tenir au mannitol et au furosémide et éventuellement de réserver l'utilisation de corticoïdes aux cas désespérés. Par contre divers essais mettent en évidence leur intérêt dans les traumatismes des nerfs optiques (*FUHRER 2002*).

Depuis 10 ans, la méthylprednisolone est le traitement de référence dans les traumatismes du système nerveux central. Elle a fait l'objet de nombreux articles et de nombreux débats. Actuellement son utilisation concernant l'encéphale et les patients polytraumatisés est de plus en plus critiquée. Cependant elle reste incontournable pour le traitement des traumatismes médullaires aigus. Dans un avenir proche, l'apparition de nouvelles molécules qui ont montré des propriétés prometteuses (notamment les lazaroides, inhibiteurs calciques, antagonistes des récepteurs NMDA, mélatonine et oestrogènes) permettra sans doute de diversifier les possibilités de traitement.

<i>TYPES DE CHOC</i>	<i>CAUSES POUR LESQUELLES LES GLUCOCORTICOIDES SONT INTERESSANTS</i>
Cardiogénique	Epanchement péricardique idiopathique.
Distributif	Hypovolémie liée à un hypoadrénocorticisme.
Hypoxique	Syndrome brachycéphale avec œdème laryngé.  Hypoventilation liée à des troubles neurologiques (œdème cérébral péricarotumoral, myosite, polymyalacie).  Affections pulmonaires et pleurales : <ul style="list-style-type: none"> <li>- épanchement pleural tumoral ;</li> <li>- allergie, asthme ;</li> <li>- bronchopneumonie, inhalation de fumées ;</li> </ul> Anémie hémolytique aiguë
Cytocellulaire	Hypoglycémique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- tumeur des cellules <math>\beta</math> des îlots de Langerhans ;</li> <li>- convulsions.</li> </ul> Hypoadrénocorticisme.
Septique	Choc septique chronique. Prévention de la lyse bactérienne aiguë.
Anaphylactique	
Traumatique	Compression médullaire.  Traumatisme crânien.

**Tableau 30 : Tableau récapitulatif de la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien.**

## CONCLUSION

Le choc est un phénomène complexe dont les causes sont multiples. Il se caractérise à l'échelle cellulaire par un déficit de production énergétique métabolisable, un dérèglement de l'homéostasie cellulaire et é terme la mort cellulaire. Au sein de l'organisme, en réponse à l'agression, on observe un enchaînement d réactions qui tentent de circonscrire l'agression et de rétablir les conditions hémodynamiques. Toutefois ces mécanismes de défense sont souvent insuffisants et l'ischémie entraîne des lésions qui sont la cause de l'irréversibilité d'un état de choc trop avancé.

Penser au traitement du choc, c'est vouloir réaliser une véritable résurrection, c'est-à-dire ne pas se satisfaire d'un retour à la normale des paramètres utilisés pour évaluer la patient, mais aller au-delà. Avant tout, il est nécessaire de diagnostiquer l'état de choc et son étiologie, et surtout d'apprécier l'évolution du processus pathologique du choc pour pouvoir adapter la thérapeutique. Le traitement du choc comprend d'une part un traitement symptomatique indispensable, dont le but est de restaurer les conditions hémodynamiques et d'apporter des substrats énergétiques, et d'autre part un traitement spécifique, variable selon les causes de choc.

Longtemps, les corticoïdes ont représenté la « solutions miracle » et quasiment systématique dans le traitement du choc en médecine. Depuis, les connaissances concernant les processus pathologiques du choc et les propriétés des glucocorticoïdes se sont approfondies et, à présent, leurs indications dans les états de choc sont plus restreintes. La médecine vétérinaire est moins évoluée. En effet, il n'est pas rare en clientèle canine de rencontrer des praticiens procédant à des prescriptions de corticoïdes à fortes doses sur tous les animaux choqués, et ce sans distinguer les différents types de choc. Or il ressort de cette étude que les corticoïdes ne sont indispensables que dans certains cas et à des posologies précisément établies. Dans d'autres cas, il a été prouvé qu'ils étaient inutiles, voire nocifs par leurs effets secondaires. Pour les autres situations, les avis sont partagés et il appartient au praticien de faire la part des avantages et des inconvénients de la corticothérapie avant de l'instaurer. Mais, en aucun cas, les corticoïdes ne peuvent remplacer les mesures indispensables que sont la fluidothérapie et l'oxygénation.

Le Professeur responsable  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon  
Lyon

Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 6-4-81

Pour le Président de l'Université,  
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,  
Professeur F. MAUGUIERE



Vu : Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de

Pour le Directeur empêché,  
Le Directeur - Assesseur

Professeur J.-E. CHARY  
Professeur Gilles BOURDOISEAU

## BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS H.R., 1996 :  
*Physiologic, pathophysiologic, and therapeutic implications for endogenous nitric oxide*, J Am Vet Med Assoc, 209 (7), 1297-1302.
2. ADAMS H.R., 2001 :  
*Prostaglandins, related factors, and cytokines*, in Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8<sup>th</sup> edition, Ames: Iowa State University Press, 420-432.
3. AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/ SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE  
CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE, 1992 :  
*Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*, Crit Care Med, 20 (6), 864- 874.
4. ANDERSON D.K., SAUNDERS R.D., DEMEDIUK P., 1985 a :  
*Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord : partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium*, CNS Trauma, 2, 257-267.
5. ANDERSON B.D., CONRADI R.A., SPILMAN C.H., 1985 b :  
*Strategies in the design of solution- stable, water soluble prodrugs III : influence of the pro-moiety on the bioconversion of 21-esters of corticosteroids*, J Pharm Sci, 74, 382-387.
6. ANNANE D., 2003 :  
*Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients*, Crit Care Med, 31 (6), 1868-1869.
7. ANNANE D., MELCHIOR J.C., 2003 :  
*Hormone replacement therapy for the critically ill*, Crit Care Med, 31 (2), 634-635.
8. ANNANE D., BELLISSANT E., SEBILLE V. et al, 1998:  
*Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve*, Br J Clin Pharmacol, 46, 589-597.
9. ANNANE D., SHARSHAR T., AURIANT I., CLAIR B., RAPHAEL J.C., GAJDOS P., 2000 :  
*Corticothérapie dans les états infectieux graves*, Bull Acad Natl Méd, 184 (8), 1631-1641.
10. ANNANE D., SEBILLE V., CHARPENTIER C. et al, 2002 :  
*Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*, J Am Med Assoc, 288, 862-871.
11. AR'RAJAB A., DAVIDSON I., FABIA R., 1996 :  
*Reperfusion injury*, New Horiz, 4 (2), 224-234.
12. ARON D.C, TYRREL J.B., 1994 :  
*Glucocorticoids and adrenal endogens*, in GREENSPAN F.S., BAXTER J.D (eds), *Basic and Clinical Endocrinology*, Norwalk : Appleton & Lange, 307-346.
13. ASHFORD T., PALMERIO C., FINE J., 1966 :  
*Structural analogue in vascular muscle functional disorder in refractory traumatic shock and reversal by corticosteroid : electron microscopic evaluation*, Ann Surg, 164, 575.
14. BABBS C.F., 1988 :  
*Reperfusion injury in postischemic tissues*, Ann Emerg Med, 17, 1148-1157.
15. BAHRAMI S., SCHIESSNER A., REDL H., 1987 :  
*Comparison of different corticosteroids in rat endotoxemia*, Prog Clin Biol Res, 236B, 273-286.
16. BARR R.D., KOEKEBAKKER M., MILNER R.A., 1983 :  
*Hydrocortisone-A possible regulator of human granulopoiesis*, Scand J Hematol, 31, 31-38.
17. BARRAGRY T.B., 1994 :  
*Veterinary Drug Therapy*, Philadelphia : Lea & Febiger, 530-545.

18. BATEMAN S.W., MATHEWS K.A., ABRAMS-OG A.C.G., 1998 :  
*Disseminated intravascular coagulation in dogs : Review of the literature*, Vet Emerg Crit Care, 8, 29-45.
19. BAXTER J.D., FORSHAM P.H., 1972 :  
*Tissue effects of glucocorticoids*, Am J Med, 53, 573-585.
20. BELL M.L., HERMAN A.H., SMITH E.E, 1971 :  
*Role of lysosomal instability in the development of refractory shock*, Surgery, 70, 341-347.
21. BELLAMY R.F., PEDERSEN D.C., DEGUZMAN L.R., 1984 :  
*Organ blood flow and the cause of death following massive hemorrhage*, Circ Shock, 14, 113-127.
22. BIFFEL W.L., MOORE E.E. ,1996 :  
*Splanchnic ischaemia/ reperfusion and multiple organ failure*, Br J Anaesth, 77, 59-70.
23. BILLIAU A., VANDELKERCHOVE F., 1991 :  
*Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis an septic shock*, Eur J Clin Invest, 21, 559-573.
24. BOLLAERT P.E., CHARPENTIER C., LEVY B., DEBOUVERIE M., AUDIBERT G., LARCAN A., 1998 :  
*Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone*, Crit Care Med, 26, 645-650.
25. BONE R.C., FISHER C.J., CLEMMER T.P., 1987 :  
*A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock*, N Engl J Med, 317, 653-658.
26. BONE R.C., GRODZIN C.J., BALK R.A., 1997 :  
*Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process*, Chest, 112, 235-243.
27. BOOTHE D.M., 2001 :  
*Anti-inflammatory drugs*, in Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics, Philadelphia : WB Saunders, 281-311.
28. BOOTHE D.M., MEALEY K.A., 2001 :  
*Glucocorticoid Therapy in the Dog and Cat*, in BOOTHE D.M. (ed), Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics, Philadelphia : WB Saunders, 313-329.
29. BRACKEN M.B., 1997 :  
*Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury*, J Am Vet Med Assoc, 227 (20), 1597-1604.
30. BRACKEN M.B., COLLINS W.F., FREEMAN D.F., 1984 :  
*Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury*, J Am Vet Med Assoc, 251, 45-52.
31. BRACKEN M.B., SHEPARD M.J., HELLENBRAND K.G., 1985 :  
*Methylprednisolone and neurological function one year after spinal cord injury*, J Neurosurg, 63, 704-713.
32. BRACKEN M.B., SHEPARD M.J., COLLINS W.F., 1990 :  
*A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury*, New Engl J Med, 322, 1405-1411.
33. BRADY C.A, OTTO C.M., 2001 :  
*Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction*, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 31 (6), 1147-1162.
34. BRADY C.A, OTTO C.M., VAN WINKLE T.J., KING L.G., 2000 :  
*Severe sepsis in cats : 29 cases (1986-1998)*, J Am Vet Med Assoc, 217 (4), 531-535.
35. BRAUGHLER J.M., 1985 :  
*Lipid peroxidation-induced inhibition of gamma aminobutyric acid uptake in rat brain synaptosomes : protection by glucocorticoids*, J Neurochem, 44, 1282-1288.

36. BRAUGHLER J.M., HALL E.D., 1982 :  
*Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function, J Neurosurg, 56, 838-844.*
37. BRAUGHLER J.M., HALL E.D., 1983 :  
*Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone, J Neurosurg, 59, 256-261.*
38. BRAUGHLER J.M., HALL E.D., MEANS E.D., 1987 :  
*Evaluation of an intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury, J Neurosurg, 67, 102-105.*
39. BRAUN T., HECHTER O., 1970 :  
*Glucocorticoid regulation of ACTH sensitivity of adenylyl cyclase in rat fat cell membranes, Proc Natl Acad Sci USA, 66, 995.*
40. BREIDER M.A., 1993 :  
*Endothelium and inflammation, J Am Vet Med Assoc, 203 (2), 300-306.*
41. BRIEGEL J., FORST H., HELLINGER H., 1991 :  
*Contribution of cortisol deficiency to septic shock, Lancet, 338, 507-508.*
42. BRIEGEL J., FORST H., HALLER M., SCHELLING.G., KILGER E., KUPRAT G. et al, 1999:  
*Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock : A prospective, randomized, double-blind, single-center study, Crit Care Med, 27, 723-732.*
43. BRODDE O.E., 1990 :  
*Physiology and pharmacology of cardiovascular catecholamine receptors : implications for treatment of chronic heart failure, Am Heart J, 120, 1565-1572.*
44. BROWN S.A., HALL E.D., 1992 :  
*Role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of shock and trauma, with focus on central nervous system injuries, J Am Vet Med Assoc, 200 (12), 1849-1858.*
45. BRUGERE H., 1989 :  
*Le choc, Rec Méd Vét, 165 (12), 933-945.*
46. BUEGE J.A., AUST S.D., 1978 :  
*Microsomal lipid peroxidation, in FLEISCHER S., PACKER L (eds), Biomembranes, New York : Academic Press Inc, 302-310.*
47. CALANDRA T., BAUMGARTNER J.D., GRAU G.E., WU M.M., LAMBERT P.H., SCHELLEKENS J. et al, 1990 :  
*Prognostic values of tumor necrosis factor/ cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Switch-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group, J Infect Dis, 161 (5), 982-987.*
48. CALVERT C., GREENE C., 1986 :  
*Bacteriemia in dogs : diagnostic, treatment, and prognosis, Compend Contin Educ Pract Vet, 8, 179-190.*
49. CALVERT C.A., CORNELIUS L.M., 1990 :  
*The most common indications for using corticosteroid hormones in veterinary practice, Vet Med, 85, 826-845.*
50. CAROZZO C., 2001 :  
*Le choc en chirurgie ou choc traumatique, cours de chirurgie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.*
51. CATY M.G., GUICE K.S., OLDHAM K.T., 1990 :  
*Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury, Ann Surg, 212, 694-700.*
52. CAUZINILLE L., 1992. :

- Choc: Physiopathologie et traitement*, in Encyclopédie vétérinaire (chirurgie des tissus mous), Paris : Elsevier, 6 pages.
53. CAUZINILLE L., 1998. :  
*Choc: Physiopathologie et traitement. Actualités*, in Encyclopédie vétérinaire (chirurgie des tissus mous), Paris : Elsevier, 2 pages.
  54. CHIN R.J. , EAGERTON D.C., SALEM M., 1991 :  
*Corticosteroids*, in CHERNOW B. (ed), *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, ed 3, Baltimore : Williams & Wilkins, 715-740.
  55. CHROUSOS G.P., 1995 :  
*The hypothalamic- pituitary- adrenal axis and immune- mediated inflammation*, N Engl J Med, 332, 1351-1362.
  56. CLERMONT H.G., ADAMS J.T., WILLIAMS J.S., 1972 :  
*Source of lysosomal enzymes in hemorrhagic shock*, Ann Surg, 175, 19.
  57. CLERMONT H.G., WILLIAMS J.S., ADAMS J.T., 1974 :  
*Steroid effect on the release of the lysosomal enzyme acid phosphatase in shock*, Ann Surg, 1979, 917-921.
  58. COATES J.R., SORJONEN D.C., SIMPSON S.T., COX N.R., WRIGHT J.C., HUDSON J.A. et al, 1995 :  
*Clinicopathologic effects of a 21-aminosteroid compound (U74389G) and high-dose methylprednisolone on spinal cord function after simulated spinal cord trauma*, Vet Surg, 24 (2), 12-139.
  59. COHN L.A., 1991 :  
*The influence of corticosteroids on host defense mechanisms*, J Vet Intern Med, 5, 95-104.
  60. COLLETTI L.M., REMICK D.G., BURTCHE S.L., 1990 :  
*Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat*, J Clin Invest, 85, 1936-1943.
  61. COOPER P.R., 1979 :  
*Dexamethasone and Severe Head Injury*, J Neurosurg, 51, 307-312.
  62. COPPOC G.L., 1984 :  
*Relationships of the dosage form of a corticosteroid to its therapeutic efficacy*, J Am Vet Med Assoc, 185, 1098.
  63. COTE E., 2001 :  
*Cardiogenic shock and cardiac arrest*, Vet Clin North Am Small An Pract, 31 (6), 1129-1145.
  64. CULBERT L.A., 1998 :  
*Complications associated with high dose prednisolone sodium succinate therapy in dogs with neurological injury*, J Am Anim Hosp Assoc, 34 (2), 129.
  65. CUPPS T.R., FAUCI A.S., 1982 :  
*Corticosteroid-mediated immunoregulation in man*, Immunol Rev, 65, 133.
  66. DAVIES M.G., HAGEN P.O., 1997 :  
*Systemic inflammatory response syndrome*, Br J Surg, 84, 920-935.
  67. DAY M.J., 2002 :  
*Glucocorticoids and antihistamines*, in MADDISSON J.E., PAGE S.W. et CHURCH D. (eds), *Small Animal Clinical Pharmacology*, London : WB Saunders, 223-229.
  68. DE CUVE C., WATTIAUX R., WIBO M., 1962 :  
*Effects of fat-soluble compounds on lysosomes in vitro*, Biochem Pharmacol, 9, 97-116.
  69. DEITCH E.A., 1993 :  
*Overview of multiple organ failure*, in PROUGH D.S., TRAYSTMAN R.J (eds), *Critical Care*, Anaheim : State of the Art Soc Crit Care Med, 131-168.

70. DEMOPOULOS H.B., FLAMM E.S., PIETRONIGRO D.D., 1980 :  
*The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders*, Acta Physiol Scand Suppl, 492, 91-119.
71. DEMOPOULOS H.B., FLAMM E.S., SELIGMAN M.L., 1982 :  
*Further studies on free radical pathology in the major central nervous system disorders : effects of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology and chemistry of experimental spinal cord impact injury*, Can J Physiol, 60, 1415-1424.
72. DEWITT D.L., MEADE E.A., SMITH W.L., 1993 :  
*PGH synthase isoenzyme selectivity : The potential for safer non-steroidal drugs*, Am J Med, 95, 40S-44S.
73. EHRICH E., LAMBERT E.R., Mc GUIRE J.L., 1992 :  
*Rheumatic disorders*, in MELMON K.L., MORRELLI H.F., HOFFMAN B.B., NIERENBERG D.W. (eds), Clinical Pharmacology : Basic Principles in Therapeutic, 3<sup>rd</sup> ed., New York : Mc Graw-Hill, 469-485.
74. ESCRIOU C., 2003 a :  
*Conduite à tenir face à des crises convulsives*, Procédure du SIAMU, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.
75. ESCRIOU C., 2003 b :  
*Traumatismes du système nerveux*, Procédure du SIAMU, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.
76. ESCRIOU C., FANUEL-BARRET D., 1998 :  
*Les convulsions*, Point Vét, 29, 65-68.
77. ETTINGER S.J., FELDMAN E.C., 2000 :  
*Textbook of Veterinary Internal Medicine. 5<sup>th</sup> ed V2*, Philadelphia : WB Saunders Co, 1974 pages.
78. EVANS C.H., STEFANOVIC-RAVIC M., LANCASTER J., 1995 :  
*Nitric oxide and its role in orthopaedic disease*, Clin Orthop Rel Res, 312, 275-294.
79. EVANS T., 1996 :  
*The role of macrophages in septic shock*, Immunobiology, 195, 655-659.
80. EXTON J.H., FRIEDMANN N., WONG E.H.A., 1972 :  
*Interaction of glucocorticoids with glucagon and epinephrine in the control of gluconeogenesis and glycogenolysis in liver and lipolysis in adipose tissue*, J Biol Chem, 247, 3579.
81. FELDMAN E.C., NELSON R.W., 1987 :  
*Hypoadrenocorticism*, in Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, Philadelphia : WB Saunders, 195-215.
82. FERGUSON D.C., HOENIG M., 2001 :  
*Glucocorticoids, mineralocorticoids, and steroid synthesis inhibitors*, in ADAMS H.R. (ed), Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Ames : Iowa State University Press, 649-671.
83. FERGUSON J.L., ROESEL O.F., BOTTOMS G.D., 1978 :  
*Dexamethasone treatment during hemorrhagic shock : blood pressure, tissue perfusion, and plasma enzymes*, Am J Vet Res, 39, 817-824.
84. FERGUSON J.L., BOTTOMS G.D., CORWIN D., 1978 :  
*Dexamethasone treatment during hemorrhagic shock : effects independent of increased blood pressure*, Am J Vet Res, 39, 825.
85. FERRARI R., 1992 :  
*Importance of oxygen, free radicals during ischemia and reperfusion in the experimental and clinical setting*, Am J Cardiol Pathol, 4 (2), 103-114.
86. FETTMAN M.J., HAND M.S., CHANDRASENA L.G., CLEEK J.L., MASON R.A., BROOKS P.A. et al, 1986 :  
*Methylprednisolone and gentamicin effects on hepatosplanchnic blood flow and carbohydrate metabolism in endotoxemic Yucatan miniature pigs*, Am J Vet Res, 47, 2468-2476.

87. FINKEL M.S., ODDIS C.V., JACOB T.D., 1992 :  
*Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide*, Science, 257, 387-389.
88. FLAHERTY J.T., WEISFELDT M.L., 1988 :  
*Reperfusion injury*, Free Radic Biol Med, 5, 409-419.
89. FLOWER R.J., ROTHWELL N.J., 1994 :  
*Lipocortin-1 : cellular mechanisms and clinical relevance*, Trends Pharmacol Sci, 15 (3), 71-76.
90. FUHRER L., 2002 :  
*Utilisation de la méthylprednisolone dans le traumatisme médullaire aigu*, Prospectives, 12, 2-3.
91. FUNDER J.W., 1992 :  
*Glucocorticoid receptors*, J Steroid Biochem Mol Biol, 43, 389.
92. FUNDER J.W., 1994 :  
*Enzymatic regulation of ligands*, Semin Cell Biol, 5, 77-82.
93. GAMETCHU B., WATSON C.S., SHIH C.C., DASHEW B., 1991 :  
*Studies on the arrangement of glucocorticoid receptors in the plasma membrane of S-49 lymphoma cells*, Steroids, 56 (8), 411-419.
94. GATTINONI L., BRAZZI L., PELOSI P., LATINI R., TOGNONI G., PESENTI A. et al, 1995 :  
*A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients*, N Engl J Med, 333 (16), 1025-1032.
95. GLAUSER M.P., 2000 :  
*Pathophysiologic basis of sepsis : Consideration for future strategies of intervention*, Crit Care Med, 28 (suppl), S4-8.
96. GOGNY M., 1994 :  
*Corticothérapie*, in Encyclopédie Vétérinaire (Pharmacologie- Toxicologie), Paris : Elsevier, 8 pages.
97. GOGNY M., 2002 :  
*Place des corticoïdes dans le traitement des chocs circulatoires*, Prospectives, 12, 4-6.
98. GOGNY M., SOUILEM O., 1992 :  
*Evolution des états de choc avec et sans traitement*, Point Vét, 24 (146), 337-343.
99. GOGNY M., BIDON J.C., 1993 :  
*Le coup de chaleur : aspects physiopathologiques et thérapeutiques*, Point Vét, 25 (153), 187-192.
100. GOY-THOLLOT I., 2002 :  
*Le choc*, cours, Ecole National Vétérinaire de Lyon.
101. GOY-THOLLOT I., 2003 a :  
*Hypoglycémie*, in Encyclopédie Vétérinaire (Endocrinologie), Paris : Elsevier, 8 pages.
102. GOY-THOLLOT I., 2003 b :  
*L'état de choc*, Point Vét, soumis.
103. GRANGER D.N., KUBES P., 1994 :  
*The microcirculation and inflammation : Modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion*, J Leuk Biol, 55, 662-675.
104. GRANGER D.N., KVIETYS P.R., PERRY M.A., 1993 :  
*Leukocyte-endothelial cell adhesion induced by ischemia and reperfusion*, Can J Physiol Pharmacol, 71, 67-75.
105. GREEN D.R., REED J.C., 1998 :  
*Mitochondria and apoptosis*, Science, 281, 1309-1312.
106. GREENWALD R.A., COHEN G., 1982 :

- Superoxide and ischemia : conversion of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase*, in Proceedings, 3<sup>rd</sup> Intl Conf Superoxide Superoxide Dismutase, New York : Elsevier Scientific Publishing Co, 145-153.
107. GREISMAN S.E., 1982 :  
*Experimental Gram-negative Sepsis : Optimal Methylprednisolone requirements for Prevention of Mortality Not Preventable by Antibiotics Alone*, Proc Soc Exp Biol Med, 170, 436-440.
108. GREISMAN S.E., DUBUY J.B., WOODWARD C.L., 1979 :  
*Prevention of mortality not preventable by antibiotic alone*, Infect Immun, 25, 538-557.
109. GRINSTEIN-NADLER E., BOTTOMS G.D., 1976 :  
*Dexamethasone Treatment During Hemorrhagic Shock : Changes in Extracellular Fluid Volume and Cell Membrane Transport*, Am J Vet Res, 37, 1337-1343.
110. GUELFY J.F., COURDOUHI M.K., ALVINERIE M., TOUTAIN P.L., 1985 :  
*In vivo and in vitro effects of three glucocorticoids on blood leucocyte chemotaxis in the dog*, Vet Immunol Immunopathol, 10, 245-252.
111. HACKETT T., 2003 :  
*Multiorgan failure*, in WINGFIELD W.E. (ed), The Veterinary ICU Book XXX, Jackson : Teton New Media, 684-694.
112. HALL E.D., 1985 :  
*High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head- injured mice*, J Neurosurg, 62, 882-887.
113. HALL E.D., BRAUGHLER J.M., 1981 :  
*Acute effects of intravenous glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal cord tissue*, Exp Neurol, 73, 321-324.
114. HALL E.D., BRAUGHLER J.M., 1982 a :  
*Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPases activity: dose- response analysis during 1<sup>st</sup> hour after contusion injury in the cat*, J Neurosurg, 57, 247-253.
115. HALL E.D., BRAUGHLER J.M., 1982 b :  
*Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury : a review and therapeutic rationale*, Surg Neurol, 18, 320-327.
116. HALL E.D., BRAUGHLER J.M., 1986 :  
*Role of lipid peroxidation in post-traumatic spinal cord degeneration : a review*, CNS Trauma, 3, 281-293.
117. HARLAN J.M., 1987 :  
*Consequences of leukocyte-vessel wall interaction in inflammatory and immune reactions*, Semin Thromb Hemost, 13, 434-444.
118. HASKINS S.C., 1992 :  
*Management of septic shock*, J Am Vet Med Assoc, 200, 1915.
119. HASKINS S., ALDRICH J., HOPPER K., JANDREY K., SMARICK S., BLAND K. et al, 2002 :  
*Small Animal Emergency and Intensive Care VSR 460*, in Student Chapter of UC Davis, Student Teaching Text Book, 245-282.
120. HASSANEIN T., RAZACK A., GAVALER J.S., 1992 :  
*Heatstroke ; its clinical and pathological presentation with particular attention to the liver*, Am J Gastroenterol, 87 (10), 1382-1389.
121. HAUPTMAN J.G., WALSHAW R., OLIVIER N.B., 1997 :  
*Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs*, Vet Surg, 26, 393-397.
122. HELLEYER P.W., JOHNSON L.W., OLSON N.C., 1997 :  
*Effect of N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine-methyl-ester on cardiopulmonary function and biosynthesis of cyclooxygenase products during porcine endotoxemia*, Crit Care Med, 25 (6), 1051-1058.

123. HENCH P.S., 1952:  
Quoted in 1961 in KRANTZ J.C., CARR C.J. (eds), *Pharmacological Principles of Medical Practice*, 5<sup>th</sup> edition, Baltimore : Williams & Wilkins, p.1287.
124. HESS M.L., MANSON N.H., 1984 :  
*Molecular oxygen. Friend or foe. Part I*, Mol Cell Cardiol, 16, 969-985.
125. HESS R., SAUNDERS H., van WINKLE T., 1998 :  
*Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis : 70 cases (1986-1995)*, J Am Vet Med Assoc, 213, 665-670.
126. HINSHAW L.B., 1982 :  
*Review update : current management of the septic shock patient : experimental basis for treatment*, Circ Shock, 9, 543-548.
127. HIRATA F., SCHIFFMANN E., VENKATASUBRAMANIAN K., SALOMON D., AXELFORD J., 1980 :  
*A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids*, Proc Natl Acad Sci USA, 77 (5), 2533-2536.
128. HIRSCH G.J., CHURCH A.B., 1961 :  
*Adrenal steroids and infection : the effect of cortisone administration on polymorphonuclear leucocytic functions and on serum opsonins and bactericidins*, J Clin Invest, 40, 794-798.
129. HOERLEIN B.F., REDDIND R.W., HOFF E.J., 1983 :  
*Evaluation of dexamethasone, DMSO, mannitol, and solcoseryl in acute spinal cord trauma*, J Am Anim Hosp Assoc, 19, 216-226.
130. HOERLEIN B.F., REDDIND R.W., HOFF E.J., 1985 :  
*Evaluation of naloxone, crocetin, thyrotropin releasing hormone, methylprednisolone, partial myelotomy, and hemilaminectomy in the treatment of acute spinal cord trauma*, J Am Anim Hosp Assoc, 21, 67-77.
131. HOLLENBACH S.J., DEGUZMAN L.R., BELLAMY R.F., 1986 :  
*Early administration of methylprednisolone promotes survival in rats with intra-abdominal sepsis*, Circ Shock, 20, 161-168.
132. HOLLOWAY S.A., 1992 :  
*Heatstroke in dogs*, Compendium Contin Educ Pract Vet, 14, 1598-1604.
133. HOLTZ A., NYSTROM B., GERDIN B., 1990 :  
*Effect of methylprednisolone on motor function and spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats*, Acta Neurol Scand, 82, 68-73.
134. HOWE L.M., 1998 :  
*Treatment of endotoxic shock : glucocorticoids, lazaroids, nonsteroidals, others*, Vet Clin North Am Small An Pract, 28, 249-267.
135. HSU C.Y., DIMITRIJEVIC M.R., 1990 :  
*Methylprednisolone in spinal cord injury : the possible mechanism of action*, J Neurotrauma, 7, 115-119.
136. IGLESIAS J., SATHIRAJU S., MARIK P.E., 1999 :  
*Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease. Clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy*, Chest, 115, 1738-1740.
137. ILDAN F., POLAT S., ONER A., ISBIR T., CETINALP E., KAYA M. et al, 1995 :  
*The effect of the treatment of high-dose methylprednisolone on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> / Mg<sup>2+</sup> ATPase activity and lipid peroxidation and ultrastructural findings following cerebral contusion in rat*, Surg Neurol, 44 (6), 573-580.
138. INADA K., OGASAWARA M., SUZUKI M., KIRIKAE T., MORI K.J., YOSHIDA M., 1988:  
*Enhancement of in-vitro granulopoiesis and induction of differentiation of M1 cells by a glucocorticoid-dependent factor produced from P388D1 cells*, Leukemia Research, 12, 305-314.
139. INAGAKI T., HOSHINO M., HAYAKAWA T., 1997 :

- Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis*, *Pancreas*, 14, 11-18.
140. JACOBSON L., SAPOLSKY R., 1991 :  
*The role of hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis*, *Endocr Rev*, 12, 118-134.
141. JANOFF A., WEISSMAN G., ZWEIFACH B.W., THOMAS L., 1962 :  
*Pathogenesis of experimental shock-IV studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia*, *J Exp Med*, 116, 451.
142. JONES C.A., Mc ARDLE A.H., HINCHEY E.J., 1977 :  
*The enhancement of adenyl cyclase by steroid therapy in shock*, *Surgery*, 82, 483-488.
143. JULOU-SCHAEFFER G., GRAY G.A., FLEMING I., 1990 :  
*Loss of vascular hyporesponsiveness by endotoxin involves L-arginine pathway*, *Am J Physiol*, 259, H1038-H1043.
144. KEHRL J.H., FAUCI A.S., 1983 :  
*The clinical use of glucocorticoids*, *Ann Allergy*, 50, 2.
145. KEMPPAINEN R.J., SARTIN J.L., 1984 :  
*Effects of single intravenous doses of dexamethasone on baseline cortisol concentrations and responses to synthetic ACTH in healthy dogs*, *Am J Vet Res*, 45, 742.
146. KRAUSE G.S., NAYINI N.R., WHITE B.C., 1987 :  
*Natural cause of iron delocalization and lipid peroxidation during the first eight hours following a 15-minute cardiac arrest in dogs*, *Ann Emerg Med*, 16, 1200-1205.
147. KUBES P., IBBOTSON G., RUSSELL J., 1990 :  
*Role of platelet activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence*, *Am J Physiol*, 259, G300-305.
148. LABORATOIRE MIXTE CNRS/ ROUSSEL UCLAF, 1990 :  
*Stéroïdes*, in ROUSSEL UCLAF (ed), *Recherches chimiques*, Paris : Institut Scientifique ROUSSEL, 9-24.
149. LABORIT H., MONTEIL J.C., 1974 :  
*Vue d'ensemble concernant les états de choc*, *Point Vét*, 3, 5-15.
150. LAHA R.K., DUJOVNY M., BARRIONUEVO F.J., 1978 :  
*Protective effects of methylprednisolone and dimethylsulfoxide in experimental middle cerebral artery embolotomy*, *J Neurosurg*, 49, 508-516.
151. LEFER A.M., 1973 :  
*Blood-borne humoral factors in the pathophysiology of circulatory shock*, *Circ Res*, 32 (2), 129-139.
152. LEFER A.M., 1978 :  
*Properties of cardio-inhibitory factors produced in shock*, *Fed Proc*, 37, 2734-2740.
153. LEFER A.M., VERRIER R.L., 1970 :  
*Role of corticosteroids in the treatment of circulatory collapse states*, *Clin Pharmacol Ther*, 11, 630-655.
154. LEFERING R., NEUGEBAUER E.A., 1995 :  
*Steroid controversy in sepsis and septic shock : a meta-analysis*, *Crit Care Med*, 23, 1294-1303.
155. LEWIS G.P., 1967 :  
*Intracellular enzymes in local lymph as a measure of cellular injury*, *J Physiol*, 191, 591.
156. LEWIS S.L., VAN EPPS D.E., 1983 :  
*Demonstration of specific receptors for fluoresceinated casein on human neutrophils and monocytes using flow cytometry*, *Inflammation*, 7, 363-375.
157. LOGSDON P.J., MIDDLETON E., COFFEY R.G., 1972 :  
*Stimulation of leucocyte adenyl cyclase by hydrocortisone and isoproterenol in asthmatic and non-*

- asthmatic subjects*, J Allergy Clin Immunol, 50, 45.
158. LILES W.C., DALE D.C., KLEBANOFF S.J., 1995 :  
*Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils*, Blood, 86, 3181-3188.
159. LUCAS C.E., LEDGERWOOD A.M., 1981 :  
*Pulmonary Response of Massive Steroids in Seriously Injured Patients*, Ann Surg, 194, 256-261.
160. Mc ARDLE A.H., CHIU C.H., HINCHEY E.J., 1975 :  
*Cyclic AMP response to epinephrine and shock*, Arch Surg, 110, 316.
161. Mc CARTHY D.M., 1995 :  
*Mechanisms of mucosal injury and healing : The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs*, Scand J Gastroenterol, 208S, 24-29.
162. Mc CORD J.M., 1985 :  
*Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury*, New Engl J Med, 312, 159-163.
163. Mc DONALD R.K., LANGSTON V.C., 1994 :  
*Use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory agents*, in ETTINGER S., FELDMAN E.C. (eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine, Philadelphia : W.B. Saunders, 284-293.
164. Mc KECHNIE K., FURMAN B.L., PARRATT J.R., 1985 :  
*Metabolic and cardiovascular effects of endotoxin infusion in conscious unrestrained rats : Effects of methylprednisolone and BW755C*, Circ Shock, 15, 205-215.
165. Mc MILLAN M., CHERNOW B., ROTH B.L., 1986 :  
*Hepatic  $\alpha$ -adrenergic receptor alteration in a rat model of chronic sepsis*, Circ Shock, 19, 185-193.
166. MANGELSDORF D.J., UMESONO K., EVANS R.M., 1994 :  
*The retinoid receptors*, in SPORN M.G., ROBERTS A.B., GOODMAN D.S. (eds), The retinoids : Biology, Chemistry, and Medicine, 2<sup>nd</sup> edition, New York : Raven Press, 319-349.
167. MANGLIK S., FLORES E., LUBARSKY L. et al, 2003:  
*Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis : a prospective clinical trial*, Crit Care Med, 31, 1668-1675.
168. MELLON S.H., 1994 :  
*Neurosteroids : biochemistry, modes of action, and clinical relevance*, J Clin Endocrinol Metab, 78, 1003-1008.
169. MENGER M.D., 1995 :  
*Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion*, Transplant Proc, 27 (5), 2863-2865.
170. MEULEMAN J., KATZ P., 1985 :  
*The immunologic effects, kinetics, and use of glucocorticosteroids*, Med Clin North Am, 69, 805-816.
171. MONCADA S., PALMER R.M., HIGGS E.A., 1991 :  
*Nitric oxide : Physiology, pathophysiology, and pharmacology*, Pharmacol Rev, 43, 109-142.
172. MOORE K.E., MURTAUGH R.J., 2001 :  
*Pathophysiologic characteristics of hypovolemic shock*, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 31 (6), 1115-1127.
173. MORAN J.L., CHAPMAN M.J., O'FATHARTAIGH M.S., 1995 :  
*Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock*, Intensive Care Med, 20, 489-495.
174. MORRIS D.D., STRZEMIENSKI P.J., GAULIN G., SPENCER P., 1988 :  
*The effects of corticosteroid administration on the migration, phagocytosis and bactericidal capacity of equine neutrophils*, Cornell Vet., 78, 243-252.
175. MOTOMURA S., KATSUNO M., KANEKO S., IBAYASHI H., 1983 :

*The effect of hydrocortisone on the production and differentiation of granulocyte/ macrophage progenitor cells in long-term bone marrow cultures, Exp Hematol, 11, 56-62.*

176. MUIR W.M., 1998 :  
*Shock, Compendium Contin Educ Pract Vet, 20 (5), 549-566.*
177. MULLER M., RANKAWITZ R., 1991 :  
*The glucocorticoid receptor, Biochim Biophys Acta, 1088, 171.*
178. MUNCK A., GUYRE P.M., HOLBROOK N.J., 1984 :  
*Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions, Endocrinol Rev, 5, 25-44.*
179. NAKAMOTO H., SUZUKI H., KAGEYAMA Y., MURAKAMI M., OHISHI A., NAITOH M. et al ,1992 :  
*Depressor systems contribute to hypertension induced by glucocorticoid excess in dogs, J Hypertens, 10, 6, 561-569.*
180. NIELSEN V.G., TAN S., BAIRD M.S., 1997 :  
*Xanthine oxidase mediates myocardial injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion, Crit Care Med, 25 (6), 1044-1050.*
181. NISHIO K., AKAI Y., MURAO Y., 1997 :  
*Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock, Crit Care Med, 25 (6), 953-957.*
182. OLSON N.C., HELLYER P.W., DODAM J.R., 1995 :  
*Mediators and vascular effects in response to endotoxine, Br Vet J, 151, 489-522.*
183. OTTO C.M., 2003 :  
*Sepsis, in WINGFIELD W.E. (eds), The Veterinary ICU Book. XXX, Jackson : Teton New Media, 695-708.*
184. PAILLASSOU P., POISSON L., 1992 :  
*Conduite à tenir devant un état de choc chez les carnivores domestiques, Point Vét, 24 (144), 113-127.*
185. PAPICH M.G., DAVIS L.E., 1989 :  
*Glucocorticoid therapy, in KIRK R.W. (ed), Current Veterinary Therapy X, Philadelphia : WB Saunders Co, 54-62.*
186. PILKIS S.J., GRANNER D.K., 1992 :  
*Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis, Annu Rev Physiol, 54, 885-909.*
187. PINILLA J., WRIGHT C.J., 1977 :  
*Steroids and severe hemorrhagic shock, Surgery, 82, 489-494.*
188. PLUMB D.C., 2002 :  
*Veterinary Drug Handbook 4<sup>th</sup> ed., Ames : Iowa State Press, 238-241, 960 pages.*
189. RADOMSKI M.W., PALMER R.M.J., MONCADA S., 1990 :  
*Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells, Proc Natl Acad Sci, 87, 10043-10047.*
190. RAFFE M., 1995 a :  
*Anaphylactic (anaphylactoid) shock, in BISTNER S.I., FORD R.B. (ed), Kirk and Birstner 's Handbook of Veterinary Procedures and emergency treatment ed.6, Philadelphia : WB Saunders Co, 32-33.*
191. RAFFE M., 1995 b :  
*Shock, in BISTNER S.I., FORD R.B. (ed), Kirk and Birstner 's Handbook of Veterinary Procedures and emergency treatment ed.6, Philadelphia : WB Saunders Co, 39-54.*
192. RAFFE M., 1995 c :  
*Spinal cord injuries, in BISTNER S.I., FORD R.B. (ed), Kirk and Birstner 's Handbook of Veterinary*

- Procedures and emergency treatment ed.6, Philadelphia : WB Saunders Co, 156-159.
193. RANDLE T., 1981 :  
*Les glucocorticoïdes : leur emploi et leur abus en pratique vétérinaire*, Point Vét, 12 (58), 5-12.
194. REES D.D., CELLEK S., PALMER R.M.J., 1990 :  
*Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone : An insight into endotoxic shock*, Biochem Biophys Res Commun, 173, 541-547.
195. REMY D., 1998 :  
*Le choc traumatique*, cours de chirurgie, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.
196. REPLOGLE R.L., KUNDLER H., SCHOTTENFELD M., SPEAR S., 1971 :  
*Hemodynamic effects of dexamethasone in experimental hemorrhagic shock. Negative results*, Ann Surg, 174, 126-130.
197. REUSCH C.E., 2000 :  
*Hypoadrenocorticism*, in ETTINGER S.J. et FELDMAN E.C. (eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine 5<sup>th</sup> ed, V2, Philadelphia : WB Saunders Co, 1488-1498.
198. REUTER A., KLINGER W., 1992 :  
*The influence of systemic hypoxia and reoxygenation on the glutathione redox system in brain, liver, lungs and plasma of newborn rats*, Exp Toxicol Pathol, 44, 339-343.
199. RICHARD Y., CADORE J.L., 1992 :  
*Les différents types de choc: modèles expérimentaux et pathogénie*, Point Vét, 24 (144), 13-20.
200. ROBERTS S.M., LAVACH J.D., MACY D.W., 1984 :  
*Effect of ophthalmic prednisolone acetate on the canine adrenal gland and hepatic function*, Am J Vet Res, 45, 1711.
201. ROFFET C., 1989 :  
*Physio-pathologie des chocs circulatoires; état actuel de leur thérapeutique*, Thèse de Doctorat Vétérinaire, faculté de médecine, Nantes, 112 pages.
202. ROSENBERG J.C., RUDI B.F., 1968 :  
*Blood lactic acid levels in irreversible hemorrhagic and lethal endotoxin shock*, Surg Gynecol Obstet, 126, 1247.
203. ROTH J.A., KAEBERLE M.L., 1981 :  
*Effects of in vivo dexamethasone administration on in vitro bovine polymorphonuclear leucocyte function*, Infect Immun, 33, 434-441.
204. ROTHWELL P.M., UDWADIA Z.F., LAWLER P.G., 1991 :  
*Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock*, Lancet, 337, 582-583.
205. RUDLOFF E., KIRBY R., 1994 :  
*Hypovolemic shock and resuscitation*, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 24, 1015-1039.
206. RUDLOFF E., KIRBY R., 2001 :  
*Réanimation après un choc hypovolémique*, Waltham Focus, 11 (3), 11-22.
207. RUTENBERG A.M., POLGER P., BELL M., 1973 :  
*Adenosine-3'-5'-monophosphate metabolism in the liver in experimental hemorrhagic shock*, Surgery, 74, 660.
208. SAITO T., TAKANASHI M., GALLAGHER E., 1995 :  
*Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock : Hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay*, Intensive Care Med, 21, 204-210.
209. SAUERLAND S., NAGELSCHMIDT M., MALLMANN P., NEUGEBAUER E.A., 2000 :  
*Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients : a systematic review*, Drug Saf, 23 (5), 449-461.

210. SCHAEFFER L.D., CHENWORTH M., DUNN A., 1969 :  
*Permissive role of glucocorticoids in hepatic carbohydrate metabolism*, *Biochem Biophys Acta*, 192, 292.
211. SCHERTEL R.R., MUIR W.W., 1989 :  
*Shock : pathophysiology, monitoring, and therapy*, in KIRK R.W. (ed), *Current Veterinary Therapy X*, Philadelphia : WB Saunders Co, 316-330.
212. SCHILLER H.J., REILLY P.M., BULKLEY G.B., 1993 :  
*Tissue perfusion in critical illnesses. Antioxidant therapy*, *Crit Care Med*, 21 (suppl), S92-102.
213. SCHIMMER B.P., PARKER K.L., 1998 :  
*Hormone corticotrope; corticoïdes surrénaliens et analogues de synthèse; inhibiteurs de la synthèse et de l'action des corticoïdes surrénaliens*, in GOODMAN & GILMAN (ed), *Les bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments*, London : Mc Graw-Hill International (UK), 1443- 1469.
214. SCHNEIDER A.J., VOERMAN H.J., 1991 :  
*Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids*, *Intensive Care Med*, 17, 436-437.
215. SCHROEDER R.K., WEIL M.H., UDHOJU V.N., 1965 :  
*Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids. Cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock*, *Circulation*, 31, 523.
216. SCOTT D.W., 1980 :  
*Systemic glucocorticoid therapy*, in KIRK R.W. (ed) : *Current Veterinary Therapy VII*, Philadelphia : WB Saunders Co, 988-994.
217. SHAH J.A., WEBER D.J., BOTHWELL B.E., 1987 :  
*High performance liquid chromatographic determination of methylprednisolone and methylprednisolone 21-8-methyl-2-sulfoethylamino-8-oxoctanoate sodium salt in human plasma*, *J Chromatogr*, 414, 1-10.
218. SHATNEY C.H., LILLEHEI R.C., DIETZMAN R.H., 1982 :  
*Influence of the salt moiety on the effectiveness of corticosteroid therapy in cardiogenic shock*, *Circ Shock*, 9, 247.
219. SILVERMAN H.J., PENARANDAA R., ORENS J.B., 1993 :  
*Impaired  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock : Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines*, *Crit Care Med*, 21, 31-39.
220. SLOTMAN G.J., FISHER C.J., BONE R.C., 1993 :  
*Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock*, *Crit Care Med*, 21, 191-195.
221. SONI A., PEPPER G.M., WYRWINSKI P.M., 1995 :  
*Adrenal insufficiency occurring during septic shock : Incidence, outcome and relationships to peripheral cytokine levels*, *Am J Med*, 98, 266-271.
222. SPRUNG C.L., CARALIS P.V., MARCIAL E.H., PIERCE M., GELBARD M.A., LONG W.M. et al, 1984 :  
*The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock : A prospective controlled study*, *N Engl J Med*, 311, 1137-1143.
223. SRISKANDAN S., COHEN J., 1999 :  
*Gram-positive sepsis. Mechanisms and differences from Gram-negative sepsis*, *Infect Dis Clin North Am*, 13, 397-412.
224. SZABO C., THIEMERMANN C., 1994 :  
*Invited opinion: rôle of nitric oxide in hemorrhagic, traumatic and anaphylactic shock and thermal injury*, *Shock*, 2 (2), 145-155.
225. TANJOH K., SHIMA A., AIDA M., 1995 :  
*Nitric oxide and active oxygen species in severe sepsis and surgically stressed patients*, *Surg Today*, 25, 774-

- 777.
226. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study group, 1987 :  
*Effects of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis*, N Engl Med, 317, 659-665.
227. THOMPSON E.B., LIPPMAN M.E., 1974 :  
*Mechanisms of action of glucocorticoids*, Metabolism, 23 (2), 159-202.
228. TOLEDO-PEREYRA L.H., SUZUKI, 1994 :  
*Cellular and biomolecular mechanisms of liver ischemia and reperfusion injury*, Transplant Proc, 26 (1), 325-327.
229. TOM W.W., DOTERRER R.M., VILLALBA M., 1984 :  
*Steroid effect on capillary permeability in Gram-negative septic shock*, Ann Surg, 119 (9), 1021-1024.
230. TOOMBS J.P., 1986 :  
*Colonic Perforation in Corticosteroid-Treated Dogs*, J Am Vet Med Assoc, 188, 145-150.
231. TRACEY K.J., LOWRY S.F., 1990 :  
*The role of cytokine mediators in septic shock*, Adv Surg, 23, 21-56.
232. TRACEY K.J., BEUTLER B., LOWRY S.F., 1986 :  
*Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin*, Science, 234, 470-474.
233. TRACEY K.J., FONG U., HESSE D.G., 1987 :  
*Anti cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia*, Nature, 330, 662-664.
234. TROWALD-WIGH G., HAKANSSON L., JOHAANNISSON A., EDQVIST L.E., 1998 :  
*The effect of prednisolone on canine neutrophil function: in vivo and in vitro studies*, Acta vet Scand, 39 (2), 201-213.
235. TYRRELL J.B., ARON D.C., FORSHAM P.H., 1994 :  
*Glucocorticoids and adrenal androgens*, in GREENSPAN F.S., BAXTER J.D. (eds), Basic and Clinical Endocrinology, Norwalk : Appleton & Lange, 307-346.
236. WADDELL L.S., DROBATZ K.J., OTTO C.M., 1998 :  
*Corticosteroids in hypovolemic shock*, Compendium Contin Educ Pract Vet, 20 (5), 571-588.
237. WALLACE J.L., STEEL G., WHITTLE B.J.R., 1987 :  
*Evidence for platelet-activating factor as a mediator of endotoxin-induced gastrointestinal damage in the rat : Effects of three-platelet-activating factor antagonists*, Gastroenterology, 93, 765-773.
238. WEBSTER R.O., HONG S.R., JOHNSTON R.B. Jr, HENSON P.M., 1980 :  
*Biological effects of the human complement fragments C5a and C5a des Arg on neutrophil function*, Immunopharmacology, 2, 201-219.
239. WEEREN F.R., MUIR W.W., 1992 :  
*Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats*, J Am Vet Med Assoc, 200 (12), 1859-1870.
240. WEHLING M., 1994 :  
*Novel aldosterone receptors : specificity conferring mechanism at the level of the cell membrane*, Steroids, 59, 160-163.
241. WEISSMAN G., 1964 :  
*Labilization and stabilization of lysosomes*, Fed Proc, 23, 1038.
242. WEISSMANN G., 1965 :  
*The effect of neutral steroids and bile acids on lysosomes in vitro*, Biochem Pharmacol, 14, 525-535.
243. WEISSMANN G., THOMAS L., 1962 :

*The effects of endotoxin, endotoxin tolerance, and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver, J Exp Med, 116, 433-450.*

244. WHEELER A.P., BERNARD G.R., 1999 :  
*Treating patients with severe sepsis, N Engl J Med, 340, 207-214.*
245. WHITE G.L., WHITE G.S., KOSANKE S.D., 1982 :  
*Therapeutic effects of prednisolone sodium succinate vs. Dexamethasone in dogs subjected to E.coli septic shock, J Am Anim Hosp Assoc, 18, 639-648.*
246. WHITE B.C., AUST S.D., ARFORS K.E., 1984 :  
*Brain injury by ischemic anoxia: Hypothesis extension-a tale of two ions ?, Ann Emerg Med, 13, 862-867.*
247. WISE W.C., HALUSHKA P.V., KNAPP R.G., 1985 :  
*Ibuprofen, methylprednisolone, and gentamicin as conjoint therapy in septic shock, Circ Shock, 17, 59-71.*
248. WYNSSEN J.C., PREUSS K.C., GROSS G.J., BROOKS H.L., WARLTIER D.C., 1988 :  
*Steroid-induced enhancement of functional recovery of postischemic, reperfused myocardium in conscious dogs, Am Heart J, 116, 915-925.*
249. ZENI F., FREEMAN B., NATANSEN C., 1997 :  
*Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock : a reassessment, Crit Care Med, 25, 1095-1100.*
250. ZENOBLE R.D., KEMPPAINEN R.J., 1987 :  
*Adrenocortical suppression by topically applied corticosteroids in healthy dogs, J Am Vet Med Assoc, 191, 685.*
251. ZIMMERMAN J.J., 1994 :  
*Oxygen Free Radicals, in CHERNOW B. (ed), The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient, Baltimore : Williams & Wilkins, 901-925.*

**NOM PRENOM :** STRINA Armelle

**TITRE :** Quelle est la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien ?

**Thèse Vétérinaire :** Lyon 2004

**RESUME :**

Le choc est une entité clinique complexe : l'étiologie est variée et les répercussions sur l'organisme nombreuses. C'est une situation d'urgence et un traitement doit être rapidement instauré. Il est basé sur la mise en place d'une fluidothérapie et d'une oxygénothérapie. Les glucocorticoïdes rentrent dans le cadre du traitement du choc dans certains cas uniquement.

**MOTS CLES :**

- **CHOC**
- **GLUCOCORTICOIDES**
- **URGENCE**

**JURY :**

Président :	Monsieur le Professeur GHARIB
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur BERNY
2ème Assesseur :	Madame le Professeur BONNET- GARIN
Invité :	Docteur GOY- THOLLOT-

**DATE DE SOUTENANCE :**

12 mars 2004

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

179 Chemin de Lieutaud  
13420 GEMENOS