

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DES SCIENCES VETERINAIRES

N° :

THESE

Série :

**En vue de l'obtention du diplôme de
DOCTORAT ES SCIENCES**

Option : PATHOLOGIE MEDICALE DES
EQUIDES ET CARNIVORES

**EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE
SUR QUELQUES PARAMETRES
BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES
DU CHEVAL ET DU CHIEN**

Présentée et soutenue publiquement

Par

KRAOUCHI Djamel Eddine

Devant le jury

Président :	BERERHI E.H.	Maître de Conférences	UMC
Rapporteur :	HAMDI PACHA Y.	Professeur	UMC
Examineurs :	BOUSSEBOUA H.	Professeur	UMC
	ATMANI D.	Professeur	Université Béjaia
	DJEBAR M. R.	Professeur	Université Annaba
	BENABDESSELAM F.	Maître de Conférences	Université Béjaia

2010 – 2011

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Hommage respectueux

A NOTRE JURY DE THESE

Pour nous avoir fait l'honneur
de juger ce travail.
Qu'ils trouvent ici le témoignage
de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur HAMDI PACHA

Qui nous a éclairés de ses conseils.
Qu'il trouve ici l'expression de notre plus
vive gratitude.

Au Professeur C. BENLATRECHE

Service de Biochimie CHU Ibn Badis

Qu'elle trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude pour l'intérêt
apporté à notre travail et pour l'accueil
qu'elle nous a réservé dans son service.

Hommage respectueux.

A Monsieur CHIBAT El Hadi

Pour son aide à la réalisation des analyses statistiques.

Au personnel du service de Biochimie CHU Ibn Badis

Pour sa collaboration technique.

Tous nos vifs remerciements.

**EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE
SUR QUELQUES PARAMETRES
BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES
DU CHEVAL ET DU CHIEN**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOIDES	
1-1- PHARMACOLOGIE DES GLUCOCORTICOIDES	12
1-1-1- Définition	12
1-1-2- Structure et régulation	12
1-2- EFFETS DES GLUCOCORTICOIDES SUR LES DIFFERENTS PROCESSUS BIOLOGIQUES	16
1-2-1- Mode d'action à l'échelle cellulaire	16
1-2-2- Actions anti-inflammatoire et immunosuppressive	17
1-2-3- Métabolisme des glucides, protéines et lipides	20
1-2-4- Métabolisme hydro-électrolytique	20
1-2-5- Métabolisme phosphocalcique	20
1-2-6- Système nerveux	20
1-2-7- Système cardio-vasculaire	22
1-2-8- Action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	22
1-2-9- Actions endocriniennes diverses	22

1-4-2-2-2- Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme du fer.....	35
---	----

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

2-1- MATERIEL ET METHODES	38
--	-----------

2-1-1- Première expérimentation :

Effets d'une injection de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques et sur le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes chez le cheval.....	38
--	----

2-1-2-Deuxième expérimentation :

Effets de plusieurs injections de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques chez le cheval.....	41
--	----

2-1-3- Troisième expérimentation :

Effets d'un traitement immunosuppresseur à la méthylprednisolone sur la sidérémie chez le chien.....	41
--	----

2-1-4- Quatrième expérimentation :

Effets d'un traitement à la dexaméthasone sur le nombre de polynucléaires neutrophiles chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques.....	42
--	----

2-2- RESULTATS	44
-----------------------------	-----------

2-2-1- Première expérimentation :

Effets d'une injection de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques et sur le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes chez le cheval.....	44
--	----

2-2-2- Deuxième expérimentation :	
Effets de plusieurs injections de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques chez le cheval.....	52
2-2-3- Troisième expérimentation :	
Effets d'un traitement immunosuppresseur à la méthylprednisolone sur la sidérémie chez le chien.....	57
2-2-4- Quatrième expérimentation :	
Effets d'un traitement à la dexaméthasone sur le nombre de polynucléaires neutrophiles chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques.....	57
2-3- DISCUSSION.....	60
CONCLUSION.....	66
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXES.....	76

TABLE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide arachidonique
ACTH	: Hormone adrénocorticotrope
ADH	: Hormone antidiurétique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ATP	: Adénosine Triphosphate
C	: Carbone
Ca	: Calcium
CL	: Chiens atteints de leishmaniose
CN	: Chien
CRH	: Hormone corticotropine
CS	: Chiens sains
CV	: Cheval
DXM	: Dexaméthasone
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétate
GC	: Glucocorticoïde
GR	: Globule rouge
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
Hb	: Hémoglobine
HC	: Hydrocortisone
HHS	: Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineuse
Jx	: Prise de sang x jour après administration du corticoïde
K	: Potassium
LT	: Lymphocytes T
LTs	: Leucotriènes
MP	: Méthylprednisolone
MO	: Moelle osseuse
Na	: Sodium
NGG	: Néoglucogénèse
NK	: Natural Killer
nm	: nanomètre
PAF	: Platelet-activating-factor
PAL	: Phosphatases alcalines

PB : Polynucléaire basophile
PE : Polynucléaire éosinophile
PG : Prostaglandines
PLA 2 : Phospholipase A2
PN : Polynucléaire neutrophile
PN /L : Rapport polynucléaires neutrophiles-lymphocytes
PN/l : Nombre de polynucléaires neutrophiles par litre
SAT : % de saturation de la transferrine
TIBC : Capacité maximale de fixation du fer
TSH : ThyroStimulating Hormone
T3 : Thyronine
T4 : Thyroxine
VGM : Volume Globulaire Moyen

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Structure du cortisol.....	13
Figure 2- Structure de la dexaméthasone.....	13
Figure 3- Structure de la méthylprednisolone.....	13
Figure 4- Régulation de l'axe corticotrope.....	15
Figure 5- Action des stéroïdes à l'échelle cellulaire.....	16
Figure 6- Schéma simplifié du mécanisme d'action sur la cascade inflammatoire (synthèse personnelle).....	19
Figure 7- Schéma des différents compartiments des polynucléaires neutrophiles dans l'organisme.....	29
Figure 8- Schéma simplifié des compartiments du fer (synthèse personnelle).....	34
Figure 9- Effets d'une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV) sur la concentration du fer sérique chez 8 chevaux sains.....	47
Figure 10- Effets d'une injection de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV) sur la concentration des triglycérides (g/l) chez 8 chevaux sains.....	49
Figure 11- Sidéremie moyenne ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 6 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).....	54
Figure 12- Effets d'un traitement de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV) sur la concentration des triglycérides sériques (g/l) chez 6 chevaux sains.....	55
Figure 13- Effets de l'administration de la méthylprednisolone (2 mg/kg 2 fois/j, orale pendant 7 jours) sur la sidéremie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 9 chiens sains.....	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Principales actions biologiques des corticoïdes	18
Tableau II - Effets métaboliques des corticoïdes.....	21
Tableau III - Effets secondaires potentiels des corticoïdes chez le cheval.....	27
Tableau IV - Effets de la dexaméthasone sur le métabolisme du fer chez le cheval.....	36
Tableau V - Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme du fer chez le chien.....	37
Tableau VI - Natrémie moyenne (mmol/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV)	45
Tableau VII - Kaliémie moyenne (mmol/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	45
Tableau VIII - Variations de la sidérémie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	46
Tableau IX - Sidérémie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 5 chevaux témoins.....	46
Tableau X - Variations du taux sérique des triglycérides (g/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	49
Tableau XI - Cholestérolémie moyenne (g/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	50
Tableau XII - Variations du nombre (exprimé en $10^9/\text{l}$) des PN sanguins chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	50
Tableau XIII - Variations du nombre (exprimé en $10^9/\text{l}$) des lymphocytes sanguins chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	51
Tableau XIV - Variations du rapport PN/L chez 8 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV).....	51

Tableau XV - Natrémie moyenne (mmol/l) chez 6 chevaux sains après injection de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).....	53
Tableau XVI - Kaliémie moyenne (mmol/l) chez 6 chevaux sains après injection de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).	53
Tableau XVII - Sidérémie moyenne (µg/dl) chez 6 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).....	54
Tableau XVIII - Variations de la concentration sérique des triglycérides (g/l) chez 6 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).....	55
Tableau XIX - Cholestérolémie moyenne (g/l) chez 6 chevaux sains après injection de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).....	56
Tableau XX - Effets de l'administration de la méthylprednisolone (2mg/kg 2fois/j, orale) pendant 7 jours sur la concentration du fer sérique (µg/dl) chez 9 chiens sains.....	58
Tableau XXI - Sidérémie (µg/dl) chez 3 chiens témoins.....	59
Tableau XXII - Nombre de PN sanguins après traitement de dexaméthasone (0,1mg/kg/j pendant 3 jours, IV) chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques (n = 6).....	59

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les glucocorticoïdes synthétiques sont largement utilisés en pratique équine et canine. Ils sont connus pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs et sont couramment employés dans les affections cutanées allergiques et dans les affections respiratoires chroniques chez le cheval et le chien (Johnson et al., 2002 ; Courouge, 2004).

Parmi leurs nombreux effets, ils ont aussi une action sur le métabolisme des glucides, lipides et protéides. Ils possèdent également des propriétés minéralocorticoïdes plus ou moins importantes selon les composés (Cogny, 1994).

Deux points importants ont attiré notre attention et qui semblent être liés : les glucocorticoïdes provoquent une leucocytose due principalement à une neutrophilie (Kraouchi, 1987) dont la durée peut se discuter. D'autre part, ils semblent affecter le métabolisme du fer chez le cheval et le chien (Braun et al., 1981 ; Smith et al., 1986b, Harvey et al., 1987 ; Adamama-Moraitou et al., 2005).

La plupart des organismes y compris les bactéries ont besoin de fer pour leur croissance. Une simple dose pharmacologique entraîne une augmentation importante de la sidérémie pouvant rendre sensibles les animaux aux affections parasitaires ou bactériennes ou favoriser leur installation (Braun et al., 1981 ; Smith et al., 1986b).

Les effets des glucocorticoïdes sur la sidérémie ont fait l'objet de plusieurs études chez le chien (Braun et al., 1981 ; Harvey et al., 1987 ; Adamama-Moraitou et al., 2005).

En revanche chez le cheval, une seule publication a été mentionnée dans ce domaine (Smith et al., 1986b).

Par ailleurs, l'activité minéralocorticoïde et les effets sur le métabolisme lipidique ont été, à notre connaissance peu discutés chez le cheval (Eiler et al., 1979, 1980 ; Freestone et al., 1991).

Le but de notre travail est de préciser l'intensité et la durée d'éventuelles modifications de quelques paramètres hématologiques et biochimiques suite à l'administration unique ou à court terme de glucocorticoïdes chez le cheval et chez le chien.

La première partie de notre thèse sera consacrée à une revue bibliographique sur les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes et leurs effets indésirables.

Dans la deuxième partie expérimentale, nous exposerons les techniques employées, nos résultats puis nous les discuterons avec ceux des autres auteurs.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOIDES

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOIDES

1-1- PHARMACOLOGIE DES GLUCOCORTICOIDES

1-1-1- Définition :

Les corticostéroïdes sont des hormones secrétées principalement par la glomérula du cortex surrénalien. Ces hormones ont des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives puissantes. Elles exercent leurs effets sur le métabolisme des électrolytes, sodium, potassium et chlore en particulier (minéralocorticoïdes). Ces corticoïdes qui favorisent la néoglucogénèse (NGG) en provoquant une augmentation du glucose et du glycogène hépatique sont appelés : glucocorticoïdes (GC) (Cogny, 1994 ; McDonald et Langston, 1995).

1-1-2- Structure et régulation :

Les stéroïdes sont des hormones dérivées du cholestérol. Ils sont tous composés de trois anneaux cyclohexane et d'un anneau pentane, tout comme le cholestérol. Malgré cette structure similaire, les stéroïdes ont des effets variés (Cogny, 1994 ; McDonald et Langston, 1995 ; Martineau, 2003).

Le principal corticoïde physiologique ou naturel ; le cortisol ou hydrocortisone (HC) qui est produit par la zona fasciculata est un stéroïde à 21 atomes de carbone (Fig.1).

Les GC possèdent donc tous des propriétés structurales communes :

- un noyau pregnane de 21 atomes de carbone
- fonctions cétones en C3 et C20
- double liaison en C4-C5
- groupements hydroxyles en C11 et C17
- fonction alcool primaire en C21 (Cogny, 1994 ; McDonald et Langston, 1995).

Le produit de première modification synthétique est la prednisone, qui est une forme inactive. L'activation nécessite une hydroxylation dans le foie du carbone en C11 transformant la prednisone en prednisolone ; forme active biologiquement.

La méthylprednisolone est formée par l'addition d'un groupe méthyle en C6 à la prednisolone (Fig.3). Quand on rajoute une molécule de fluor en C9 et un méthyle en C16, on obtient la dexaméthasone (Fig.2), la betaméthasone ou une molécule de fluor en C9 et un groupement hydroxyle en C16 ; la triamcinolone.

Les composés synthétiques ont été produits dans le but d'augmenter le pouvoir anti-inflammatoire et de diminuer les propriétés minéralocorticoïdes par rapport aux composés naturels en apportant quelques modifications :

- présence d'une double liaison en C1 et C2.
- substitution en C6 (atome de fluor ou groupe méthyle), C9 (atome de fluor) et C16 (groupe méthyle ou hydroxyle) (Cogny, 1994).

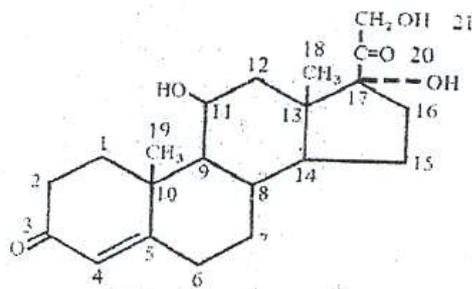


Figure 1 - Structure du cortisol

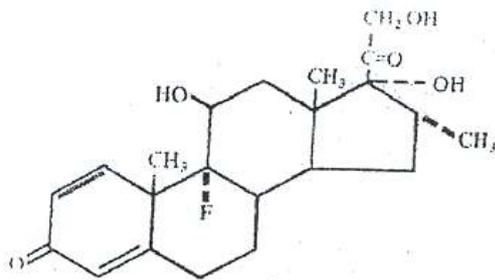


Figure 2 - Structure de la dexaméthasone

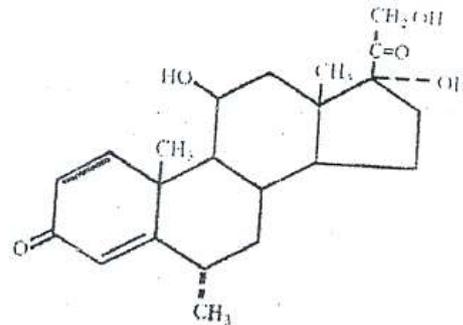


Figure 3 - Structure de la méthylprednisolone

La zone réticulée et la zone fasciculée de la glande surrénale sont les principales sources des GC endogènes ; cortisol (HC) et corticostérone (Cogny, 1994 ; McDonald et Langston, 1995 ; Reed et al., 2004).

La synthèse des GC et leur libération dépendent de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) de l'antéhypophyse laquelle est contrôlée par l'hormone corticotropine (CRH). Cette dernière est sécrétée dans le plexus capillaire de l'hypothalamus où elle induit la sécrétion d'ACTH (Calvert et Cornelius, 1990 ; McDonald et Langston, 1995 ; Martineau, 2003) (Fig.4).

Divers stimuli tels que le stress, l'exercice, l'hypoglycémie et l'hémorragie peuvent conduire à l'augmentation de la sécrétion de la CRH et par conséquent à la libération de l'ACTH. Cette dernière active l'adénylcyclase de la membrane des cellules cortico-surréaliennes qui induisent la formation de l'AMPc cytoplasmique qui catalyse le transfert de l'énergie de l'ATP pour former des enzymes phosphorylées qui augmentent la synthèse des stéroïdes. Tout le processus est régulé par un système feed-back négatif par lequel les taux de cortisol plasmatique agissent directement sur l'hypothalamus et l'antéhypophyse pour réguler la concentration du cortisol plasmatique (Calvert et Cornelius, 1990 ; McDonald et Langston, 1995 ; Ganong, 2003).

Le chien est dit avoir un rythme diurne dans l'activité des GC. Elle est, en général, la plus élevée le matin et plus basse le soir (McDonald et Langston, 1995 ; Courouge, 2004).

Mais ceci est controversé, certains auteurs cités par Courouge (2004) ont montré que les sécrétions d'ACTH et de cortisol étaient épisodiques et ne suivaient pas un rythme circadien. D'autres auteurs ont observé que la cortisolémie augmentait le matin, le soir ou n'était pas modifiée (Courouge, 2004).

Le cheval présente normalement un rythme circadien de cortisol avec pic matinal et des valeurs minimales en fin d'après-midi (Bourdeau, 2005).

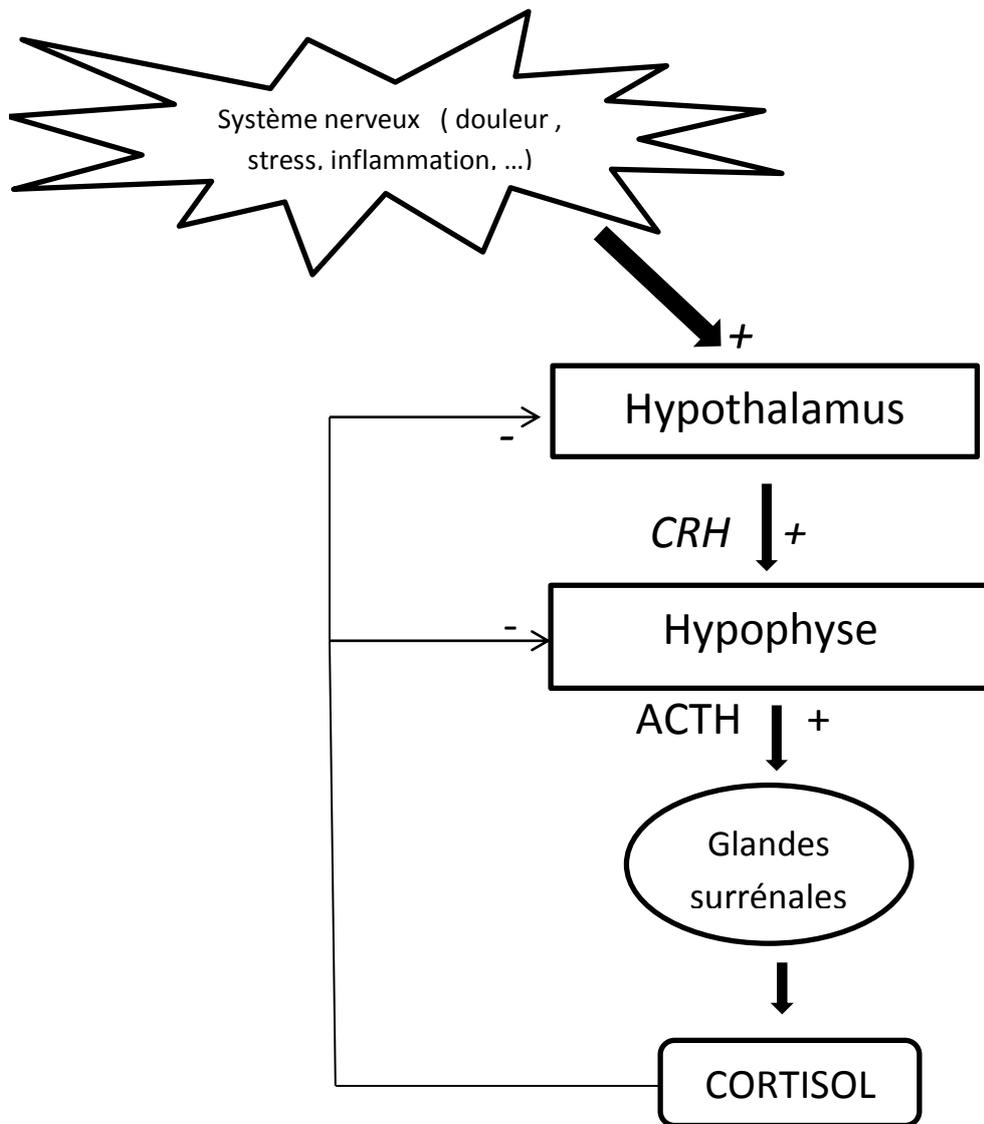


Figure 4 - Régulation de l'axe corticotrope (Herman et al., 2003)

ACTH : adrenocorticotropic hormone

CRH : corticotropin-releasing hormone

1-2- EFFETS DES GLUCOCORTICOIDES SUR LES DIFFERENTS PROCESSUS BIOLOGIQUES

1-2-1- Mode d'action à l'échelle cellulaire :

Les GC affectent toutes les cellules de l'organisme. Les effets pharmacologiques sont variés et dépendent du type et de la dose du GC administré (McDonald et Langston, 1995).

Des récepteurs aux corticoïdes sont présents dans le cytoplasme de toutes les cellules du corps (McDonald et Langston, 1995 ; Maddison, 1997 ; Boothe et Mealey, 2001). Comme les membranes cellulaires sont constituées de lipides, les stéroïdes peuvent passer directement à travers la membrane cytoplasmique. Dans le cytoplasme, ils se lient aux récepteurs stéroïdes intra-cytoplasmiques, qui sont alors transportés au noyau où le complexe récepteur-hormone se lie à l'ADN et contrôle l'expression des gènes (Maddison, 1997 ; Frisbie, 2000 ; Boothe et Mealey, 2001) (Fig.5).

Le complexe récepteur-GC peut ensuite être métabolisé, et son temps de demi-vie cellulaire est d'environ 10 h (Boothe et Mealey, 2001).

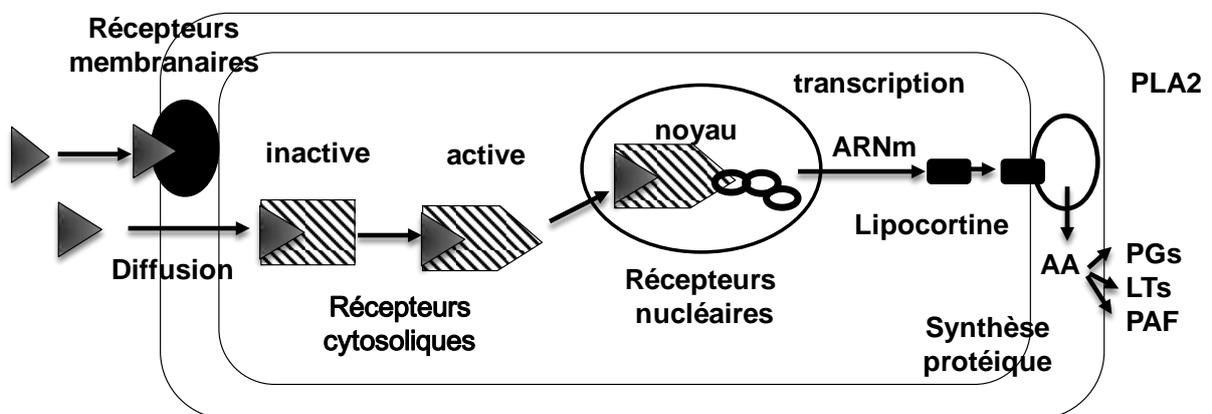


Figure 5 - Action des stéroïdes à l'échelle cellulaire (Ferguson et Hoenig, 2001)



AA : acide arachidonique
PGs : prostaglandines

LTs : leucotriènes PAF : facteur activateur des plaquettes
PLA2 : phospholipase A2

1-2-2- Actions anti-inflammatoire et immunosuppressive :

En médecine vétérinaire, les GC sont souvent utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppressifs. Les effets sur les leucocytes sont le plus souvent responsables de l'activité anti-inflammatoire (Papich et Davis, 1989). Grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires marquées, les GC ont une action stabilisante des membranes ainsi qu'une action sur la phase vasculaire et la phase cellulaire de l'inflammation (Dousson, 1998 ; Frisbie, 2000).

Quant aux effets immunosuppressifs, bien que mis à profit dans le traitement des affections auto-immunes, ils peuvent augmenter la sensibilité aux infections (Papich et Davis, 1989).

L'administration des GC à dose pharmacologique provoque une neutrophilie (Kraouchi, 1987). Le mécanisme de production de cette dernière sera discuté ultérieurement. Des données contradictoires ont été émises concernant les effets des GC sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles (PN). Toutefois chez le cheval et le chien, les GC stimulent la migration des PN (Guelfi et al., 1985 ; Kraouchi, 1987 ; Guelfi et Kraouchi, 1989).

Dans une étude récente après avoir administré du succinate sodique de méthylprednisolone à des chiens et à doses élevées, les auteurs observent une inhibition des fonctions des PN. Mais, aucune modification significative de la migration n'a été notée (Shimamura et al., 2010).

L'autre modification importante observée est la lymphopénie qui survient aussi après administration de GC. Chez le cheval et le chien, cette lymphopénie est due à une redistribution du pool circulant des lymphocytes vers le compartiment extravasculaire (Kraouchi, 1987 ; McDonald et Langston, 1995). La diminution des lymphocytes circulants réduit leur participation dans les réactions immunologiques et inflammatoires (McDonald et Langston, 1995).

L'immunité à médiation cellulaire est diminuée par inhibition de la synthèse des cytokines par les lymphocytes (Cohn, 1991).

Enfin, la cascade de l'acide arachidonique (AA) qui joue un rôle important dans l'inflammation est aussi affectée par les GC. Une protéine anti-inflammatoire importante « Lipomoduline » inhibe la phospholipase A2 qui normalement convertit les phospholipides de membranes en AA (produit pro-inflammatoire). Ce dernier est le précurseur de médiateurs de l'inflammation à travers les deux voies de l'inflammation ; la cyclooxygénase et la lipoxygénase bloquant la formation de leucotriènes aussi bien que les prostaglandines (PG), la thromboxane et la protacycline. Les GC inhibent donc les deux voies inflammatoires de l'AA (Cohn, 1991 ; McDonald et Langston, 1995 ; Hennel, 2005) (Fig.6).

Tableau I - Principales actions biologiques des corticoïdes
(Bourdeau, 2005)

<p>Anti-inflammatoire</p>	<p>Action stabilisante des membranes (action sur la cascade inflammatoire) Action sur la phase vasculaire Action sur la phase cellulaire (diminution de la diapédèse, de l'activité des cellules de l'immunité et des macrophages)</p>
<p>Action immunosuppressive</p>	<p>Réduction de l'adhérence vasculaire et de la diapédèse (minime à inexistante chez le cheval) Diminution de la bactéricidie (pas très importante chez le cheval) Dépression des LT, des cellules NK et de la sécrétion des lymphokines</p>

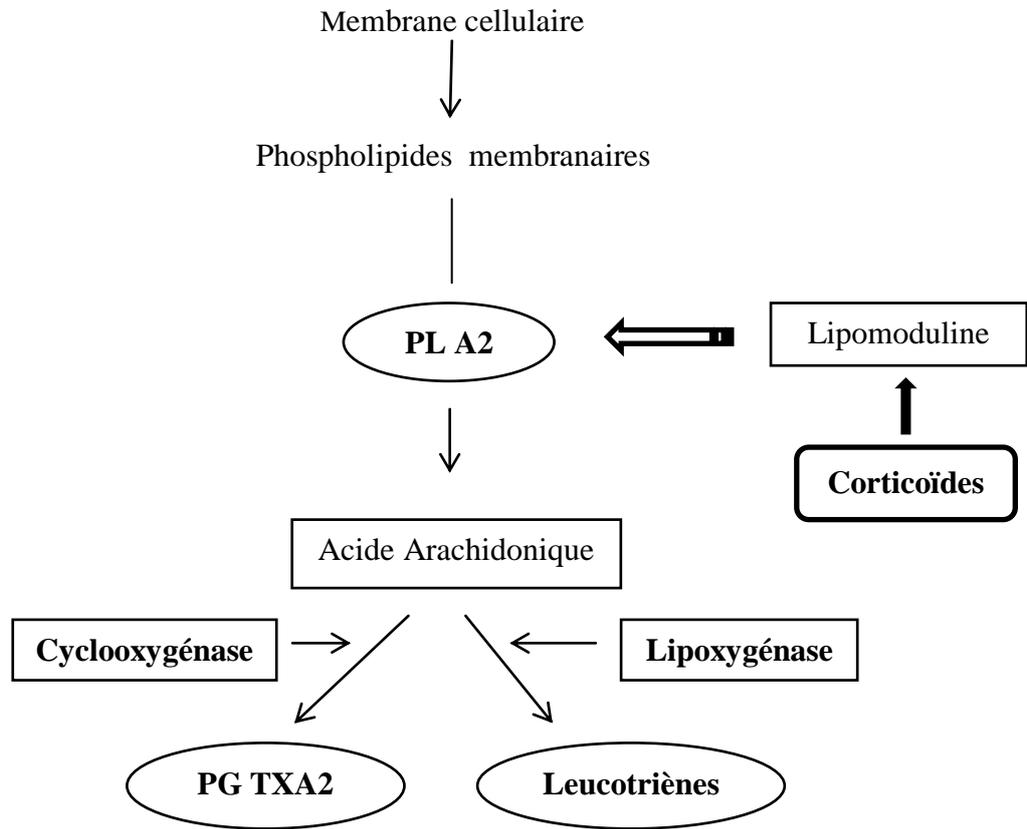


Figure 6 - Schéma simplifié du mécanisme d'action sur la cascade inflammatoire (synthèse personnelle)

PL A2 : phospholipase A2

PG : prostaglandines

TXA2 : thromboxane A2

1-2-3- Métabolisme des glucides, protéines et lipides :

Les GC augmentent la glycémie par augmentation de la néoglucogénèse (NGG) et ont un effet antagoniste de l'insuline (Papich et Davis, 1989 ; Joubert, 2002 ; Martineau, 2003 ; Guyton et Hall, 2006).

Ils induisent la synthèse des enzymes hépatiques telle que la glucose-6-phosphatase qui catalyse la synthèse du glucose. Les GC favorisent aussi la synthèse du glycogène hépatique et la NGG par mobilisation d'acides aminés du tissu périphérique et facilitent l'épuisement des triglycérides dans le tissu adipeux. Ces effets protéolytique et lipolytique produisent des acides gras libres et des acides aminés, chacun d'eux constitue un substrat du glycogène hépatique (Calvert et Cornelius, 1990 ; Martineau, 2003 ; Guyton et Hall, 2006).

Lors d'hypercorticisme, il se produit une redistribution de graisses au niveau de l'abdomen chez le chien (Regnier, 1992). Chez le cheval, Gerber cité par Loskant (1983) pense avoir observé plutôt une augmentation de la graisse du cou, avec diminution du tissu adipeux dans la musculature du dos et de la croupe.

1-2-4- Métabolisme hydro-électrolytique :

Le cortisol et certains GC ont des effets minéralocorticoïdes qui favorisent la rétention du sodium (Na) et de l'eau et l'excrétion du potassium (K) (action type aldostérone). Les GC favorisent la diurèse en augmentant le débit de la filtration glomérulaire et en diminuant la réponse des cellules tubulaires distales à l'hormone anti-diurétique (ADH). Il peut aussi y avoir une inactivation accélérée de l'ADH (Papich et Davis, 1989 ; McDonald et Langston, 1995 ; Martineau, 2003).

1-2-5- Métabolisme phosphocalcique :

Les GC diminuent non seulement l'absorption intestinale du calcium (Ca), mais provoquent aussi l'excrétion rénale excessive du Ca dans les urines. Ces deux actions combinées poussent l'organisme à puiser de son propre site majeur ; les os. Ceci peut se traduire par l'ostéoporose et calcifications au niveau du rein (Boothe et Mealey, 2001 ; Joubert, 2002).

1-2-6- Système nerveux :

Les corticostéroïdes ont une influence sur le comportement et l'excitabilité du cerveau (Loskant, 1983 ; Cogny, 1994).

Chez le cheval, les modifications psychiques ne peuvent pas toujours être apportées avec certitude (Loskant, 1983).

Les corticoïdes sont des psychostimulants qui augmentent l'appétit et peuvent produire un état d'euphorie (Loskant, 1983 ; Cogny, 1994).

Tableau II - Effets métaboliques des corticoïdes (Loskant, 1983 ;
Cogny, 1994 ; McDonald et Langston, 1995)

Métabolisme des glucides	Augmentation de la NGG hépatique Diminution de l'utilisation périphérique du glucose Action anti-insuline
Métabolisme des protéines	Augmentation du catabolisme des protéines : libération des acides aminés constituant un substrat pour la NGG hépatique
Métabolisme des lipides	Lipolyse : augmentation des acides gras libres et du glycérol dans le sang (substrat pour la NGG)
Métabolisme hydrominéral	Effets minéralocorticoïdes : réabsorption Na excrétion K
Métabolisme phosphocalcique	Augmentation de la résorption calcique Diminution de l'absorption intestinale de Ca

1-2-7- Système cardio-vasculaire :

Les GC augmentent l'inotropisme du muscle cardiaque ainsi que le débit cardiaque et augmentent donc la pression sanguine. Ils ont une action vasodilatatrice en inhibant l'action des substances vasoconstrictrices (catécholamines, histamine...) (Cogny, 1994).

1-2-8- Action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

Les corticoïdes entraînent un blocage de l'axe HHS ainsi qu'une mise au repos des surrénales entraînant l'atrophie (Calvert et Cornelius, 1990 ; Cogny, 1994 ; Boothe et Mealey, 2001).

L'administration des GC de synthèse inhibe la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse entraînant la suppression de l'axe hypophyso-surrénalien. Il en résulte une diminution du cortisol et après un traitement prolongé, une inaptitude de la corticosurrénale à sécréter cette substance. A la longue, on aboutit à l'insuffisance surrénalienne (Cogny, 1994 ; Boothe et Mealey, 2001).

L'inaptitude de sécréter le cortisol dépend du corticoïde administré, de sa formule et de sa dose, ainsi que de la fréquence, de la durée et de la voie d'administration (Loskant, 1983 ; Hennel, 2005).

1-2-9- Actions endocriniennes diverses :

D'autres hormones telles que la TSH, l'hormone de croissance et les hormones sexuelles peuvent être affectées.

L'effet d'un traitement de 5 jours de dexaméthasone à la dose de 0,04 mg/kg par la voie IM a été étudié chez le cheval. Il en résulte une augmentation significative des concentrations de la T3 reverse et de la T3 libre (Messer et al., 1995).

Chez le chien, l'utilisation de la prednisone (1,2 - 2mg/kg peros toutes les 12h pendant 3 semaines) entraîne une diminution significative de la thyroxine sérique totale (T4t) et de la thyroxine libre (T4l) mais aucune modification des concentrations de la thyrotrophine (TSH) n'a été rencontrée (Daminet et al., 1999).

Dans une autre étude, Kurtdede et al. (2004) ont rapporté les effets de la prednisolone à doses anti-inflammatoires et immunosuppressives sur les concentrations sériques de la T3, T4 et de la T4 libre chez le chien.

Il s'est avéré que des doses progressivement décroissantes et/ou distribuées à jours alternés de prednisolone provoquent des modifications transitoires (diminution des concentrations de la T3, T4 et T4 libre) mais aussi de la morphologie de la thyroïde.

Les GC ont des effets suppressifs sur l'hormone de croissance (retard de croissance) et les hormones sexuelles (anoestrus chez la chienne et atrophie testiculaire chez le chien...) (Kintzer, 1997).

1-3- EFFETS LATERAUX OU INDESIRABLES :

Ces effets dépendent généralement de la dose et de la durée du traitement.

Les effets indésirables sont fréquents chez les animaux lors d'utilisation à des doses immunosuppressives.

Les conséquences sur certains métabolismes étant déjà abordées dans le chapitre précédent, il serait donc judicieux de ne discuter que les autres effets indésirables liés à la prise des GC.

1-3-1- Immunodépression :

Les corticostéroïdes dépriment la réponse immunitaire. Les animaux recevant des corticostéroïdes peuvent être sensibles aux infections bactériennes, virales ou fongiques. C'est pour cela, qu'ils sont habituellement contre-indiqués dans le traitement de ces affections (Calvert et Cornelius, 1990).

Un traitement aux corticoïdes peut même faire ressurgir des affections jusqu'alors inapparentes (piroplasmoses chroniques, réactivation d'Herpès virus de type I ou de rétrovirus) (Bourdeau, 2005).

1-3-2- Rétention hydro-sodée :

La rétention hydro-sodée est accompagnée d'oedèmes en parties déclives, d'une perte potassique à l'origine de faiblesse musculaire, d'une alcalose par rétention sodique et élimination d'ions H⁺ au niveau des tubes contournés distaux du rein et d'une augmentation de la consommation d'eau (polydipsie) et d'émission d'urine (polyurie) (Dousson, 1998 ; Hennel, 2005).

1-3-3- Risque d'ulcères gastro-intestinaux :

Les GC peuvent altérer les mécanismes de la muqueuse. Ils peuvent aussi être responsables de la diminution du débit sanguin de l'estomac, altérer la production du mucus, stimuler la sécrétion de la gastrine et diminuer le renouvellement de la muqueuse gastrique (Cogny, 1994 ; McDonald et Langston, 1995 ; Joubert, 2002).

Des chiens recevant des doses très élevées de succinate sodique de méthylprednisolone développent des ulcères et des hémorragies gastriques (Rohrer et al., 1999).

1-3-4 - Pancréatites :

Des pancréatites ont été décrites chez des chiens atteints d'hypercorticisme ou ayant reçu des GC (Courouge, 2004).

Les GC augmentent les sécrétions pancréatiques et prédisposent ainsi à la pancréatite aigue (Mc Donald et Langston, 1995 ; Martineau, 2003 ; Courouge, 2004).

D'après certaines études citées par Courouge (2004), les GC n'entraînent pas à eux seuls l'apparition d'une pancréatite, mais étaient un facteur aggravant ou déclenchant d'une pancréatite.

1-3-5- Troubles de la reproduction :

Chez la jument, une administration réitérée de dexaméthasone à des moments proches de la fin de la gestation peut provoquer une mise bas plus précoce.

Il est donc préférable d'éviter l'utilisation des corticoïdes dans les jours précédant le poulinage (Dousson, 1998 ; Bourdeau, 2005).

Des malformations congénitales (fentes palatines) ont été rapportées chez le poulain après administration de corticoïdes pendant la gestation.

Par ailleurs, chez l'étalon, l'administration de corticostéroïdes entraîne une diminution du taux de testostérone et de la mobilité des spermatozoïdes (Dousson, 1998).

Chez la chienne, un anoestrus prolongé peut être observé. L'inhibition de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines par l'excès du cortisol en serait l'origine (Feldman et Nelson, 1987 ; Kintzer, 1997 ; Joubert, 2002).

Chez le mâle, on peut noter une atrophie testiculaire et une oligospermie (Kintzer, 1997 ; Joubert, 2002).

Les GC peuvent entraîner des avortements et des morts fœtales chez la chienne (Johnston et al., 2001).

D'autre part, ils peuvent induire l'apparition de fente palatine chez le chien, lorsqu'ils sont utilisés pendant la gestation (Maddison, 1997).

1-3-6- Fourbure :

Il s'agit d'une inflammation dégénérative aigue du pododerme suivie du décollement et de la bascule de la troisième phalange.

Cet accident fait suite dans les conditions naturelles à divers événements tels que : travail sur sol dur ou travail excessif, stress, maladies infectieuses, origine alimentaire (excès d'aliments, excès d'eau froide ...).

Le rôle des corticoïdes a été souligné de longue date (Bourdeau, 2005).

Il existe de nombreuses données cliniques établissant une relation entre l'administration de corticoïdes et l'apparition d'une fourbure, mais cela reste controversé (Johnson et al., 2002 ; Cornelisse et Robinson, 2004 ; Hennel, 2005).

Il a été rapporté que des cas de fourbure étaient plutôt souvent associés à des affections telles que : la maladie de Cushing et les maladies gastro-intestinales (Cornelisse et Robinson, 2004 ; Hennel, 2005).

Dans leur étude, Tiley et al. (2007) utilisant de la DXM (0,08 mg/kg, IV toutes les 48 h pendant 21 jours) observent une insulino-résistance. Ils arrivent à conclure que puisque la résistance à l'insuline a été considérée comme cause prédisposante de la fourbure, la diminution de la sensibilité à l'insuline peut augmenter le risque de développement de la fourbure chez le cheval et le poney.

1-3-7- Syndrome de Cushing iatrogène :

L'hypercorticisme iatrogène est plus communément observé après des injections répétées de GC à action retard ou de leur utilisation prolongée et à des doses élevées.

Les signes cliniques liés à l'excès de GC sont similaires à ceux rencontrés lors d'hypercorticisme spontané (Cogny, 1994 ; Kintzer, 1997 ; Hennel, 2005).

Chez le cheval, les signes cliniques sont représentés par :

- * l'hirsutisme avec un pelage cassant, long et bouclé
- * la polyurie et la polydipsie
- * les myopathies

Le tableau clinique peut se compliquer de fourbure, de diabète et prédisposer l'animal aux infections (Martineau, 2003 ; Hennel, 2005).

Chez le chien atteint d'hypercorticisme iatrogène, on peut noter :

- * une polyurie et une polydipsie
- * une polyphagie
- * un essoufflement
- * une augmentation du volume abdominal
- * des troubles cutanés (alopécie, amaigrissement et perte d'élasticité de la peau, comédons)
- * des troubles locomoteurs (faiblesse musculaire, amyotrophie ...)
- * des troubles de la reproduction (anoestrus prolongé, atrophie testiculaire)

L'hypercorticisme prédisposant aux infections, des complications pulmonaires, urinaires et cutanées peuvent survenir (Regnier, 1992 ; Cogny, 1994 ; Kintzer, 1997 ; Goy-Tollot et Cadoré, 2000).

1-3-8 - Insuffisance surrénalienne (hypocorticisme secondaire) :

L'insuffisance surrénalienne survient lors d'arrêt brutal de la corticothérapie. Dans ce cas, le cortex surrénalien est incapable de sécréter le cortisol (Calvert et Cornelius, 1990 ; Dousson, 1998).

Les signes cliniques pouvant se manifester sont nombreux dont la fatigue, l'anorexie, les vomissements, la faiblesse, l'amaigrissement... chez le chien (Calvert et Cornelius, 1990 ; Arpaillange, 2000).

Chez le cheval, des symptômes sont signalés tels que : troubles digestifs (épisodes de diarrhée et de constipation), myalgies, arthralgies....

Le risque d'apparition d'un stade clinique d'insuffisance surrénalienne est très minime. Il faut éviter les stress qui risquent de faire apparaître les symptômes (Dousson, 1998).

1-3-9 - Atteinte musculo-squelettique :

Les GC peuvent affecter le système musculo-squelettique provoquant une atrophie et faiblesse musculaire (Loskant, 1983 ; McDonald et Langston, 1995).

Des retards de croissance ont été signalés chez le poulain après une corticothérapie pendant plusieurs semaines (Dousson, 1998 ; Bourdeau, 2005).

Des cas de fractures et de tassements osseux ont été aussi décrits par suite à l'utilisation des corticoïdes chez le cheval adulte (Bourdeau, 2005).

1-3-10 - Effets sur les articulations :

Les corticoïdes exercent des effets sur la structure et la fonction du cartilage articulaire normal. Ces effets consistent en une modification biochimique et de la morphologie du cartilage articulaire en inhibant la synthèse du collagène, de glycosaminoglycane ainsi que celle du protéoglycane. L'administration de corticoïdes en intra-articulaire produit également un amincissement du cartilage articulaire, suivi de la formation de fissures (Fubini et al., 2000).

Tableau III - Effets secondaires potentiels des corticoïdes chez le cheval
(Bourdeau, 2005)

Effets secondaires	Exemples et conditions	Références
Infectieux	Pneumonies bactériennes	Tarr et al.1978
	Toxoplasmose	
	Babésiose latente	Mannsmann 1982
	Recrudescence d'infections virales	Upton 1979
Métaboliques	Rétention hydrosodée (faible risque : composés fluorés surtout)	Pick 1970 O'Connor 1968
	Insuffisance surrénalienne (DXM à intervalles réguliers)	Dunavant 1977
	Hypercorticisme iatrogène (Triamcinolone : 200mg)	Cohen et Carter 1992
	Atteinte hépatique (faible risque)	Cohen et al.1992
Reproduction	Avortements : induction du part 0,25 mg/kg DXM 4 jours en fin de gestation	Alm et al. 1974 Rossdale 1975
Locomoteurs	Fourbure : DXM 25 mg IM/2j, 6-8 semaines Triamcinolone acétonide 80-200 mg	Gerber 1970 Pick 1970
Musculo-squelettiques	Retards de croissance poulains (0,5mg/kg DXM 8 semaines) Fractures, ostéites chevaux adultes	Glade et al. 1983

1-4- EFFETS DES GLUCOCORTICOIDES SUR QUELQUES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES :

1-4-1- Paramètres hématologiques :

1-4-1-1- Lignée rouge et plaquettes :

Les GC stimulent l'érythropoïèse médullaire et augmentent le nombre de plaquettes sanguines mais inhibent l'agrégation plaquettaire (McDonald et Langston, 1995 ; Courouge, 2004). Ils augmentent également le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine (Courouge, 2004).

1-4-1-2- Lignée blanche :

L'administration de GC exogènes entraîne des modifications hématologiques importantes, en particulier une leucocytose due principalement à une neutrophilie. Cette dernière est accompagnée d'une diminution du nombre de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles (PE) . Aucune modification du nombre de monocytes n'a été constatée chez le cheval. En revanche, une monocytose a été signalée chez le chien (Kraouchi, 1987).

Dans ce chapitre, seules les variations du nombre de PN seront discutées chez le cheval et le chien ; les deux espèces étudiées dans notre thèse.

1-4-1-2-1- Compartiments des polynucléaires neutrophiles :

Les PN se répartissent dans l'organisme en trois compartiments : médullaire, sanguin et tissulaire divisés en secteur (Fig.7).

Le compartiment médullaire se compose de trois secteurs :

- secteur de multiplication :
comprenant les myéloblastes, les promyélocytes et les myélocytes.
- secteur de maturation :
constitué de métamyélocytes et de PN non segmentés.
- secteur de réserve :
composé de PN mûres.

Le compartiment sanguin ou vasculaire :

comprenant les PN circulants et les PN marginaux.

Il se produit un échange entre les deux secteurs ou pools circulant et marginé.

Le compartiment tissulaire :

Les PN migrent vers les tissus sans retour vers les autres compartiments. Au niveau tissulaire, ils accomplissent leurs fonctions. Ils luttent contre l'invasion des bactéries ; c'est là qu'ils meurent après avoir englobé et tué les microbes entraînant la formation de pus (Guelfi, 1992 ; Guelfi et Vilcot, 1993 ; Jongh, 1993).

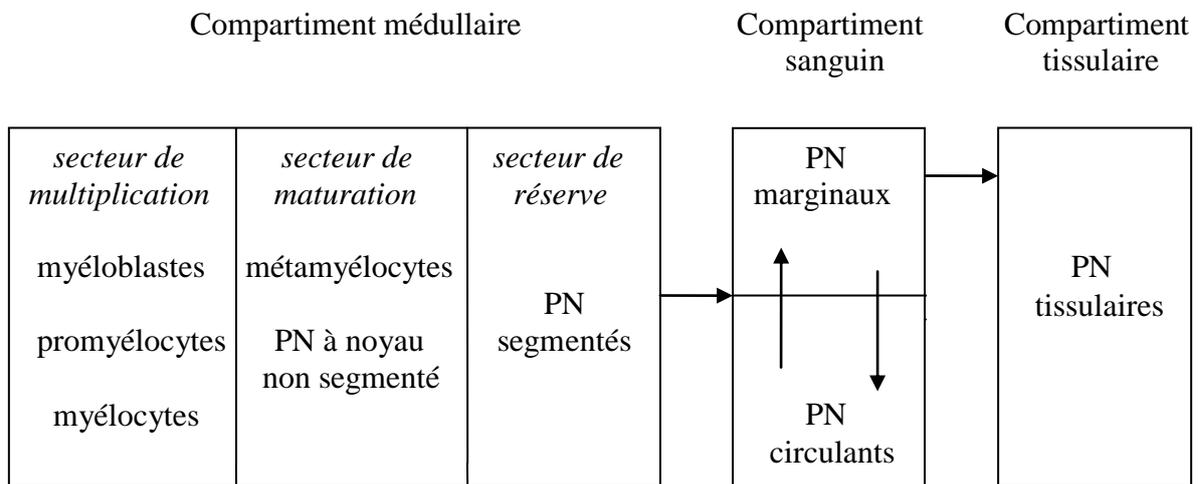


Figure 7- Schéma des différents compartiments des PN dans l'organisme (Guelfi, 1992)

1-4-1-2-2- Effets des glucocorticoïdes sur le nombre de polynucléaires neutrophiles :

Chez le cheval, l'effet des GC synthétiques sur le nombre des PN a fait l'objet de plusieurs études (Olbadiston et Johnson, 1972 ; Schalm et al., 1975 ; Targowski, 1975 ; Carakostas et al., 1981 ; Frauenfelder et al., 1982 ; Burguez et al., 1983 ; Kraouchi, 1987).

L'injection de dexaméthasone entraîne une leucocytose due principalement à une neutrophilie (Olbadiston et Johnson, 1972 ; Eiler et al., 1979 ; Frauenfelder et al., 1982 ; Kraouchi, 1987).

Schalm et al. (1975) après avoir administré par voie IV, 10 mg de dexaméthasone (DXM) à un cheval constatent que le nombre total de leucocytes double pendant que celui des PN augmente de deux à trois fois avec apparition de façon transitoire de band-cells en petit nombre indiquant la libération de cellules de la moelle osseuse vers le sang périphérique. L'effet majeur est l'augmentation dans le sang de PN mûres, vraisemblablement par redistribution des PN séquestrés dans les capillaires sanguins.

L'injection de 5 mg chaque jour pendant trois jours donne les mêmes résultats.

D'autres auteurs (Carakostas et al., 1981) étudient la capacité du cheval à mobiliser les granulocytes de sa réserve médullaire en réponse à l'injection de prednisolone en utilisant des leucocytes marqués au chrome 51. Les deux chevaux recevant du succinate sodique de prednisolone à la dose de 200 mg présentent rapidement une neutrophilie due à une importante mobilisation de la réserve médullaire de granulocytes.

Dans une étude comportant plus d'animaux, l'auteur constate une neutrophilie entre la 2^{ème} et la 12^{ème} heure avec des valeurs maximales en plateau entre la 6^{ème} et la 8^{ème} heure suivant l'administration du corticoïde (Kraouchi, 1987).

Par ailleurs, l'administration de cortisol par la voie IM à la dose de 0,75 mg/kg provoque une augmentation significative du rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (PN/L) 2 heures après l'injection chez des poulains et 4 heures après chez des chevaux adultes avec une augmentation nette du nombre de globules blancs et de PN 3h, 4h et 8h après l'administration du produit. Les valeurs de base sont retrouvées 24h après l'injection (Burguez et al., 1983).

D'autres études chez le poney (Targowski, 1975 ; Frauenfelder, 1982) démontrent les mêmes effets que ceux rencontrés chez le cheval.

Une augmentation significative du nombre de PN 7 heures après injection de prednisolone chez des poneys est observée par Targowski (1975), 48 heures après l'administration de ce corticoïde, le nombre n'est pas encore retourné aux valeurs initiales.

De même, Frauenfelder et al. (1982) décrivent les modifications hématologiques induites par les endotoxines chez des poneys et déterminent les effets du traitement aux corticoïdes sur ce changement. Après administration de DXM à la dose de 1 mg, ils constatent une augmentation du nombre de leucocytes ainsi que celui des PN durant les 6 premières heures.

On peut conclure que chez le cheval, une neutrophilie survient dans les heures qui suivent l'administration des glucocorticoïdes ; elle est durée variable avec un retour aux valeurs de base en 24 à 48h.

Chez le chien, Schalm (1975) utilisant la prednisolone et l'ACTH note une neutrophilie dont la réponse maximale survient entre la 6^{ème} et la 8^{ème} heure après injection. Cette neutrophilie était surtout due à une augmentation de PN mûres laquelle suppose une redistribution des cellules vasculaires.

Ces mêmes modifications sont rapportées par d'autres auteurs (Jasper et Jain, 1965) après une injection unique de prednisolone obtenant ainsi des valeurs maximales 6-10h après administration du corticoïde avec retour aux valeurs de départ 24 h après.

D'autre part, des chiens recevant 10 mg de prednisolone à 12h d'intervalle pendant 7 jours présentent une augmentation du nombre de leucocytes avec neutrophilie pendant toute la durée du traitement avec des valeurs maximales dans les 24h suivant l'administration (Jasper et Jain, 1965).

Khosa et al. (1983), utilisant des corticoïdes pendant une période de 10 jours observent une augmentation du nombre de PN qui persiste 4 jours après l'arrêt du traitement.

Dans une autre étude, l'utilisation d'un corticoïde à action retard ; l'acétate de méthylprednisolone (Dépo-médrol ND) produit chez le chien une neutrophilie 24h après injection (leucocytose à J1) puis une diminution progressive jusqu'à J22 (Braun et al., 1981).

Comment peut-on expliquer l'apparition de la neutrophilie ?

Le mécanisme d'apparition ou de production de cette neutrophilie a été expliqué comme suit :

Pour Carakostas et al. (1981), le cheval semble utiliser sa réserve médullaire après administration de GC. Alors que Kraouchi (1987) dans une étude plus détaillée suppose qu'il y ait passage du secteur marginé vers le secteur circulant puisque la population de PN observée sur le frottis sanguin était composée dans sa quasi-totalité de PN segmentés.

Schalm et al. (1975) que ce soit pour le cheval ou le chien, pense qu'il s'agit d'une redistribution des PN séquestrés dans les capillaires sanguins.

D'une manière générale, la neutrophilie peut résulter chez le cheval et le chien d'au moins :

- d'un passage des réserves médullaires vers le sang.
- d'un passage du secteur marginé vers le secteur circulant.

1-4-2- Paramètres biochimiques :

1-4-2-1- Enzymes :

Une hépatopathie stéroïde avec vacuolisation des hépatocytes et induction des isoenzymes des phosphatases alcalines (PAL) est associée à l'administration des GC chez le chien (Ettinger et Feldman, 2005).

L'administration de GC à action rapide ou à action retard augmente l'activité sérique des PAL (Braun et al., 1981 ; Bain, 2003). La durée et l'importance de cette augmentation est fonction de la dose, de la durée du traitement ainsi que de la sensibilité individuelle (Center et al., 1992 ; Ginel et al., 2002).

L'augmentation de l'activité sérique des PAL est attribuée principalement à deux isoenzymes d'origine hépatique : PAL hépatique et les PAL induites par les GC (Bain, 2003 ; Ettinger et Feldman, 2005). Ces dernières sont uniques chez le chien (Ettinger et Feldman, 2000 ; Stockham et Scott, 2002).

D'autres enzymes peuvent aussi être affectées mais à moindre degré chez le chien telles que : l'Alanine Aminotransférase (ALAT), l'Aspartate Aminotransférase (ASAT) et la Gamma Glutamyl Transférase (GGT) (Ettinger et Feldman, 2005).

1-4-2-2- Métabolisme du fer :

Avant de discuter les effets des GC sur ce métabolisme, il nous a paru indispensable de faire un bref rappel concernant ce métabolisme.

1-4-2-2-1- Rappels sur le métabolisme du fer :

Le fer est le constituant structurel de l'hémoglobine, la myoglobine, le cytochrome mitochondrial et d'autres enzymes.

Le fer de l'organisme est réparti en fer fonctionnel (70%) et fer de réserve (30%).

Le compartiment fonctionnel est composé de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'enzymes (Kaneko, 1989 ; Geor et Weiss, 1993 ; Olver et al., 2010).

Le compartiment de réserve comprend la ferritine et l'hémosidérine (Kaneko, 1989 ; Geor et Weiss, 1993).

Le métabolisme du fer est caractérisé par des pertes quotidiennes, qui physiologiquement sont faibles; le cycle du fer dans l'organisme étant fermé : c'est le même fer qui ressort.

L'élimination du fer est très faible, principalement digestive, par desquamation des entérocytes ; les pertes dans l'urine sont négligeables (Braun et al., 2001).

L'absorption se fait principalement dans le duodénum et dans la partie proximale du jéjunum. Le transport du fer à travers la muqueuse au plasma est la principale étape de régulation dans l'absorption (Olver et al., 2010).

Dans son état ionique, le fer est extrêmement toxique et par conséquent, il est lié soit pour le transfert ou le stockage (Kaneko, 1989 ; Carlson, 1992). La transferrine est la protéine majeure de transport.

Approximativement la moitié de la transferrine du plasma est saturée en fer ferrique (Kaneko, 1989).

Le stockage du fer sous forme de ferritine ou d'hémosidérine se fait principalement dans les phagocytes mononucléés de la moelle osseuse, rate et foie et constitue le compartiment de réserve du fer.

Ces cellules sont aussi impliquées dans le turnover du fer des globules rouges sénescents.

Approximativement, 2/3 du fer des globules rouges sont libérés de l'hémoglobine et retournent à la transferrine plasmatique pour être réutilisés (Kaneko, 1989 ; Geor et Weiss, 1993, Olver et al., 2010).

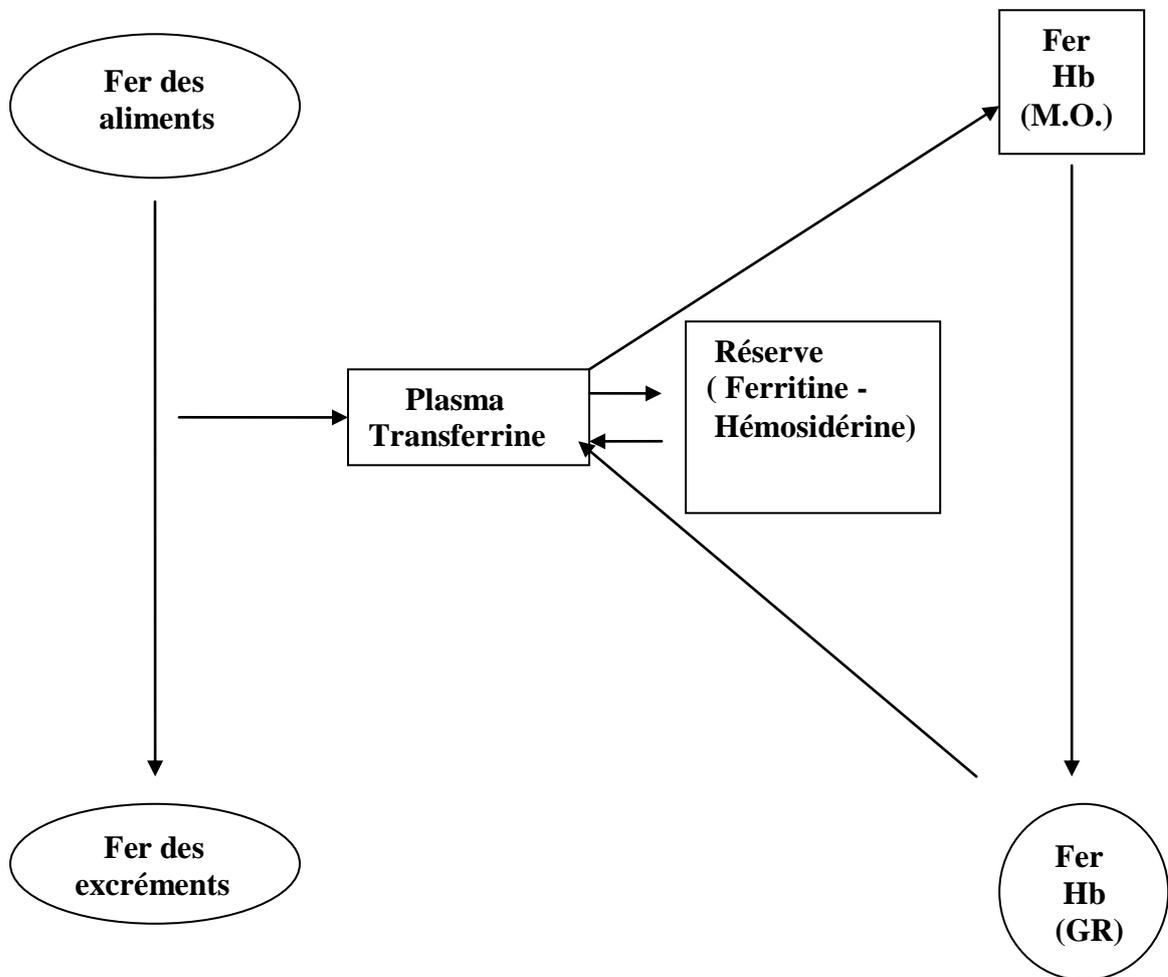


Figure 8 - Schéma simplifié des compartiments du fer (synthèse personnelle)

GR : globules rouges
 Hb : hémoglobine
 M.O. : moelle osseuse

Le fer plasmatique a deux destinées possibles : l'hémoglobinogénèse et le stockage dans les réserves.

Pour la synthèse de l'hémoglobine, la transferrine transporte le fer dans la moelle osseuse ; elle se lie à la membrane des érythroblastes et libère le fer que l'on retrouve dans les mitochondries ; il est alors incorporé à la protoporphyrine pour former l'hème.

Après une durée de vie variable avec les espèces, les globules rouges sont détruits dans les monocytes et dans les macrophages de la moelle osseuse, du foie et de la rate. Le fer libéré est transporté de nouveau par la transferrine vers la moelle osseuse où il servira à une nouvelle synthèse d'hémoglobine. Le fer non libéré est stocké dans le système réticuloendothélial sous forme de ferritine et d'hémosidérine (Kaneko, 1989 ; Braun et al., 2001 ; Harvey, 2008) (Fig.8).

En pratique, le métabolisme du fer sera exploré par :

- La sidérémie.
- La capacité totale de fixation de fer par le plasma (TIBC).
- Le dosage de la ferritine.
- La coloration de Perls (Kaneko, 1989 ; Geor et Weiss, 1993 ; Braun et al., 2001).

Avant de procéder à ces tests, on demande la numération érythrocytaire, l'hémoglobinémie et le volume globulaire moyen (VGM).

1-4-2-2-2- Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme du fer :

L'administration des GC à action rapide chez le cheval et le poney (Smith et al., 1986b) ou à action rapide (Harvey et al., 1987 ; Adamama-Moraitou et al., 2005) ou retard (Braun et al., 1981) chez le chien entraîne une augmentation significative de la sidérémie. La concentration de la saturation de la transferrine se trouve aussi augmentée chez le chien (Harvey et al., 1987 ; Adamama-Moraitou et al., 2005). Aucune modification de la capacité maximale de fixation du fer et de la ferritine n'a été notée chez le cheval (Smith et al., 1986b).

Tableau IV- Effets de la dexaméthasone sur le métabolisme du fer chez le cheval
(Smith et al., 1986b)

Dose, durée et voie d'administration	Poney : dose unique (5mg, IV) Cheval adulte : 0,88 mg/kg /j pendant 3j, IM
Technique utilisée	Coulométrie
Résultats	Poney : augmentation de la sidéremie à J2 et J3 Cheval adulte : augmentation de la sidéremie à J2, persiste à J3 et J4 Pas de modification de la TIBC et de la concentration de la ferritine sérique

TIBC : capacité maximale de fixation du fer

Tableau V- Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme du fer chez le chien

<i>Référence</i>	<i>Braun et al., 1981</i>	<i>Harvey et al., 1987</i>	<i>Adamama -Moraitou et al., 2005</i>
Corticoïde	Acétate de MP	Prednisone	Prednisolone
Dose, durée et voie d'administration	dose unique : 4mg /kg IM	2mg/kg 2 fois/j pendant 3 jours orale	Anti-inflammatoire : 0,5mg/kg 2x/j à intervalle de 12 h pendant 7 jours, orale Immunosuppressive : même protocole, mais dose : 2mg/kg
Technique utilisée	colorimétrie	coulométrie	Spectrophotométrie à absorption atomique
Résultats	↗ Sidérémie maximale à J1	↗ sidérémie à J2 ↗ % saturation transferrine à J3	↗ sidérémie et SAT chez les CL et CS pendant toute la durée de l'expérimentation



: augmentation

CL : chiens souffrant de leishmaniose

CS : chiens cliniquement sains

IM : intramusculaire

MP : méthylprednisolone

SAT : % saturation de la transferrine

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

2-1- MATERIEL ET METHODES

Notre travail est réparti en quatre expérimentations qui ont pour objectif d'évaluer les effets des GC sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques chez les deux espèces étudiées : le cheval et le chien.

2-1-1- Première expérimentation :

Effets d'une injection de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques et sur le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes chez le cheval :

Animaux :

13 chevaux de races barbe, arabe-barbe et dérivés du barbe, des deux sexes, âgés de 3 à 16 ans et dont le poids varie de 300 à 450 kg cliniquement sains (interrogatoire, examen clinique) sont utilisés dans cette expérimentation.

Ils sont logés dans des stalles ou des box et reçoivent la même alimentation (foin, paille et orge).

Protocole d'administration de la dexaméthasone :

8 chevaux reçoivent le matin à 8 h au repos 0,048 mg/kg de phosphate de dexaméthasone (Dexatec ND, Virbac, France) par voie intraveineuse (IV).

5 chevaux reçoivent 10 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium par la même voie et constituent le lot témoin et sont seulement retenus pour la sidérémie.

Prélèvements :

Pour la biochimie :

Les prélèvements sont effectués à la jugulaire à 8 h sur des chevaux au repos juste avant l'administration du corticoïde (J0), 24 h plus tard (J1), 2 jours (J2), 3 jours (J3), 4 jours (J4), 7 jours (J7) et 9 jours (J9) après l'injection.

Le sang est recueilli dans des tubes secs sous vide (système vacutainer) de 10 ml.

Le même protocole de prélèvement a été adopté pour les chevaux témoins.

Pour l'hématologie :

Le sang est recueilli dans des tubes de 5 ml contenant de l'EDTA à J0, J1, J2 et J3.

Traitement des prélèvements :

Pour les examens biochimiques :

Après centrifugation à 3000 g pendant 5 à 10 mn, le sérum est conservé à – 20° C et les analyses sont réalisées dans un délai n'excédant pas les deux semaines.

Le sodium et potassium sont mesurés par électrodes sélectives et les autres paramètres sont dosés par colorimétrie à l'aide d'un automate ADVIA 1650 au Service de Biochimie (CHU de Constantine).

- Sodium et Potassium :

Ces deux électrolytes sont mesurés par électrodes sélectives. Ces dernières fonctionnent comme des piles de concentration et mesurent une différence de potentiel de part et d'autre d'une membrane sélective, différence de potentiel qui est reliée à l'activité de l'ion. Pour la mesurer, on a recours à un module comportant, outre l'électrode de mesure, une électrode de référence caractérisée par la stabilité de son potentiel propre. Les électrodes de référence sont le plus souvent des électrodes au chlorure d'argent ou de calomel.

Les électrodes sélectives répondent à l'activité des ions. La relation entre l'activité mesurée par l'électrode sélective sur l'échantillon et la concentration de l'ion considéré peut être exprimée sous forme mathématique. En fait, il suffira de comparer les différences de potentiel obtenues aux bornes du système, d'une part avec un étalon et d'autre part avec l'échantillon inconnu.

- Fer :

La méthode de dosage du fer utilise le [3- (2-pyridyl -5,6- bis (2- (5- furyl acide sulfonique)) - 1, 2, 4 triazine, sel disodique] comme chromogène. Cette méthode repose sur les études d'Artiss J.D. et al.* qui révèlent que la néocuproïne forme un complexe avec le cuivre sérique, ce qui empêche toute liaison au chromogène.

La lecture se fait à 637 nm.

* référence figurant sur la notice du fabricant :

Artiss J.D., Vinogradov D., Zak B. Spectrophotometric study of several sensitivity reagents for serum iron. Clin Biochem **14** (6) : 311-315 (1981)

- Triglycérides :

Les triglycérides du sérum sont transformés en glycérol et en acides gras libres par la lipoprotéine lipase. Le glycérol est ensuite transformé en glycérol 3- phosphate par la glycérol kinase (GK) (EC 2.7.1.30) en présence d'ATP. Le glycérol -3-phosphate réagit avec l'oxydase de glycérol 3- phosphate en présence de l'oxygène afin de former du peroxyde d'hydrogène. Ceci forme un complexe coloré avec l' amino-antipyrine et du chlorophénol en présence de peroxydes.

La lecture se fait à 540 nm.

- Cholestérol :

Le cholestérol est déterminé après hydrolyse et oxydation enzymatique. La quinoneimine est formée à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino-4-antipyrine en présence du phénol et de la peroxydase.

La lecture est faite à 500 nm.

Pour les examens hématologiques :

Une numération et une formule leucocytaire sont effectuées immédiatement après chaque prélèvement.

- Numération des globules blancs :

La dilution est faite dans des pipettes de Potain utilisant un liquide de Hayem ou de Lazarus. Le comptage des leucocytes est fait sur chambre hématimétrique de Thoma.

- Formule leucocytaire :

Elle est établie après confection du frottis sanguin qui est coloré au May Grünwald Giemsa (MGG).

L'observation est faite au microscope (objectif à immersion G : 100 x 10).

Nous comptons au minimum 100 cellules en déplaçant la lame suivant la méthode en créneau ou en méandres.

Les résultats sont exprimés en pourcentage (PN, PE, PB, lymphocytes et monocytes) et nous permettent par la suite de calculer le nombre absolu pour chaque type de cellule.

Le rapport PN/L est calculé en divisant le nombre absolu de PN par le nombre absolu de lymphocytes (le nombre absolu de PN et de lymphocytes étant exprimé en $10^9/l$).

Les tests statistiques utilisés sont le test t de Student et la comparaison des moyennes des séries appariées.

2-1-2- Deuxième expérimentation :

Effets de plusieurs injections de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques chez le cheval :

Animaux :

6 chevaux barbe et arabe-barbe, des deux sexes, âgés de 4 à 12 ans et dont le poids varie de 350 à 450 kg, cliniquement sains sont utilisés dans cette expérimentation.

Les chevaux sont logés dans des stalles ou des box et reçoivent la même alimentation (foin, paille).

Protocole d'administration de la dexaméthasone :

La DXM sous forme de phosphate de dexaméthasone (Dexatec ND, Virbac, France) est administrée par la voie IV à la jugulaire à la dose de 0,055 mg/kg/j pendant 4 jours le matin à 8h.

Prélèvements :

10 ml de sang veineux sont prélevés sur tube sec sous vide (système vacutainer) à 8h sur des chevaux au repos juste avant l'injection de la DXM (J0, J1, J2, J3) et à J4, J5 et J7.

Traitement des prélèvements :

Après centrifugation à 3000g pendant 5 à 10 mn, le sérum est conservé à – 20° C et les dosages sont réalisés de la même façon que dans la première expérimentation dans un délai n'excédant pas un mois.

Le test statistique utilisé est la comparaison des moyennes des séries appariées.

2-1-3- Troisième expérimentation :

Effet d'un traitement immunosuppresseur à la méthylprednisolone sur la sidérémie chez le chien :

Animaux :

12 chiens (CN) de races diverses, des deux sexes, âgés de 1 à 4 ans et dont le poids varie de 15 à 30 kg en bonne santé apparente (interrogatoire des propriétaires, examen clinique) sont retenus pour cette expérimentation.

Protocole d'administration de la méthylprednisolone :

9 CN reçoivent de la méthylprednisolone en comprimés (Médrol ND, 16 mg ; Pharmacia, France) par voie orale à la dose de 2 mg/kg 2 fois par jour (à 8h et 18h) pendant 7 jours. 3 CN ne reçoivent rien et constituent le lot témoin.

Prélèvements :

Les prélèvements de sang veineux (5ml) ont été effectués sur tubes secs (système vacutainer) à J0, J2, J4, J6 (juste avant la première prise du corticoïde) et à J8 et J10.

Le même protocole de prélèvement a été adopté pour les chiens témoins.

Traitement des prélèvements :

Le sang prélevé sur tube sec est centrifugé à 3000g pendant 5 mn et le sérum recueilli est conservé à - 20°C. La mesure de la sidérémie est effectuée dans un délai n'excédant pas un mois.

La méthode de dosage est la même que celle utilisée chez le cheval.

Le test statistique employé est la comparaison des moyennes en séries appariées.

2-1-4- Quatrième expérimentation :

Effets d'un traitement à la dexaméthasone sur le nombre de polynucléaires neutrophiles chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques :

Animaux :

Six chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques, de races diverses, mâles et femelles, âgés de 5-13 ans, pesant entre 350 et 450 kg sont utilisés dans cette expérimentation.

Protocole d'administration de la dexaméthasone :

Les chevaux reçoivent de la dexaméthasone (Dexatec ND) à la dose de 0,1 mg/kg/j pendant 3 jours par la voie IV le matin à 8h au repos.

Prélèvements :

Les prélèvements ont été effectués sur tube EDTA juste avant l'injection (J0, J1, J2) et 3 jours après (J3).

Traitement des prélèvements :

Il a été procédé de la même manière que dans la 1^{ère} expérimentation.

Sur chaque prélèvement de sang sont réalisées la numération et formule leucocytaire d'où est déduit le nombre absolu des PN.

2-2- RESULTATS

Tous les résultats sont représentés dans des tableaux.

Pour chaque paramètre, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type à tous les temps.

Le test statistique utilisé est celui de la comparaison des moyennes en séries appariées pour comparer les résultats obtenus pour les animaux d'un même lot et le test t de Student pour la comparaison des moyennes entre animaux témoins et animaux traités.

2-2-1- Première expérimentation :

Effets d'une injection de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques et sur le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes chez le cheval :

Sodium :

Aucune variation n'a été décelée dans le temps. Il n'existe pas de différence significative (tableau VI).

Potassium :

Aucune modification significative n'a été notée dans le temps (tableau VII).

D'après les tests statistiques, la différence n'est pas significative si l'on compare les valeurs tout au long de l'expérimentation.

Il est à noter que toutes les valeurs moyennes obtenues pour les deux électrolytes sont comprises dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Fer :

Une chute importante de la sidérémie survient entre J0 et J1 (tableau VIII, figure 9).

La concentration moyenne du fer sérique passant de $135,38 \pm 28,52$ à $105,62 \pm 23,29$ $\mu\text{g/dl}$.

Le test statistique montre une différence significative ($p < 0,01$). Par la suite, nous assistons à une augmentation de la sidérémie entre J0 et J2 (la moyenne passant de $135,38 \pm 28,52$ à $196,25 \pm 43,65$ $\mu\text{g/dl}$). La comparaison statistique montre une différence significative ($p < 0,003$).

A J3, cette augmentation persiste par rapport à J0 ($p < 0,05$).

A J7 et J9, on constate un retour aux valeurs de base (valeurs proches de J0).

Le taux sérique moyen en fer augmente chez tous les chevaux ayant reçu de la DXM par rapport à celui des chevaux témoins à J2 et J3 avec une différence significative à J2 ($p < 0,01$). Chez ces derniers, on retrouve presque les mêmes valeurs pendant toute la durée de l'expérimentation (tableau IX).

Tableau VI - Natrémie moyenne (mmo/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J9
1	140	142	139	140	140	137	136
2	141	139	142	140	139	138	139
3	142	136	136	137	138	136	138
4	142	137	141	139	136	137	138
5	141	140	140	133	134	138	136
6	138	136	132	130	130	134	139
7	139	137	137	133	135	133	134
8	137	132	133	132	142	138	136
m	140,00	137,37	137,50	135,50	136,75	136,37	137,00
s	1,85	3,02	3,66	3,96	3,80	1,92	1,77

Tableau VII - Kaliémie moyenne (mmol/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J9
1	3,4	3,8	4,1	4,4	4,5	2,9	3,6
2	4,1	4,1	4,3	3,7	4,6	4,2	3,2
3	3,9	3,7	4,1	4,3	3,9	3,1	3,9
4	4,1	4,1	4,3	4,2	4,4	4,4	3,3
5	4,1	5,1	4,5	3,8	4,2	3,3	3,9
6	4,2	4,1	4,1	3,6	3,5	4,1	3,8
7	3,2	4,2	3,2	3,7	3,1	4,1	4,1
8	4,1	3,9	4,4	3,7	4,2	4,5	3,9
m	3,88	4,12	4,12	3,92	4,05	3,82	3,70
s	0,37	0,43	0,40	0,32	0,52	0,62	0,31

Tableau VIII - Variations de la sidéremie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J9
1	128	90	170	172	140	152	124
2	149	107	203	164	136	128	137
3	89	74	120	104	110	117	145
4	121	85	164	148	144	144	105
5	144	110	206	212	137	140	148
6	118	120	247	174	104	106	78
7	186	149	250	242	199	176	187
8	148	110	210	176	134	128	136
m	135,38	105,62 ^a	196,25 ^b	174,00 ^c	138,00	136,37	132,50
s	28,52	23,29	43,65	40,97	28,59	21,79	32,06

a : $p < 0,01$, b : $p < 0,003$, c : $p < 0,05$ (différence significative par rapport à J0).

Tableau IX - Sidéremie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 5 chevaux témoins

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J9
1	128	124	130	138	140	128	120
2	121	128	114	118	130	126	124
3	149	139	137	130	140	138	144
4	130	126	128	134	134	136	128
5	138	132	126	130	136	128	134
m	133,20	129,80	127,00	130,00	136,00	131,20	130,00
s	10,71	5,93	8,36	7,48	4,24	5,40	9,38

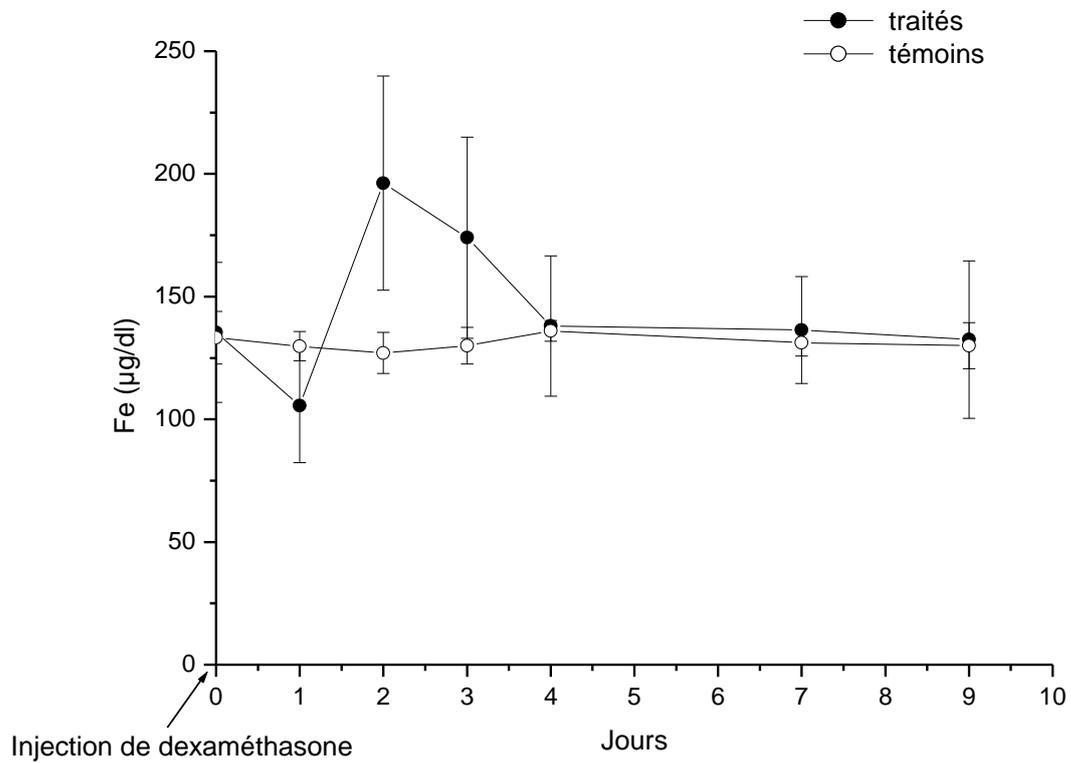


Figure 9 - Effets d'une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV) sur la concentration du fer sérique chez 8 chevaux sains

Notons que chez les chevaux traités, les valeurs de base et les valeurs retrouvées à J7 et J9 correspondent aux valeurs usuelles.

Triglycérides :

Nous notons d'emblée une augmentation de la concentration sérique des triglycérides de J0 à J1 après administration du produit avec une différence significative ($p < 0,001$) passant de $0,292 \pm 0,048$ g/l à $0,478 \pm 0,122$ g/l.

A J2, le taux de triglycérides est toujours augmenté ($0,344 \pm 0,071$ g/).

A partir de J3, les valeurs retournent aux valeurs de base ($0,260 \pm 0,014$ g/l).

Toutefois, il est à noter que malgré cette augmentation, les valeurs obtenues n'ont pas dépassé les valeurs maximales usuelles (tableau X, figure 10).

Cholestérol :

Aucune modification n'a été notée dans le temps (tableau XI).

Toutes les valeurs obtenues sont comprises dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Rapport PN/L :

Nous constatons d'après les résultats obtenus et rapportés sur le tableau XIV que le rapport moyen est augmenté à J1 (2,14) avec retour à des rapports de base à J2 et J3.

L'augmentation du rapport PN/L est due à la neutrophilie chez le cheval 6 (CV6 : $9,500 \times 10^9$ PN/l) (tableau XII) avec un rapport PN/L = 3,80 (tableau XIV).

A J1 aussi, les CV3 et CV4 présentent des rapports PN/L élevés (respectivement de 2,32 et 2,11) car le nombre de PN est augmenté.

Le nombre de lymphocytes, quant à lui, il reste inchangé (tableau XIII).

Conclusion :

Dans cette expérimentation les modifications à prendre en considération après une injection de dexaméthasone sont :

- l'augmentation de la sidérémie à J2 et J3,
- l'augmentation de la concentration sérique des triglycérides à J1,
- l'augmentation du rapport PN/L à J1.

Tableau X - Variations du taux sérique des triglycérides (g/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J9
1	0,28	0,38	0,29	0,28	0,33	0,42	0,37
2	0,21	0,38	0,23	0,26	0,22	0,39	0,27
3	0,28	0,34	0,31	0,28	0,36	0,38	0,19
4	0,37	0,65	0,28	0,25	0,32	0,58	0,21
5	0,27	0,58	0,44	0,24	0,34	0,31	0,39
6	0,33	0,45	0,41	0,25	0,15	0,19	0,28
7	0,32	0,63	0,39	0,26	0,27	0,22	0,36
8	0,28	0,42	0,30	0,26	0,32	0,36	0,26
m	0,29	0,47 ^a	0,34	0,26	0,28	0,35	0,29
s	0,05	0,12	0,07	0,01	0,07	0,12	0,07

a : $p < 0,001$ (différence significative par rapport à J0).

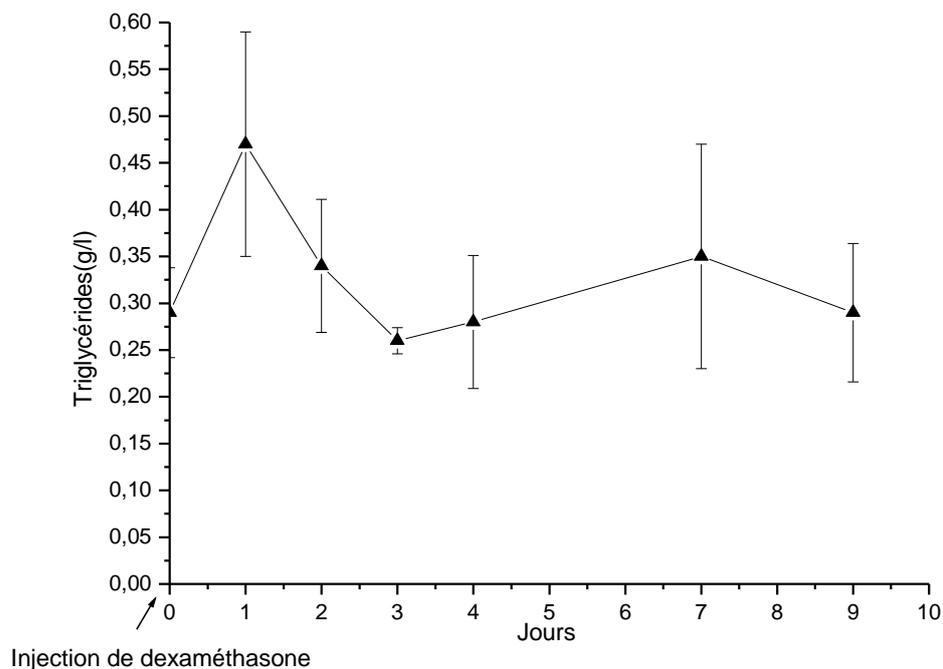


Figure 10 - Effets d'une injection de dexaméthasone (0,048mg/kg,IV) sur la concentration des triglycérides (g/l) chez 8 chevaux sains.

Tableau XI - Cholestérolémie moyenne (g/l) chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J7	J9
1	0,65	0,63	0,63	0,61	0,62	0,66	0,66
2	0,73	0,73	0,73	0,69	0,73	0,77	0,75
3	0,74	0,73	0,66	0,67	0,73	0,72	0,76
4	1,11	1,11	1,07	1,05	1,08	1,01	1,00
5	0,91	1,11	1,05	0,94	0,93	0,91	0,85
6	0,93	0,95	0,93	0,85	0,51	0,81	0,59
7	1,07	1,04	1,04	1,00	1,01	0,93	0,92
8	1,06	1,03	1,03	1,04	1,01	1,00	1,04
m	0,90	0,91	0,89	0,86	0,83	0,85	0,82
s	0,17	0,19	0,19	0,18	0,21	0,13	0,16

Tableau XII- Variations du nombre (exprimé en $10^9/l$) des PN sanguins chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3
1	5,234	7,076	5,100	5,340
2	5,274	6,400	4,800	5,000
3	6,164	7,652	5,840	5,800
4	4,290	7,688	4,280	4,850
5	5,500	6,148	5,200	5,600
6	4,350	9,500	4,600	4,240
7	3,790	6,200	3,900	4,100
8	5,000	6,000	5,800	5,120
m	4,950	7,083	4,940	5,006
s	0,76	1,18	0,69	0,60

Tableau XIII - Variations du nombre (exprimé en $10^9/l$) des lymphocytes sanguins chez 8 chevaux sains après une injection de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3
1	3,790	4,176	3,820	3,540
2	3,650	3,300	3,900	3,840
3	3,146	3,292	3,200	3,400
4	3,580	3,640	3,744	3,900
5	3,200	3,260	3,460	3,220
6	2,172	2,500	2,400	2,300
7	4,042	3,400	4,160	3,940
8	3,832	3,900	3,780	3,600
m	3,426	3,433	3,558	3,467
s	0,59	0,50	0,55	0,53

Tableau XIV - Variations du rapport PN/L chez 8 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,048 mg/kg, IV)

CV	J0	J1	J2	J3
1	1,38	1,69	1,33	1,51
2	1,44	1,94	1,23	1,30
3	1,96	2,32	1,82	1,70
4	1,20	2,11	1,14	1,24
5	1,72	1,88	1,50	1,74
6	2,00	3,80	1,92	1,84
7	0,94	1,82	0,94	1,04
8	1,30	1,54	1,53	1,42
m	1,49	2,14	1,43	1,47
s	0,37	0,71	0,33	0,28

2-2-2- Deuxième expérimentation :

Effets de plusieurs injections de dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques chez le cheval :

Sodium :

Aucune différence significative n'a été noté pour la natrémie dans le temps (tableau XV). On a tendance à retrouver les mêmes valeurs tout au long de l'expérimentation. Par un simple hasard, on retrouve la même valeur moyenne à J0 et J2 (139,83 mmol/l).

Potassium :

Pour ce paramètre, les tests statistiques n'ont révélé aucune différence significative entre les valeurs de base et celles notées après l'administration du produit (tableau XVI). La kaliémie observée à J0 est de $3,85 \pm 0,84$ mmol/l. A J7, elle est de l'ordre de $4,02 \pm 0,23$ mmol/l. Toutes les valeurs rencontrées correspondent aux valeurs données par les autres auteurs.

Fer :

Nous notons une diminution significative ($p < 0,02$) de la sidérémie moyenne à J1 passant de $138,09 \pm 8,91$ µg/dl à $119,75 \pm 11,06$ µg/dl et à J2 ($p < 0,05$) (tableau XVII, figure 11). Une augmentation de la sidérémie est par la suite observée à J3 et J7 (mais la différence est non significative respectivement ($p > 0,05$ et $p > 0,3$)). Toutes les valeurs retrouvées correspondent aux valeurs usuelles. Nous remarquons que le CV3 présente à J7 une concentration en fer sérique ($189,19$ µg/dl) supérieure aux valeurs usuelles maximales rapportées par les autres auteurs.

Triglycérides :

Une augmentation du taux de triglycérides est observée dès J1 (tableau XVIII, figure 12), mais les tests statistiques ne révèlent de différence significative qu'entre J0 et J3 ($p < 0,001$) et entre J0 et J7 ($p < 0,01$). Malgré ces augmentations, les valeurs restent comprises dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Tableau XV – Natrémie moyenne (mmol/l) chez 6 chevaux sains après injection de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J7
1	137	132	133	132	142	136	138
2	141	146	145	148	143	144	144
3	141	143	143	153	141	147	145
4	139	142	142	145	140	142	141
5	143	142	140	147	142	145	141
6	138	137	136	138	136	133	134
m	139,83	140,33	139,83	143,83	140,66	141,16	140,50
s	2,23	5,00	4,53	7,57	2,50	5,49	4,04

Tableau XVI - Kaliémie moyenne (mmol/l) chez 6 chevaux sains après injection de dexaméthasone (0,055mg/kg/j pendant 4 jours, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J7
1	2,2	3,8	3,8	2,2	1,5	2,4	3,6
2	4,1	3,9	4,4	3,7	4,2	4,5	3,9
3	4,5	3,5	3,6	3,3	4,0	4,2	4,1
4	4,1	4,1	4,2	3,8	4,1	4,3	4,2
5	4,4	3,8	4,1	3,9	3,9	4,3	4,2
6	3,8	4,2	4,0	3,9	4,1	3,9	4,1
m	3,85	3,88	4,02	3,47	3,63	3,93	4,02
s	0,84	0,25	0,28	0,66	1,05	0,78	0,23

Tableau XVII - Sidéremie moyenne ($\mu\text{g/dl}$) chez 6 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,055mg/kg/j pendant 4 jours, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J7
1	138,84	102,27	127,56	156,68	134,42	147,55	135,07
2	129,26	119,10	121,07	143,99	130,78	114,19	162,30
3	151,27	132,30	112,95	131,75	140,04	169,19	189,19
4	128,70	116,45	122,14	148,10	129,15	120,55	133,75
5	135,42	117,23	132,09	154,75	133,26	143,75	132,99
6	145,10	131,18	125,75	162,75	139,10	151,10	143,75
m	138,09	119,75 ^a	123,59 ^b	149,67	134,45	141,04	149,51
s	8,91	11,06	6,55	10,97	4,38	20,44	22,36

a : $p < 0,02$; b : $p < 0,05$ (différence significative par rapport à J0).

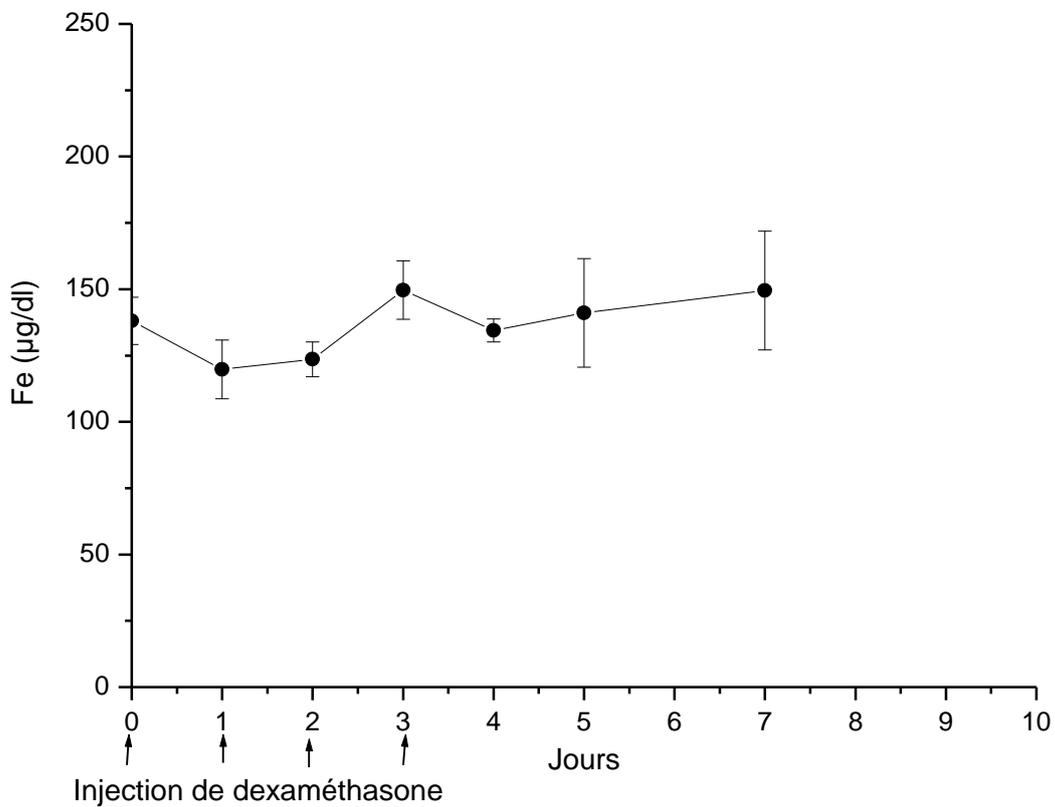


Figure 11- Sidéremie moyenne ($\mu\text{g/dl}$) chez 6 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV).

Tableau XVIII - Variations de la concentration sérique des triglycérides (g/l) chez 6 chevaux sains après administration de dexaméthasone (0,055mg/kg/j pendant 4 jours, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J7
1	0,16	0,32	0,26	0,22	0,29	0,28	0,24
2	0,22	0,31	0,24	0,30	0,31	0,30	0,34
3	0,21	0,33	0,23	0,28	0,25	0,33	0,33
4	0,18	0,30	0,22	0,26	0,33	0,27	0,28
5	0,24	0,30	0,26	0,32	0,30	0,29	0,34
6	0,23	0,32	0,24	0,29	0,33	0,32	0,22
m	0,21	0,31	0,24	0,28 ^a	0,30	0,30	0,29 ^b
s	0,03	0,01	0,01	0,03	0,03	0,02	0,05

a : $p < 0,001$; b : $p < 0,01$ (différence significative par rapport à J0).

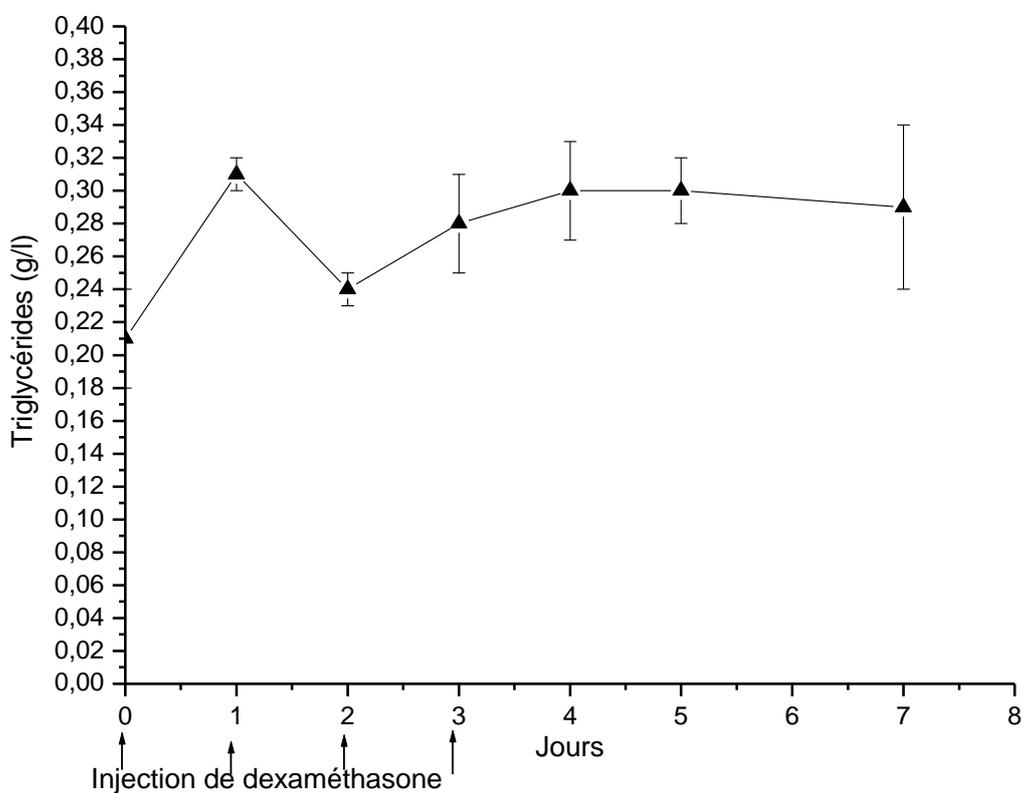


Figure 12 - Effets d'un traitement de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV) sur la concentration des triglycérides sériques (g/l) chez 6 chevaux sains

Tableau XIX - Cholestérolémie moyenne (g/l) chez 6 chevaux sains après injection de dexaméthasone (0,055 mg/kg/j pendant 4 jours, IV)

CV	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J7
1	0,75	0,77	0,81	0,81	0,85	0,81	0,71
2	0,77	0,76	0,89	0,86	0,81	0,83	0,63
3	0,99	1,07	1,21	1,29	0,98	1,12	0,95
4	0,76	0,77	0,86	0,84	0,80	0,83	0,71
5	0,92	1,02	1,12	1,19	0,93	1,02	0,89
6	0,76	0,76	0,79	0,80	0,83	0,79	0,71
m	0,82	0,86	0,95	0,96	0,87	0,90	0,77
s	0,10	0,14	0,17	0,22	0,07	0,14	0,12

Cholestérol :

Les valeurs de la cholestérolémie restent proches tout au long de l'expérimentation comme le montre le tableau XIX (valeurs correspondant aux valeurs usuelles).

L'étude statistique n'a donné aucune différence significative.

En conclusion, il faudrait retenir que dans cette expérimentation, deux modifications considérées comme significatives sont à signaler :

- la diminution de la concentration du fer sérique à J1 et J2,
- l'augmentation de la concentration des triglycérides sériques à J3 et J7.

2-2-3- Troisième expérimentation :

Effets d'un traitement immunosuppresseur à la méthylprednisolone sur la sidérémie chez le chien :

Une augmentation significative de la concentration de la sidérémie est observée ($p < 0,001$) d'emblée à J2 passant de $138,15 \pm 4,62$ $\mu\text{g/dl}$ avant l'administration du produit à $286,51 \pm 16,07$ $\mu\text{g/dl}$ après.

Cette augmentation importante est toujours présente à J4, J6 et J8 (tableau XX, figure 13) avec toujours des différences significatives par rapport à J0.

Les valeurs maximales sont obtenues à J6 avec une différence significative ($p < 0,001$) par rapport à J0.

Les valeurs retournent aux valeurs de base à J10.

Chez les chiens témoins, les valeurs observées sont les mêmes durant toute l'expérimentation (tableau XXI).

2-2-4- Quatrième expérimentation :

Effets d'un traitement à la dexaméthasone sur le nombre de polynucléaires neutrophiles chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques :

Les résultats individuels des variations du nombre de PN figurent sur le tableau XXII.

Les résultats nous révèlent un nombre de PN correspondant aux valeurs usuelles tout au long de l'expérimentation. Cela suppose que ce nombre retrouve sa valeur de base dans les 24h.

Aucune différence n'est observée chez les chevaux testés.

Tableau XX - Effets de l'administration de la méthylprednisolone (2 mg/kg 2 fois /j, orale) pendant 7 jours sur la concentration du fer sérique ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 9 chiens sains

CN	J0	J2	J4	J6	J8	J10
1	138,20	288,00	304,10	306,10	275,00	136,60
2	128,32	250,16	276,40	280,16	263,14	124,10
3	140,00	296,44	300,04	308,50	290,50	142,08
4	136,50	280,11	292,00	296,16	258,75	138,45
5	138,22	284,00	302,00	317,12	279,20	137,14
6	140,20	298,10	314,00	315,48	273,27	136,80
7	146,00	304,20	312,45	320,24	285,00	143,22
8	136,88	280,46	296,00	311,15	264,88	138,08
9	137,00	297,15	301,25	308,38	278,25	139,02
m	138,15	286,51 ^a	299,80 ^a	307,03 ^a	274,22 ^a	137,28
s	4,62	16,07	11,24	12,30	11,45	5,45

a : différence significative par rapport à J0 ($p < 0,001$)

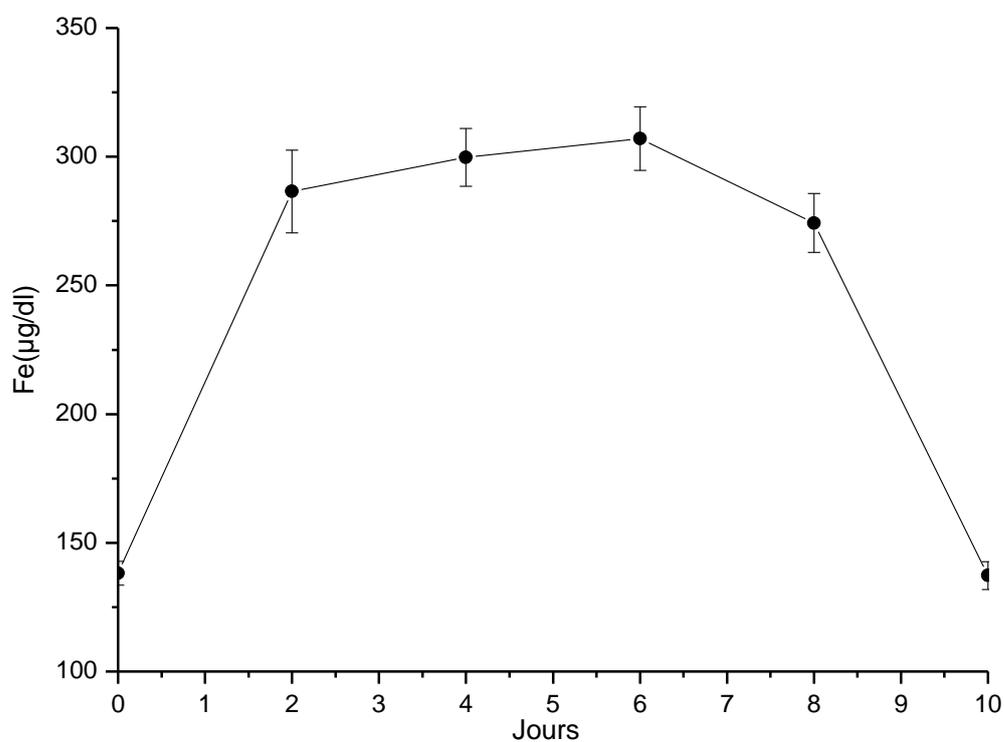


Figure 13 - Effets de l'administration de la méthylprednisolone (2mg/kg 2 fois /j, orale) pendant 7 jours sur la sidéremie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 9 chiens sains.

Tableau XXI - Sidérémie ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez 3 chiens témoins

CN	J0	J2	J4	J6	J10
1	134,12	136,80	138,26	137,80	138,48
2	144,15	140,30	142,12	145,00	142,00
3	136,44	137,62	136,00	136,80	137,52
m	138,22	138,24	138,80	139,87	139,33
s	5,26	1,83	3,09	4,47	2,36

Tableau XXII - Nombre de PN * sanguins après traitement de dexaméthasone (0,1mg/kg/j pendant 3 jours, IV) chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques (n = 6)

CV	J0	J1	J2	J3
1	5,9	6,2	5,8	5,6
2	8,2	7,0	8,6	7,8
3	6,4	6,8	7,4	6,6
4	5,1	5,8	6,2	5,6
5	5,4	6,0	6,8	5,8
6	6,4	7,8	7,1	6,8
m	6,23	6,60	6,98	6,36
s	1,10	0,75	0,98	0,87

* exprimé en $10^9/1$

2-3- DISCUSSION

Les corticoïdes ont un effet significatif sur le métabolisme du fer chez le cheval et chez le chien.

Ce qui est intéressant à retenir, c'est que dans notre étude, une augmentation de la sidérémie a été observée 48h et 72h après l'injection unique de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV) chez le cheval adulte.

Nos résultats concordent avec ceux de Smith et al. (1986b) qui après une seule administration de dexaméthasone (5 mg, IV) obtiennent une augmentation chez des poneys à J2 et J3.

En revanche, les résultats obtenus après injection de 0,055 mg/kg/j pendant 4 jours de DXM par voie IV sont en contradiction avec ceux de ces mêmes auteurs. Aucune variation significative n'a été décelée dans le temps mise à part de légères augmentations à J3 et J7.

Mais ce qui a attiré notre attention, c'est surtout la diminution de la sidérémie à J1 et J2.

Smith et al. (1986b), après injection de ce corticoïde chez le cheval adulte d'une dose très supérieure à la nôtre (0,88 mg/kg) par la voie intramusculaire une fois par jour pendant 3 jours successifs constatent une diminution de la sidérémie 24 h après la première dose, puis une augmentation significative à J2. Cette dernière persiste le 3^{ème} et 4^{ème} jour suivant l'administration du produit.

Dans notre troisième expérimentation chez le chien, après avoir traité des chiens à la méthylprednisolone à dose immunosuppressive (2mg/kg 2 fois/j pendant 7 jours per os), nous avons obtenu des résultats qui sont en accord avec ceux des autres auteurs.

Harvey et al. (1987) après avoir administré de la prednisone par voie orale (2mg/kg 2 fois / jour) pendant 3 jours constatent une augmentation de la sidérémie avec un maximum à J2 et un retour aux valeurs de base à J5.

Dans une étude plus récente, Adamama-Moraitou et al. (2005) ont montré que l'utilisation de la prednisolone à dose anti-inflammatoire ou immunosuppressive pendant 7 jours entraîne une augmentation significative de la concentration du fer sérique pendant toute la durée du traitement chez les chiens témoins (cliniquement sains) et les chiens atteints de leishmaniose. Cette augmentation est plus importante chez chiens sains ayant reçu un traitement immunosuppresseur (2 mg/kg 2fois/j pendant 7 jours par voie orale).

En utilisant de la méthylprednisolone à dose immunosuppressive, nous obtenons des résultats similaires.

Enfin, Braun et al. (1981), après avoir injecté un corticoïde à action retard ; l'acétate de méthylprednisolone (Dépo-médrol ND) à la dose de 4mg/kg par voie IM observent une élévation importante et très rapide de la sidérémie à J1 persistant au moins une semaine.

Comment peut-on expliquer l'augmentation de la sidérémie ?

L'administration des glucocorticoïdes par voie IV à des chevaux provoque une augmentation précoce du nombre de polynucléaires neutrophiles. Cette dernière est due entre autre au passage de ces cellules du secteur marginé vers le secteur circulant et à la diminution de leur passage vers les tissus (Carakostas et al., 1981 ; Kraouchi, 1987).

Les glucocorticoïdes ayant un effet anti-inflammatoire, ils confèrent aux membranes lysosomales une certaine résistance à la rupture. D'autre part, la libération de lactoferrine contenue dans les granules liant la membrane des polynucléaires peut être lente lors de traitement des chevaux aux corticoïdes.

Ces deux phénomènes à savoir : la diminution du passage des polynucléaires neutrophiles vers les tissus ainsi que celle de la libération lysosomale peuvent être responsables de l'augmentation de la sidérémie (Smith et al., 1986b).

D'une manière générale que ce soit chez le chien ou le cheval, l'augmentation de la sidérémie est due probablement à une stabilisation de la membrane lysosomale des PN (Smith et al., 1986b ; Plumb, 1999). Par conséquent, l'inhibition de la libération de la transferrine des granules liant la membrane des PN peut résulter en une augmentation de la concentration du fer sérique (Smith et al., 1986b ; Smith, 1997).

Par ailleurs, ce qui a attiré notre attention c'est que lors d'un traitement de chevaux à la dexaméthasone à la dose de 0,055 mg/kg/j pendant 4 jours par voie IV, la seule modification significative obtenue est la diminution de la sidérémie à J1 et J2.

Cette diminution suivie de légères augmentations à J3 et J7 nous ont laissé supposer qu'il s'agit plutôt d'une redistribution du fer entre les différents compartiments de l'organisme.

Il est à noter que dans notre étude, lors d'injection unique de dexaméthasone chez le cheval ou d'un traitement immunosuppresseur à la méthylprednisolone chez le chien, l'augmentation de la sidérémie est assez importante et pourrait prédisposer ces deux espèces aux surinfections bactériennes ou aux répliquations parasitaires.

Une tendance à l'augmentation de la concentration du fer sérique a aussi été observée chez le rat après injection unique de dexaméthasone par voie intra-péritonéale aux doses de 0,5 mg/kg et 1 mg/kg (Ulutas et al., 2007).

Il n'en est pas de même chez les bovins (Weeks et al., 1989). L'administration de la dexaméthasone par la voie IV à la dose de 2 mg pendant 3 jours a entraîné une diminution de la concentration du fer sérique pendant toute la durée du traitement avec un retour aux valeurs de base juste après son arrêt.

Dans une autre étude effectuée chez la chèvre, aucune modification significative de la sidérémie n'a été notée après injection par la voie IV de ce corticoïde à la dose de 0,1 mg/kg pendant 3 jours suivie de 1 mg/kg pendant 3 autres jours (Maddux et al., 1988).

En revanche, l'administration de succinate de méthylprednisolone chez la même espèce (1mg/kg, IV) a provoqué plutôt une chute de la concentration du fer sérique (Van Miert et al., 1986).

L'utilisation de DXM à doses répétées par la voie IV semble entraîner chez le cheval du moins les premiers jours (J1 et J2) une réponse similaire à celle obtenue chez les bovins.

Le mécanisme responsable de la diminution de la sidérémie induite par la dexaméthasone est incertain. Toutefois, l'hyposidérémie associée à l'inflammation a été attribuée à une séquestration du fer par les macrophages. Dans les processus inflammatoires, l'interleukine 1 et l'interleukine 6 stimulent la production d'hepcidine provoquant ainsi une diminution d'absorption du fer par l'intestin et sa séquestration par les macrophages (Olver et al., 2010).

En ce qui concerne les effets des corticoïdes sur la natrémie et la kaliémie, nos résultats montrent des similitudes avec ceux des autres études.

Une injection par voie IM de glucocorticoïdes n'a aucune influence sur le taux de sodium et de potassium (Galle, 1969 ; Luft, 1974).

Galle (1969) après avoir administré 15 mg d'isonicotinate de dexaméthasone ne constate aucune modification du taux de K, Na et Ca.

Dans une autre étude (Luft, 1974), l'effet de différentes préparations de glucocorticoïdes sur le taux de Na et K est discuté.

Les glucocorticoïdes utilisés dont l'isonicotinate de dexaméthasone à différentes doses (10 mg, 20 mg ou 30 mg in toto) et par voie IM ou d'acétate de dexaméthasone (20 mg par cheval, IM) n'ont aucune influence sur le taux du Na et K plasmatique.

En revanche, Eiler et al. (1980) constatent une augmentation du taux de potassium ; les valeurs atteignant un maximum 4 heures après administration de dexaméthasone (20mg, IM). L'élévation persiste jusqu'à 17 heures après.

Il est à signaler que dans notre étude, nous n'avons pas réalisé des prélèvements dans les heures qui suivent l'administration du produit. Notre objectif était surtout de vérifier la durée des modifications éventuelles qui pourraient survenir ou persister dans le temps (au-delà de 24h).

Par ailleurs, notre étude montre que même l'injection par voie IV de dexaméthasone à la dose de 0,055mg/kg pendant 4 jours successifs ne provoque aucune modification du taux de Na et K sérique. Les valeurs de ces paramètres restent constantes et correspondent aux valeurs usuelles.

D'après les résultats obtenus, pourrions-nous conclure que la dexaméthasone est dépourvue d'activité minéralocorticoïde ?

Slone et al. cités par Loskant (1983) constatent que l'administration IM de 20 mg DXM ou de 20 mg de triamcinolone à des chevaux ayant subi une surrénalectomie bilatérale permet de provoquer une rétention de Na et de Cl et une excrétion de K dans les 24 heures qui suivent. Les auteurs arrivent à conclure qu'on ne peut prétendre que les glucocorticoïdes sont dénués d'action minéralocorticoïde et que la dexaméthasone et la triamcinolone ont chez le cheval une action minéralocorticoïde suffisante permettant de prévenir ou de guérir les crises d'hypocorticisme suite à une surrénalectomie bilatérale.

Dans notre étude, une autre modification a été observée qui est celle de l'augmentation du taux sérique des triglycérides après l'injection de dexaméthasone. Toutefois, nous avons remarqué que malgré cette augmentation, les valeurs sont comprises dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Chez le poney, l'administration de la dexaméthasone par la voie IM à la dose de 0,04 mg/kg n'a pas tendance à modifier la concentration des triglycérides sériques (Freestone et al., 1991).

Braun et al. (1981) ont noté une augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides plasmatiques après administration IM de 4mg/kg d'acétate de méthylprednisolone à des chiens.

Young et al. cités par ces mêmes auteurs rapportent que les triglycérides et le cholestérol augmentent les 2 premiers jours.

Quant à Scott et al. (1979) après avoir injecté en sous-cutané de l'acétate de méthylprednisolone (20mg une fois par semaine pendant 4 semaines) à des chats sains constatent une augmentation de la cholestérolémie au-dessus des valeurs de référence.

Les glucocorticoïdes exogènes et endogènes entraînent une hypertriglycéridémie par stimulation de l'hormone sensible à la lipase et par action antagoniste de l'insuline (Weinberg, 1987).

Enfin, l'étude de l'effet d'une injection de dexaméthasone sur le rapport PN/L montre une augmentation de ce rapport à J1. Cette dernière est due au nombre augmenté de PN par rapport aux valeurs de base ou à la persistance de la neutrophilie chez certains chevaux.

Burguez et al. (1983) après avoir administré du cortisol par voie IM à la dose de 0,75mg/kg à des poulains et à des chevaux adultes, remarquent une augmentation significative du rapport PN/L (par augmentation du nombre de PN et diminution de celui des lymphocytes) 2h et 4h après l'administration respectivement chez les foals et les chevaux adultes. Cette augmentation est toujours observée 8 h après l'injection du produit. Toutes les valeurs retournent à la normale 24h après.

L'administration des glucocorticoïdes chez le cheval provoque une leucocytose due principalement à une neutrophilie (Kraouchi, 1987).

Dans cette étude, l'auteur observe une neutrophilie entre la 2^{ème} et la 12^{ème} heure suivant l'injection de 20 mg de dexaméthasone par la voie intraveineuse avec un nombre moyen de PN qui reste encore élevé 24h après l'administration du corticoïde.

En revanche, une diminution du nombre de lymphocytes est observée 4 h après l'administration du produit ; cette chute est importante 6-8h après avec un retour aux valeurs de base 24h après. Le rapport PN/L n'a pas été calculé dans cette étude.

Toutefois, ces constatations nous permettent de conclure qu'un rapport augmenté 24 h après est une conséquence d'un nombre augmenté de PN par rapport aux valeurs de base ou de la persistance de la neutrophilie.

Dans d'autres études (Olbadiston et Johnson, 1972 ; Schalm et al., 1975 ; Targowski, 1975 ; Eiler et al., 1979 ; Frauenfelder et al., 1982), les mêmes observations ont été faites après administration de corticoïdes concernant la neutrophilie.

Olbadiston et al. (1972) constatent après administration de DXM à un cheval (20 mg, IM) une neutrophilie d'une durée de 10 h. Cette dernière est de durée plus longue (17 h) chez un autre cheval ayant reçu 10 mg de DXM.

D'autre part, l'injection de fluméthasone produit une leucocytose due principalement à une neutrophilie.

Eiler et al. (1979) notent chez des juments une leucocytose survenant 4 h après l'administration de 20 mg de DXM en IM.

Pour Frauenfelder et al. (1982), l'injection de ce même corticoïde à des poneys provoque une augmentation de PN durant les 6 premières heures.

Schalm et al. (1975) après l'injection unique de dexaméthasone (10 mg, IV) à un cheval observent une leucocytose avec neutrophilie.

La prednisolone a le même effet sur le nombre de leucocytes et de PN chez des poneys. La durée de ces modifications est de 48 h au minimum (Schalm et al., 1975).

Pour les animaux malades, nos résultats sont en accord avec ceux de Schalm et al. (1975) qui après administration de DXM (5mg ou 10 mg à 24 h d'intervalle) obtiennent les mêmes résultats concernant le nombre de PN chez des chevaux sains.

Par ailleurs, des chevaux atteints de bronchiolite obstructive chronique présentaient un retour aux valeurs de base 24 heures après l'injection unique de dexaméthasone à la dose de 20 mg par voie IV (Kraouchi,1987). Par contre, dans notre première expérimentation, les chevaux sains présentaient un nombre élevé de PN à J1 suite à l'injection unique de DXM.

Il en ressort de toutes ces études qu'après administration de corticoïdes, il se produit une leucocytose due principalement à une neutrophilie. D'autre part, on assiste à une diminution du nombre de lymphocytes. Ces deux modifications contribuent à l'augmentation du rapport PN/L.

Dans notre étude, l'augmentation du rapport PN/L est due à l'augmentation du nombre moyen de PN 24h après administration de corticoïde.

Les mécanismes de production de la neutrophilie chez le cheval peuvent s'expliquer comme suit :

Lors d'administration de corticoïdes, Schalm et al. (1975) attribuent la neutrophilie à la libération des PN du secteur de réserve vers le sang périphérique car ils constatent que les band-cells (jeunes PN) y font une apparition transitoire. Par ailleurs, l'augmentation de PN mûres dans le sang semble être le résultat d'une redistribution des PN du compartiment sanguin (passage de PN du pool marginé vers le pool circulant).

Carakostas et al. (1981) remarquent qu'après injection de succinate de méthylprednisolone par voie IV une leucocytose due principalement à une neutrophilie. Cette dernière est due à une importante mobilisation des réserves médullaires.

Pour Kraouchi (1987), la nouvelle population cellulaire apparue après corticothérapie était, semble-t-il, composé de PN mûres. Ce qui laisse supposer qu'un déplacement du pool marginé vers le pool circulant accompagné d'un passage ralenti des PN vers les tissus s'était produit.

Lors d'administration de corticoïdes, la neutrophilie est due au moins à un passage des PN du secteur de réserve (moelle osseuse) vers le sang circulant et un passage des PN du secteur marginé vers le secteur circulant.

La lymphopénie survenant chez les espèces résistantes aux stéroïdes dont fait partie le cheval après administration de stéroïdes est plutôt due à une redistribution du pool circulant des lymphocytes vers le compartiment extravasculaire (Cohn, 1991).

CONCLUSION

CONCLUSION

Notre étude avait pour but de préciser l'intensité et la durée d'éventuelles modifications biochimiques et hématologiques suite à l'administration de corticoïdes.

Nous avons constaté que l'injection unique de dexaméthasone (0,048mg/kg, IV) chez le cheval adulte sain provoque une augmentation de la sidérémie à J2 et J3 et de la concentration sérique des triglycérides à J1 et J2. Aucune modification perceptible n'a été constatée concernant la natrémie, la kaliémie et la cholestérolémie.

La diminution de la libération lysosomale ainsi que celle de la sortie des polynucléaires neutrophiles peuvent être à l'origine de l'augmentation de la concentration du fer sérique.

Par ailleurs, l'injection de dexaméthasone chez le cheval sain provoque une augmentation du PN/L à J1 qui est due sans doute au nombre augmenté de PN 24h après l'administration du corticoïde.

L'utilisation de ce corticoïde pendant 4 jours à la dose de 0,055mg/kg/j par la voie IV, à notre grand étonnement n'a en revanche entraîné aucune augmentation appréciable de la sidérémie. Seule une diminution significative est observée à J1 et J2.

Par contre, la concentration sérique des triglycérides subit une augmentation significative à J3 et J7. Les autres paramètres biochimiques ne montrent aucune modification.

Le traitement à la méthylprednisolone à dose immunosuppressive à des chiens sains induit quant à lui une importante augmentation de la concentration en fer sérique en plateau tout au long de l'expérimentation.

Il est important de souligner que l'augmentation de la sidérémie pourrait rendre le cheval ou le chien susceptibles au développement de bactéries ou de parasites.

Enfin, chez les chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques, aucun effet n'a été observé sur le nombre de PN sanguins après injection de dexaméthasone.

Il ressort de notre étude, que les résultats obtenus montrent que l'interprétation de tout examen biochimique ou hématologique doit tenir compte d'une éventuelle corticothérapie concomitante.

Les valeurs usuelles ou de référence sont à connaître afin d'éviter toute erreur diagnostique.

L'intensité et la durée des éventuelles modifications pouvant être en relation avec la dose, la durée du traitement

Pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu étudier d'autres paramètres tels que la TIBC, la ferritine ainsi que d'autres protéines intervenant dans le métabolisme du fer.

Dans une optique fondamentale, des études ultérieures seraient souhaitables à l'avenir afin de pouvoir expliquer certaines modifications.

L'utilisation de glucocorticoïdes à différentes doses, d'autres voies d'administration et techniques ainsi que l'étude de leurs effets sur certains métabolismes chez d'autres espèces pourraient être des perspectives pour l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Adamama-Moraitou, K.K., Saridomichelakis, M.N., Polizopoulou, Z., Tsompanakou, A., Koutinas, A.F. (2005). Short-term exogenous glucocorticosteroidal effect on iron and copper status in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Can J Vet Res.*, October, **69** (4), 287-292.
- Arpaillage, C. (2000). L'hypocorticisme chez les carnivores domestiques.. *Point Vét.*, 31 (n° spécial), 525-532.
- Bain, P.J. Liver. In : Latimer K.S., Mahaffey E.A., Prasse K.W. (2003). *Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Pathology*, 4th ed. Ames, Iowa State Press, pp. 193-214.
- Boothe, D.M., Mealey, K.A. (2001). Glucocorticoid therapy in the dog and cat. In Boothe D.M. (eds). *Small animal clinical pharmacology and therapeutics*. WB Saunders Company, Philadelphia, 313-329.
- Bourdeau, P. (2005). *Eléments de dermatologie équine, Fascicule XIV, Polycopié*, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. Unité de Dermatologie, Parasitologie CE, Mycologie, 108 p.
- Braun, J.P., Bachellerie, R., Guelfi, J.F., Lebreton, P. (2001). Métabolisme du fer et exploration de ses troubles chez le chien. *Revue Méd. Vét.*, **152**, 7, 515-521.
- Braun, J.P., Guelfi, J.F., Thouvenot, J.P., Rico, A.G. (1981). Haematological and biochemical effects of a single intramuscular dose of 6 α -methyl-prednisolone acetate in the dog. *Research in Veterinary Science*, **31**, 236-238.
- Brobst, D.F., Parry, B.W. (1987). Normal clinical pathology data. In *Current Therapy in Equine Medicine*. 2nd ed. Edited by N.E. Robinson. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 725-729.
- Burguez, P.N., Ousey J., Cash, R.S.G., Rosedale, P.D. (1983). Changes in blood neutrophil and lymphocyte counts following administration of cortisol to horses and foals. *Equine vet. J.*, **15**, 58-60.
- Calvert, C.A., Cornelius, L.M. (1990). Avoiding the undesirable effects of glucocorticoid hormone therapy. *Vet. Med.*, 85, 846.

- Carakostas, M.C., Moore, W.E., Smith, J.E., Johnson, D. (1981). Effects of etiocholanolone and prednisolone on intravascular granulocyte kinetics in horses. *Am. J. Vet. Res.*, **42**, 626-628.
- Carlson, G.P. (1992). A survey of the iron status of thoroughbred horses in race training. In *Proceedings of the 10th of the American College of Veterinary Internal Medicine*, San Diego, CA, 448-449.
- Center, S.A., Slater, M.R., Manwarren, T., Prymak, K. (1992). Diagnostic efficacy of serum alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase in dogs with histologically confirmed hepatobiliary disease : 270 cases (1980-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **201**, 1258-1264.
- Chabchoub, A., Braikia, M., Landolsi, F., Amira, A., Ghorbel, A. (2001). Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez le cheval barbe en Tunisie. *El Baytary* , n°27 - Juillet, p19-21.
- Cogny, M. (1994). Corticothérapie. In : Elsevier, Paris. *Encyclopédie vétérinaire. Pharmacotoxicologie*, 5, 0200, 1-8.
- Cohn, L.A. (1991). The influence of corticosteroids on host defense mechanisms. *J. Vet. Intern. Med.*, 5: 95.
- Cornelisse, C.J., Robinson, N.E. (2004). Glucocorticoid therapy and equine laminitis : fact or fiction ? *Equ. Vet. Ed.*, **16** (2), 90-93.
- Courouge, C. (2004). Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et le chat. Thèse Doctorat Vétérinaire, Lyon.
- Daminet, S., Paradis, M., Refsal, K.R., Price, C. (1999). Short term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. *Can. Vet. J.*, **40**, 411-415.
- Dousson, A.L. (1998). Effets secondaires des principaux médicaments vétérinaires utilisés dans l'espèce équine : Revue bibliographique et étude sur le terrain. Thèse Méd. Vét., Alfort.
- Eiler, H., Oliver, J., Goble, D. (1979). Adrenal gland function in the horse : effect of dexamethasone on hydrocortisone secretion and blood cellularity and plasma electrolyte concentrations. *Am. J. Vet. Res.*, **40**, 727-729.

Eiler, H., Oliver, J., Goble, D. (1980). Combined dexamethasone suppression cosyntropin (synthetic ACTH) stimulation test in the horse : a new approach to testing adrenal gland function. *Am. J. Vet. Res.*, **41**, 430-434.

Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2000). *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the dog and cat*, 5th ed, vol 2. Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp. 1282-1283; 1465.

Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2005). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Philadelphia, Pa : W.B. Saunders, 1425, 1470-1471.

Feldman, E.C., Nelson, R.W. (1987). Hyperadrenocorticism. In : *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia, W.B. Saunders, 137-190.

Ferguson, D.C., Hoenig, M. (2001). Glucocorticoids, mineralocorticoids, and steroids synthesis inhibitors. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8 th ed. Edited by H.R. Adams. Iowa State University Press, p. 649-671.

Frauenfelder, H.C., Fessler, J.F., Moore, A.B., Bottoms, G.D., Boon, G.D. (1982). Effects of dexamethasone on endotoxin shock in anesthetized pony : hematologic, blood gas and coagulation changes. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 405- 411.

Freestone, J.F., Wolfsheimer, K.J., Ford, R.B., Church, G., Bessin, R. (1991). Triglyceride, Insulin and Cortisol Responses of ponies to Fasting and Dexamethasone Administration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **5**, 15-22.

Frisbie, D.D. (2000). New Research Regulatory Issue Associated with Corticoids, *AAEP Proceedings*, **46**, 234-244.

Fubini, S.L., Lust, G., Murphy, D.J., Straubinger, R.K., Todhunter, R.J., Vernier-Singer, M. (2000). The effects of Methylprednisolone on normal and Monocyte-Conditioned Medium Treated Articular Cartilage From Dogs and Horses. *Vet. Surgery*, **29**, 546-557.

Galle, D. (1969). Untersuchungen über den Natrium, Kalium, Calcium und blutzuckerspiegel bei gesunden Pferden. *Thèse Méd. Vét.*, Berlin.

Ganong, W.F. (2003). Review of Medical physiology, 21st ed. New York, New York: Mc Graw-Hill Companies, 359-384.

Geor, R.J., Weiss, D.J. (1993). Drugs affecting the hematologic system of the performance horse. *Vet. Clin. North Am. : Equine Pract.*, **9** (3), 649-667.

Ginel, P.J., Lucena, R., Fernandez, M. (2002). Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses. *Research in Veterinary Science*, **72**, 201-204.

Goy-Tollot, I., Cadoré, J.L. (2000). Hypercorticisme chez le chien : mise au point sur la valeur et l'utilisation des outils diagnostiques. *Point Vét.*, 31(n°spécial), 503-509.

Guelfi, J.F. (1992). Polynucléaire neutrophile et sa pathologie chez le chien et le chat. In : *Encyclopédie vétérinaire, Editions techniques : Paris, biologie clinique 0200 : 8pp.*

Guelfi, J.F., Courdouhji, M.K., Alvinerie, M., Toutain, P.L. (1985). In vivo and in vitro effects of three glucocorticoids on blood leukocyte chemotaxis in the dog. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 245-252.

Guelfi, J.F., Kraouchi, D.E. (1989). Effets d'une dose unique de dexaméthasone sur la production d'anion superoxyde et sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles sanguins du cheval. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, **12** (4), 105-113.

Guelfi, J.F., Vilcot, C. (1993). Les fonctions des polynucléaires neutrophiles du chien et leurs anomalies. *Point Vét.*, **25** (154), 299-307.

Guyton, A., Hall, J. (2006). *Textbook of Medical physiology*, 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 945-956.

Harvey, J.W. (2008). Iron metabolism and its Disorders. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th Edition, Elsevier Inc., p 259-285.

Harvey, J.W., Levin, D.E., Chen, C.L. (1987). Potential effects of glucocorticoids on serum iron concentrations in dogs. *Vet. Clin. Pathol.*, **16**, 46-50.

Hennel, C.K. (2005). *Pharmacovigilance vétérinaire : Application aux médicaments anti-bactériens, anti-inflammatoires et anti-parasitaires disponibles en médecine équine*. Revue d'actualité. Thèse Doctorat Vétérinaire, Alfort.

- Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Cullinan, W.E. (2003). Central mechanisms of stress integration : hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.*, **24** (3), 151-180.
- Jain, N.C. (1986). *Schalm's veterinary hematology*. 4^e ed. Lea and Febiger : Philadelphia, 1220 pp.
- Jasper, D.E., Jain, N.C. (1965). The influence of adrenocorticotrophic hormone and prednisolone upon marrow and circulating leukocytes in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, **26**, 844.
- Johnson, P.J., Slight, S.H., Ganjam, V.K., Kreeger, J.M. (2002). Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice*, **18** (2), 219-236.
- Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R., Olson, P.N.S. (2001). *Canine and feline theriogenology*. WB Saunders Company Philadelphia, 592 p.
- Jongh, O. (1993). Les variations quantitatives de la population leucocytaire sanguine. *Point Vét.*, **25** (154), 277-284.
- Joubert, E. (2002). Modifications induites par l'hypercorticisme chez le chien. Synthèse bibliographique. Thèse Doctorat Vétérinaire, Toulouse.
- Kaneko, J.J. (1989). *Clinical biochemistry of domestic animals*. Fourth edition, Academic Press, Inc, California.
- Khosa, S.L., Pachauri, S.P., Singh, R.P. (1983). Effect of exogenous corticoids on haematological changes in dogs. *Indian vet. Med. J.*, **7**, 85-89.
- Kintzer, P.P. (1997). Adrenal disorders. *Vet Clin North Am. Small Anim Pract.*, **27** (2), 173-425.
- Kraouchi, D.E. (1987). Effets d'une dose unique de dexaméthasone sur le nombre et sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles sanguins du cheval. Thèse Maîtrise ès Sciences Vétérinaires, Toulouse.
- Kurtdede, A., Asti, R.N., Sel, T., Kurtdede, N., Karagul, H., Atalay, O., Guzel, M. (2004). Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive doses of prednisolone on serum triiodothyronine, thyroxine, and free thyroxine concentrations and thyroid morphology in the dog. *Revue Méd. Vét.*, **155**, 6, 324-330.

Loskant, B.M.E. (1983). La corticothérapie chez le cheval. Thèse Doctorat Vétérinaire, Toulouse.

Luft, W. (1974). Das Verhalten des eosinophilen Granulozyten, der Blutglucose und des Plasma-Natrium und Kalium Spiegels bei Pferden nach Applikation verschiedener Corticosteroidpräparate. Thèse Méd. Vét. Giessen.

Maddison, J.E. (1997). Rational use of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in small animal practice. In : Proceeding of North America veterinary conference, Orlando, Florida, January, **11**, 521-524.

Maddux, J.M., Moore, W.E., Keeton, K.S., Schull, .R.M. (1988). Dexamethasone - induced serum biochemical changes in goats. *Am. J. Vet. Res.*, **49**, 1937- 1940.

Martineau, D. (2003). Pathologie du système endocrinien. Polycopié cours. Département de Microbiologie et de Pathologie. Faculté de Médecine Vétérinaire. Université de Montréal, 78p.

McDonald, R.K., Langston, V.C. (1995). Use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory agents. In : Ettinger, S.J., Feldman, E.C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat. 4th ed, vol.1.* Philadelphia, Pa : WB Saunders Co; 284-293.

Messer, N.T., Ganjam, V.K., Nachreiner, R.F., Krause, G.F. (1995). Effect of dexamethasone administration on serum thyroid hormone concentrations in clinically normal horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206** (1), 63-66.

Olbadiston, G.W., Johnson, J.H. (1972). Effect of ACTH and selected glucocorticoids on circulating blood cells in horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **161**, 53-56.

Olver, C.S., Andrews, G.A., Smith, J.E., Kaneko, J.J. (2010). Erythrocyte structure and function. *Schalm's veterinary hematology. Sixth edition.* Edited by : Douglas Weiss et K. Jane Wardrop. Wiley-Blackwell. P 123-130.

Papich, M.G., Davis, L.E. (1989). Glucocorticoid therapy. In Kirk RW (ed) : *Current Veterinary Therapy X.* Philadelphia. WB Saunders, pp 54-62.

Plumb, D.C. (1999). Glucocorticoid agents, general information. In : Veterinary Drug Handbook. Ames : Iowa State University Press, 355-358.

Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. (2004). Equine Internal Medicine, 2nd ed. St. Louis, Missouri : Saunders, 1357.

Regnier, A. (1992). Hypercorticisme spontané. In : Encyclopédie vétérinaire, Editions techniques : Paris, endocrinologie 0700 :12pp.

Rohrer, C.R., Hill, R.C., Fischer, A., Fox, L.E., Schaer, M., Ginn, P.E., Casanova, J.M., Burrows, C.F. (1999). Gastric hemorrhage in dogs given high doses of methylprednisolone sodium succinate. Am. J. Vet. Res., **60**, 977-985.

Rousson, J.P. (1979). Mise au point bibliographique sur les valeurs normales et les variations physiologiques des paramètres hématologiques et biochimiques sanguins du cheval. Thèse Doctorat Vétérinaire, Lyon.

Schalm, O.W., Jain, N.C., Carroll, E.J. (1975). Veterinary hematology, 3rd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.

Scott, D.W., Kirk, R.W., Bentinck-Smith, J. (1979). Some effects of short term methylprednisolone therapy in normal cats. The Cornell Veterinarian, **69**, 104-105.

Shimamura, S., Kanayama, K., Shimada, T., Maeda, K., Nakao, R., Kobayashi, S., Sato, R., Okano, S. (2010). Evaluation of the function of polymorphonuclear neutrophilic leukocytes in healthy dogs given a high dose of methylprednisolone sodium succinate. Am. J. Vet. Res., **71**, 541-546.

Smith, J.E. (1997). Iron metabolism and its disorders. In Clinical biochemistry of domestic Animals, Fifth Edition (Kaneko J.J., Harvey J.W. et Bruss M.L., Edrs) Academic Press, San Diego, 222-239.

Smith, J.E., Cipriano, J.E., Debowes, R., Moore, K. (1986a). Iron deficiency and pseudo-iron deficiency in hospitalized horses. J. Am. Vet. Med. Assoc., **188** (3), 285-287.

Smith, J.E., Debowes, R.M., Cipriano, J.E. (1986b). Exogenous corticosteroids increase serum iron concentrations in mature horses and ponies. J. Am. Vet. Med. Assoc., **188** (11), 1296-1298.

Stockham, S.L., Scott, M.A. (2002). *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Ames, Iowa State Press.

Targowski, S.P. (1975). Effect of prednisolone on the leukocyte counts of ponies and on the reactivity of lymphocytes in vitro and in vivo. *Infection and Immunity*, **11**, 252-256.

Tiley, H.A., Geor, R.J., McCutcheon, J. (2007). Effects of dexamethasone on glucose dynamics and insulin sensitivity in healthy horses. *Am. J. Vet. Res.*, **68** (7), 753-759.

Ulutas, P.A., Unsal, H., Balkaya, M., Unsal, C. (2007). The short-term effects of dexamethasone on blood concentrations of acute phase proteins (haptoglobin and ceruloplasmin) and trace elements in rats. *Revue Méd. Vét.* **158**,11, 579-584.

Van Miert, A.S.J.P.A.M., Van Duin, C.T.M., Wensing, T. (1986). The effects of ACTH, prednisolone and *Escherichia coli* endotoxin on some clinical haematological and blood biochemical parameters in dwarf goats. *Vet Q.*, **8**, 195- 203.

Weeks, B.R., Smith, J.E., Debowes, R.M., Smith, J.M. (1989). Decreased serum iron and zinc concentrations in cattle receiving intravenous dexamethasone. *Vet. Pathol.*, **26**, 345-346.

Weinberg, R.B. (1987). Lipoprotein metabolism : Hormonal regulation. *Hosp Pract* **22**, 223-243.

ANNEXES

Tableau I - Constantes biochimiques chez le cheval adulte

	Anciennes unités	S.I.	Facteur de conversion	Référence
Cholestérol	0,31 - 0,85 g/l	0,8 - 2,2 mmol/l	0,387	Brosbt et Parry, 1987
Triglycérides	0,05 - 1,00 g/l	0,055 - 1,15 mmol/l	————	Rousson, 1979
Potassium	2,4 - 4,7 mEq/l	2,4 - 4,7 mmol/l	1	Kaneko, 1989
Sodium	132 - 146 mEq/l	132 -146 mmol/l	1	Kaneko, 1989

S.I. = Anciennes unités / Facteur de conversion

Tableau II : Valeurs usuelles de la sidéremie et de quelques paramètres hématologiques chez le cheval

Paramètres	Valeurs	Référence
Sidéremie	124 ± 36,9 µg/dl	Smith et al., 1986a
PN	2,260-8,580 x 10 ⁹ /l (4,745 ± 1,235)	Jain, 1986
Lymphocytes	1,500-7,700 x 10 ⁹ /l (3,500 ± 1,120)	Jain, 1986
PN/L	1/1 pur-sang 5/3 autres races	Schalm et al., 1975
PN	4,71 ± 1,18x 10 ⁹ /l (CV barbe)	Chabchoub et al., 2001
Lymphocytes	3,57 ± 1,09 x 10 ⁹ /l (CV barbe)	Chabchoub et al., 2001

Tableau III - Valeurs usuelles de la sidéremie chez le chien (Braun et al., 2001)

<i>m +/- SD ou intervalle de référence</i>	<i>référence</i>
20 µmol/l	Hoff et al., 1985
1513 ± 623 µg/l	Petrites-Murphy et al., 1989
864 ± 308 µg/l	Weeks et al., 1989
330-1470 µg/l	Newlands et al., 1994
27/69 µmol/l	Simpson et al., 1997

NB. : 1 µmol Fe = 56 µg Fe

Abstract

This research investigates the dexamethasone effect on some biochemical parameters, on neutrophil/lymphocytes ratio (PN/L) in healthy horses, and on the number of PN in horses with chronic obstructive pulmonary disease. It focuses also on the effect of methylprednisolone on serum iron concentration in healthy dogs.

Serum iron concentration increased significantly on days two and three and serum triglyceride concentration enhanced on days one and two after a single dose of dexamethasone (0,048mg/kg, IV).

PN/L ratio increased 24 hours later.

As for the horses given dexamethasone (0,055mg/kg, IV SID) for four days, the serum iron concentration decreased on days one and two, whereas the serum triglyceride concentration increased on days three and seven.

However, the other biochemical parameters did not change in the two experiments.

As for dogs, the methylprednisolone given orally at immunosuppressive dose (2mg/kg BID) for seven consecutive days caused a significant increase during the experiment.

Finally, the number of neutrophils was unaffected after treating horses affected with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words

Biochemical parameters - PN/L ratio - Dexamethasone - Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Horse - Dog - Serum iron concentration - Methylprednisolone.

الملخص:

يتناول هذا البحث تأثير dexaméthasone على بعض المقاييس البيوكيميائية، وعلى نسبة (PN/L) عند الخيول بصحة جيدة ، وعلى عدد PN عند الخيول المصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن. كما يعالج تأثير méthylprednisolone على نسبة الحديد في دم الكلاب.

تؤدي الحقنة الواحدة من dexaméthasone (0,048mg/kg, IV) الى ارتفاع معتبر لنسبة الحديد في الدم في اليوم الثاني و الثالث، و نسبة triglycérides في اليومين الأول و الثاني. من جهة اخرى نرى ارتفاع PN/L 24 ساعة بعد العملية.

أما بالنسبة للخيول التي أخذت dexaméthasone (0,055 mg/kg /j,IV) لمدة أربعة أيام، فقد لوحظ انخفاض في نسبة الحديد في الدم في اليومين الأول والثاني ، في حين ازدادت نسبة triglycérides في الدم في اليومين الثالث و السابع.

غير أن القياسات البيوكيميائية الأخرى لم تتغير في التجريبتين.

أما بالنسبة للكلاب، فقد تسبب méthylprednisolone (2 mg/kg) الذي أعطي عن طريق الفم مرتين في اليوم لمدة سبعة أيام متتالية في زيادة كبيرة في نسبة الحديد في الدم خلال التجربة.

أخيرا، فإن عدد PN لم يتأثر بعد علاج ب dexaméthasone الخيول المتضررة بمرض الانسداد الرئوي المزمن.

الكلمات المفتاحية:

المقاييس البيوكيميائية . نسبة PN/L . dexaméthasone . مرض الانسداد الرئوي المزمن . حصان . كلب . نسبة الحديد في الدم . méthylprednisolone

NOM : KRAOUCHI

Prénom : Djamel Eddine

**TITRE : EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE SUR QUELQUES PARAMETRES
BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES DU CHEVAL ET DU CHIEN**

RESUME :

L'auteur étudie les effets de la dexaméthasone sur quelques paramètres biochimiques et sur le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (PN/L) chez des chevaux sains et sur le nombre de PN chez des chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques ainsi que l'effet de la méthylprednisolone sur la concentration du fer sérique chez des chiens sains.

L'injection d'une dose unique de dexaméthasone (0,048mg/kg,IV) entraîne une augmentation de la sidérémie à J2 et J3 ainsi que du taux sérique des triglycérides à J1 et J2.

Une augmentation du rapport PN/L est également observée 24 h après l'administration du corticoïde.

Après un traitement de 4 jours consécutifs (0,055mg/kg/j,IV), les modifications significatives rencontrées sont la diminution de la sidérémie à J1 et J2 et l'augmentation de la concentration sérique des triglycérides à J3 et J7.

En revanche, les autres paramètres biochimiques ne montrent aucune modification dans les deux expérimentations.

Chez le chien, l'administration de méthylprednisolone à dose immunosuppressive (2mg/kg 2 fois par jour per os) pendant 7 jours provoque une augmentation importante de la concentration du fer sérique durant toute l'expérimentation.

Enfin, aucun effet n'a été constaté après traitement à la dexaméthasone sur le nombre de PN sanguins de chevaux atteints d'affections pulmonaires obstructives chroniques.

Mots clés : Paramètres biochimiques - rapport PN/L - Dexaméthasone - Affections pulmonaires obstructives chroniques - Cheval - Chien - Sidérémie - Méthylprednisolone.