

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES .....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	4
ABREVIATIONS .....	5
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : LA PHYSIOLOGIE DE LA GESTATION CHEZ LA JUMENT.....	9
I.    La placentation de la jument.....	9
II.   Les échanges fœto-maternels.....	10
A.  Les différentes modalités de passage transplacentaire .....	10
B.  Les transporteurs ABC placentaires .....	11
C.  La répartition hétérogène des transporteurs .....	12
D.  Les paramètres pharmacocinétiques.....	13
III.  Influence de la gestation sur la physiologie maternelle.....	17
A.  Influence de la gestation sur l'appareil cardiovasculaire .....	17
B.  Influence de la gestation sur l'appareil respiratoire .....	18
C.  Influence de la gestation sur le système hépatique.....	18
D.  Influence de la gestation sur l'appareil urinaire .....	19
E.  Influence de la gestation sur l'utérus.....	20
F.  Influence de la gestation sur l'appareil digestif.....	20
G.  Influence de la gestation sur le système nerveux .....	20
IV.   Synthèse.....	21
DEUXIEME PARTIE : LES GRANDES FAMILLES DE MEDICAMENTS, LES MOLECULES UTILISEES CHEZ LA JUMENT ET L'IMPACT SUR LE FŒTUS.....	23
I.    Les antibiotiques .....	23
A.  Les pénicillines (les benzylpénicillines) .....	24
B.  Les céphalosporines .....	25
C.  Les aminoglycosides (gentamicine, amikacine, dihydrostreptomycine).....	27
D.  Les sulfonamides potentialisés.....	29
E.  Les quinolones (enrofloxacin, marbofloxacin).....	31

F.	Les tétracyclines .....	32
G.	Le métronidazole .....	33
H.	Synthèse .....	35
II.	Les anti-inflammatoires .....	38
A.	Les anti-inflammatoires stéroïdiens .....	38
B.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	43
C.	Récapitulatif sur les anti-inflammatoires .....	49
III.	Les antiparasitaires .....	50
A.	Les antiparasitaires internes .....	50
B.	Les antiparasitaires externes.....	54
C.	L'imidocarbe .....	54
IV.	Les anesthésiques.....	55
A.	La prémédication.....	55
B.	L'induction .....	61
C.	L'anesthésie gazeuse.....	63
D.	L'anesthésie locale .....	65
E.	L'anesthésie chez la jument gestante .....	66
V.	Les spasmolytiques .....	68
A.	La noramidopyrine ou métamizole .....	68
B.	L'association noramidopyrine/butylscopolamine .....	68
VI.	Les vaccins .....	69
A.	L'Herpès Virus Equin de type 1 (EHV-1) .....	69
B.	L'Artérite Virale Equine (AVE) .....	72
C.	La Rage .....	72
D.	Le Tétanos .....	73
E.	La Grippe.....	74
F.	Maladie de West Nile .....	74
G.	La Gourme.....	75
H.	Récapitulatif des conseils de vaccination chez la jument gestante en France.....	76
VII.	Les diurétiques.....	77
A.	Le furosémide.....	77
B.	Le mannitol .....	78

VIII.	Les anticonvulsivants : le phénobarbital.....	79
IX.	Les topiques, les antiseptiques.....	81
A.	Les corticoïdes.....	81
B.	L'énilconazole.....	82
C.	Les antiseptiques .....	83
D.	Les collyres .....	84
X.	Les médicaments administrés en cas de troubles gastro-intestinaux.....	86
A.	Les anti-acides.....	86
B.	Les prokinétiques .....	87
XI.	Les médicaments administrés en cas de troubles respiratoires.....	90
A.	Les bronchodilatateurs .....	90
B.	Les corticoïdes inhalatoires .....	92
C.	L'antibiothérapie par inhalation .....	93
XII.	Les médicaments utilisés en cas de troubles cardiovasculaires.....	94
A.	La quinidine.....	94
B.	La lidocaïne .....	94
C.	Les agents cholinergiques .....	95
D.	Les glycosides cardiaques .....	96
E.	Les inotropes et les vasoconstricteurs .....	97
XIII.	Le tiludronate.....	98
	CONCLUSION.....	99
	BIBLIOGRAPHIE .....	101
	ANNEXE .....	111

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La placentation épithélio-choriale de la jument .....	9
Figure 2 : Les transporteurs placentaires à ATP Binding Cassette chez la femme .....	12

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux facteurs en faveur du passage des médicaments à travers le placenta	16
Tableau 2 : Modifications physiologiques observées chez la femme enceinte .....	21
Tableau 3 : Changements pharmacocinétiques induits par la gestation chez la femme .....	22
Tableau 4 : Passage des antibiotiques chez le fœtus, données humaines .....	23
Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des principales familles d'antibiotiques utilisées chez le cheval .....	36
Tableau 6 : Passage placentaire des antibiotiques pendant la gestation et risques potentiels lors de leur utilisation .....	37
Tableau 7 : Conséquences de l'utilisation des corticoïdes pendant la gestation .....	41
Tableau 8 : Utilisation des anti-inflammatoires pendant la gestation .....	49
Tableau 9 : Récapitulatif de l'utilisation des antiparasitaires internes lors de la gestation .....	53
Tableau 10 : Paramètres des anesthésiques locaux .....	66
Tableau 11 : Transfert des corticoïdes à travers le placenta chez la femme .....	82

## ABREVIATIONS

- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- Bpm : Battements par minute
- CI : Contre Indiqué
- Cox : Cyclo-oxygénase
- CYP : Cytochrome P
- IgG : Immunoglobulines G
- IM : Intramusculaire
- IV : Intraveineuse
- MAC : Concentration Alvéolaire Minimale
- PGF2 $\alpha$  : Prostaglandines F2 $\alpha$
- PO : Per Os
- SC: Sous-cutanée
- SNC: Système Nerveux Central



# INTRODUCTION

En médecine équine, lorsqu'une jument gestante est prise en charge par le vétérinaire, les soins ne concernent pas un animal, mais deux. En effet, la jument et le fœtus peuvent être considérés comme deux entités distinctes.

Plusieurs circonstances peuvent amener un vétérinaire à soigner une jument gestante. Il peut être confronté à une jument qui était en bonne santé jusque-là ou au contraire atteinte d'une affection chronique justifiant un traitement instauré avant la gestation. Il faudra donc prendre en compte la gestation pour, soit mettre en place une nouvelle thérapeutique, soit adapter l'éventuel traitement de fond, afin de soigner la jument tout en protégeant le futur poulain. Les conséquences sur le poulain d'un traitement de la jument gestante dépendent du stade de la gestation : quelques jours après la fécondation, le principal risque est la mortalité embryonnaire. Pendant les trois premiers mois de gestation, le risque majeur est la tératogénicité, c'est-à-dire l'apparition de malformations (embryopathie). Au-delà de trois mois, le risque sera la survenue de retards de croissance (fœtopathie) et d'avortement.

Il faut de plus se souvenir que chez le fœtus, les organes ne sont pas encore matures et leur réaction face aux médicaments n'est pas forcément celle qu'auraient les organes matures.

Lors de l'administration d'un médicament à la jument, il faudra donc prendre en compte plusieurs paramètres : les modifications physiologiques chez la jument en gestation qui peuvent influencer sur la pharmacocinétique du produit, la diffusion placentaire, le métabolisme chez le fœtus qui peut être différent de celui de la mère du fait de son immaturité, l'éventuelle tératogénicité et foetotoxicité.

Le vétérinaire devra donc apprécier les avantages et les risques de chaque médicament, pour la jument gestante et pour son poulain. Pour ce faire, plusieurs critères devront être pris en compte : tout d'abord les possibilités pour ce médicament de traverser la barrière placentaire, puis les conséquences que cette substance peut avoir sur le fœtus, une fois au contact de celui-ci.

Le but de ce travail est de faire la synthèse des connaissances sur les effets néfastes possibles des molécules des classes thérapeutiques les plus souvent utilisées en médecine vétérinaire équine sur la gestation et le fœtus.

Peu de données étant rapportées dans l'espèce équine, la plupart des données répertoriées sont tirées des connaissances établies dans d'autres espèces et notamment l'Homme.

Sur le plan théorique, il faudrait aussi être attentif non seulement aux principes actifs du médicament, mais également aux excipients. Ces derniers peuvent en effet interagir mais l'étude des excipients ne sera pas envisagée dans ce travail.





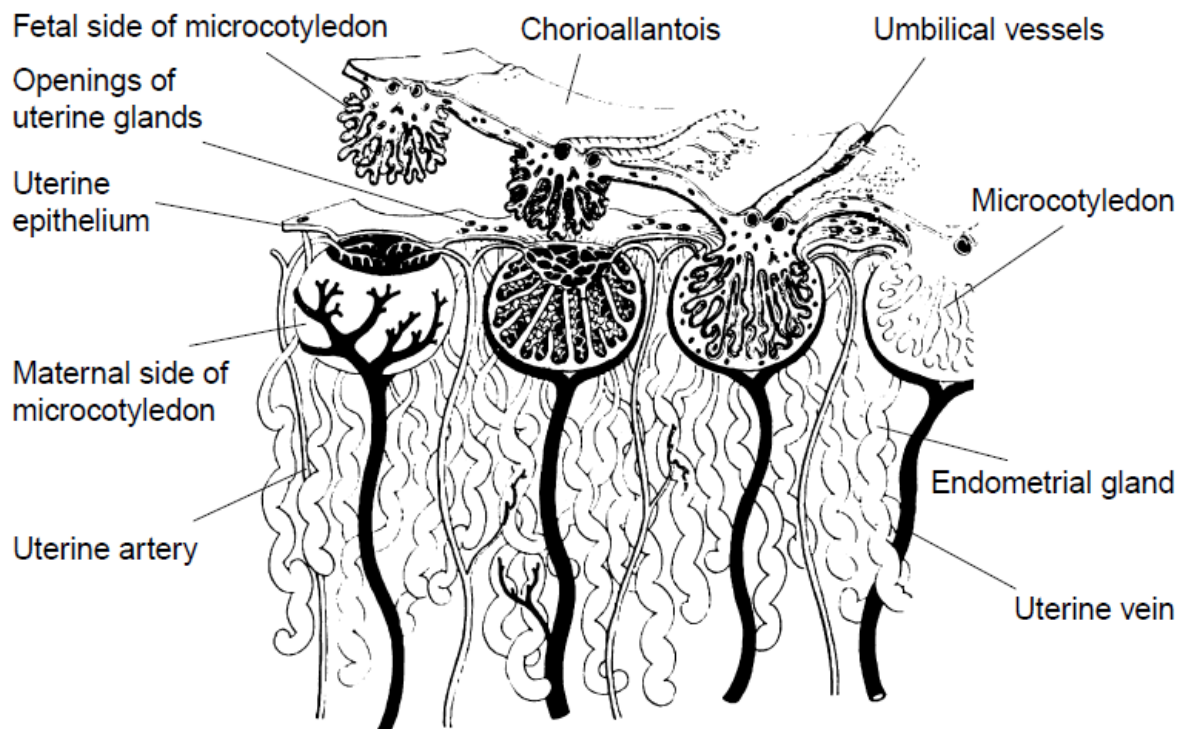
# PREMIERE PARTIE : LA PHYSIOLOGIE DE LA GESTATION CHEZ LA JUMENT

## I. La placentation de la jument

Chez la jument, la placentation est diffuse et de type épithélio-chorial : l'allanto-chorion est directement en contact avec l'épithélium utérin. Cette placentation empêche tout contact entre le sang maternel et fœtal.

Le trophoblaste forme de petites villosités à partir du 45-50<sup>ème</sup> jour qui sont bien développées vers le 150<sup>ème</sup> jour : les micro-cotylédons (figure 1). Ces micro-cotylédons s'engrènent dans l'endomètre de la jument. Les échanges se feront donc au niveau des microvillosités comme cela sera développé par la suite.

Figure 1 : La placentation épithélio-choriale de la jument (ALLEN, 2001)



Les sangs maternels et fœtaux sont séparés par six couches :

- les endothéliums fœtal et maternel,
- les tissus conjonctifs (ou stroma) maternels et fœtaux,
- l'épithélium utérin,
- le trophoblaste.

Les distances entre les deux systèmes sanguins évoluent au cours de la gestation. L'épaisseur est progressivement réduite à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation. Cette réduction est la conséquence du rapprochement des capillaires fœtaux dans le trophoblaste mais aussi de la disparition presque totale du tissu conjonctif fœtal. La distance est réduite d'environ un tiers de sa taille d'origine. L'épithélium endométrial s'amincit également jusqu'à une épaisseur de 4 à 6 mm. Lorsque la jument est proche du terme, les zones de contact étroit entre les épithéliums endométrial et trophoblastique, zones d'échange préférentielles, représentent une superficie de plus de 40 m<sup>2</sup> (WILSHER et ALLEN, 2012).

## II. Les échanges fœto-maternels

Le placenta est l'unique moyen par lequel le fœtus va recevoir les nutriments dont il a besoin pour se nourrir. Il permet aussi l'apport en oxygène et l'élimination du dioxyde de carbone et des métabolites. De par le type de placentation, les échanges sanguins directs ne sont pas possibles chez la jument. Ils se produisent donc à travers les membranes. Le passage des médicaments est plus limité, car la barrière fœto-placentaire est épaisse.

Le transfert des médicaments au poulain est donc régi par des lois purement physico-chimiques et tout médicament passant par voie systémique chez la jument est susceptible de se retrouver dans le placenta et de le traverser, si les concentrations plasmatiques chez la mère sont assez élevées. Pourtant malgré cette possibilité, certains facteurs limitent ce passage, facteurs qui seront abordés par la suite (BOUDZOU MOU-NGANGA, 1989).

### A. Les différentes modalités de passage transplacentaire

Les gaz et les petites molécules diffusent bien à travers les micro-cotylédons. Il est admis que les molécules non anioniques, liposolubles, de poids moléculaire inférieurs à 600 kDa traversent la barrière fœto-placentaire par diffusion passive. Cette diffusion passive se fait en fonction des gradients de concentration.

En plus de la diffusion simple, il existe des enzymes facilitant le passage des molécules, telles que les enzymes du cytochrome P450 (par exemple CYP19 (aromatase) ou CYP11B (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol)) et des peptidases. La présence de ces enzymes dans le placenta explique que le métabolisme soit modifié chez la femme enceinte. Le fonctionnement enzymatique adéquat des cytochromes placentaires est donc important pour le bon développement du fœtus. Par exemple, la présence d'hydrocarbures polycycliques aromatiques (composés présents dans tous les milieux environnementaux présentant une forte

toxicité), qui sont des substrats de CYP1A1, est corrélée avec une diminution de la taille à la naissance dans différentes espèces, dont l'Homme. De plus, la compétition entre ces hydrocarbures et le ligand naturel de cette enzyme modifie le transfert des nutriments (AUDUS, 1999).

Les protéines de haut poids moléculaire telles que la plupart des immunoglobulines, ne passent pas la barrière fœto-placentaire. Pour les autres molécules, il existe des transporteurs plus ou moins spécifiques, membranaires ou solubles qui permettent leur transport. Différents mécanismes permettent aux molécules non désirées de ne pas atteindre le compartiment fœtal ou d'en être plus facilement éliminées. Quelques exemples sont ici présentés.

## B. Les transporteurs ABC placentaires

Parmi les transporteurs placentaires, les transporteurs à ATP Binding Cassette (ABC) peuvent être cités, formant un vaste ensemble de protéines transmembranaires, dont le rôle est le transport unidirectionnel, de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances (ions, stérols, macromolécules...), en utilisant l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. La présence de ces transporteurs dans le placenta peut limiter le transfert de substances médicamenteuses depuis le compartiment maternel ou faciliter leur transfert depuis le compartiment fœtal. Ils permettent donc de protéger le fœtus.

Chez la femme, il a été décrit différents types de transporteurs ABC sur le trophoblaste : P-gP (P-glycoprotein) et MRP1, MRP2, MRP3 (Multidrug Resistance Proteins). Ces glycoprotéines, associées à un mécanisme ATP-dépendant, permettent le transport cellulaire de nombreux médicaments depuis le compartiment fœtal vers le compartiment maternel à travers le syncytio-trophoblaste (figure 2).

L'expression de ces transporteurs évolue chez la femme et la ratte lors de la gestation (COLES *et al.*, 2009). Alors que la quantité de P-gP est augmentée en début de gestation chez la femme et en milieu de gestation chez la souris, elle diminue par la suite. Au contraire, la présence de MRP-2 augmente au cours de la gestation. A l'heure actuelle, les conséquences de cette évolution du nombre de transporteurs sur le passage transplacentaire des médicaments ne sont pas connues (COLES *et al.*, 2009). Il a été montré que, chez la souris, le passage placentaire était limité grâce à la présence de ces transporteurs (AUDUS, 1999). En revanche, chez la femme, ces glycoprotéines semblent diminuer l'exposition du fœtus aux médicaments, mais ne l'empêchent pas.

Figure 2 : Les transporteurs placentaires à ATP Binding Cassette chez la femme (GEDEON et KOREN, 2006)

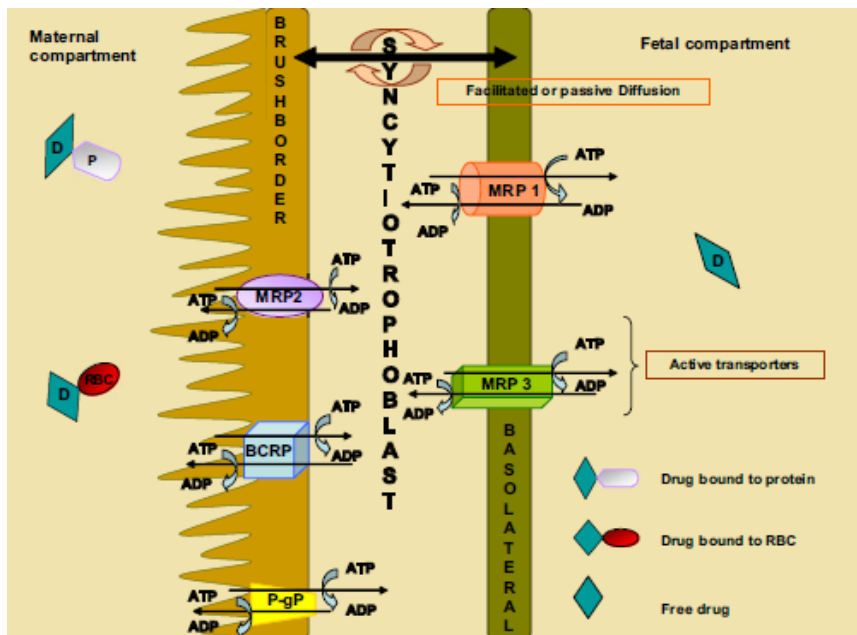


Figure 1. Transport across the placental barrier.

Ces transporteurs sont également présents dans d'autres organes, tels que le foie, le rein, les intestins, dans différentes espèces, dont le cheval. Ces transporteurs permettent le passage des xénobiotiques et sont importants dans la biodisponibilité des molécules. Les opioïdes, les antihistaminiques, les molécules utilisées pour les affections cardiaques, les bêta-lactamines, les lactones macrocycliques et l'oméprazole font partie des molécules utilisant ces transporteurs. Même si chez le cheval leur présence dans le placenta n'a pas été décrite, l'hypothèse que c'est le cas peut être émise, par analogie avec les études effectuées chez la ratte et la femme. En effet, il existe une forte homologie entre les séquences génétiques codant ces transporteurs entre les différentes espèces. Par contre, ces séquences génétiques sont portées par des chromosomes différents selon les espèces. De plus, en prenant comme exemple l'appareil digestif, il est constaté que même si les transporteurs ne sont pas répartis de façon homogène dans tout le tube digestif, leur répartition est similaire entre les espèces (TYDEN *et al.*, 2010).

### C. La répartition hétérogène des transporteurs

L'étude de 8 placentas de juments ou ponettes a montré que certains transporteurs n'étaient pas répartis de façon homogène sur toute la surface du placenta : les transporteurs du fer et du calcium étaient présents dans une zone aréolaire, alors que les transporteurs du glucose étaient présents sur les microcotylédons (WOODING *et al.*, 2000). Cette hétérogénéité de répartition était similaire pour tous les placentas.

Il a été montré par WOODING *et al.* en 2000, que la présence de différentes isoformes de transporteurs du glucose rendait difficile son passage de la mère au fœtus, mais permettait d'éviter que d'autres molécules ne soient assimilées à cette molécule et donc n'utilisent les mêmes transporteurs.

## D. Les paramètres pharmacocinétiques

Le passage transplacentaire de substances médicamenteuses dépend de leurs propriétés physico-chimiques, mais également de paramètres pharmacocinétiques maternels et fœtaux, qui peuvent être modifiés lors de la gestation. Les éléments importants sont :

- le volume de distribution,
- la différence de pH entre les compartiments maternel et fœtal,
- la clairance maternelle,
- la métabolisation par le fœtus,
- les modifications hémodynamiques liées à la gestation.

De plus, des modifications pharmacodynamiques peuvent apparaître telles que des modifications d'interactions entre les récepteurs et les médicaments (SCHATZ, 2001).

### 1. Les propriétés physico-chimiques des molécules

La biodisponibilité d'une molécule dépend du taux de liaison de celle-ci aux protéines plasmatiques. Très simplement, plus la liaison est faible, plus la biodisponibilité est élevée. La forme libre est la seule forme capable de diffuser à travers les membranes biologiques. Chez la femme, lors de la grossesse, l'augmentation du volume sanguin est responsable d'une diminution de la concentration des protéines de liaison et par conséquent, d'une diminution de la fixation des médicaments à ces dernières. Leur fraction libre et donc leur biodisponibilité et leur capacité à traverser le placenta en sont alors augmentées. Cela n'est perceptible que pour les molécules qui ont une forte affinité (fixation supérieure à 90%) pour les protéines de liaison. De plus, chez le fœtus, il y a moins de protéines de liaison et une concentration nettement plus faible du principe actif.

La solubilité des médicaments dépend beaucoup de leur degré d'ionisation. En effet, une molécule ionisée est hydrophile et peu soluble dans les lipides, alors qu'une molécule non ionisée est lipophile et peut ainsi traverser les membranes biologiques. Le degré d'ionisation dépend du pKa de la molécule, mais aussi du pH du milieu dans lequel elle se trouve. Pour simplifier, il faudra se souvenir que les molécules non ionisées peuvent traverser plus facilement le placenta.

## 2. Les paramètres pharmacocinétiques maternels et fœtaux

### a. Le volume de distribution

Le volume de distribution est un paramètre pharmacocinétique qui indique la distribution apparente d'un médicament au sein de l'organisme. La concentration plasmatique de la molécule dépend donc du volume de distribution et du pourcentage d'eau dans l'organisme. Lorsque le volume de distribution est faible, un pourcentage d'eau élevé (comme c'est le cas chez le poulain où le pourcentage d'eau est de 80% contre 60% chez l'adulte) est responsable de la dilution de la molécule et la concentration plasmatique est donc plus faible. Il faut le prendre en compte pour ajuster la dose d'un médicament (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

### b. Le gradient de pH entre les compartiments maternel et fœtal

Le pH sanguin fœtal est légèrement plus acide que le pH maternel (différence de 0,1). Ceci a comme conséquence l'ionisation des molécules non ionisées en provenance du sang maternel vers le sang fœtal, ce qui facilite leur maintien dans la circulation fœtale. Ainsi, la proportion des bases faibles sous forme ionisée augmente et au contraire, la proportion des acides faibles sous forme ionisée diminue. Le passage de la barrière placentaire vers le compartiment fœtal est donc favorisé pour les bases faibles par rapport aux acides faibles et le retour dans la circulation maternelle est favorisé pour les acides faibles (D'ARCANGELA, 2002).

### c. La clairance maternelle

Pendant la gestation, c'est la mère qui excrète les médicaments (par voie rénale et/ou hépatique). Les concentrations plasmatiques baissent donc dans le sang maternel, ce qui modifie le gradient et permet un passage des molécules du sang fœtal au sang maternel, par diffusion passive.

Lorsque l'administration d'une molécule a lieu juste avant le part, il est possible que l'inversion du gradient ne puisse pas se faire avant la parturition. La molécule reste donc dans la circulation du nouveau-né. Ce dernier devra donc éliminer par lui-même cette molécule, en sachant que ses reins ne sont pas encore fonctionnels et que l'activité enzymatique hépatique reste encore réduite. Les effets des médicaments sont donc plus durables chez le nouveau-né que chez l'adulte. Par conséquent, les premiers jours de vie sont à risque (BOUDZOU-MOUNGANGA, 1989).

### d. La métabolisation des molécules par le fœtus

Le terme de métabolisation fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. Malgré l'immaturation des organes fœtaux, ceux-ci (le foie surtout, mais aussi les reins) peuvent avoir une certaine activité de métabolisation des molécules ayant traversé la barrière placentaire, bien qu'elle soit plus lente que chez l'adulte (RING *et al.*, 1999).

Chez l'adulte, l'organe essentiel de la métabolisation des médicaments est le foie, du fait de son important débit sanguin. Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (réactions d'oxydoréduction, hydroxylations ou rupture oxydative des liaisons N-C et O-C, appelées réactions de phase I). Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués (réaction de phase II). Les mécanismes de conjugaison font généralement appel à l'acide glucuronique (le plus fréquemment), au glutathion, au sulfate ou à l'acétyl (RING *et al.*, 1999).

Chez le fœtus, 70% du sang de la veine porte passe dans la veine ombilicale, de par la présence du ductus veineux, qui est un shunt large qui connecte directement la veine ombilicale à la veine cave caudale. De ce fait, les médicaments dont la métabolisation est hépatique, vont être moins métabolisés par le foie fœtal. En effet, celui-ci est immature et ne reçoit qu'une partie du sang (RING *et al.*, 1999).

Enfin, cette métabolisation chez le fœtus n'est pas toujours bénéfique à celui-ci. En effet, la plupart des métabolites sont plus hydrosolubles que la molécule d'origine, ce qui les oriente vers une élimination biliaire et rénale. L'exposition du fœtus aux métabolites est alors augmentée car ces voies ne sont pas performantes. De plus, l'hydrosolubilité des métabolites limite leur traversée de la barrière placentaire. Ils s'accumulent donc dans le liquide amniotique et le fœtus les ingère de nouveau, ce qui conduit à une nouvelle circulation de ceux-ci dans l'organisme du fœtus.

Les principaux facteurs influençant le passage transplacentaire des médicaments sont répertoriés dans le tableau 1.



Tableau 1 : Principaux facteurs en faveur du passage des médicaments à travers le placenta (AUDUS, 1999)

Propriétés physico-chimiques des molécules	Faible degré d'ionisation
	Lipophilie
	Faible taux de fixation aux protéines plasmatiques
	Poids moléculaire $\leq 600$ Da
Caractéristiques du placenta	Flux sanguin (peut être modifié si affection)
	Gradient de concentration de part et d'autre du placenta
	Gradient hydrostatique : léger mouvement vers le compartiment fœtal
	Gradient de pH
	Dilution et vieillissement du placenta lors de l'avancée de la gestation
	Augmentation de la surface placentaire au cours de la gestation
	Métabolisme de la gestation (méconnu à ce jour)
	Gradients de protéines (diminution de l'albumine dans le compartiment maternel au cours de la gestation, diminution de la $\alpha 1$ -glycoprotéine acide (albumine) dans le compartiment fœtal)
	Transporteurs des éléments nutritifs qui s'ajoutent à la diffusion passive
Facteurs maternels et fœtaux additionnés	Croissance fœtale et son évolution
	Métabolisme fœtal
	Fixation aux tissus fœtaux
	Métabolisme maternel
	Etat de santé maternel



### III. Influence de la gestation sur la physiologie maternelle

Lors de la gestation, de nombreuses modifications de la physiologie de plusieurs organes sont observées. Ces modifications sont en grande partie liées au statut hormonal caractéristique de la gestation : concentrations élevées de progestérone et d'œstrogènes.

#### A. Influence de la gestation sur l'appareil cardiovasculaire

Plusieurs changements concernant l'appareil cardio-vasculaire sont observés chez la femme enceinte, sous l'action de la progestérone surtout, mais aussi des œstrogènes :

- augmentation de la fréquence cardiaque (de 30 à 50%),
- augmentation du volume d'éjection systolique par cycle (de 30%),
- vasodilatation artérielle par relâchement de la musculature lisse des vaisseaux, réduisant la résistance périphérique (lors des deux premiers trimestres chez la femme).

Il en résulte une augmentation du débit cardiaque (augmentation du travail cardiaque de 40% chez la femme) (UVP5 : Université Médicale Virtuelle francophone, 2011) et une diminution de la pression artérielle, aussi bien diastolique que systolique. La baisse de la pression artérielle est également liée à une diminution de la réactivité vasculaire aux stimuli vasopresseurs, tels que l'angiotensine 2. Puis les hormones, de par leur effet vasoconstricteur, associées à la mise en place du réseau sanguin fœtal, vont entraîner une augmentation des résistances périphériques et ainsi remonter la pression artérielle en fin de gestation, de telle sorte qu'elle retrouve le niveau qu'elle avait avant la grossesse chez la femme (UVP5 : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2011).

Une augmentation du volume plasmatique est également observée (voir le paragraphe sur l'influence de la gestation sur l'appareil urinaire), qui peut être responsable d'une diminution de la concentration plasmatique des molécules et d'une augmentation de leur élimination. Cette augmentation du volume sanguin diminue la concentration des protéines de liaison et donc favorise la circulation des molécules sous forme libre et leur passage transplacentaire.

Chez la jument gestante, une anémie physiologique est observée, malgré l'augmentation du volume de sang circulant efficace. En effet, la masse érythrocytaire reste insuffisante face à l'augmentation de la rétention d'eau par les reins (CLUTTON, 2010).

Le risque de compression de l'aorte et de la veine cave caudale est faible au vu de leur position anatomique chez la jument gestante, sauf lors de décubitus dorsal (intervention chirurgicale par exemple). Les effets indésirables de l'anesthésie générale sur l'appareil cardio-vasculaire risquent ainsi d'être plus marqués chez la jument gestante, en parallèle d'un risque important d'hypoxie fœtale (CLUTTON, 2010).

La fréquence cardiaque chez la jument gestante est augmentée. Il faudra veiller à ne pas la faire trop diminuer pour éviter l'hypoperfusion utérine.

## B. Influence de la gestation sur l'appareil respiratoire

De nombreuses modifications physiques et physiologiques concernent l'appareil respiratoire lors de la gestation. Le diamètre du thorax augmente lors de la gestation (chez la femme, il s'agrandit de 2,1 cm) par augmentation du volume intra-abdominal. Cette augmentation s'accompagne d'une augmentation de la pression intrathoracique, qui comprime les poumons et diminue progressivement la compliance de ces derniers (METCALFE et BISSONNETTE, 1987).

Une diminution du volume résiduel fonctionnel de 20% en moyenne est également observée par rapport à une femme qui n'est pas enceinte (ARDOIN SAINT AMAND, 2004). Cette diminution est néanmoins accompagnée d'une augmentation de la capacité inspiratoire.

Sous l'effet probable de la progestérone, la résistance totale au flux d'air diminue au cours de la gestation, par relaxation des muscles lisses de l'arbre trachéo-bronchique (Annexe 1).

Enfin, de nombreuses études ont relaté une hyperventilation lors de la gestation qui conduit à une augmentation progressive de la consommation d'oxygène. Celle-ci peut être supérieure à 33 mL/min chez la femme. Cette hyperventilation chez la femme serait liée à l'augmentation de la progestéronémie : en effet, ce même phénomène est observé lors d'injection intramusculaire de progestérone. La progestérone accentue la sensibilité du centre respiratoire à la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ( $P_aCO_2$ ). Il est possible que les œstrogènes jouent également un rôle dans ce phénomène.

Cette hyperventilation crée une alcalose respiratoire responsable, par phénomène compensatoire, de l'augmentation de la diurèse de bicarbonate. Cette alcalose respiratoire diminue l'affinité du sang maternel pour l'oxygène, ce qui facilite son transfert aux tissus périphériques et sa diffusion au fœtus à travers le placenta. Le coût de la ventilation en oxygène augmente progressivement tout au long de la gestation, jusqu'à atteindre une augmentation de 50% vers le terme.

Globalement, les capacités respiratoires sont diminuées dans la seconde moitié de la gestation.

Chez une jument gestante, le risque principal sera l'hypoxie, due à la diminution de ses réserves, associée à une diminution de la compliance pulmonaire.

## C. Influence de la gestation sur le système hépatique

Le flux sanguin vers le foie n'est pas modifié au cours de la gestation. Néanmoins, il devient stéatosique du fait de l'hyperlipidémie (triglycérides > 500 mg/dL), qui est physiologique chez la femme enceinte. L'apparition de cette hyperlipidémie ne dépend pas de facteurs pathologiques connus à ce jour.

Chez les juments, l'hyperlipidémie est moins rapportée, alors que chez les ponettes en fin de gestation, elle est bien décrite (ORSINI et DIVERS, 2008).

Chez la femme, la biotransformation des produits chimiques par oxydation microsomale (celle liée au cytochrome P450) hépatique est stimulée pendant la gestation. Le métabolisme hépatique est donc augmenté (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

Cela est nuancé par les observations de JOSHI *et al.* en 2010 qui montre qu'en microscopie optique, le foie de la femme apparaît normal.

Chez la femme, il a été montré que selon les médicaments utilisés, les effets sur le foie ne sont pas les mêmes.

En parallèle, la quantité de phosphatase alcaline augmente du fait de la présence d'une isoenzyme d'origine placentaire passant dans la circulation générale. Les valeurs usuelles sont physiologiquement plus élevées chez les femmes enceintes. Certains médicaments font également varier cette concentration enzymatique (antibiotiques, anti-inflammatoire par exemple).

Le foie lors de la grossesse garde son rôle de détoxification. Par contre, l'albumine est très diluée. Cela aura des conséquences lors d'administration de médicaments dont le taux de fixation est très important (supérieur à 90%). En effet, la fraction libre étant plus importante, l'action de ce médicament sera augmentée.

#### D. Influence de la gestation sur l'appareil urinaire

Pendant la gestation, la synthèse d'aldostérone et de rénine est augmentée, peut-être en réponse à l'effet natriurétique des œstrogènes sécrétés en plus grande quantité. L'excrétion tubulaire rénale de sodium, glucose, acides aminés et protéines est augmentée. Même si l'excrétion de sodium et de glucose est augmentée, leur réabsorption est également plus forte. La réabsorption de bicarbonates augmente aussi lors de la gestation, permettant de corriger l'alcalose respiratoire (UVP5 : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2011).

De plus, l'équilibre hydro-électrolytique est modifié. Plusieurs facteurs permettent cette variation, dont les hormones. Cette modification permet à l'eau de se retrouver dans le secteur extracellulaire et intracellulaire, ce qui contrebalance la diminution de pression oncotique entraînée par l'hémodilution. La réabsorption des ions et de l'eau en grande quantité permettent une augmentation du volume de liquide extracellulaire.

L'augmentation du volume plasmatique associée à la vasodilatation liée à la progestérone entraîne une augmentation de la filtration glomérulaire (d'environ 40-50% chez la femme), sans augmentation de la pression capillaire glomérulaire. Les reins ne sont pas lésés, même après de multiples gestations, que connaissent souvent les juments dans leur vie. Les débits plasmatique rénal et de filtration glomérulaire augmentent très tôt au cours de la gestation, que ce soit chez la femme ou chez la ratte, puis retrouvent des valeurs proches de la normale à la fin de la gestation (BOUDZOU MOU-NGANGA, 1989).

Cette augmentation du débit glomérulaire permet une élimination plus rapide des métabolites, mais aussi des médicaments.

L'élimination des médicaments par voie urinaire est donc facilitée lors de la gestation.

## E. Influence de la gestation sur l'utérus

Au cours de la grossesse, la taille de l'utérus augmente, mais sa paroi devient de plus en plus fine. Il faut donc éviter à la jument tout choc ou toute chute qui pourrait être responsable de rupture utérine. De plus, la contractilité de l'utérus augmente au cours de la gestation.

Ces deux notions associées, il faudra donc prendre le plus grand soin lors de la manipulation de l'appareil génital de la jument gestante, mais aussi lors de manipulation de la jument, en particulier au cours d'une anesthésie générale.

La vitalité fœtale dépend d'un flux sanguin adéquat dans l'artère utérine. Ce flux sanguin est dépendant du flux sanguin artériel général et inversement proportionnel à la résistance vasculaire utérine. Il n'y a pas, lors de la gestation, d'autorégulation de ce flux, ce qui signifie que lors d'hypoperfusion sanguine (anesthésie générale, hémorragie par exemple), il y a des risques d'hypoxie et d'acidose (TAYLOR, 1997). Certains médicaments augmentent ce risque, tel que l'adrénaline, la phényléphrine et les contractants utérins comme les  $\alpha$ -agonistes ou l'ocytocine.

## F. Influence de la gestation sur l'appareil digestif

Lors de la gestation, l'utérus occupe de plus en plus de place dans l'abdomen, en comprimant les autres organes abdominaux.

La progestérone est responsable d'une hypertrophie des tissus intestinaux, d'un retard de la vidange gastrique et d'une augmentation du temps de transit digestif, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption, en particulier des nutriments. Plus le part est proche, plus la quantité d'aliments ingérés est grande (augmentation de 40 à 60 % chez la femme), ce qui permet d'apporter les nutriments nécessaires pour le bon développement du fœtus et de préparer le part en favorisant les réserves chez la mère.

De plus, il a été montré chez la femme un changement de sécrétion gastrique. Le pH gastrique est augmenté, changeant le degré d'ionisation et de solubilité des différentes molécules. Leur taux d'absorption en est donc modifié. Cette modification dépend de la molécule concernée.

La biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale peut être modifiée lors de la gestation.

## G. Influence de la gestation sur le système nerveux

La progestérone chez la femme a été montrée comme ayant une action sédatrice. Le seuil de tolérance à la douleur est plus important chez la femme enceinte.

Par analogie, chez la jument, il faudra donc adapter les doses anesthésiques lors d'intervention chirurgicale sur une jument gestante. De plus, l'analgésie devra être réfléchi en fonction de l'examen clinique plus que de l'affection (ARDOIN SAINT AMAND, 2004).

## IV. Synthèse

En conclusion, voici un rappel des principales modifications physiologiques observées lors de gestation chez la femme. Les modifications physiologiques de l'organisme au cours de la gestation que nous venons de présenter (résumées dans le tableau 2), sont responsables des modifications pharmacodynamiques des médicaments, dont il faut tenir compte lors de prescription thérapeutique.

Tableau 2 : Modifications physiologiques observées chez la femme enceinte  
(GEDEON et KOREN, 2006)

Fonction	Augmentée	Diminuée	Inchangée
Fréquence cardiaque	X		
Volume courant	X		
Flux sanguin pulmonaire	X		
pH gastrique	X		
Taux de filtration glomérulaire	X		
Élimination des médicaments par voie hépatique	X	X	X
Clairance	X		
Quantité d'eau corporelle	X		
Volume de distribution	X		
Motilité intestinale		X	
Capacité des protéines de surface			X

Ces modifications pharmacodynamiques ont été évaluées chez la femme enceinte pour plusieurs molécules. Les exemples de l'ampicilline et de la céfuroxime sont présentés dans le tableau 3 : il est évident que les paramètres pharmacocinétiques de chaque médicament vont varier différemment pour chacun d'eux, mais il est constaté que, pour ces deux molécules, le temps de demi-vie plasmatique diminue (probablement en lien avec l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques et de la filtration rénale). Il est très probable que ces particularités existent également chez la jument. Dans la publication de GEDEON et KOREN, (2006), toutes les molécules présentées sont plus vite éliminées chez les femmes enceintes que chez les femmes témoins.

Tableau 3 : Changements pharmacocinétiques induits par la gestation chez la femme  
(GEDEON et KOREN, 2006)

Molécules	Temps demi-vie (min)		Volume de distribution (L)		Concentration (mL/min)	
	Pas enceintes	Enceintes	Pas enceintes	Enceintes	Pas enceintes	Enceintes
Ampicilline	69,6 ± 6,1	54,2 ± 3,9	34,5 ± 2,7	32,8 ± 2,5	370 ± 30	450 ± 31
Céfuroxime	58,0 ± 8,0	44,0 ± 5,0	16,3 ± 2,1	17,8 ± 1,9	198 ± 27	282 ± 34

# DEUXIEME PARTIE : LES GRANDES FAMILLES DE MEDICAMENTS, LES MOLECULES UTILISEES CHEZ LA JUMENT ET L'IMPACT SUR LE FŒTUS

## I. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des molécules très utilisées et le praticien vétérinaire sera très certainement confronté à son utilisation chez la jument gestante, aussi bien pour une affection liée à la gestation (comme la placentite, par exemple) que pour une affection indépendante de celle-ci (face à une plaie, par exemple).

Chez la femme enceinte, tous les antibiotiques peuvent traverser la barrière placentaire . Les seuls dont le passage est très faible, d'après cette publication sont les macrolides (comme l'érythromycine) (ENNACHIT *et al.*, 2011) Ce passage dépend de nombreux paramètres cités en première partie. Le tableau 4 récapitule le passage placentaire des antibiotiques dans l'espèce humaine.

Tableau 4 : Passage des antibiotiques chez le fœtus, données humaines  
(RAMSEYER, 2010)

<b>Antibiotiques</b>	<b>% des taux maternels</b>
Pénicillines G	25-30%
Streptomycine	50%
Chloramphénicol	30-80%
Tétracycline	50-75%
Erythromycine	10% *
Lincomycine	10-60%

\* : en 2011 on estime même son passage à moins de 4% (ENNACHIT *et al.*, 2011)

La placentation de la jument étant plus imperméable que la placentation de la femme, cette partie va s'intéresser au passage placentaire des différents antibiotiques chez la jument, ainsi que les conséquences qu'ils peuvent entraîner chez le fœtus. Ces notions fondamentales vont être à prendre en considération lors de l'utilisation d'un antibiotique chez la jument gestante.

## A. Les pénicillines (les benzylpénicillines)

Les pénicillines sont des antibiotiques très utilisés lors d'affections respiratoires ou d'infections causées essentiellement par des bactéries Gram +. Ces antibiotiques bactéricides ont une activité temps-dépendante et sont souvent associés à d'autres antibiotiques (gentamicine par exemple). La pénicilline G et le pénéthamate sont les seuls antibiotiques de cette famille utilisés chez le cheval. Ils possèdent une grande marge de sécurité par rapport à la dose (BERTONE et HORSPOOL, 2004 ; ANSES, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012).

### 1. Résorption

La résorption digestive est pratiquement nulle, car l'acidité gastrique détruit la pénicilline G. La voie parentérale est donc favorisée. Chez le cheval, les molécules utilisées sont en fait l'association d'un sel de sodium avec un sel organique. Cela permet d'atteindre une pénicillinémie maximale rapidement (en 30 minutes via les sels alcalins qui sont très hydrosolubles) et de maintenir une concentration élevée pendant relativement longtemps grâce aux sels organiques.

### 2. Diffusion

Les pénicillines sont des acides faibles. Leur volume de distribution est faible (0,2 à 0,3 L/kg). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 52 à 54% pour la benzylpénicilline. La pénicilline est un antibiotique très soluble dans l'eau.

### 3. Distribution tissulaire

Le pénéthamate est une substance organophile qui présente une aptitude particulière pour franchir la barrière hémato-pulmonaire. Cette molécule, ainsi que la pénicilline G, passent aussi dans le lait et le placenta (BERTONE et HORSPOOL, 2004 ; PETIT, 2009). Par contre, la distribution du pénéthamate ne se fait pas à travers les abcès.

Après une injection intra-veineuse (IV), le temps de demi-vie est d'une heure. Pour les autres voies d'injection, ce temps serait plutôt autour de 7 heures.

### 4. Biotransformation et élimination

Les pénicillines subissent peu de transformations et sont éliminées en très grande partie sous forme non dégradée, c'est-à-dire active (jusqu'à 80 % de la dose d'antibiotique administrée). L'élimination se fait majoritairement par voie urinaire.

### 5. Les pénicillines lors de la gestation

Les premières études de SERTICH et VAALA citées par MACPHERSON (2006) montraient qu'après l'injection de 22 000 UI/kg toutes les 12 heures de Pénicilline G l'amnios ne contenait pas d'antibiotiques. Une jument en a néanmoins présenté dans le liquide allantoïdien (MACPHERSON 2006).

Une étude plus récente de l'université de Floride, a cependant mis en évidence, par une méthode de microdialyse, son passage dans le liquide allantoïdien pour les mêmes quantités d'antibiotiques citées ci-dessus (citée dans MACPHERSON et BAILEY, 2008b).



Les juments gestantes ont été traitées avec 22 000 UI/kg toutes les 6 heures avec de la Pénicilline G potassique. L'antibiotique se retrouve dans le liquide allantoïdien à des concentrations supérieures aux CMI (concentrations minimales inhibitrices) contre *S. equi subesp. zooepidemicus* (MACPHERSON, 2006).

La différence entre ces résultats peut s'expliquer par des différences de dose (pour SERTICH et VAALA 22 000 UI/kg étaient administrées toutes les 12 heures contre toutes les 6 heures dans les dernières études).

Néanmoins, les benzylpénicillines ont des concentrations deux fois plus basses dans le placenta que dans le sang maternel.

La pénicilline de potassium ne se retrouve qu'à 80 % dans le liquide allantoïdien par rapport au sérum maternel dans l'étude de LEBLANC (2010).

La pénicilline est retrouvée dans les annexes fœtales aussi bien chez les juments saines, que chez les juments atteintes de placentite. Son passage se fait donc bien, quelle que soit l'utilisation de la pénicilline (MACPHERSON et BAILEY, 2008a MACPHERSON et BAILEY, 2008b).

Bien que les pénicillines puissent traverser le placenta, elles sont utilisées chez la femme depuis longtemps. Aucune conséquence n'a été rapportée sur le fœtus humain (CRIDER, 2009). Cela peut s'expliquer par son action sur les parois bactériennes, non présentes chez les eucaryotes. Cette absence limite les risques de toxicité. Ce sont des molécules considérées comme très sûres et aucun effet tératogène n'a été décrit.

Les effets des pénicillines sur la gestation de la jument n'ont pas encore été démontrés. Cependant, au vu des résultats sur les animaux de laboratoire et de l'ancienneté d'utilisation, le risque de toxicité materno-fœtale est faible. Le choix de son utilisation lors de gestation est remis au vétérinaire, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, même si son utilisation pendant la gestation de la jument ne semble pas poser de problème.

## B. Les céphalosporines

Les deux spécialités vétérinaires utilisées chez les chevaux sont le ceftiofur et la cefquinome. Ce sont des antibiotiques respectivement de troisième et de quatrième génération. Les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides à activité temps-dépendante, agissant sur la paroi des bactéries. Elles sont efficaces sur la plupart des bactéries Gram + (excepté les  $\beta$ -lactamases positives), sur les Gram – et sur la plupart des anaérobies (excepté *Bacteroides fragilis*).

### 1. Résorption

La voie orale ne permet pas une bonne activité des céphalosporines. La voie injectable intramusculaire (IM) est donc à préférer. La biodisponibilité d'une injection IM est de 90%.

### 2. Diffusion

Pour les céphalosporines, les volumes de distribution sont faibles (autour de 0,2 L/kg). Le ceftiofur se lie très fortement aux protéines, ce qui en fait un antibiotique un peu à part dans cette famille. Pour cet antibiotique, les concentrations vont être modifiées lors de la gestation, comme cela a été expliqué précédemment.

Le taux de fixation de la cefquinome est inférieur à 5 %. Il s'agit d'un acide faible ( $pK_a=2,91$ ) qui est donc présent sous forme ionisée dans le sang. Alors que la durée de demi-vie de la cefquinome est plutôt courte (autour de 2 heures chez le cheval adulte), la durée de demi-vie du ceftiofur est de 3 à 5 heures.

### 3. Distribution tissulaire

Les céphalosporines diffusent dans le lait et le placenta. Mais l'obtention de la dose efficace dans ces milieux est discutée. Dans l'étude de CERVANTES *et al.* en 1993, le ceftiofur administré par voie IM à la dose de 2 mg/kg à 12 heures d'intervalle (5 injections au total) à 5 juments sans endométrite, n'a pas été mis en évidence dans l'endomètre. Cependant, WITTE *et al.* (2010) rapportent une étude de JONKER en 1997, dans laquelle des concentrations de ceftiofur endométriales notables ont été obtenues pour les 4 juments de l'étude. WITTE *et al.* (2010) eux-mêmes ont pu doser le principal métabolite du ceftiofur dans l'utérus de juments saines, après une administration unique de 2,2 mg/kg de ceftiofur. Les concentrations atteintes dans l'endomètre rejoignaient les concentrations sériques au bout d'une heure.

La distribution des céphalosporines est extracellulaire, ce qui peut entraîner une sous-estimation des concentrations réelles, car lors des études *in vitro*, les cellules sont souvent détruites, ce qui augmente le volume extracellulaire et ainsi la dilution des molécules ne pénétrant pas dans la cellule (WITTE *et al.*, 2010).

### 4. Biotransformation et élimination

Il n'y a pas de métabolisation de la cefquinome. L'élimination se fait sous la forme active de l'antibiotique par voie urinaire.

Le ceftiofur, quant à lui, est rapidement hydrolysé par le foie. Ses métabolites sont eux aussi actifs et sont maintenus longtemps dans le sang (WITTE *et al.*, 2010). Le premier métabolite est le desfuroylceftiofur, dont la demi-vie est comprise entre 11 et 14 h chez les bovins et les porcins respectivement.

### 5. Effets sur la gestation

Les études sur les animaux de laboratoire (rat, lapin) n'ont pas montré d'effets tératogènes, foetotoxiques, ni maternotoxiques. L'innocuité lors de la gestation de la jument n'a pas été étudiée.

Les effets des céphalosporines sur la gestation de la jument n'ont pas encore été démontrés. Cependant, au vu des résultats sur les animaux de laboratoire et de l'ancienneté d'utilisation, le risque de toxicité materno-fœtale est faible. Le choix de son utilisation est remis au vétérinaire, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, même si son utilisation pendant la gestation de la jument ne semble pas poser de problème (ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012).

## C. Les aminoglycosides (gentamicine, amikacine, dihydrostreptomycine)

Chez le cheval, les aminosides les plus utilisés sont ceux de deuxième génération : la gentamicine, l'amikacine et la dihydrostreptomycine. Ce sont des antibiotiques bactéricides à activité concentration-dépendante. Les aminoglycosides agissent sur les bactéries Gram -. L'amikacine a un spectre d'action plus large que la gentamicine, mais la gentamicine est plus efficace et présente moins d'effets secondaires chez le cheval.

### 1. Résorption

La voie *per os* est peu utilisée, car seule 2 à 3% des molécules traversent la barrière intestinale, ce qui ne permet pas d'obtenir des concentrations sanguines suffisantes. Ces molécules sont donc utilisées par voie IV ou IM. La biodisponibilité est inchangée chez la jument, qu'elle soit gestante ou non.

### 2. Diffusion

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible entre 10 et 30% en fonction des espèces.

Le temps de demi-vie plasmaticque est d'une à deux heures. Chez le poulain (jusqu'au développement fonctionnel des reins) et chez les animaux atteints d'insuffisance rénale, ces valeurs augmentent fortement.

Ces molécules sont de poids moléculaire assez élevé et très hydrosolubles, ce qui explique qu'elles passent difficilement les membranes biologiques.

### 3. Distribution

les aminoglycosides restent majoritairement extracellulaires.

Globalement, elles diffusent dans le liquide amniotique, si les concentrations sont assez élevées. La gentamicine, quant à elle, est stockée préférentiellement dans la corticale du rein. Son volume de distribution est faible, compris entre 0,12 et 0,24 L/kg. Elle diffuse bien dans les espaces synoviaux (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

### 4. Biotransformation et élimination

Les aminosides se concentrent essentiellement dans le rein, qui va les éliminer sous leur forme active dans l'urine. Ces mécanismes demandent donc une intégrité fonctionnelle du rein.

### 5. Modifications lors de la gestation

Pour les antibiotiques hydrosolubles, le principal changement lors de la gestation est l'augmentation de la clairance systémique et l'augmentation du volume de distribution, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique.

#### a. La dihydrostreptomycine

La dihydrostreptomycine utilisée chez les femmes enceintes atteintes de tuberculose a montré chez les enfants des défauts de l'audition. En effet, ces derniers présentaient un dysfonctionnement vestibulaire (EMA : EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006).

#### b. L'amikacine

Chez la femme enceinte, aucune donnée n'a été publiée. Mais il ne semble pas y avoir d'élément inquiétant. Néanmoins, il n'est pas possible d'exclure une ototoxicité, ni une néphrotoxicité, même si aucun cas n'a été décrit à ce jour (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

#### c. La gentamicine

La gestation n'a que peu d'effet sur la concentration plasmatique de la gentamicine. Les doses recommandées de gentamicine pour une jument gestante sont donc les mêmes que les doses préconisées pour une jument non gestante.

L'étude de SANTSCHI et PAPICH (2000) semblait montrer que la gentamicine ne traversait pas la barrière placentaire. Cependant, il est possible que les prélèvements (sang fœtal) aient été réalisés trop tôt après l'administration de gentamicine (entre 3,5 et 4 h après l'injection). Une étude de MURCHIE *et al.* (2006) citée par LEBLANC (2010) a montré la présence de gentamicine dans le liquide allantoïdien prélevé à l'aide de sondes de micro-dialyse insérées dans l'allantoïde, après une injection IV de 6,6 mg/kg de gentamicine. Une étude de LEBLANC (2010) a également montré que la gentamicine passait la barrière placentaire à des doses de 6,6 mg/kg/j et que la concentration obtenue était suffisante pour soigner les placentites à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. La concentration dans l'allantoïde correspondait à 80 % de la concentration plasmatique maternelle (LEBLANC, 2010).

La gentamicine est un antibiotique de choix pour traiter les placentites chez la jument, d'autant plus que la gentamicine traverse le placenta aussi bien chez les juments atteintes de placentite que chez les juments saines. Cependant, aux doses normalement utilisées, l'administration de gentamicine à la jument n'est pas suffisante pour soigner une infection fœtale.

Les marges de sécurité sont très faibles avec ces molécules, il est donc très vivement conseillé d'éviter de les utiliser sur des animaux déshydratés ou atteints de troubles rénaux. Pour réduire le risque de néphrotoxicité, il est préconisé d'effectuer une administration unique à une dose élevée (6,6 mg/kg par voie IV pour la gentamicine par exemple), plutôt qu'une dose plus faible répartie sur la journée (ORSINI et DIVERS, 2008). Il est également recommandé de s'assurer que la valeur de la créatininémie reste normale pendant la durée d'administration et que l'état d'hydratation de la jument soit correct (ORSINI et DIVERS, 2008). Pour réduire le risque d'ototoxicité chez la jument gestante, il est conseillé de n'utiliser la gentamicine que pour une courte durée.

Les données actuelles ne mettent pas en évidence d'effet tératogène. Les données chez la femme sont peu nombreuses, mais rassurantes. Les effets potentiels de malformations sont souvent des cas de surdité, mais rares avec la gentamicine (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Etant donné sa capacité à traverser la barrière fœto-placentaire, elle est souvent utilisée pour traiter des affections génitales lors de la gestation. Chez la jument, l'utilisation de gentamicine pendant la gestation est fréquente et aucun effet n'a été démontré à ce jour.

En ce qui concerne la gentamicine, les études sur les animaux de laboratoire ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes, ni embryotoxiques. Les études décrites précédemment sont favorables à son utilisation au cours de la gestation de la jument. Mais, en l'absence d'étude

spécifique sur celle-ci, le choix de son utilisation est soumis au vétérinaire qui prendra en considération le rapport bénéfice/risque, tout en gardant à l'esprit le risque de néphrotoxicité.

## D. Les sulfonamides potentialisés

Les sulfonamides potentialisés sont une association de deux familles d'antibiotiques : les diaminopyridines et les sulfonamides.

Avant d'évoquer les particularités de cette association, chaque famille va être présentée.

### 1. Les diaminopyridines

#### a. Résorption

Elles sont bien absorbées par voie orale.

#### b. Diffusion

Ce sont des bases faibles. La fixation à des protéines plasmatiques est modérée (50%).

Le volume de distribution du triméthoprime est de 1,5 L/kg.

#### c. Distribution tissulaire

La distribution se fait donc rapidement et les concentrations tissulaires sont importantes (souvent supérieures à la concentration plasmatique). Le temps de demi-vie du triméthoprime chez la jument est de 2-3 h (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

#### d. Biotransformation et élimination

La métabolisation se fait par le foie pour une partie de la molécule et l'élimination par voie urinaire et fécale.

### 2. Les sulfonamides

#### a. Résorption

L'absorption des sulfonamides est globalement bonne par voie orale, mais diminuée lorsqu'ils sont mélangés à l'aliment. La biodisponibilité par cette voie est de 50 %.

#### b. Diffusion

Ce sont des acides faibles, souvent retrouvés sous forme ionisée.

Les temps de demi-vie plasmatique de ces molécules sont (BERTONE et HORSPOOL, 2004)

:

- 5,4 à 11 h pour la sulfaméthazine,
- 10 à 14 h pour la sulfadoxine,
- 3 à 4 h pour la sulfadiazine,
- 3,5 à 5 h pour la sulfaméthoxazole.

Les volumes de distribution sont de :

- 0,63 L/kg pour la sulfaméthazine,

- 0,39 L/kg pour la sulfadoxine,
- 0,58 L/kg pour la sulfadiazine.

#### c. Distribution tissulaire

Ces antibiotiques sont retrouvés principalement dans le foie, les reins et les poumons. Ils passent la barrière placentaire. Certains peuvent atteindre des concentrations thérapeutiques dans les tissus fœtaux.

Les sulfonamides ont une forte affinité pour l'albumine et se fixent sur celle-ci, entraînant une libération de la bilirubine. Le fœtus étant immature, il est beaucoup plus à risque d'avoir une hyperbilirubinémie.

#### d. Biotransformation et élimination

La métabolisation se fait par le foie avec différents mécanismes : acétylation, glucoronisation, et hydroxylation aromatique. L'élimination de la molécule mère, ainsi que des métabolites se fait par les reins.

Les sulfonamides sont tératogènes et fœtotoxiques à très fortes doses chez le rat et la souris (doses supérieures à la dose thérapeutique). Ces antibiotiques sont contre-indiqués pendant la gestation.

### 3. L'association sulfamides-triméthoprim

L'association des deux antibiotiques a une bonne activité sur les bactéries Gram+ *in vitro*, mais les résultats *in vivo* sont moins encourageants du fait d'un grand nombre de résistances. Alors qu'*in vitro*, ils sont actifs sur les germes anaérobies, ces résultats ne sont pas prouvés *in vivo*. Ils inhibent la synthèse de l'acide folique et sont donc bactériostatiques, leur association étant bactéricide. Cette association d'antibiotiques est relativement spécifique. En effet, du fait de leur action sur la synthèse d'acide folique chez les bactéries, les eucaryotes n'y sont pas sensibles.

Le triméthoprim-sulfaméthoxyypyridazine est une association d'antibiotiques provenant de deux familles différentes qui n'ont pas d'interaction, ni de compétition pour la fixation sur les protéines plasmatiques. Cette association utilisée deux fois par jour, à la dose de 25 mg/kg *per os*, traverse très bien les membranes fœtales, aussi bien chez une jument saine qu'une jument atteinte de placentite (SMITH, 2010 ; ORSINI et DIVERS, 2008). Néanmoins, son utilisation ne permet pas d'éviter l'avortement lors de placentite, bien que celui-ci se produise plus tardivement qu'en l'absence de traitement (MACPHERSON, 2005).

Par contre, il est montré une tératogénicité du triméthoprim-sulfaméthoxyypyridazine chez les animaux de laboratoire à des doses supérieures aux doses thérapeutiques (ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012).

Les associations entre les sulfamides et le triméthoprim ont une bonne distribution tissulaire (en particulier dans le liquide céphalorachidien). Utilisé chez la jument gestante, le

triméthoprime est détecté dans les liquides fœtaux (MACPHERSON et BAILEY, 2008a ; MACPHERSON et BAILEY, 2008b). La concentration de l'antibiotique dans le liquide allantoïdien est la même que dans le sang maternel (VAALA et SERTICH, 2006 ; ORSINI et DIVERS, 2008 ; LEBLANC, 2010). La diffusion se fait aussi bien chez une jument saine que chez une jument atteinte de placentite (VAALA et SERTICH, 2006).

Lors d'un traitement de placentite, associé à la pentoxifylline, ce traitement ne permet pas de soigner la jument, car dans une étude menée par l'Université de Floride, 5 des 6 juments soignées avec ce traitement ont avorté (MACPHERSON 2005 ; MACPHERSON 2006 ; MACPHERSON et BAILEY, 2008a). Néanmoins, l'avortement se fait plus tard par rapport à des juments non traitées. Par contre, pour ces deux molécules associées à de l'altrenogest, 10 des 12 juments ont mis au monde un poulain vivant (MACPHERSON et BAILEY, 2008a).

L'association triméthoprime-sulfadiazine traverse le placenta. Il a été montré une tératogénicité à de très fortes doses chez les animaux de laboratoire (rat et souris). Leur utilisation est donc déconseillée lors de la gestation.

## E. Les quinolones (enrofloxacin, marbofloxacin)

Ces antibiotiques ont un spectre d'action très large : Gram-, quelques Gram+ et Mycoplasmes, *Chlamydia*, *Rickettsia spp.* et *Pseudomonas spp.* Cette famille est très utilisée pour les infections intestinales chez le cheval. Ce sont des antibiotiques bactéricides à activité concentration-dépendante.

### 1. Résorption

La voie IV est très bien supportée. L'injection en IM permet une bonne biodisponibilité mais est irritante. L'administration PO permet elle aussi une bonne biodisponibilité des fluoroquinolones (50-60% pour l'enrofloxacin). Chez la jument gestante, l'administration PO devra être ajustée du fait des modifications physiologiques existant lors de la gestation.

### 2. Diffusion

Les fluoroquinolones sont très liposolubles et leur volume de distribution est très important (l'enrofloxacin a un volume de distribution compris entre 2 et 5 L/kg en fonction des espèces). Leur fixation aux protéines est faible (22%). La diminution de la concentration sanguine des protéines de liaison lors de la gestation n'aura donc pas de conséquence sur la fraction libre des quinolones.

Le temps de demi-vie de l'enrofloxacin est de 5-7 h par voie injectable et une dizaine d'heures par voie orale.

### 3. Distribution

La concentration tissulaire des fluoroquinolones dépasse souvent la concentration plasmatique. Par contre, leur concentration dans le liquide céphalorachidien est généralement inférieure aux concentrations plasmatiques. Les organes dans lesquels diffusent le mieux les fluoroquinolones sont le rein et le foie. Elles sont donc retrouvées en grande quantité dans l'urine et la bile.

Après des injections répétées, elles sont aussi présentes en grande quantité dans l'endomètre et le liquide synovial. Les quinolones traversent bien la barrière placentaire.

#### 4. Biotransformation et élimination

La majorité des fluoroquinolones sont excrétées sous forme active par les reins.

#### 5. Conséquences sur la gestation

Il n'a pas été montré de risques de tératogénicité, ni de fœtotoxicité chez la souris, le rat, le lapin et les singes, même pour de fortes doses.

Chez la femme, il a été montré, dans 5 études différentes citées par BAR-OZ *et al.* (2009), que les quinolones n'entraînaient pas un risque très important de malformations dans les premiers tiers de gestation. La naissance, chez ces femmes, se sont passées de manière complètement normale (enfant de taille normale, non prématuré) (BAR-OZ *et al.*, 2009).

L'innocuité pendant la gestation a également été montrée lors d'essais cliniques chez le rat, le lapin, la vache et la chienne (ANSES, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire : 2012).

L'innocuité de ces molécules chez la jument gestante n'a pas été établie. Son utilisation devra faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

## F. Les tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques actifs sur les Gram+, Gram-, certaines bactéries anaérobies, les Chlamydias, les Mycoplasmes, *Anaplasma phagocytophilum*, les Rickettsies et certains protozoaires. Ces antibiotiques sont **bactériostatiques** aux doses usuelles et bactéricides.

Chez le cheval, les spécialités à base de tétracyclines contiennent seulement de l'oxytétracycline.

#### 1. Résorption

Elle se fait lors d'administration orale, dans l'estomac, le duodénum et l'iléon. Les injections SC ou IM des solutés aqueux de chlorhydrates sont très irritantes et donc fortement déconseillées chez le cheval. La voie IV est la voie d'administration de choix dans cette espèce. L'effet secondaire le plus redouté de ces antibiotiques est un déséquilibre de la flore intestinale, pouvant entraîner une entéocolite. Néanmoins, cet effet secondaire est rare aux doses utilisées. C'est la famille de prédilection en cas de fièvre causée par *Anaplasma phagocytophilum* et *Borrelia burgdorferi*. Dans ces cas, l'utilisation de chlorhydrate d'oxytétracycline en IV lente est préconisée (cela évite les collapsus cardiovasculaires causés par la fixation du calcium par les tétracyclines).

#### 2. Diffusion

Le taux de fixation des tétracyclines à des protéines plasmatiques est moyen (de 20 à 40 %). Leur volume de distribution est faible, compris entre 0,34 et 0,95 L/kg chez le cheval adulte. Le temps de demi-vie dépend de la voie d'administration. Par voie IV, la demi-vie est de 6 h, alors que par voie IM, elle est de 22 h.



### 3. Distribution

Elle est rapide et large. La distribution se fait particulièrement vers les reins, le foie, la rate et les poumons. Cette molécule ne diffuse que faiblement dans le liquide céphalorachidien. C'est une base faible, amphotère et liposoluble. Elle diffuse bien à travers la barrière fœto-placentaire, ce qui explique qu'elle soit retrouvée dans le liquide fœtal chez les animaux de laboratoire (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

### 4. Biotransformation et élimination

Leur élimination se fait en grande partie par voie urinaire (à 60%), mais aussi par voie biliaire. L'oxytétracycline est redirigée vers le foie (cycle entéro-hépatique). Elle est aussi sécrétée dans le lait (CBIP, 2012).

### 5. Action sur la gestation

Ces molécules étant des bases faibles, elles sont retrouvées dans le liquide placentaire, car la diffusion passive y est favorisée. Or, de par leur forme, les tétracyclines se fixent sur les ions et sont ainsi des chélateurs du calcium. Celui-ci, pendant la gestation, se fixe sur les tissus en croissance.

Des études ont montré qu'utilisées pendant la gestation, les tétracyclines entraînaient sur les os et les dents en croissance une coloration jaunâtre (s'ils sont utilisés lors de la deuxième moitié de gestation chez la femme). Une hypoplasie de l'émail a aussi été rapportée chez l'homme. De plus, l'oxytétracycline induirait un ralentissement de la croissance fœtale (PFIZER, 2011 ; LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012 ; ANSES Agence Nationale du Médicament Vétérinaire : 2012).

De plus, il a été rapporté chez les animaux de compagnie, un risque d'hépatite fulminante chez la femelle gestante. Les tétracyclines inhibent les synthèses protéiques, ce qui entraîne une diminution des lipoprotéines et donc une stéatose hépatique (D'ARCANGELA, 2002).

La sécurité du produit n'a pas été évaluée chez les juments en gestation. Chez la femme enceinte, leur utilisation est déconseillée tout au long de la grossesse.

Comme les risques d'embryotoxicité (coloration des dents, malformations squelettiques) sont décrits dans plusieurs espèces, y compris les animaux de laboratoire, il semble plus prudent d'éviter leur utilisation lors de la gestation chez la jument.

## G. Le métronidazole

Cet antibiotique n'agit que sur les bactéries anaérobies Gram+ et Gram-, ainsi que sur de nombreux protozoaires. La formulation est une formulation humaine. Conformément au principe de la cascade, n'ayant pas d'autres médicaments avec ce principe actif, il peut être utilisé chez le cheval.

### 1. Résorption

La biodisponibilité est bonne par voie orale, intraveineuse, intra-vaginale et intra-rectale. La biodisponibilité est de 58 à 91 % en fonction de la voie de résorption. Les concentrations obtenues sont les mêmes, que l'administration se fasse par voie orale ou intra-rectale.

## 2. Diffusion

Elle se fait rapidement quelle que soit la voie (entre 1 minute et 4 heures). Le métronidazole est lipophile. La demi-vie est de 8 heures. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 20% (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

## 3. Distribution

De par son caractère lipophile, le métronidazole est distribué dans le lait, le liquide céphalorachidien et le liquide péritonéal. Cette molécule se concentre aussi particulièrement dans le foie et la bile. Le passage du métronidazole à travers le placenta semble controversé. Il n'a pas été constaté de passage du métronidazole à travers le placenta chez les animaux de compagnie (BRUNTON *et al.*, 2006), mais les dernières études menées chez la femme semblent montrer que le passage est possible et que cet antibiotique se retrouve à des concentrations élevées dans le liquide amniotique, le cordon ombilical et les tissus fœtaux (WANG *et al.*, 2010).

Une étude menée sur un nombre restreint de femmes à différents stades de gestation semble montrer que le volume de distribution est légèrement supérieur lors de gestation que chez la femme non gestante, que l'exposition totale du corps est légèrement inférieure et que la demi-vie est légèrement plus courte (WANG *et al.*, 2010).

## 4. Biotransformation et élimination

La métabolisation se fait majoritairement dans le foie. L'élimination se fait pour plus de 75 % par l'urine, sous forme de métabolites. Les métabolites sont eux aussi actifs et l'un d'entre eux a une demi-vie plus longue que le métronidazole.

## 5. Action sur la gestation

Les études menées sur les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes.

Chez la femme, les études n'ont pas été faites, mais les données cliniques ne mettent pas en évidence d'effet tératogène ni fœtotoxique de cette molécule. Les données publiées chez la femme sont rassurantes et il n'est pas déconseillé de l'utiliser lors de la grossesse.

Pourtant, certaines données de la littérature affirme que le métronidazole est tératogène (BARDIES, 2010), alors que toutes les autorisations de mise sur le marché (AMM) considèrent qu'il n'y a pas de tératogénicité, ni de fœtotoxicité avec le métronidazole.

Bien que les études concernant l'utilisation du métronidazole chez l'animal gestant soient favorables, l'innocuité chez la jument n'ayant pas été mise en évidence, le vétérinaire devra considérer le rapport bénéfice/risque avant de l'utiliser chez une jument gestante.

## H. Synthèse

De nombreux paramètres varient entre les différentes familles d'antibiotiques. Ce sont certains de ces paramètres qui vont influencer le passage des molécules à travers le placenta. Le tableau 5 récapitule les propriétés pharmacocinétiques des principaux antibiotiques utilisés dans l'espèce équine. On peut y constater, qu'à l'exception des aminoglycosides, les acides faibles sont les antibiotiques qui ont le plus faible volume de distribution. Ce sont ces antibiotiques qui ont le plus faible passage placentaire.

Les aminoglycosides sont des bases faibles, mais ce sont de volumineuses molécules très hydrophiles, qui sont très ionisées à un pH physiologique, ce qui les empêche de passer les membranes lipidiques par diffusion passive.

Les tétracyclines et les fluoroquinolones sont des molécules amphotères, mais leur comportement est similaire à celui des bases faibles avec un fort volume de distribution.

Les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas les seuls facteurs conditionnant le passage transplacentaire. Il ne faut pas oublier qu'il existe des transporteurs qui peuvent permettre la diffusion des antibiotiques.

Le tableau 6 va récapituler les connaissances actuelles sur le passage placentaire des antibiotiques.

Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des principales familles d'antibiotiques utilisées chez le cheval (BERTONE et HORSPOOL, 2004)

Famille	Antibiotique	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie (h)	Statut acido-basique	Taux de fixation aux protéines plasmatiques (%)
Pénicillines	Pénicilline (sodium et potassium)	0,2-0,3	1	Acide	52-54
	Pénicillines G		7	Acide	55*
Céphalosporines	Cefquinome	±0,2		Acide	
	Ceftiofur	±0,2	3-5	Acide	99
Aminoglycosides	Gentamicine*	0,12-0,24	1-2	Base	<30
	Amikacine*	0,14-0,22	1-3	Base	
Sulfonamides	Sulfaméthazine	0,63	5,4 à 11	Acide	
	Sulfadoxine	0,39	10 à 14	Acide	
	Sulfadiazine	0,58	3 à 4	Acide	17-33
	Sulfaméthoxazole		3,5 à 5	Acide	65-86
Diaminopyridines	Triméthoprime	1,5	2-3	Base	50
Quinolones	Enrofloxacin	2-5	6-7	Amphotère	22
	Marbofloxacin			Amphotère	
Tétracyclines	Oxytétracycline*	0,34-0,95	6 (IV) ou 22 (IM)	Amphotère	50
	Métronidazole	1-2	3-4	Base	

\* Valeurs valables uniquement chez l'adulte

Tableau 6 : Passage placentaire des antibiotiques pendant la gestation et risques potentiels lors de leur utilisation

	<b>Passage placentaire</b>	<b>Tératogénicité</b>	<b>Foetotoxicité</b>
<b>Pénicillines</b>	Oui*	Non	Non
<b>Céphalosporines</b>	Oui*	Non sur les animaux de laboratoire	Non sur les animaux de laboratoire
<b>Aminoglycosides</b>	Oui	Non sur les animaux de laboratoire	Non sur les animaux de laboratoire
<b>Sulfonamides potentialisés</b>	Oui	Oui chez les animaux de laboratoire pour des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.	Non sur les animaux de laboratoire
<b>Quinolones</b>	Oui*	Non sur les animaux de laboratoire	Non sur les animaux de laboratoire
<b>Tétracyclines</b>	Oui	Non	Oui : coloration jaunâtre des os, hypoplasie de l'émail, ralentissement de la croissance fœtale
<b>Métronidazole</b>	Oui	Non sur les animaux de laboratoire	Non sur les animaux de laboratoire

\* : études effectuées chez la jument

## II. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires ont deux intérêts thérapeutiques majeurs : bloquer la cascade de l'inflammation à différents niveaux et diminuer la douleur produite par cette inflammation. Ils ne permettent pas une guérison, mais sont très utiles dans la gestion d'une douleur modérée, car ils augmentent le confort de l'animal (ORSINI et DIVERS, 2008).

Il a été montré, aussi bien chez les animaux que chez l'Homme, que l'utilisation d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase à la fin de la gestation augmentait le temps de gestation, ce qui s'explique par l'augmentation des COX-2 juste avant la mise bas (DAWOOD, 1993 ; CHALLIS *et al.*, 2002). Dans l'étude d'HIRSCH et PHILIPP (2009) réalisée sur des vaches, ce retard à la mise bas n'a pas été observé.

### A. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), appelés aussi corticoïdes, sont des stéroïdes naturels ou de synthèse. Deux sortes de composants existent *in vivo* : les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes. Alors que les premiers ont un rôle sur l'équilibre ionique et hydrique de l'organisme, les seconds ont une action sur l'inflammation.

Les corticoïdes sont des molécules qui sont transportées par deux protéines différentes dans le sang : la corticostéroïde-binding globulin (CBG ou transcortine) et l'albumine. La CBG est une  $\alpha$ -globuline sécrétée par le foie. C'est cette protéine de liaison qui a la plus grande affinité pour les corticoïdes. Lors de la gestation, un état d'hypercorticisme se met en place. Les niveaux élevés d'œstrogènes (annexe 1) circulants entraîne une production de CBG, ce qui conduit à augmenter le taux de cortisol total. A l'heure actuelle, les conséquences de cette élévation pendant la gestation ne sont pas encore connues (CHI *et al.*, 2011a).

Chez le cheval, deux anti-inflammatoires stéroïdiens sont utilisés par voie systémique, la dexaméthasone et la prednisolone. Malgré leur appartenance à une même famille pharmacocinétique, le taux de passage à travers le placenta est très différent : 67% pour la dexaméthasone et seulement 10-12% pour la prednisolone (CHI *et al.*, 2011a).

Les corticoïdes peuvent induire des fentes palatines chez le lapin, la souris, le rat et le hamster (CHI *et al.*, 2011a).

## 1. La dexaméthasone

La dexaméthasone a une très bonne activité anti-inflammatoire, mais aucune activité minéralocorticoïde. Son temps de demi-vie est long (de 36 à 48 h chez l'homme).

La dexaméthasone chez la jument passe facilement le placenta. Une fois dans la circulation fœtale, elle se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe, l'hypophyse et l'hypothalamus du fœtus, ce qui crée un rétrocontrôle négatif sur le système de production du cortisol (OUSEY *et al.*, 2011).

### Toxicité embryonnaire ou fœtale

Les études menées sur les animaux de laboratoire ont mis en évidence une embryotoxicité des corticoïdes dans ces espèces, en particulier l'apparition de fentes palatines. Chez la souris, VAN MERRIS *et al.* (2007) ont montré *in vitro* que la dexaméthasone utilisée de façon continue inhibait la stéroïdogénèse ovarienne (dès la dose de 5 g/mL pour la souris) et altérait le développement pré-implantatoire de l'embryon (dès la dose de 10 g/mL). Chez l'homme, le risque de naissance d'enfants avec des fentes palatines est très faible (nombreuses publications et grand recul d'après LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). L'étude de SCHATZ (2001) rapporte aussi que le lien entre les fentes labiales et les corticoïdes utilisés pendant le premier tiers de gestation chez la femme n'a pas pu être établi de façon certaine.

### Induire le part

Chez la femme, les corticoïdes avant la naissance sont utilisés pour rendre fonctionnel les poumons plus tôt et ainsi permettre une meilleure viabilité des enfants prématurés (OUSEY *et al.*, 2011).

Chez les animaux domestiques, il semble que la mise-bas soit avancée par une injection de dexaméthasone : c'est surtout le cas pour les ruminants. Chez la jument, les injections de dexaméthasone ne permettent pas une maturation prématurée. Les effets sur la mise bas relatés par les différentes études sont différents : alors que certaines ont mis en évidence des dystocies et des morts fœtales, d'autres ont permis d'observer des naissances de poulains plutôt petits mais matures.

Dans l'étude d'OUSEY *et al.* (2006), une injection de dexaméthasone a été réalisée par voie IM pendant 3 jours successifs entre le 315<sup>ème</sup> et le 317<sup>ème</sup> jour de gestation chez des poneys. Ceci a conduit à une réduction de la durée de la gestation (2 des 5 juments ont pouliné 24 h après la 3<sup>ème</sup> injection). Une étude d'ALM *et al.* (1975), citée par OUSEY *et al.* (2006), où les juments recevaient une injection par jour pendant 4 jours de 100 mg IM au 320<sup>ème</sup> jour montrait également une réduction de la durée de la gestation. La réduction est estimée à 2 semaines par rapport à des juments témoins (OUSEY *et al.*, 2011).

Les poulains nés étaient plus petits que la normale (mesure de la distance crânio-caudale), mais avec un poids, des paramètres hématologiques et un comportement tout à fait normaux (OUSEY *et al.*, 2006 ; OUSEY *et al.*, 2011).

Il est néanmoins très important de noter que le développement mammaire est diminué après injection de dexaméthasone et que la quantité d'anticorps (en particulier les IgG) dans le colostrum, lorsque la gestation est écourtée, est bien plus faible que la normale et non suffisante pour apporter une protection passive efficace du poulain (moindre développement

des glandes mammaires maternelles). Ainsi, 4 des 5 poulains de l'étude ont dû recevoir une supplémentation en colostrum (OUSEY *et al.*, 2006).

L'étude radiographique n'a pas relevé de différence entre les groupes témoins et traités avec de la dexaméthasone (traitement identique à l'étude citée précédemment) (OUSEY *et al.*, 2011).

#### Risques liés à l'utilisation de dexaméthasone

L'action de la dexaméthasone sur les prostaglandines reste contradictoire. Alors qu'elle est censée inhiber leur synthèse, OUSEY *et al.* (2011) ont soumis l'idée qu'elle pourrait stimuler la synthèse de prostaglandines. Ce phénomène serait en relation avec l'enzyme *Prostaglandin H Synthase* de type 2 (PGHS-2). Le rôle exact de cette enzyme n'est pas encore déterminé actuellement, mais elle aurait un rôle dans le risque de dystocie lors d'injection tardive de dexaméthasone (OUSEY *et al.*, 2011). En effet, lors d'injections de corticoïdes réalisées plus tardivement au cours de la gestation (entre le 331<sup>ème</sup> et le 347<sup>ème</sup> jour de gestation), il a été observé des dystocies, qui peuvent être expliquées par l'inhibition de la production de prostaglandines. Il semble que le moment d'injection de corticoïdes puisse effectivement entraîner une augmentation des risques de dystocies et de mort fœtale (OUSEY *et al.*, 2006). OUSEY *et al.* (2011) ont précisé que les risques de dystocies et de mort fœtale apparaissaient dès le 330<sup>ème</sup> jour.

#### Maintenir la gestation

Il est parfois conseillé d'utiliser la dexaméthasone chez des juments à fort risque de mise bas prématurée, par son inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, comme l'a montré OUSEY *et al.*, (2011). En effet, lors de placentite, les juments recevant un traitement à base d'antibiotiques seuls conservent des quantités élevées de cytokines dans le liquide amniotique, associés à de fort taux de prostaglandines responsables des contractions utérines, qui disparaissent avec l'utilisation de dexaméthasone. La réponse inflammatoire engendrée par l'infection bactérienne peut donc être diminuée par l'utilisation de dexaméthasone. Il a ainsi été montré qu'une dose unique de corticoïde empêchait la mise-bas prématurée lors de placentite chez les singes (MACPHERSON, 2005).

Le tableau 7 récapitule les données actuellement disponibles à propos de l'utilisation de la dexaméthasone chez la jument gestante.



Tableau 7 : Conséquences de l'utilisation des corticoïdes pendant la gestation

Période de la gestation	Conséquences de l'utilisation de la dexaméthasone
Pendant l'organogénèse	Une injection ne semble pas entraîner de tératogénicité chez l'homme. En continue chez la souris : une inhibition de la stéroïdogénèse ovarienne et une altération du développement de l'embryon sont rapportées (VAN MERRIS <i>et al.</i> , 2007)
Entre 315 et 320 jours	Gestation plus courte. Naissance d'un poulain plus petit, mais de poids normal, avec des paramètres hématologiques normaux. Tissu mammaire peu développé et colostrum de qualité moyenne.
Après 330 jours	Risque de dystocie et de mort fœtale.

## 2. La prednisolone

La prednisolone a une activité anti-inflammatoire moins importante que la dexaméthasone et présente une légère activité minéralocorticoïde. La durée de vie de la prednisolone (de 2 à 4 heures) évaluée pour l'espèce humaine est plus courte que celle de la dexaméthasone. Chez le cheval, la demi-vie de la prednisolone est d'environ une heure et demi.

Chez le cheval, la prednisolone a un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques. La prednisolone est métabolisée en trois métabolites, dont la prednisone (SILLENCE *et al.*, 2012).

La prednisolone passe peu la barrière placentaire. De plus, lors de son passage, il a été montré dans l'espèce humaine, une métabolisation de la prednisolone en prednisone qui est un métabolite inactif chez le fœtus. Ce mécanisme explique que la prednisolone soit un médicament sûr d'utilisation chez la femme enceinte (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Les effets tératogènes des corticoïdes présentés chez les animaux de laboratoire ne sont pas décrits chez la femme (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Cette famille de molécules peut être utilisée sans danger. Il est néanmoins préférable d'utiliser la prednisolone à la dexaméthasone, car cette dernière pourrait avoir des effets en fin de gestation (en particulier des risques d'avortement) qui ne sont, à ce jour, pas répertoriés pour la prednisolone (BARDIES, 2010). Il est donc conseillé de les utiliser avec parcimonie et avec les doses les plus faibles possibles.

L'utilisation des corticoïdes en début de gestation chez la jument ne semble pas risquée et en pratique, elle existe. Par contre, il est conseillé de ne pas les utiliser en fin de gestation, car ils peuvent provoquer un avortement ou une mise-bas prématurée, associée à une production médiocre de colostrum. En l'absence de recommandations, il est laissé au vétérinaire le soin d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour cette utilisation.

## B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Dans cette famille, sont retrouvées des molécules qui, comme les corticoïdes, vont avoir une action anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique. Ces médicaments inhibent les cyclo-oxygénases (COX). Dans l'organisme, il existe différents types de COX (COX-1 et COX-2), et les différences entre les molécules concernent surtout leur sélectivité pour les COX-2.

Plus la molécule est sélective vis-à-vis des COX-2, moins il y a d'effets digestifs indésirables. Le firocoxib, le méloxicam et le carprofène sont plus sélectifs vis-à-vis des COX-2 que la flunixin ou la phénylbutazone.

En ce qui concerne les Anti-inflammatoire Non Stéroïdien (AINS), aucune tératogénicité n'est rapportée. Par contre, chez la femme, les risques de fœtotoxicité sont rapportés et ce à tout stade de la gestation. Ce risque est augmenté pendant le dernier tiers de la gestation (troubles cardiaques et/ou rénaux).

### 1. Le firocoxib

Le firocoxib est un AINS du groupe des Coxibs, agissant sur l'inhibition sélective de la synthèse des prostaglandines induite par la cyclo-oxygénase -2 (sélectivité de 380 contre 1 pour les COX-1).

Les COX-2 sont connus pour avoir un effet sur la douleur, l'inflammation et la fièvre, mais il semble qu'ils soient également impliqués dans l'ovulation, dans l'implantation, dans l'ouverture du canal artériel et dans les fonctions du SNC.

La liaison aux protéines plasmatiques est forte (plus de 90% pour le groupe des coxibs). L'élimination se fait essentiellement par la bile et le temps de demi-vie très long (jusqu'à 80 jours dans cette famille) (CBIP, 2012)

Aucune donnée n'a été obtenue chez les juments gestantes. Mais les études sur les animaux de laboratoire ont montré des effets embryo- et fœtotoxiques, des malformations, des retards à la mise bas et une diminution du taux de survie des nouveau-nés pour des doses proches des doses thérapeutiques. Pour ces raisons, l'utilisation de ce produit est déconseillée pour les juments gestantes (ANNEXE 1 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, 2010).

## 2. La flunixinine méglumine

La flunixinine méglumine est un anti-inflammatoire de la famille des fénamates et un analgésique très puissant sur les douleurs viscérales et musculo-squelettiques (SILLENCE *et al*, 2012). La flunixinine aurait de plus une activité antipyrétique et anti-endotoxémique. Cette molécule est très utilisée lors de troubles gastro-intestinaux chez le cheval.

### a. Résorption

Elle est disponible par voie orale avec une bonne biodisponibilité et par voie injectable, IV de préférence. La voie IM est à proscrire, car de nombreux cas de nécrose ont été décrits. La flunixinine peut entraîner des ulcères gastro-intestinaux. La biodisponibilité chez une jument gestante peut être modifiée lors de l'administration PO.

### b. Particularités pharmacocinétiques

Le temps de demi-vie de la flunixinine est de 1,5 à 3 h pour des doses thérapeutiques de 1,1 mg/kg. Mais sa cinétique particulière en deux compartiments entraîne une deuxième demi-vie au bout d'environ 9 h (SILLENCE *et al*, 2012). Elle persiste plus longtemps dans les exsudats où son temps de demi-vie est de 16 h environ.

La flunixinine se lie très fortement aux protéines plasmatiques.

### c. Métabolisation et excrétion

L'élimination de la flunixinine méglumine est rénale. La clairance est de 92 mL/h/kg et le volume de distribution de 145 mL/h.

### d. Utilisation chez la jument gestante

A des doses faibles, elle diminue l'inflammation, prévient le risque d'induction du part, médiée par les prostaglandines et abolit les mouvements du conceptus (ALLEN, 2001).

Chez des juments gestantes atteintes expérimentalement d'endotoxémie, l'administration précoce de flunixinine méglumine préviendrait l'avortement, par inhibition de la décharge de PGF<sub>2α</sub> par l'endomètre et donc de la lutéolyse (CHENIER et WHITEHEAD, 2009). Cet effet serait particulièrement important pendant le premier trimestre de gestation chez la jument, car c'est la période au cours de laquelle la progestérone est essentiellement produite par le corps jaune (CHENIER et WHITEHEAD, 2009). Pour cette même raison, elle serait également utile pour réduire le risque d'avortement de juments atteintes de coliques, de placentite ou lors de réduction embryonnaire manuelle (squeezing) (BARDIES, 2010).

Les études réalisées pour déterminer le passage placentaire de la flunixinine n'ont actuellement pas permis de conclure. En effet, la technique de micro-dialyse utilisée ne laisse pas passer les molécules de poids moléculaire important, car les pores empêchent leur passage (MACPHERSON, 2005).

Les études menées chez les animaux de laboratoire ont révélé une fœtotoxicité de la flunixinine après administration orale (lapin et rat) et administration intramusculaire (rat) à des doses maternotoxiques, ainsi qu'un allongement de la durée de gestation (rat). En revanche, la

flunixinine n'a montré aucun signe d'embryotoxicité chez aucune espèce aux doses thérapeutiques.

Alors que chez la jument, l'innocuité de la flunixinine n'a pas été mise en évidence, les études réalisées chez la vache et la truie ont montré que son utilisation était possible pendant toute la gestation, sauf pendant les dernières 48 heures chez la vache, car associée à une augmentation de la mortalité (ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012). De plus, elle peut entraîner des rétentions placentaires chez les vaches après césarienne (STOCKER et WAELCHLI, 1993 ; WAELCHLI *et al.*, 1999).

Malgré les résultats des études sur les animaux de laboratoire, les publications sur l'utilisation de la flunixinine méglumine lors de la gestation sont plutôt positives et aucun effet tératogène ni fœtotoxique n'est rapporté ici. L'innocuité n'ayant pas pour autant été démontrée chez la jument, son utilisation est sous la responsabilité du vétérinaire, qui devra évaluer le rapport bénéfique/risque avant de l'appliquer à une jument gestante.

### 3. Le kétoprofène

C'est un anti-inflammatoire, un antipyrétique et un analgésique. Il inhibe les enzymes COX, mais a aussi une activité importante sur la lipo-oxygénase, ce qui réduit la réponse inflammatoire.

#### a. Résorption

Le kétoprofène ne s'utilise que sous forme injectable chez le cheval. Le pic de concentration dans le plasma apparaît 5 minutes après l'injection et le volume moyen de distribution est de 0,27 L/kg (SILLENCE *et al.*, 2012). La biodisponibilité n'est pas modifiée lors de la gestation.

#### b. Distribution

La distribution est bonne, même dans les liquides synoviaux.

Tout comme pour la flunixinine, la cinétique du kétoprofène est décrite par un modèle avec deux compartiments, d'où deux temps de demi-vie d'environ une demi-heure et huit heures. La métabolisation est rapide et se fait dans le foie, en hydroxy-kétoprofène, qui est inactif (SILLENCE *et al.*, 2012).

#### c. Excrétion

L'élimination du kétoprofène se fait majoritairement par voie urinaire dans les 4 heures suivant l'injection, aussi bien sous forme active, que sous forme métabolisée. Alors que sa persistance dans le sang est faible, les concentrations dans les zones inflammatoires restent élevées pendant 30 à 36 heures.

#### d. Utilisation chez la jument gestante

Les études chez le rat et le lapin n'ont pas montré de tératogénicité ni de fœtotoxicité du kétoprofène.

Chez la femme enceinte, l'utilisation du kétoprofène est déconseillée jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. En effet, il semblerait que chez la femme, l'utilisation d'AINS doublerait le risque de fausses couches. Mais il n'y a aucune publication l'ayant mis en évidence à ce jour.

Le kétoprofène ne semble pas tératogène, par contre il peut entraîner une toxicité fœtale et/ou néonatale cardiaque et rénale parfois irréversible et possiblement mortelle dans le dernier tiers de gestation chez la femme (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Ces anomalies ne sont pas observées chez les animaux de laboratoire. Plus l'utilisation est longue, plus les risques d'anomalies fœtales sont importants.

En ce qui concerne les risques encourus chez la jument gestante, aucune étude n'a été publiée. Mais des études sur les animaux de laboratoire (rat, lapin) et chez la vache n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables. En l'absence de données chez la jument, il est important de réfléchir aux bénéfices/risques (BARDIES, 2010).

#### 4. Le méloxicam

Le méloxicam a des actions anti-inflammatoire, anti-exsudative, antipyrétique et analgésique.

Chez les rattes gestantes, le méloxicam diffuse à travers le placenta. Il a été montré chez les animaux lors d'essais cliniques que l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une perte d'embryon, ainsi qu'une létalité embryo-fœtale (RCP MELOXICAM SANDOZ, 2011). Mais les recommandations sur les spécialités injectables pour les bovins et les porcins stipulent qu'elles peuvent être utilisées chez les animaux gestants. En effet, une étude menée par HIRSCH et PHILIPP (2009) sur des vaches laitières, a montré qu'il n'y a pas de différence entre les vaches qui ont reçu trois fois la dose thérapeutique de méloxicam et celles qui ont reçu un placebo. Les injections de cette même dose ont été faites plusieurs fois au cours de la gestation, dont la dernière une vingtaine de jours avant la mise bas. La longueur de la gestation est restée identique, le vêlage n'a pas été compliqué et le taux de délivrance a été identique à celui des vaches témoins. Il n'y a pas eu de diminution de la viabilité des veaux dans cette étude par rapport aux vaches traitées avec le placebo. Cette étude a mis en évidence l'innocuité de l'administration répétée du méloxicam chez les vaches. La fertilité, la gestation et les autres paramètres liés à la reproduction n'ont pas été modifiés. Les injections n'ont eu aucune conséquence sur la mise bas (HIRSCH et PHILIPP, 2009).

Chez la femme enceinte, le méloxicam est déconseillé comme tous les AINS pendant toute la gestation, surtout en fin de gestation, car il risque d'entraîner chez le bébé des troubles rénaux et/ou cardiaques qui peuvent être irréversibles.

Chez la jument, aucune étude n'a été faite et pour cette raison, les laboratoires qui le commercialisent déconseillent son utilisation lors de la gestation.

## 5. La phénylbutazone

La phénylbutazone a un effet anti-inflammatoire, analgésique, spasmolytique et antipyrétique.

### a. Résorption

La phénylbutazone est un produit très irritant (HARDMAN et LIMBIRD, 1998) : la voie IV est la voie injectable stricte d'utilisation (BERTONE et HORSPOOL, 2004). Pour le traitement d'affections chroniques, la voie orale est à préférer. La biodisponibilité est très bonne (supérieure à 90% selon la voie d'administration).

### b. Particularités pharmacocinétiques

Le temps de demi-vie est variable en fonction de la voie d'administration, ainsi que de la dose, mais pour une dose de 5-6 mg/ kg en IV, le temps de demi-vie est compris entre 30 et 85 min (GONZALEZ MARTIN *et al.*, 2002).

La phénylbutazone se lie fortement aux protéines plasmatiques (97-99%) (SILLENCE *et al.*, 2012), ce qui rend son volume de distribution faible (0,15 L/kg) (BERTONE et HORSPOOL, 2004). C'est un acide faible.

### c. Métabolisation

La phénylbutazone est, de par sa forte liaison aux protéines plasmatiques, métabolisée très lentement, presque exclusivement dans le foie par les enzymes microsomales. Seule une petite partie est excrétée sous forme active dans l'urine.

Le premier produit métabolisé, l'oxyphenbutazone, est actif, conservant les mêmes propriétés que la molécule mère, puis il est retransformé en gamma-hydroxyphénylbutazone, qui est lui inactif (GONZALEZ MARTIN *et al.*, 2002).

### d. Excrétion

L'excrétion de la phénylbutazone se fait par voie urinaire. Lorsque l'urine est plutôt acide, il y a une réabsorption et donc une augmentation de la concentration (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

### e. Utilisation chez la jument gestante

Des effets tératogènes ont été mis en évidence chez les animaux de laboratoire (malformations congénitales), mais pas chez la jument. En ce qui concerne la femme, aucun élément n'est à retenir (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Il a été montré chez les lapines que son utilisation entraînait une réduction de la taille de la portée, une augmentation de la mortalité néonatale et du nombre de mort-nés. Chez la femme, une toxicité cardiaque peut être retrouvée. De plus, le travail peut être prolongé chez ces dernières, lorsque l'utilisation se fait en fin de gestation. Les organes les plus souvent touchés sont l'appareil cardiovasculaire et les reins (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Il semble donc que ce soit une molécule fœtotoxique dans ces espèces.

Aucun essai n'a été effectué sur les juments. Il est donc conseillé de n'utiliser la phénylbutazone, comme tout AINS, que si les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques.

En effet, elle inhibe la synthèse de prostaglandines fœtales. Les laboratoires déconseillent son utilisation faute de données scientifiques sur les risques.

De plus, il est conseillé d'éviter l'utilisation synchrone de gentamicine et de phénylbutazone, car la phénylbutazone entraîne une diminution de la demi-vie de la gentamicine et une diminution de son volume de distribution (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

## 6. Le védaprofène

Le védaprofène a une activité anti-inflammatoire, antipyrétique, analgésique et anti-endotoxémique.

### a. Résorption

Les deux voies d'administration sont PO et IV. L'absorption est rapide et importante (80 à 90%).

### b. Diffusion

C'est un acide faible, très liposoluble. Il se lie très fortement aux protéines plasmatiques (à 99%). Son volume de distribution est donc faible (<0,5 L/kg). Le temps de demi-vie plasmatique est inférieur à 3 h.

### c. Métabolisation et excrétion

La métabolisation est hépatique et l'élimination est urinaire chez le cheval.

### d. Utilisation chez la jument gestante

Cette molécule a montré son innocuité lors de la gestation. Aucun effet tératogène, ni foetotoxique n'est connu à ce jour.

Le védaprofène n'a aucun effet néfaste sur la gestation de la jument. Une AMM pour les juments gestantes lui a donc été accordée (SELVA, 2004).



### C. Récapitulatif sur les anti-inflammatoires

Deux grandes familles d'anti-inflammatoires sont actuellement sur le marché. Le tableau 8 est un récapitulatif des données disponibles à ce jour, peu nombreuses chez la jument.

Tableau 8 : Utilisation des anti-inflammatoires pendant la gestation

	<b>Tératogénicité</b>	<b>Fœtotoxicité</b>	<b>Conseil d'utilisation pendant la gestation</b>
<b>Dexaméthasone</b>	Chez les animaux de laboratoire. Non observée chez la femme, ni la jument	Non	Peuvent être utilisées, sauf après 330 jours de gestation, car risque de mise-bas prématurée et d'avortement
<b>Prednisolone</b>			
<b>Firocoxib</b>	Chez les animaux de laboratoire	Chez les animaux de laboratoire	
<b>Flunixin</b>	Chez les animaux de laboratoire	Non mise en évidence	Utilisée pendant la gestation chez la jument lors de placentite
<b>Kétoprofène</b>	Non mise en évidence	Toxicité rénale et cardiaque dans l'espèce humaine	
<b>Méloxicam</b>	Non présente chez la vache	Non présente chez la vache, mais présente chez la femme	
<b>Phénylbutazone</b>	Chez les animaux de laboratoire : malformations congénitales	Chez les lapines : réduction de la portée, mortalité	Utilisée pendant la gestation chez la jument lors de placentite
<b>Védaprofène</b>	Aucune	Aucune	AMM pour les juments gestantes

### III. Les antiparasitaires

La prise en charge d'éventuelles parasitoses, ainsi que leur prévention, est importante lors de la gestation, car elles peuvent entraîner des troubles du développement fœtal. Deux sortes de parasites existent et sont souvent traités séparément : les parasites internes, que sont les nématodes et les cestodes qui seront traités avec des vermifuges et les parasites externes, tels que entre autres les agents de gales, les poux et les taons, qui nécessiteront une application cutanée.

#### A. Les antiparasitaires internes

La diminution de la charge parasitaire des animaux dépend en premier lieu de la conduite d'élevage. Il sera nécessaire d'adapter le plan de vermifugation à l'élevage considéré. A l'heure actuelle, par crainte de la survenue de résistances à cause de l'utilisation massive de vermifuges depuis de nombreuses années, il est conseillé de réaliser des coproscopies dans l'effectif et de cibler au mieux le plan de vermifugation en fonction des résultats de celles-ci (BRINSKO *et al.*, 2010).

##### 1. Les benzimidazolés

Les benzimidazolés interfèrent avec le métabolisme énergétique des parasites. Ils présentent une faible toxicité. Ce sont des molécules qui permettent d'obtenir un taux plasmatique élevé, mais pendant une courte durée, ce qui peut nécessiter de les administrer pendant plusieurs jours. C'est le cas du fenbendazole qui est très soluble, ce qui explique son élimination très rapide. Deux autres membres de cette famille, tels que l'oxybendazole et le mébendazole sont très peu utilisés chez le cheval.

Il a été montré, dès les années 70, chez des brebis traitées au parabendazole, que certaines molécules de cette famille avaient des effets tératogènes pouvant aller jusqu'à la létalité de l'embryon (ENRIQUEZ, 2008).

Une étude menée aux Etats-Unis par BARRON *et al.* (2010) sur le fenbendazole n'a pas mis en évidence de létalité chez les animaux de laboratoire. Il n'a pas entraîné d'excès important de la consommation d'eau chez la ratte et le gain de poids maternel est resté identique à celui des animaux non traités. La naissance n'a pas présenté plus de complications que pour la population témoin. Mais il semblerait que cette étude ait néanmoins mis en évidence un réflexe de station debout retardé et quelques changements (néanmoins modestes) dans l'activité locomotrice. Mais ces effets semblent mineurs et les modifications par rapport aux groupes témoins ne sont notées que sur un court laps de temps. De plus, dans cette étude, la durée du traitement a été bien plus longue que celle nécessaire à une vermifugation. L'exposition a en effet eu lieu pendant toute la gestation (BARRON *et al.*, 2010). Le fenbendazole aurait donc un faible niveau de toxicité malgré des applications très répétées.

Contrairement à cette étude, les AMM des produits (référéncées dans ANSES : Agence National du Médicament Vétérinaire, 2012) ont mis en évidence des anomalies de l'appareil génital masculin. Le fenbendazole aurait aussi une tératogénicité et un fœtotoxicité répertoriées.

Ces effets n'ont pas été retrouvés chez la chienne, la truie, la brebis, la vache et la jument (ANSES : Agence National du Médicament Vétérinaire, 2012). L'innocuité chez la jument gestante a été prouvée.

L'innocuité des benzimidazolés a été démontrée chez la jument lors de la commercialisation des vermifuges, quel que soit le stade de gestation et le produit utilisé.

## 2. Les quinolines

Le praziquantel est la seule molécule de la famille des quinolines utilisée chez le cheval. Il induit une augmentation de la perméabilité au calcium, ce qui entraîne une paralysie spastique des parasites.

Suite à une administration orale, sa biodisponibilité chez l'homme est de 80%. Après une métabolisation hépatique par le cytochrome P 450, il est excrété dans les fèces (BYGOTT et CHIODINI, 2009°).

Les études menées chez les animaux de laboratoire sont rassurantes : aucun effet indésirable n'a été mis en évidence chez ces animaux par les analyses effectuées par le laboratoire Bayer®, en vue de la commercialisation d'une spécialité humaine en 1979, avec des doses bien supérieures aux doses thérapeutiques (OLDS, 2003) et aucun trouble de la reproduction n'a été mis en évidence chez les rats, les souris et les hamsters (ALLEN *et al.*, 2002). Il a été montré que la prise de praziquantel par des femmes à tous les stades de la gestation n'augmentait pas le risque d'avortement (ADAM *et al.*, 2004).

L'innocuité du praziquantel est démontrée chez le rat et le lapin. Aucune étude n'a été faite sur les juments gestantes. Mais l'étude de MERCIER *et al.* (2003) n'a montré aucun risque tératogène pour l'association ivermectine-praziquantel. L'utilisation du praziquantel chez la jument gestante doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

## 3. Les tétrahydropyrimidines

Le pyrantel est la seule pyrimidine utilisée dans l'espèce équine. De par son activité de type agoniste cholinergique, elle entraîne une paralysie spastique des parasites. Le pyrantel est une molécule faiblement absorbée.

Les études chez les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, ni embryotoxiques.

L'innocuité du pyrantel chez la jument n'a pas été montrée, mais au vu de la faible absorption et des résultats sur les animaux de laboratoire, son utilisation semble possible.

#### 4. Les endectocides

Deux familles composent ce groupe : les avermectines et les milbémycines. Ces molécules entraînent une paralysie du pharynx et des muscles des parasites.

Les avermectines (ivermectine), comme les milbémycines (moxidectine), sont des molécules très liposolubles, stockées dans le tissu adipeux. L'élimination est très lente, ce qui permet une bonne rémanence de l'activité anthelminthique.

- La moxidectine : son temps de demi-vie est de 28 jours (il est plus long que l'ivermectine chez les animaux gras). Son excrétion se fait essentiellement dans les fèces. L'innocuité de la moxidectine a été démontrée chez la jument gestante. Elle peut donc être utilisée et ce tout au long de la gestation (COBB et BOECKH, 2009 ; ANSES : Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires, 2012).
- L'ivermectine : son temps de demi-vie est de 5,5 heures et son excrétion se fait dans les fèces, sans métabolisation hépatique. Les produits à base d'ivermectine peuvent être utilisés chez la jument gestante : le traitement de juments gestantes avec de l'ivermectine à des doses 3 fois supérieures à la dose normale (soit 0,6 mg/kg) toutes les 2 semaines pendant la gestation n'a entraîné aucune tératogénicité, ni fœtotoxicité (MERCIER *et al.*, 2003). L'innocuité lors de la gestation est prouvée (ANSES : Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires, 2012).

L'innocuité de l'ivermectine et de la moxidectine a été démontrée chez la jument gestante.

#### 5. Les sels de pipérazine

La pipérazine est un agoniste GABA qui paralyse les parasites. Les essais cliniques chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes (ANSES : Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires, 2012).

En l'absence d'étude chez la jument, l'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être effectuée par le vétérinaire.

#### 6. Les associations endectocides/autres anthelminthiques

##### a. Moxidectine-praziquantel

Cette association est déconseillée lors de la gestation par les essais cliniques effectués lors de la mise sur le marché (ANSES : Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires, 2012).

##### b. Ivermectine-praziquantel

Alors que les laboratoires déconseillent cette association dans les 3 premiers mois de gestation, MERCIER *et al.* (2003) ont montré que la croissance fœtale n'était pas modifiée sur les 20 juments traitées. Aucun avortement n'a été mis en évidence, et ce malgré des doses 3 fois supérieures aux doses thérapeutiques, administrées tous les 15 jours pendant toute la

durée de gestation. Aucune anomalie dans cette étude n'a pu être mise en évidence, aussi bien sur les fœtus que sur les poulains.

L'association ivermectine-praziquantel peut être utilisée tout au long de la gestation.

#### 7. Le plan de vermifugation de la jument gestante

Certains vétérinaires équins conseillent de suivre le plan de vermifugation habituel pour la jument concernée, mais de renouveler le vermifuge un mois avant le poulinage. De plus, ils conseillent, pour une protection optimale du poulain, une vermifugation 24 h après le poulinage avec de l'ivermectine, ce qui permet de réduire la charge parasitaire de la jument et donc la quantité de parasites dans l'environnement du poulain (SERAPIGLIA, 2008).

En bilan de cette partie, voici les données actuellement disponibles quant à l'utilisation des antiparasitaires chez la jument en gestation (Tableau 9).

Tableau 9 : Récapitulatif de l'utilisation des antiparasitaires internes lors de la gestation

Molécules	Utilisation chez la jument gestante
Fenbendazole	<b>Innocuité démontrée</b>
Praziquantel	Pas d'étude chez la jument gestante
Pyrantel	Pas de contre-indication
Ivermectine	<b>Innocuité démontrée</b>
Moxidectine	<b>Innocuité démontrée</b>
Pipérazine	Pas d'étude chez la jument gestante
Ivermectine-Praziquantel	<b>Innocuité démontrée</b>
Moxidectine-Praziquantel	Contre-indication sur le produit

## B. Les antiparasitaires externes

### 1. Les pyréthriinoïdes

Les pyréthriinoïdes sont des insecticides très efficaces, particulièrement contre les *Culicoïdes*. Leur durée d'action est comprise entre 4 et 14 jours.

En France, seul le fenvalérate a une AMM pour les chevaux, mais aucune particularité n'est relatée quant à la gestation.

Aucune toxicité n'est connue à ce jour. Chez la souris, il a été montré une diminution du développement testiculaire et de la spermatogénèse chez les mâles, dont la mère avait été exposée au fenvalérate pendant la gestation (ZHANG *et al.*, 2010). La dose était de 30 mg/kg (plus de 10 fois la dose conseillée), répétée deux fois pendant la gestation. Il n'y avait pas d'anomalie dans les cellules, ce qui suggère qu'une anomalie de différenciation pourrait être à l'origine des modifications chez les souris. Alors que l'étude citée précédemment donne des résultats douteux concernant son utilisation pendant la gestation, les AMM des produits vétérinaires stipulent qu'aucun effet tératogène, ni fœtotoxique n'a été mis en évidence.

Au vu des résultats de l'étude de ZHANG *et al.* (2010), il paraît raisonnable de déconseiller l'utilisation du fenvalérate lors de la gestation chez la jument. Son utilisation devra se faire en respectant les doses prescrites et le rapport bénéfice/risque devra être évalué par le vétérinaire.

### 2. Le fipronil

Le fipronil est actif contre *Chorioptes spp.*, *Dermanyssus spp.* et les poux. Il doit être appliqué localement.

Les études sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence de tératogénicité de cette molécule. Mais il n'existe aucune étude mettant en évidence l'innocuité du fipronil chez la jument gestante.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être effectuée par le vétérinaire, mais les résultats actuels sont en faveur de son utilisation.

## C. L'imidocarbe

C'est un dérivé carbanilide avec des propriétés babésicide et anaplasmicide, dont le mécanisme est mal connu à ce jour.

Lors des essais cliniques, il a été montré sur les animaux de laboratoire que l'imidocarbe n'avait pas d'effets tératogènes chez ces espèces. L'innocuité n'a pas été mise en évidence sur les juments gestantes. L'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être réalisée par le vétérinaire, même si les études sur les animaux de laboratoire sont encourageantes.

## IV. Les anesthésiques

Les données de cette partie se sont appuyées sur la thèse d'ARDOIN SAINT AMAND, 2004.

Lors de l'anesthésie d'une jument gestante, plusieurs paramètres sont à prendre en compte. Tout d'abord, comme tout autre médicament, les anesthésiques peuvent être des molécules tératogènes et/ou fœtotoxiques (ARDOIN SAINT AMAND, 2004).

### A. La prémédication

#### 1. Les phénothiazines : Acépromazine (ou ACP)

A faible dose, les phénothiazines ont une action tranquillisante et anxiolytique. A plus forte dose, elles procurent une tranquillisation plus poussée. L'avantage de l'ACP par rapport aux  $\alpha_2$ -agonistes est qu'elle ne produit pas d'ataxie, ni de somnolence (TAYLOR et CLARKE, 2007). L'activité motrice spontanée est nettement diminuée, par contre le cheval reste très réceptif au bruit et au mouvement. Il faut se méfier, car il peut réagir à n'importe quel stimulus.

L'ACP bloque la transmission nerveuse qui se fait via les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, c'est-à-dire ceux responsables du tonus vasculaire. Son utilisation entraîne donc une vasodilatation et une diminution de la pression artérielle chez l'animal anesthésié, ce qui peut être particulièrement dangereux chez un animal en hypovolémie (TAYLOR et CLARKE, 2007). Par contre, la fréquence cardiaque reste inchangée.

L'acépromazine potentialise les anesthésiques notamment volatiles. Elle a ainsi permis de diminuer de 37 % la quantité nécessaire d'halothane dans l'étude de DOHERTY *et al.* (1997).

##### a. Résorption

Il existe des formes injectables (IM ou IV), mais aussi des formes orales. La biodisponibilité de la forme orale est de 55 %. Les effets secondaires sont souvent moins présents avec la forme orale qu'avec les formes injectables.

##### b. Diffusion

C'est une molécule hydrosoluble. La diffusion est longue et le pic d'action est atteint au bout de 20 à 30 minutes avec la forme injectable.

##### c. Distribution

La demi-vie de la forme injectable est de 2-3 h et de 6 h pour la forme orale. C'est une molécule avec un haut pouvoir de fixation aux protéines (99%) et un volume de distribution de 6,6 L/kg (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

#### d. Biotransformation et élimination

La métabolisation se fait dans le foie. Il est possible que certains métabolites aient une activité pharmacologique.

#### e. Action sur la gestation

Il a été montré que l'ACP diminuerait le risque d'arrêt cardiaque chez le cheval anesthésié (TAYLOR et CLARKE, 2007). Par contre elle peut créer une hypotension. Or, comme la molécule est éliminée après quelques heures, l'hypotension induite par l'ACP se produit pendant l'intervention chirurgicale, ce qui peut être dangereux en particulier pour une jument gestante (ARDOIN SAINT AMAND, 2004 ; TAYLOR et CLARKE, 2007 ; MONTEIRO *et al.*, 2011). L'innocuité chez la jument gestante n'a actuellement pas été mise en évidence. Du fait du risque d'hypotension, il n'est pas conseillé de tranquilliser et surtout prémédiquer une jument gestante avec de l'ACP (TAYLOR, 1997).

### 2. Les $\alpha$ 2-agonistes : xylazine, romifidine, détomidine

Plusieurs molécules sont actuellement disponibles : la détomidine, la xylazine et la romifidine. Ces molécules se fixent aussi bien sur les récepteurs centraux que sur les récepteurs périphériques des tissus cibles.

Les  $\alpha$ 2-agonistes sont utilisés chez le cheval pour leur propriété sédatrice très puissante. Ils entraînent de plus une analgésie viscérale (l'analgésie des muscles squelettiques est moins efficace), une relaxation musculaire surtout des muscles squelettiques en partie distale, ce qui entraîne une ataxie. Une diminution des réponses aux stimuli extérieurs (aussi bien visuels, tactiles, auditifs) est notée, ainsi qu'une hyperesthésie notamment cutanée. L'analgésie créée par les  $\alpha$ 2-agonistes est très puissante, ce qui permet de les utiliser en particulier lors de coliques (ARDOIN SAINT AMAND, 2004 ; HYEST 2011).

Ce sont des molécules qui ont une activité importante sur l'appareil cardiovasculaire. En effet, dans les minutes suivant l'injection (cette durée dépend de la molécule), une vasoconstriction conduisant à une hypertension provoque une bradycardie réflexe, elle-même rapidement suivie d'une baisse de la pression artérielle, pouvant aller jusqu'à l'hypotension. L'hypertension est plus marquée avec la détomidine. L'animal peut présenter également des arythmies (BAV 2) suite à l'injection.

Les effets sur l'appareil respiratoire sont moins présents chez le cheval que dans les autres espèces (relâchement des voies aériennes, augmentation de la résistance des voies respiratoires supérieures, diminution de la clairance mucociliaire). Les gaz du sang restent dans les valeurs usuelles (ARDOIN SAINT AMAND, 2004 ; HYEST 2011).

La mobilité intestinale est diminuée par ces molécules, ce qui peut durer jusqu'à 3 heures après l'injection dans le cas de la détomidine.

Suite à ces injections, les animaux sont souvent en hyperglycémie et en hypo-insulinémie.

#### a. Résorption

La biodisponibilité de la xylazine après injection IM est de 40-48% (BRUNTON *et al.*, 2006). Les formulations sont utilisées en IV et en IM. La dose conseillée en IV est la moitié de la dose en IM (HYEST, 2011).



#### b. Diffusion

Ce sont des molécules hydrosolubles. La fixation aux protéines plasmiques est de 68% pour la détomidine.

Le temps de demi-vie de la xylazine est de 50-75 min, d'environ 70 min pour la détomidine et de 60 min pour la romifidine (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

Le volume de distribution est de 2,7 L/kg pour la xylazine.

#### c. Distribution

La distribution est très rapide (le pic d'activité apparaît en une quinzaine de minutes) (HYEST, 2011).

#### d. Biotransformation et élimination

La biotransformation se fait dans le foie, l'élimination par voie rénale. Des troubles hépatiques peuvent empêcher la dégradation et entraîner une rémanence des effets.

#### e. Action sur la gestation

Les  $\alpha_2$ -agonistes entraînent une bradycardie fœtale.

Les effets sur l'utérus de la jument gestante ne sont pas établis. L'injection d' $\alpha_2$ -agonistes chez la chèvre entraîne une augmentation de la pression intra-utérine (ARDOIN SAINT AMAND, 2004). L'action utéro-tonique de la xylazine a aussi été démontrée sur les vaches. Ce résultat pourrait donc être extrapolé à la jument. En revanche, le risque d'avortement n'est pas augmenté avec leur utilisation.

Ils ne provoquent qu'une faible hypoxie et ne sont pas contre-indiqués en cas de gestation. Ils sont couramment utilisés en tant que sédatifs et analgésiques lors de la prémédication de la jument.

La xylazine a un effet sédatif et un effet analgésique plus court que les deux autres molécules. Elle est donc préférée, car les effets sur le futur poulain sont plus courts. La xylazine, associée à la kétamine, sont souvent bien tolérées et la réponse des juments est souvent satisfaisante (TAYLOR et CLARKE, 2007). De plus, comme la xylazine potentialise les anesthésiques, elle permet d'en diminuer la dose.

Onze juments gestantes ont reçu, pendant le dernier trimestre, des injections répétées de détomidine à 3 semaines d'intervalle (LUUKKANEN *et al.*, 1997). Le rythme cardiaque fœtal est resté régulier malgré ces injections, avec néanmoins une diminution de l'activité pendant les 5 minutes suivant l'injection. Ce produit n'a pas révélé d'effets tératogènes, ni fœtotoxiques.

Les  $\alpha_2$ -agonistes sont déconseillés pendant le dernier mois de gestation, par précaution du fait de l'augmentation des contractions utérines qui pourraient produire un part prématuré. Ceci semble valable surtout pour la xylazine (HYEST, 2011). En effet, ils augmentent (surtout la xylazine) le tonus du myomètre et augmente la pression intra-utérine (TAYLOR, 1997). Mais l'effet de la détomidine sur l'utérus ne semble pas entraîner de fœtotoxicité après une injection (LUUKKANEN *et al.*, 1997). Leur utilisation semble donc possible, en utilisant les doses les plus faibles possible.

L'atipamézole (molécule antagoniste des  $\alpha 2$ -agonistes) peut être utilisé chez des chevaux dont la sédation est trop profonde ou lorsque les animaux sont trop ataxiques, mais aucune donnée n'existe chez la jument gestante.

### 3. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines les plus utilisées chez le cheval sont le diazépam et le midazolam.

Elles ont une action myorelaxante, sédatrice et anti-convulsivante. Chez l'homme, ces molécules sont aussi anxiolytiques. Chez le cheval, le diazépam peut créer une ataxie parfois sévère par faiblesse musculaire et une excitabilité paradoxale juste après l'injection IV, surtout si la prémédication n'a pas été optimale. Le vétérinaire est souvent contraint d'injecter le diazépam au moment de l'induction et non lors de la prémédication, car il y a un risque non négligeable de chute. Cet effet secondaire est particulièrement important chez la jument en fin de gestation. En effet en cas de chute, le risque de rupture utérine augmente de façon notable, car la paroi de l'utérus s'affine au cours de la gestation (TAYLOR et CLARK, 2007).

Ces molécules ont très peu d'effets sur les appareils cardio-vasculaire et respiratoire.

#### a. Résorption

Le midazolam a une bonne biodisponibilité suite à une injection IM. L'action est plus rapide avec le midazolam qu'avec le diazépam (3 à 4 fois). Par contre, il ne peut être utilisé PO.

En ce qui concerne le diazépam, il s'utilise préférentiellement en IV (très irritant en IM). L'absorption PO a une bonne disponibilité mais est peu utilisée, la voie intrarectale est intéressante lors de convulsions.

#### b. Diffusion

Ce sont des molécules liposolubles avec un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (99% pour le diazépam, 95% pour le midazolam) (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

La forme circulante est la forme non ionisée. Ce sont des bases.

Alors que le diazépam a une durée de vie longue (demi-vie d'élimination plasmatique de plus de 24 h), le midazolam a lui une durée d'action plus courte (demi-vie d'élimination plasmatique de moins de 4 h).

#### c. Distribution

Un animal en hypo-albuminémie (ce qui est le cas de la jument gestante, comme présenté dans la première partie) est plus sensible à ces molécules. De plus, l'utilisation d'autres molécules avec un fort taux de fixation plasmatique entraîne une augmentation de l'activité des benzodiazépines.

Ces molécules traversent très rapidement le placenta.

#### d. Biotransformation et élimination

La métabolisation se fait dans le foie. Les premiers métabolites, aussi bien pour le diazépam que le midazolam, sont actifs. Les enzymes microsomiales du foie sont utilisées et il peut apparaître une diminution du métabolisme, si d'autres molécules entrent en compétition avec ces dernières (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

L'élimination se fait par voie urinaire.

#### e. Action sur la gestation

Des études chez la femme enceinte n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes des benzodiazépines (KJAER *et al.* 2007). Les données sont nombreuses et rassurantes à ce sujet. Par contre, elles sont déconseillées chez celles-ci pendant les deux derniers trimestres de gestation, car ils entraînent des effets fœtotoxiques (diminution des mouvements fœtaux et anomalies cardiaques).

L'utilisation des benzodiazépines est conseillée lors de la prémédication des juments gestantes, en particulier pour une césarienne, du fait du peu d'effets secondaires qu'elles comportent (TAYLOR, 1997).

### 4. Les opioïdes

L'analgésie avec les opioïdes se fait au niveau central. Chez le cheval, deux opioïdes sont utilisés couramment : la morphine et le butorphanol. Alors que la morphine est un morphinique pur, le butorphanol est un agoniste-antagoniste (ARDOIN SAINT AMAND, 2004).

Ces molécules ont un effet analgésique très puissant mais peu d'effet anesthésique chez le cheval adulte. Leur utilisation seule sur un animal non douloureux peut provoquer une phase d'excitation et de dysphorie (BRUNTON, 2006).

Le butorphanol aurait un effet analgésique superficiel moins important que la morphine, par contre son action viscérale serait plus importante (ARDOIN SAINT AMAND, 2004). De plus, l'avantage du butorphanol est qu'il aurait une activité spécifique sur certains récepteurs. Il serait agoniste pour les récepteurs  $\kappa$  et antagoniste pour les récepteurs  $\mu$ , ce qui entrainerait une moindre dépression cardio-respiratoire et une diminution des effets inhibiteurs sur la motilité intestinale.

Le butorphanol semble donc être plus conseillé que la morphine pour son utilisation chez la jument gestante, celui-ci entraînant des modifications systémiques moins importantes, ce qui protégerait le poulain.

#### a. Résorption

Chez le cheval, les opioïdes sont utilisés sous forme injectable, voie facilitant l'absorption. Cette dernière n'est pas modifiée lors de la gestation. L'action est très rapide lors d'injection par voie intraveineuse.

#### b. Diffusion

Ce sont des bases faibles, traversant donc facilement la barrière placentaire.

#### c. Distribution

Environ 33% de la morphine est liée à des protéines plasmatiques.

Ce sont des molécules retrouvées dans le placenta et qui pourraient avoir un effet lors d'utilisation prolongée. Les concentrations plasmatiques du fœtus sont proches des concentrations trouvées dans le sang maternel (BRUNTON, 2006).

#### d. Biotransformation et élimination

La métabolisation se fait par le foie et différents métabolites sont formés. Certains sont actifs, d'autres non. La morphine glucuroconjugée en 6 est deux fois plus active que la morphine chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. L'excrétion est ensuite rénale.

Le temps de demi-vie est de 2 heures pour la morphine et 45 minutes pour le butorphanol (BRUNTON, 2006).

Lorsque le volume de distribution est plus faible et l'excrétion rénale moins bonne, il est conseillé de diminuer les doses de morphine.

Lors d'administrations répétées, il ne faudra pas tenir compte seulement de la morphine, mais aussi de son métabolite, qui va s'accumuler (davantage que la morphine) et engendrer une analgésie puissante.

#### e. Action sur la gestation

Pour une utilisation ponctuelle, les données chez la femme sont nombreuses et ne mettent pas en évidence de tératogénicité, ni d'effet fœtotoxique (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Chez la jument, les essais cliniques n'ont pas été effectués (ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012).

Par contre, si la morphine est utilisée avant l'accouchement, il est courant que le nouveau-né présente une dépression respiratoire importante. Cela peut apparaître même si aucun symptôme n'est apparu chez la mère. En cas d'utilisation prolongée chez la mère, un syndrome de sevrage peut apparaître à la naissance ou dans les jours qui suivent. Dans ce cas, il faut utiliser un antagoniste des morphiniques chez le nouveau-né.

L'innocuité du butorphanol et de la morphine n'a pas été démontrée chez la jument. Taylor (1997) n'a mis en évidence aucune fœtotoxicité dans son étude. Le butorphanol, de par sa faible action sur les appareils cardiovasculaire, respiratoire et digestif, est à préférer à la morphine, à condition qu'il apporte une analgésie suffisante.

### 5. Ether de gaïacolate ou guaïfénésine (GGE)

Cette molécule produit une forte relaxation musculaire, mais sans effet sur le diaphragme. Aux doses usuelles, cette molécule a très peu d'effets secondaires.

#### a. Résorption

Cette molécule est utilisée en IV, en perfusion.

#### b. Distribution

Le temps de demi-vie est de 60 minutes chez les femelles (BRUNTON, 2006).

#### c. Biotransformation et élimination

L'animal reste couché pendant 6 minutes si cette molécule est utilisée seule, mais la myorelaxation est plus longue et persiste pendant 10 à 20 minutes.

#### d. Action sur la gestation

Les modifications cardiaques et respiratoires sont modestes. Par contre la pression artérielle diminue avec son utilisation.

La guaïfénésine est cumulative et de longue action. Elle est plutôt à éviter lors de césarienne de par sa longueur d'action (CLUTTON, 2010).

Elle ne passe pas la barrière placentaire et a donc peu d'effet sur le fœtus, d'après certains auteurs (TRIOMPHE, 2004). Mais une étude de HUBBELL (1980) a montré qu'en fait, ce passage est possible, car une concentration néonatale de 30% de la concentration plasmatique sanguine est évaluée après césarienne. De toute façon, il est à noter que la guaïfénésine a peu d'effets secondaires. Mais la littérature est actuellement pauvre sur les risques lors de l'utilisation du GGE chez la femelle gestante.

## B. L'induction

### 1. Les barbituriques

Le seul barbiturique utilisé chez le cheval est le thiopental.

Celui-ci diminue le flux sanguin cérébral et la consommation cérébrale en oxygène. En plus d'être un agent d'induction, il peut être utilisé comme anticonvulsivant, car il provoque une très bonne détente musculaire. Il diminue la fréquence respiratoire et la sensibilité à l'hypoxie et l'hypercapnie. A de fortes doses administrées par voie IV, il peut créer une réelle dépression respiratoire et être responsables d'apnées. Il entraîne aussi une dépression cardiovasculaire, qui est dose dépendante. Une diminution de la pression artérielle est notée, souvent associée à une diminution du débit cardiaque.

#### a. Résorption

C'est un acide faible. Après une injection en IV stricte, le thiopental est présent sous forme ionisée et non ionisée (61% de la dose).

#### b. Diffusion

La diffusion du thiopental est très rapide : l'anesthésie est effective au bout de 20 à 30 secondes (BRUNTON, 2006).

C'est une molécule très liposoluble, qui diffuse très bien dans le cerveau. Le taux de liaison est important (entre 65 et 85% en fonction des espèces). Mais la fixation aux protéines de liaison entre en compétition avec la fixation d'autres molécules, ce qui peut augmenter l'activité du thiopental.

Son volume de distribution est autour de 1 L/kg (ABASS *et al.*, 1994).

#### c. Distribution

La redistribution se fait du cerveau vers les tissus. Celle-ci se fait très rapidement et peut expliquer que très rapidement la dose anesthésiante ne soit plus atteinte.

#### d. Biotransformation et élimination

La biotransformation se fait dans le foie très rapidement. Le temps de demi-vie du thiopental est de 147 minutes chez les chevaux et 222 minutes chez les poneys, après une prémédication à l'ACP (ABASS *et al.*, 1994).

Une très faible clairance (3,5 mL/min/kg) explique qu'une réinjection de thiopental puisse entraîner une permanence des effets sur du long terme (effet cumulatif).

#### e. Action sur la gestation

Le thiopental est très peu utilisé dans l'espèce équine, largement supplanté par la kétamine.

Aucune donnée fiable n'existe quant à sa tératogénicité, d'après l'AMM du produit établie le 18 février 2003.

En pratique, la pharmacovigilance humaine n'a pas mis en évidence de tératogénicité, ni de fœtotoxicité, mais, par mesure de précaution, il est conseillé de ne pas l'utiliser lors de la gestation.

De plus, il a été montré que la dépression respiratoire chez le fœtus était significative avec les barbituriques. En effet, lors de césarienne, les barbituriques peuvent créer une dépression respiratoire chez le jeune poulain et mettre du temps à s'éliminer de son organisme.

## 2. Les anesthésiques dissociatifs : les dérivés cyclohexylamines

Les anesthésiques dissociatifs produisent amnésie, analgésie et état cataleptique. La kétamine est le seul dissociatif utilisé chez les chevaux.

Son influence sur l'appareil respiratoire est peu marquée, ce qui explique aussi que les réflexes de déglutition et de toux soient maintenus. Elle ne produit pas de dépression respiratoire. Via la stimulation sympathique, un effet bronchodilatateur est mis en évidence.

Elle stimule l'appareil cardiovasculaire, en provoquant une tachycardie et une augmentation de pression artérielle.

L'analgésie périphérique est de bonne qualité. Par contre, l'analgésie viscérale est minime.

A cause de la forte catalepsie qu'elle induit, elle n'est jamais utilisée seule. Une dysphorie est possible. La perte de conscience est souvent associée à une augmentation du tonus musculaire. La chute, suite à l'injection de kétamine, se fait vers le bas, le cheval tombe en pliant les 4 membres. Mais il faut se méfier, car dans certains cas, le cheval a tendance à marcher vers l'avant et il en devient beaucoup plus difficile à contrôler. Une fois induit, les yeux du cheval restent ouverts et en position centrale. Il ne faut donc pas s'y fier pour juger de la profondeur de l'anesthésie. Un nystagmus est souvent présent.

#### a. Résorption

L'administration se fait en IV. A cause d'un très faible pH, des lésions tissulaires sont à craindre lors de l'utilisation de la voie IM.

#### b. Diffusion

C'est une molécule à faible poids moléculaire et très liposoluble.

Quarante-cinq à 60% de la molécule est liée aux protéines plasmatiques. L'hypoprotéïnémie ne modifie pas l'effet de la kétamine sur la jument (BRUNTON *et al.*, 2006).

#### c. Distribution

Elle se fait très rapidement : la molécule parvient dans le cerveau une minute après l'injection

IV (ARDOIN SAINT AMAND, 2004).

Sa liposolubilité permet le passage de la kétamine à travers le placenta.

d. Biotransformation et élimination

L'action se fait au bout de quelques minutes (5 minutes d'après TAYLOR et CLARKE, 2007).

La kétamine est transformée dans le foie, mais peut être aussi excrétée sous sa forme active par les reins (TAYLOR et CLARKE, 2007).

La demi-vie de la kétamine est de 42 à 65 minutes. Mais lorsque la quantité de kétamine n'est plus suffisante (inférieure à 40% de la dose), l'anesthésie n'est plus maintenue.

La kétamine est rapidement éliminée de la circulation maternelle et fœtale.

e. Action sur la gestation

L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie.

La kétamine pourrait entraîner des problèmes de développement cérébral, car certains enfants ont présenté des altérations du goût lorsqu'ils avaient été soumis à la kétamine *in utero*. Mais elle est très souvent utilisée et est à préférer aux barbituriques.

Chez la jument gestante, son utilisation est conseillée, couplée à une bonne prémédication, incluant absolument un myorelaxant.

## C. L'anesthésie gazeuse

Les molécules volatiles entraînent une perte de conscience, une relaxation musculaire, une analgésie, une dépression cardiovasculaire et respiratoire. Toutes ces conséquences dépendent de la dose administrée.

Les molécules inhalatrices sont considérées comme faisant partie des plus dangereuses de la médecine vétérinaire. Il est donc important de les utiliser à bon escient et de diminuer au maximum les doses, en procédant à une prémédication et une induction suffisantes, ce qui permet de diminuer les effets secondaires.

Comme l'utérus gravide diminue le volume occupé par les poumons, la capacité d'absorption des éléments volatiles est diminuée. Il faudra donc penser à augmenter la quantité d'anesthésique volatile pour maintenir une anesthésie gazeuse (TAYLOR et CLARKE, 2007).

Que ce soit le poulain à la naissance ou la jument, les anesthésiques volatiles seront éliminés par voie respiratoire, aussi bien en respiration spontanée qu'en ventilation contrôlée. Ces agents traversent très facilement le placenta.

Aujourd'hui plus utilisé, l'halothane ne sera donc pas développé ici.

### 1. Diffusion

Les molécules inhalables sont des molécules très liposolubles, qui traversent très facilement la barrière alvéolo-capillaire, puis la barrière hémato-méningée (ARDOIN SAINT AMAND, 2004).

## 2. Biotransformation et élimination

L'élimination se fait tout d'abord par les poumons. Il existe une dégradation de ces molécules dans le foie, mais elle est insignifiante par rapport à l'élimination pulmonaire (jusqu'à 3% pour le sévoflurane). Cette biotransformation produit un composé, le fluoride, qui est néphrotoxique.

### a. Isoflurane

Ce gaz anesthésique provoque une vasodilatation dès les premières minutes de son utilisation. Lorsque les valeurs atteignent 1,55 fois la Concentration Alvéolaire Minimale (MAC), le débit cardiaque et la pression artérielle systémique diminuent significativement. L'isoflurane est également un dépresseur respiratoire très puissant.

L'isoflurane est une molécule presque exclusivement éliminée par voie pulmonaire.

A ce jour, aucune donnée permettant de mettre en évidence la tératogénicité de l'isoflurane n'a été publiée. Chez l'animal, les essais ne la mettent pas non plus en évidence (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012 ; ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012).

### b. Sévoflurane

Il est peu soluble dans le sang. L'induction et le réveil seraient plus rapides avec cette molécule qu'avec l'isoflurane, dû à la faible accumulation du produit (HYEST, 2011).

Dans l'étude d'OKUTOMI *et al.* (2009), la récupération des moutons a été meilleure avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane. LEECE *et al.* (2008) ont montré qu'il n'existait pas de différence réelle entre l'utilisation d'isoflurane ou de sévoflurane pour la récupération (étude faite sur une centaine de chevaux). Le réveil se passe plus calmement avec cette molécule qu'avec l'isoflurane (BRUNTON, 2006).

Les effets cardiovasculaires et respiratoires sont par contre les mêmes qu'avec l'isoflurane (diminution du débit cardiaque, de la pression artérielle, de la contractilité et de la résistance vasculaire systémique).

La concentration des produits fluorés est inférieure dans la circulation fœtale que dans la circulation maternelle, il y a donc bien un transfert de ces molécules à travers le placenta. Quelque soit l'agent volatil utilisé, il est démontré que la pression artérielle fœtale diminue avant la pression artérielle de la mère, sous l'effet des anesthésiques chez les moutons (OKUTOMI *et al.*, 2009), mais aucune tératogénicité n'est prouvée à ce jour chez les animaux de laboratoire (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012 ; ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012).



## D. L'anesthésie locale

L'anesthésie locale est souvent associée à d'autres molécules (sédation, tranquillisation, etc...). Elle interrompt la nociception.

Les réactions systémiques arrivent lorsque l'injection est faite en IV ou suite à un surdosage responsable d'un passage systémique. Dans ce cas, il peut y avoir une bradycardie, des troubles de la conductance, une dépression du myocarde et une hypotension. Dans les cas extrêmes, un collapsus cardiovasculaire peut apparaître et entraîner un arrêt cardiaque. Les cas de dépression du système nerveux central apparaissent de façon secondaire.

Les anesthésiques locaux traversent très facilement la barrière placentaire. L'élimination de ces composés se fait par voie urinaire. Ce sont des bases faibles.

### 1. Lidocaïne

Suite à une infiltration périmébrale pour un examen de boiterie, la lidocaïne diffuse rapidement dans le sang. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 20 à 30 minutes. La biotransformation est hépatique et l'élimination urinaire.

La lidocaïne est également utilisée pour ses propriétés anti-arythmiques et dans le traitement intensif de l'iléus.

Avec la lidocaïne, une action utérotonique stimulante a déjà été observée. De plus, elle passe la barrière placentaire et peut entraîner des affections nerveuses ou cardiovasculaires chez le fœtus (ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012). Il est donc déconseillé de l'utiliser. Mais dans un contexte d'injection par voie locale, la concentration plasmatique est très faible. De plus, les données publiées en médecine humaine sont rassurantes (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

### 2. Bupivacaïne

Sa durée d'action est bien plus longue que la lidocaïne. Il ne faut donc pas la répéter dans les 6 heures, car le risque de toxicité augmente fortement. Son élimination est urinaire.

Les études menées sur des souris ne montrent ni tératogénicité, ni fœtotoxicité. Chez les lapines, une augmentation de morts *in utero* n'apparaît qu'à partir d'injections journalières de 25 mg/kg. En delà, il n'y a aucun signe de fœtotoxicité ni de tératogénicité (IPCS INCHEM, 1998).

En résumé, les paramètres importants pour comprendre le passage placentaire des anesthésiques locaux sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres des anesthésiques locaux

<b>Molécule</b>	<b>Poids moléculaire (kDa)</b>	<b>pKa</b>	<b>Fixation aux protéines (%)</b>	<b>Passage placentaire</b>
<b>Lidocaïne</b>	236	7,9	64	30%
<b>Bupivacaïne</b>	298	8,1	96	10-15%

L'anesthésie locale est l'anesthésie de choix, car elle affecte le moins le fœtus. L'anesthésique est en effet concentré autour du site chirurgical, ce qui permet de diminuer la concentration plasmatique. En ce qui concerne le choix du produit, les deux peuvent être utilisés, mais aucun n'a été testé chez la jument gestante.

#### E. L'anesthésie chez la jument gestante

Lors de l'anesthésie, il est fréquent d'avoir une dépression cardio-respiratoire. Or, comme évoqué dans la première partie de ce travail, le volume sanguin circulant augmente, mais les concentrations en hémoglobine et en protéines totales diminuent proportionnellement, ce qui entraîne une diminution des réserves cardiovasculaires et augmente les risques d'hypoxie (TAYLOR, 1997).

Les principales conséquences sont des modifications hémodynamiques sur l'unité fœto-placentaire. Cela peut entraîner une séparation prématurée du placenta et donc un avortement. Ce risque augmente avec l'avancée de la gestation. Le deuxième trimestre de gestation est celui où l'anesthésie est la moins dangereuse pour le couple mère-fœtus. C'est donc pendant cette période que les opérations non obstétricales et non urgentes sont à réaliser. Mais, une anesthésie faite tardivement au cours de la gestation peut être néfaste. En effet, lorsque la gestation avance, la physiologie de la jument évolue, ainsi que ses capacités à contre balancer les modifications occasionnées par les anesthésiques, notamment respiratoires et cardiovasculaires. Plus l'anesthésie est faite tardivement dans la gestation, plus la compensation est compliquée.

Il faut ensuite bien choisir le protocole anesthésique, ainsi qu'être attentif aux conditions de réalisation de l'anesthésie, car le risque majeur pratiquement inévitable est de stresser la jument, provoquant une libération de glucocorticoïdes (CLUTTON, 2010).

Pour rendre cette anesthésie plus sûre, il sera préférable d'utiliser plusieurs molécules qui se potentialisent et permettre ainsi de diminuer les quantités de chacune des molécules utilisées. Le maintien en anesthésie volatile sera choisi préférentiellement, car l'effet cumulatif est très faible. La gestation n'est pas une contre-indication formelle à l'anesthésie, mais le protocole devra être réfléchi au préalable, afin que l'anesthésie soit la plus courte possible pour protéger

le couple mère-fœtus. Chez la jument en fin de gestation, il est conseillé de ne pas surdoser les anesthésiques, du fait de l'augmentation de poids. En effet, les doses doivent être calculées par rapport au poids de la jument non gravide (TAYLOR et CLARKE, 2007). Pour des juments en fin de gestation, les doses des molécules d'induction, ainsi que des anesthésiques volatiles doivent être diminuées.

C'est donc essentiellement à la fin de la gestation que l'anesthésie pose des problèmes. Si les fonctions cardio-vasculaires et respiratoires sont bien maintenues, les risques d'avortement sont faibles, tout du moins pendant les 2 premiers tiers de gestation. Il n'y a pas de lien clairement démontré entre les médicaments anesthésiques et les avortements. C'est seulement à la fin de la gestation que l'importance de la taille de l'utérus est significative lors de l'anesthésie. Dans ce cas, deux choses sont à prendre en compte : le poids et le volume de l'utérus, ainsi que les conséquences des molécules utilisées sur le poulain.

Le plus gros problème de l'anesthésie chez la jument gestante est l'hypotension per-anesthésique, due à la compression de la veine cave caudale et de l'aorte par la masse abdominale, pouvant également affecter la circulation utéroplacentaire (SMITH, 2010). Cette hypotension peut être fatale pour le poulain, ainsi que pour la jument. Une technique, utilisable particulièrement lors de césarienne, est de ne pas laisser la jument en décubitus dorsal, mais de l'incliner légèrement sur le côté, ce qui évite l'écrasement complet des gros vaisseaux (TAYLOR et CLARKE, 2007). En effet, cet écrasement ne fait qu'augmenter les effets indésirables des anesthésiques sur la fonction cardiovasculaire (CLUTTON, 2010).

L'autre principal problème lors d'une anesthésie générale d'une jument gestante est un temps anesthésique trop long. En effet, lors d'une colique chez une jument gestante, une colique traitée chirurgicalement est toujours plus à risque qu'une colique traitée médicalement, du fait du stress créé par l'anesthésie et par la durée de celle-ci.

De plus, le positionnement en décubitus dorsal pourrait être néfaste pour le poulain. En effet, cette position pourrait permettre la contamination du vagin avec de l'air et des débris due à la détente et à l'ouverture des lèvres vulvaires. Par conséquent, il serait conseillé pour des juments en fin de gestation de suturer la vulve avant l'anesthésie (CHENIER et WHITEHEAD, 2009).

Lors de l'anesthésie, il faudra porter une attention particulière au risque d'hypoxie fœtale. En effet, lors de la gestation, des modifications pulmonaires importantes ont lieu (diminution du volume résiduel fonctionnel). Or l'organisme a un besoin accru en oxygène. Il faudra donc être très vigilant quant au risque d'hypoxie. Les apnées chez une jument gestante peuvent être très délétères. Par ailleurs, la jument est en hyperventilation lorsqu'elle est gestante, ce qui signifie que l'anesthésie gazeuse va avoir un effet plus rapide et plus important sur celle-ci, si une ventilation spontanée est maintenue.

Enfin le risque de chute à l'induction et au réveil doit être contrôlé autant que faire se peut, surtout en fin de gestation car l'utérus est plus fin, l'exposant à une rupture.

Au total, l'anesthésie chez la jument gestante peut être pratiquée, si elle est vraiment nécessaire, car elle expose inévitablement la mère et le fœtus à un risque anesthésique majoré.

## V. Les spasmolytiques

### A. La noramidopyrine ou métamizole

La noramidopyrine est utilisée en première intention en cas de colique et permet l'atténuation des signes cliniques lorsque la douleur est légère à modérée. C'est un analgésique périphérique qui possède également une action antipyrétique et antispasmodique sur la musculature lisse. Elle a enfin une faible activité anti-inflammatoire. Elle agit pendant une à trois heures.

Les études sur les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes de cette molécule. De plus, les données publiées chez les femmes sont nombreuses et ne les mettent pas non plus en évidence.

Par contre, comme tous les AINS, elle est déconseillée chez la femme pendant la gestation, car il a été montré une toxicité rénale et cardio-pulmonaire fœtales. Elle est formellement interdite pendant le derniers tiers de gestation.

La noramidopyrine n'est pas tératogène. Chez la jument, aucune étude n'a été effectuée, mais les laboratoires déconseillent son utilisation pendant la gestation, à cause de l'absence d'information sur les conséquences de son utilisation.

### B. L'association noramidopyrine/butylscopolamine

La butylscopolamine, parasympatholytique dérivé de l'atropine, ajoute au composé précédent une activité antispasmodique très puissante. Elle est utilisée couramment en cas de colique chez le cheval.

Aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation de cette association chez la jument, l'utilisation de ce produit n'est donc pas conseillée chez les juments gestantes.

## VI. Les vaccins

La gestation de la jument est une gestation longue (11 mois) et la placentation est une véritable barrière pour les anticorps maternels. Le passage des anticorps maternels au poulain nouveau-né se fait donc exclusivement par le colostrum. Pour une immunité colostrale optimale, un rappel de vaccination en fin de gestation peut être intéressant. Dans cette optique, il est donc utile de savoir quels sont les vaccins utilisables chez une jument gestante, et à quel moment il est conseillé de les faire afin d'obtenir une protection optimale du poulain.

La vaccination lors de la gestation présente quelques problèmes : tout d'abord, il semble que chez les femmes enceintes, la réponse humorale (celle stimulée par la vaccination) soit inférieure à celle des autres individus. De plus, certains auteurs pensent qu'un trop grand nombre de vaccins appliqués au même moment ne permettent pas une réponse optimale du système immunitaire, c'est-à-dire qu'il y aurait des interférences lors de l'utilisation de vaccins polyvalents. Ils conseillent donc de vacciner pour au maximum 4 antigènes différents et d'attendre 2 à 4 semaines avant une autre administration de vaccins. Les vaccins à préférer sont les vaccins inactivés (BRINSKO *et al.*, 2010).

Il est conseillé, quel que soit le vaccin, de préférer la voie parentérale à la voie intranasale, car cette dernière entraîne des concentrations en IgG moins importantes. Or, ce sont celles-ci qui vont être transmises au nouveau-né par le colostrum. Il est bon de rappeler de plus, que les immunoglobulines acquises de façon passive peuvent interférer avec la capacité du nouveau-né à mettre en place une réponse adaptée à une primo-vaccination contre certains pathogènes (ce qui a été démontré pour l'*Influenza*), ce qui conduit actuellement à ne pas vacciner les poulains avant l'âge de 6 mois.

La vaccination de la jument dépend donc de plusieurs paramètres, qui comprennent l'exposition à la maladie, les contraintes économiques, l'efficacité et l'innocuité des vaccins. Il est conseillé, en particulier, de vacciner les juments contre le Herpès Virus Equin de type 1 (EHV-1), agent de la rhinopneumonie équine et contre le virus de l'Artérite Virale Equine (AVE), deux agents potentiellement abortifs (BRINSKO *et al.*, 2010).

### A. L'Herpès Virus Equin de type 1 (EHV-1)

L'EHV-1 est un Herpès virus qui peut être responsable d'avortements chez la jument, surtout pendant le troisième trimestre, mais aussi de nombreuses anomalies chez le poulain ou des poulains morts nés. Ce virus à tropisme respiratoire infecte les lymphocytes T et les cellules endothéliales. La virémie permet la diffusion du virus dans l'organisme. L'avortement fait suite à une ischémie consécutive à une vascularite dans les vaisseaux utérins, ce qui perturbe la barrière fœto-placentaire. De plus, il est possible que le virus se retrouve directement dans l'endothélium utérin, ce qui est favorisé par des modifications de l'expression de molécules d'adhésion dépendant des variations hormonales physiologiques (LUNN *et al.*, 2009). Ce

mécanisme expliquerait que cette maladie puisse entraîner des avortements chez des juments, dont la virémie s'est produite quelques semaines à quelques mois auparavant.

De plus, comme tous les Herpès virus, il existe un phénomène de latence. Il est conseillé pour éviter la ré-excrétion virale chez les chevaux infectés de limiter le stress et les contacts avec des congénères dont le statut vaccinal n'est pas sûr (BRINSKO *et al.*, 2010).

Les avortements se produisent plutôt pendant le dernier tiers de gestation, lors de la réactivation du virus qui était à l'état latent.

Plusieurs types de vaccin existent. Tous n'empêchent pas l'avortement.

D'après l'étude de GOODMAN *et al.* (2006), les vaccins vivants atténués (n'existant qu'aux Etats-Unis) sont très efficaces pour le contrôle de l'infection du tractus respiratoire et l'excrétion, mais aucune amélioration n'a été montrée vis-à-vis de l'avortement. Il n'en reste pas moins que cette vaccination n'est pas dangereuse pour la jument.

Les études divergent quant à la diminution de l'incidence des avortements avec le vaccin américain de Fort Dodge®. Ces différences seraient dues à des modifications dans les protocoles expérimentaux, ce qui ne nous permet donc malheureusement pas de conclure quant à son utilité. Il semble néanmoins qu'aux Etats Unis, la vaccination intramusculaire et/ou l'amélioration des méthodes de gestion d'élevage ont permis une diminution du nombre d'avortements liés à EHV-1. Les vaccins vivants inactivés sont interdits en France, à cause du risque de retour à la virulence de cette vaccination.

Il existe deux sortes de vaccins inactivés disponibles en France : les premiers, à tropisme seulement respiratoire, ont une faible quantité d'antigènes, alors que les seconds, dont la charge antigénique est plus importante, ont également un rôle protecteur sur l'avortement. La réponse est donc meilleure avec les seconds, mais le coût de ceux-ci est aussi plus important.

Les vaccins commercialisés par le laboratoire Merial® n'ont qu'un tropisme respiratoire. Le seul diminuant l'incidence des avortements est le vaccin commercialisé par Fort Dodge® (Duvaxyn® EHV1, 4).

Ce vaccin a fait l'objet d'études particulières : il entraîne chez les animaux vaccinés une hausse des anticorps se fixant sur le complément en deux semaines, ce qui ne se retrouvent pas chez des animaux non vaccinés. Chez les animaux vaccinés, l'excrétion est beaucoup plus courte : l'étude de HELDENS (2001) a montré que les juments vaccinées à 5, 7 et 9 mois, la durée moyenne d'excrétion était de 2,2 jours, alors que pour les animaux témoins, elle était de 3,5 jours en moyenne. De plus la vaccination diminue significativement le risque d'avortement chez les juments (dans cette même étude, une seule jument vaccinée a avorté). Enfin aucune conséquence délétère de ce virus n'est observée dans le premier mois de vie chez les poulains nés des mères infectées par EHV-1 pendant la gestation, mais vaccinées.

Il est possible que ce soit l'immunité cellulaire qui soit importante pour la prévention de l'avortement de la jument, immunité qui empêcherait les leucocytes infectés de traverser le placenta et protégerait ainsi le fœtus.

Néanmoins, afin que la vaccination ait une influence sur la diminution de l'incidence des avortements, les juments doivent être vaccinées au 5<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de gestation.

Le fœtus n'est, quant à lui, pas protégé par les anticorps maternels qui ne passent pas la barrière placentaire. Le but de la vaccination est donc d'éviter la contamination de la mère et ainsi celle du fœtus.

L'étude de KLINGEBORN (1973) à propos de l'EHV-1 s'est intéressée à l'injection du vaccin et à ses conséquences. Cette étude, dans laquelle plusieurs juments ont été vaccinées à différents stades de gestation, a montré qu'il n'y avait pas de réaction apparente suite à la vaccination. Une de ces juments a avorté deux jours après la vaccination (la jument était à 7 mois de gestation). Le fœtus était normal à l'autopsie et la mère ne paraissait pas malade. Le virus a été mis en évidence dans certains organes de cet avorton, tels que le foie, le rein et la rate. Pour cette jument, il a été suspecté une infection naturelle concomitante de la vaccination ayant entraîné l'avortement (KLINGEBORN, 1973), montrant bien que le vaccin ne protège pas à 100 % contre l'infection.

Les conseils pour la mise à la reproduction d'une jument pour la protection contre l'herpès virus à tropisme respiratoire (American Association of Equine Practitioners, 2012) :

- pour une jument correctement vaccinée : un rappel un mois avant la saillie est conseillé, puis un rappel au 5<sup>ème</sup> ou au 6<sup>ème</sup> mois de gestation,
- pour une jument dont la vaccination n'est pas à jour : un rappel un mois avant la saillie avec un rappel au moment de la saillie et une dernière injection au 6<sup>ème</sup> mois de gestation (qui est la période de sensibilité maximale),
- pour une jument gestante non vaccinée : il est possible de la vacciner avec 3 injections à 5, 6 et 9 mois de gestation.

Ce protocole de vaccination n'empêche pas le poulain d'être malade par la suite, mais diminue seulement l'incidence des troubles respiratoires. Elle peut être couplée avec la vaccination contre la grippe équine.

Pour diminuer l'incidence des avortements, la jument devra être vaccinée en France avec le Duvaxyn EHV 1,4® avant la saillie, puis au 5<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de gestation (Pfizer, 2012).

L'Herpès Virus Equin de type 4 (EHV-4) est le principal virus associé à des troubles respiratoires chez le cheval (rhinopneumonie), pouvant infecter également le poulain, mais ce virus n'entraîne que très exceptionnellement des avortements (BRINSKO *et al*, 2010). Il existe des vaccins bivalents EHV-1/EHV-4. Le protocole vaccinal appliqué pour l'EHV-4 est donc le même que pour l'EHV-1.

Il n'a pas été démontré que le vaccin à base de virus vivant modifié était dangereux pour la jument gestante, mais aucun n'est disponible en France. La jument peut donc être vaccinée contre EHV-1 et EHV-4 à tout stade de la gestation.

## B. L'Artérite Virale Equine (AVE)

C'est une maladie causée par un virus à ARN, qui peut être responsable d'avortements chez la jument et quelquefois, de la mort du poulain. Les étalons sont souvent porteurs. C'est une maladie qui semble se développer actuellement et dont le nombre de cas augmente possiblement par l'augmentation des mouvements internationaux. Le mode de contamination majoritaire est le contact direct.

Une jument proche du terme en contact avec le virus de l'AVE ne va pas forcément avorter, mais le poulain risque de déclarer une pneumonie mortelle ou une entérite associée à une pneumonie dans les premiers mois de vie, ce qui explique l'importance de la prévention et de la potentielle vaccination de la jument avant la saillie.

Un seul vaccin est actuellement disponible en France. C'est un vaccin inactivé. La majorité des auteurs déconseille la vaccination de la jument gestante par ce vaccin (American Association of Equine Practitioners, 2012). Les essais cliniques ont montré que 20% des chevaux vaccinés présentaient une hyperthermie pendant les quelques jours après la vaccination (PETIT, 2009). De plus, il semble que le risque d'avortement augmente lors de la vaccination pendant les deux derniers mois de gestation comparativement aux autres périodes (American Association of Equine Practitioners, 2012).

En France, la vaccination se fait peu, car les tarifs de ces vaccins sont très élevés (environ 200 €). Deux analyses sérologiques à 15 jours d'intervalle, chez la jument, permettront de conclure à un contact récent ou non avec l'agent. La jument, contrairement à l'étalon, guérit après son infection.

La vaccination contre l'artérite est déconseillée pendant la gestation. Ce sont les bonnes pratiques d'élevage qui vont empêcher la contamination et non la vaccination.

## C. La Rage

La rage n'est pas une maladie fréquente chez le cheval, mais de par sa gravité, il est conseillé de vacciner tous les chevaux. Le rappel est à effectuer tous les ans et en particulier avant la mise à la reproduction (SERAPIGLIA, 2008).

Chez la femme, il n'y a aucun risque d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Une femme enceinte peut être vaccinée et cela, quel que soit le stade de la gestation. D'autres études réalisées chez le chat ont également montré une innocuité du vaccin. Aucune étude n'a été réalisée sur la jument gestante.

Comme pour la majorité des vaccins, il est conseillé de vacciner la jument 4 à 6 semaines avant la mise bas afin d'apporter une protection passive au poulain lors de la prise du colostrum. D'autres auteurs, pensant qu'une stimulation trop importante du système immunitaire ne permet pas une réaction adaptée, conseille de ne vacciner la jument qu'avant la mise à la reproduction (4 à 6 semaines avant). En effet, la réponse immunitaire avec le



vaccin contre la rage est relativement longue et l'immunité passive est garantie même si la vaccination se fait avant la saillie (American Association of Equine Practitioners, 2012). Pour des juments non correctement vaccinées avant la mise à la reproduction, la vaccination 4 à 6 semaines avant la mise bas permet une immunité passive optimale pour le poulain (American Association of Equine Practitioners, 2012).

Le vaccin antirabique est un vaccin inactivé ; il peut être utilisé quel que soit le stade de gestation.

## D. Le Tétanos

La vaccination anti-tétanique est à conseiller très fortement chez tous les chevaux, du fait de la constante exposition des chevaux à l'agent pathogène et des conséquences mortelles de la maladie. Cette affection est caractérisée par des spasmes toniques des muscles striés consécutifs à la formation d'une exotoxine, la tétanospasmine, produite par *Clostridium tetani*.

Le rappel est annuel, la jument peut être vaccinée à tout moment pour maintenir la validité de sa protection vaccinale. Il est conseillé de faire un rappel 4 à 6 semaines avant la mise bas, afin de transmettre au poulain un colostrum riche en anticorps et ainsi assurer l'immunité passive du poulain.

Si la jument n'est pas préalablement vaccinée avant la mise à la reproduction, il est conseillé de faire une primovaccination (2 injections à 4 à 6 semaines d'intervalle) et de la revacciner 4 à 6 semaines avant le poulinage (American Association of Equine Practitioners, 2012).

Par contre, il faudra tenir compte, pour vacciner le poulain, du statut vaccinal de la mère. En effet, si la mère est correctement vaccinée, il peut y avoir une immunité colostrale chez le poulain jusqu'à l'âge de 4-5 mois. Dans ce cas, trois vaccinations sont à réaliser : les deux premières entre 4 à 6 mois, réalisées à 4 à 6 semaines d'intervalle et la troisième lorsque le poulain aura 10-12 mois (American Association of Equine Practitioners, 2012).

Si la jument n'est pas vaccinée, il est conseillé par les laboratoires d'administrer au poulain, lors de la visite post-poulinage du vétérinaire, un sérum antitétanique, puis d'appliquer le même protocole vaccinal que les autres poulains.

Ce vaccin inactivé peut être utilisé pendant toute la gestation.

## E. La Grippe

Appelée aussi l'Influenza équine, elle est causée par un *Orthomyxovirus*. C'est une affection respiratoire très contagieuse chez les chevaux. La propagation se fait par les aérosols (PAILLOT, 2006). Les poulains sont très sensibles à ce virus. La vaccination atténue la gravité des signes cliniques.

Pour les juments correctement vaccinées, il est conseillé d'effectuer un rappel 4 à 6 semaines avant le poulinage. Mais attention, il faut veiller à ce que la vaccination ait eu lieu plus de 4 semaines avant le poulinage, afin que les anticorps soient présents dans le colostrum. La vaccination est réalisée avec un vaccin inactivé ou recombinant avec un *Canarypox*.

Pour les juments gestantes, dont la vaccination n'est pas garantie, il faut commencer par une primovaccination de 3 doses : les 2 premières administrées à 4 à 6 semaines d'intervalle et la 3<sup>ème</sup>, 4 à 6 semaines avant la mise-bas. Pour ces juments, si un vaccin recombinant est utilisé, la primovaccination doit être achevée au moins un mois avant la mise-bas (American Association of Equine Practitioners, 2012).

Toutes les spécialités peuvent être utilisées chez les juments gestantes, et il est conseillé d'effectuer un rappel quelques semaines avant la mise-bas afin d'augmenter le titre en anticorps de la jument (PAILLOT, 2006).

## F. Maladie de West Nile

Le virus de West Nile est transmis par les moustiques et peut entraîner une encéphalomyélite chez les chevaux infectés, voire causer leur mort.

Il existe, à travers le monde, 3 types de vaccin différents contre cette affection : des vaccins inactivés et un vaccin recombinant à *Canarypox* pour lesquels deux primo-injections sont nécessaires et un vaccin chimère avec un *Flavivirus*, dont la primo-vaccination ne nécessite qu'une seule injection. Tous les vaccins semblent être garantis pour ne pas altérer la gestation. Des études menées au Texas ont montré que même si la primovaccination était faite lors de la gestation, cette dernière ne semblait pas altérée (BRINSKO *et al.*, 2010). Il semble tout de même que la vaccination puisse entraîner une hyperthermie pendant les 2 jours suivant la vaccination, ce qui explique que certains auteurs (ORSINI et DIVERS, 2008), ainsi que les fabricants de vaccins déconseillent la vaccination pendant la gestation.

Mais aux Etats-Unis, où de très nombreux cas sont répertoriés, le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques (American Association of Equine Practitioners, 2012).

Chez des juments naïves, le vaccin inactivé administré pendant la gestation semble entraîner une réponse en anticorps plus faible (American Association of Equine Practitioners, 2012).

Pour les juments gestantes, il est conseillé de faire le rappel 4 à 6 semaines avant la mise bas, afin d'apporter une meilleure immunité passive au poulain lors de la naissance via le colostrum (BRINSKO *et al.*, 2010 ; SERAPIGLIA, 2008).

Pour cette vaccination, il est important d'évaluer la balance bénéfico-risque avant de l'appliquer et de réfléchir à sa pertinence en fonction de critères épidémiologiques notamment géographiques.

La vaccination contre le virus West Nile est déconseillée par les fabricants chez la jument gestante, car des effets indésirables sur des juments gestantes ont déjà été rapportés.

## G. La Gourme

La Gourme est une maladie bactérienne causée par *Streptococcus equi equi*. Cette maladie, très contagieuse, peut entraîner plusieurs types de complications graves, mais reste rarement mortelle chez le cheval. Une vaccination contre la Gourme par voie intralabiale est en train de se mettre en place sur le marché européen. La primovaccination consiste en 2 inhalations, à un mois d'intervalle (Les Haras Nationaux, 2011). La vaccination peut entraîner une augmentation de la température corporelle de 2 degrés Celsius (EPAR, 2007). Pour l'instant, aucune donnée française n'a été publiée, seuls les premiers essais cliniques européens ont été effectués.

Les premières publications du laboratoire MSD Santé Animale® sur le vaccin intralabial déconseilleraient son utilisation pendant la gestation (BIGEON, 2005).

## H. Récapitulatif des conseils de vaccination chez la jument gestante en France

Chez la jument gestante dont les vaccinations sont à jour, il est déconseillé de vacciner contre l'Artérite Virale Equine, la Maladie de West Nile et la Gourme. Cette recommandation s'explique par le risque potentiel d'une diminution de l'état général et de la survenue d'une fièvre (augmentation de 2 °C en moyenne), qui pourrait entraîner un avortement.

Il est par contre très important de vacciner correctement les juments contre EHV-1 avec un vaccin inactivé. Alors que certains auteurs conseillent la vaccination au 5<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de gestation (SERAPIGLIA, 2008), d'autres ne le conseillent que 5 à 6 mois après la saillie (American Association of Equine Practitioners, 2012).

En ce qui concerne la Rage, le Tétanos et la Grippe, la vaccination est conseillée 1 mois avant la mise bas (SERAPIGLIA, 2008 ; American Association of Equine Practitioners, 2012).

Pour les juments correctement vaccinées contre la Rage, il sera souhaitable de ne pas revacciner pendant la gestation, car l'immunité apportée par la vaccination est supérieure à 1 an.

## VII. Les diurétiques

Les diurétiques peuvent être utilisés pour des affections variées, telles que les insuffisances cardiaques et rénales, les œdèmes pulmonaires et cérébraux... Par diminution du débit cardiaque et du volume plasmatique, ils diminuent la perfusion du complexe utéroplacentaire qui pourrait être préjudiciable à la croissance fœtale.

### A. Le furosémide

Le furosémide est le diurétique le plus puissant et le plus utilisé. Il permet l'augmentation de la quantité d'urine, en inhibant la réabsorption d'ions chlorure et sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Son utilisation se fait par voie IV chez le cheval. L'augmentation de la quantité d'urine est dose-dépendante jusqu'à 5 mg/kg. Les effets doivent se voir dès la première heure. Si l'injection IV (1 mg/kg) ne montre pas d'effet, une perfusion de furosémide à 5-10 mg/kg peut être mise en place avant de conclure à une absence d'effet.

Il se lie fortement aux protéines plasmatiques (entre 95 et 99%). Son volume de distribution est de 241 mL/kg, sa demi-vie de 0,3 à 3,4 h. Son élimination se fait à 60 % sous forme inchangée et 40 % sous forme métabolisée. L'excrétion est rénale par le tubule proximal.

Le furosémide traverse le placenta : les concentrations autour du fœtus sont identiques, voire supérieures à celles trouvées chez la femme enceinte. De rares cas de troubles ioniques sans conséquences cliniques et une augmentation de la diurèse sont observés chez les nouveau-nés, dont la mère a été traitée en fin de gestation (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Aucune étude spécifique n'a été faite chez la jument gestante. Chez les animaux de laboratoire, une tératogénicité a été mise en évidence (ANSES : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012). Son utilisation doit donc faire l'objet d'une évaluation de la balance bénéfique/risque par le vétérinaire.

## B. Le mannitol

Le mannitol augmente l'osmolarité plasmatique et par conséquent l'eau quitte les compartiments intracellulaires pour aller vers les compartiments extracellulaires. Les fluides passant dans l'espace intravasculaire, le volume circulant est augmenté.

Son administration est exclusivement IV. Son temps de demi-vie est inférieur à 2 h. Son élimination se fait par voie rénale.

Il n'y a pas de données publiées, même chez la femme. Il n'y a pas de risque malformatif connu à ce jour (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Chez la jument, l'évaluation du rapport bénéfice/risque devra être considérée par le vétérinaire, même si aucun risque malformatif n'est connu à ce jour par manque d'études.

## VIII. Les anticonvulsivants : le phénobarbital

Le phénobarbital est un barbiturique sédatif et hypnotique, utilisé pour traiter les crises épileptiformes chez le cheval. Aucune AMM n'existe à ce jour pour ce produit chez le cheval. Il est utilisé depuis un siècle chez les femmes enceintes en tant que sédatif et anticonvulsivant.

Les effets de l'administration de phénobarbital au cours de la gestation n'ont été étudiés que pour l'espèce humaine. Il traverse la barrière placentaire (par simple diffusion à travers les villosités) chez la femme (ZUPPA, 2011). Le transfert de cette molécule dépend de la durée du traitement, de l'âge de la mère et du pH du sang artériel (CZEIZEL *et al.*, 2011). La balance entre le sang maternel et le sang fœtal se fait en quelques minutes et conduit à l'égalité des concentrations plasmatiques maternelle et fœtale (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

La tératogénicité de ce médicament est controversée. De nombreuses études ont été menées sur des femmes enceintes et les résultats étaient très différents. La majorité des études ont été effectuées sur des femmes enceintes épileptiques. Il est alors impossible de distinguer les malformations fœtales imputables à la maladie de celles liées au phénobarbital. Quelques études n'ont montré aucun effet tératogène du phénobarbital utilisé chez des femmes épileptiques. Des études réalisées sur des femmes non épileptiques, citées par CZEIZEL *et al.* (2011) n'ont pas montré d'augmentation des anomalies de développement.

Les études qui ont mis en évidence des liens entre le phénobarbital et les anomalies congénitales sont des études rétrospectives, pour lesquelles de nombreux biais (de sélection, de bonne utilisation du produit) ont pu être responsables d'une modification des résultats.

Cependant, une étude cas/témoin menée en Hongrie a fini par infirmer le risque de tératogénicité du phénobarbital (CZEIZEL *et al.*, 2011). Ils n'ont néanmoins pas pu exclure un lien entre l'utilisation de barbituriques et l'hypospadias. L'hypospadias est une malformation de l'appareil génital mâle où l'urètre s'abouche sur la face inférieure du pénis et non à son extrémité. Certaines malformations sont alors attribuées au phénobarbital, comme les fentes palatines, les anomalies cardiaques, etc... Chez la femme, les risques de tératogénicité sont surtout orientés vers le cœur, le visage et l'appareil génital externe (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Il semble que des concentrations supérieures à 150 mg/j augmentent les risques de tératogénicité (TOMSON *et al.*, 2011 ; ZUPPA, 2011).

Une étude rétrospective sur 23 nourrissons a montré que 47,8% des bébés nés de mères traitées par du phénobarbital avaient des symptômes liés au transfert transplacentaire de phénobarbital (syndrome de sevrage dans 64 % des cas, sédation dans 36 % des cas). La dépression cardio-vasculaire serait dépendante de la dose ingérée par la femme (ZUPPA, 2011 ; LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Il est cité par certains auteurs des risques de coagulopathie par carence en vitamine K (WARD, 2001).

Chez la femme, la concentration plasmatique peut diminuer pendant la deuxième moitié de la gestation et de nouvelles crises convulsives peuvent apparaître. Il faudra possiblement augmenter les doses. Un suivi est donc important et l'utilisation de cette molécule lors de la gestation est recommandée en cas de besoin.

En ce qui concerne la jument, aucune étude n'a été publiée. Les risques de tératogénicité semblent présents avec le phénobarbital chez la femme enceinte. De plus, les risques de malformation dépendent de la dose administrée. Il est donc conseillé de l'utiliser en réfléchissant au bénéfice/risque, sans oublier que la répétition de crises épileptiformes peut également créer des anomalies chez le fœtus.





## IX. Les topiques, les antiseptiques

L'utilisation de topiques permet de localiser le médicament seulement dans la région désirée, pour qu'il ait un maximum d'activité. Cette voie d'administration permet une nette diminution de la concentration systémique des médicaments utilisés. Le fœtus est donc moins exposé, tout en garantissant des quantités importantes de principe actif sur la zone.

### A. Les corticoïdes

Les corticoïdes par voie locale sont utilisés pour contrôler les réactions inflammatoires et allergiques, ainsi que pour gérer des anomalies cutanées dans lesquelles la composante immune est suspectée. L'effet des corticoïdes locaux dépend de nombreux facteurs. Il semble que les corticoïdes par voie topique soient très puissants et puissent diminuer la croissance fœtale. Mais il n'a pas été montré, chez la femme, de lien entre l'utilisation de corticoïdes par voie topique et la naissance d'enfants présentant une fente palatine. De plus, la naissance n'est pas prématurée (CHI *et al.*, 2011a).

Les corticoïdes utilisés par voie topique ont été montrés comme ayant des effets tératogènes chez les animaux de laboratoire. L'effet tératogène est dose-dépendant et dépend aussi des corticoïdes utilisés chez les rongeurs. Cet effet tératogène n'a pas été observé chez la femme (CHI *et al.*, 2011b).

Les effets systémiques dépendent en grande partie de la surface d'utilisation des corticoïdes. L'intégrité de l'épiderme conditionne aussi le passage des corticoïdes par voie systémique. De plus, certaines affections peuvent modifier l'absorption. Par exemple, une peau enflammée absorbe davantage de corticoïdes par voie topique. Tout comme la formulation systémique, la fixation aux protéines plasmatiques est variable en fonction des corticoïdes utilisés. La métabolisation se fait par le foie et l'excrétion est urinaire. Les corticoïdes traversent le placenta (Tableau 11).

Au cours de la grossesse, l'hydratation de la peau, ainsi que le flux sanguin cutané sont modifiés. Cela peut entraîner des différences d'absorption des corticoïdes. Mais, pour des raisons d'éthique, aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les femmes enceintes.

Tableau 11 : Transfert des corticoïdes à travers le placenta chez la femme (CHI *et al.*, 2011a)

	<b>Pourcentage de passage placentaire</b>	<b>Pourcentage de passage placentaire après application locale</b>
<b>Bétamétasone</b>	28-33 %	0,025 à 0,12%
<b>Prednisolone</b>	10-12 %	
<b>Méthyl-prednisolone</b>	44,6 %	0,1%

L'utilisation topique des corticoïdes est possible et n'a pas de conséquence sur la croissance fœtale. Il est préférable d'utiliser la prednisolone, car si la molécule est utilisée en grande quantité et qu'elle passe la barrière placentaire, la molécule sera inactivée en prednisone (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Les effets indésirables des corticoïdes par voie percutanée sont les mêmes que lors d'utilisation par voie systémique. Les risques d'effets secondaires sont néanmoins plus faibles avec cette voie d'administration. De plus, plus la zone d'application est restreinte, moins l'absorption est importante.

## B. L'énilconazole

L'énilconazole est un dérivé des benzimidazoles (cf. DEUXIEME PARTIE III. A) 1.). Il est très efficace contre les dermatophytes.

Une étude a été menée sur 3 chattes gestantes (HNILICA et MEDLEAU, 2002). Deux d'entre elles ont reçu le traitement jusqu'à la fin de la gestation et l'une a mis bas après le 4<sup>ème</sup> traitement. Pendant le traitement, les chattes étaient en bonne santé, sans anomalie des analyses, ni des signes cliniques. Pour la troisième chatte, ses petits étaient normaux et en bonne santé. Les deux autres chattes ont eu des chatons mort-nés ou morts dans les premières heures de vie. Mais dans cette chatterie, les autres femelles ont eu le même taux de perte. Les résultats ne sont donc pas interprétables. De plus, les chatons morts n'avaient pas d'anomalies visibles (mais la nécropsie n'a pas été effectuée).

D'après l'AMM de l'énilconazole, ce produit peut être utilisé chez la femelle gestante sans contre-indication.

Des études ont été faites sur des animaux de laboratoire (le rat et le lapin). Son utilisation n'a pas mise en évidence de tératogénicité, ni d'anomalie sur la fertilité des femelles.

Les données de pharmacovigilance ont exclu toute complication de ce produit associé à la gestation.

L'énilconazole peut donc être utilisé chez la jument gestante.

## C. Les antiseptiques

L'utilisation des antiseptiques peut être variée. Elle peut se faire aussi bien sur la peau saine (avant un acte chirurgical) que sur une plaie. Le passage transcutané sera donc modifié et l'absorption systémique différente en fonction de son utilisation. Plusieurs familles d'antiseptiques sont utilisées chez le cheval.

### 1. La povidone iodée

La povidone iodée est une solution antiseptique couramment utilisée, aussi bien pour désinfecter une plaie, que lors d'intervention chirurgicale. Elle est bactéricide, virucide, fongicide et sporicide. C'est l'antiseptique le plus utilisé en médecine vétérinaire.

Or il a été démontré que son utilisation pouvait entraîner des excrétions urinaires d'iode, ainsi que des troubles des hormones thyroïdiennes (aussi bien hypothyroïdisme qu'hyperthyroïdisme), après application transcutanée de povidone iodée à 10%. Son utilisation entraînerait un hypothyroïdisme chez le nouveau-né. Elle supprimerait la synthèse de thyroxine maternelle pouvant conduire, lors du premier tiers de gestation, à une hypothyroxinémie maternelle, responsable de lésions irréversibles et permanentes du cortex du fœtus (VELASCO *et al.*, 2009). En effet, chez le fœtus, la thyroïde n'est pas encore fonctionnelle, alors que la migration neuronale et l'architecture du néocortex se mettent en place sous influence de la T4 dans le premier tiers de gestation (VELASCO *et al.*, 2009). C'est pour cela qu'une inhibition de la thyroïde maternelle peut avoir de graves conséquences sur le développement fœtal. Une hypothyroïdie transitoire est décrite chez certains enfants dont la mère utilisait de la povidone iodée lors de la gestation et de l'allaitement (DANZIGER *et al.*, 1987).

Mais il n'y a pas eu, en 1987 par DANZIGER *et al.*, de cas connu d'hypothyroïdisme congénital après application locale de povidone iodée (DANZIGER *et al.*, 1987 ; LAHMITI *et al.*, 2010). La toxicité sur de jeunes organismes est connue, mais ces propos sont à moduler, car les quantités d'absorption per cutanée ne sont pas connues à ce jour. Chez la souris, l'embryotoxicité a été démontrée quelle que soit la dose utilisée (même diluée à 1/100 000) (VELASCO *et al.*, 2009).

L'utilisation de la povidone iodée sera donc fonction de l'évaluation du rapport bénéfique/risque. Mais les études tendent à nous inciter à ne pas l'utiliser surtout pendant le premier tiers de gestation.

## 2. La chlorhexidine

La chlorhexidine est un antiseptique utilisé comme antibactérien bactéricide. Elle a de plus une légère activité virucide pour les virus enveloppés. Des comparaisons avec la povidone iodée ont été effectuées et il semble que l'action de la chlorhexidine soit plus rapide et plus rémanente.

L'absorption cutanée par la peau normale, comme lésée peut être considérée comme nulle. Même suite à une ingestion (si l'animal se gratte par exemple), l'absorption est extrêmement faible (MULLANY *et al.*, 2006).

L'utilisation chez la jument gestante afin de désinfecter une plaie ou de préparer un site chirurgical est donc tout à fait possible et sans danger pour le fœtus. L'administration sur la peau d'un nouveau-né entraîne une absorption percutanée légère, mais qui n'est pas nocive pour celui-ci.

L'antiseptique de choix chez la jument gestante est donc la chlorhexidine, aussi bien sur une peau lésée que sur une peau saine. Par contre il n'est pas recommandé de l'utiliser sur les muqueuses génitales. Les produits iodés pourront être utilisés dans des cas où le risque infectieux est grand, tout en sachant que son usage peut être plus risqué (BOYER, 2010).

### D. Les collyres

Les collyres sont utilisés lors d'affection oculaire, car ils permettent une concentration locale élevée, associée à une diffusion systémique plus faible.

La pénétration des collyres, tout comme les produits topiques, dépend de la dose appliquée, ainsi que des structures endommagées. Des applications répétées augmentent les concentrations intraoculaires. Les produits lipophiles ont une meilleure pénétration dans l'épithélium cornéen.

Pour diminuer l'absorption par voie systémique, il est conseillé aux femmes enceintes de fermer les yeux 1 à 2 minutes après l'application du collyre ou de faire une compression nasolacrymale, en appuyant sur la partie interne de la paupière inférieure (CHUNG *et al.*, 2004).

#### - Les nettoyants oculaires

Utilisés pour éliminer les sécrétions lacrymales, leur utilisation pendant la gestation est courante.

#### - Les gels lacrymaux

Ils permettent de maintenir une humidité cornéenne suffisante et ainsi de la protéger.

#### - Les mydriatiques

Les mydriatiques parasympholytiques paralysent le muscle ciliaire. La molécule utilisée est l'atropine.

Chez les animaux de laboratoire et par voie systémique, un effet tératogène a été mis en évidence dans une seule espèce et pour des doses très élevées. L'utilisation par voie systémique chez la femme n'a pas confirmé ce risque (CDM LAVOISIER, 2011).

L'innocuité des mydriatiques n'a pas été démontrée. Les doses utilisées par voie oculaire, ainsi que la faible diffusion semble être sûres. Mais par mesure de précaution, il est conseillé de ne l'utiliser qu'après avoir fait une évaluation du rapport bénéfice/risque.

- Les antibactériens

Le chloramphénicol, malgré les risques de tératogénicité, ne semble pas entraîner de conséquences lorsqu'il est utilisé comme un collyre de façon correcte (CHUNG *et al.*, 2004). Par contre CHUNG *et al.* (2004) cite un article de 2002 dans lequel il suggère que l'arrêt du traitement chez la femme est indispensable avant la naissance.

Les quinolones, la gentamicine et l'érythromycine, dont le spectre large est intéressant pour les traitements des infections oculaires, n'entraînent pas une augmentation des anomalies congénitales ni de mort fœtale lorsqu'ils sont utilisés par voie topique chez la femme.

Les antibiotiques par voie topique sont utilisables. Dans la mesure du possible, il est conseillé de choisir des molécules dont l'innocuité chez la jument gestante est connue, mais les risques de malformation suite à l'application des antibiotiques sous forme de collyre ne sont pas prouvés chez la femme.

- Les immunomodulateurs

Utilisés dans les cas de kératites d'origine immunitaire, les immunomodulateurs par voie topique ne pénètrent que très peu la cornée, si celle-ci n'est pas altérée. Les données en médecine humaine sont nombreuses et permettent l'utilisation des immunomodulateurs sans risque de malformation (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

- Les anti-inflammatoires

o Les AINS

Utiles pour diminuer la douleur, quand le praticien veut éviter la voie systémique.

o Les corticoïdes

Les collyres à base de cortisone ont été démontrés comme entraînant des anomalies des organes génitaux chez la souris en fonction des doses appliquées (CHI *et al.*, 2011a). Chez le rat, la tératogénicité des collyres a elle aussi été mise en évidence (CHUNG *et al.*, 2004). Aucune malformation n'a pu être montrée chez l'homme, en lien probablement avec la faible quantité appliquée (CHUNG *et al.*, 2004).

En l'absence de données chez la jument gestante, il est conseillé au praticien d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'utiliser un anti-inflammatoire. Dans le cas où l'utilisation lui semble judicieuse, l'utilisation préférentielle de molécules non tératogènes et non fœtotoxiques est conseillée (cf. DEUXIEME PARTIE II.).

## X. Les médicaments administrés en cas de troubles gastro-intestinaux

### A. Les anti-acides

Les antiacides servent à réduire l'acidité gastrique dans le cadre du traitement des ulcères gastriques.

La synthèse des études sur la femme effectuée par RUIGOMEZ *et al.* (1999) n'a pas mis en évidence de naissances avant terme, ni de retard de croissance chez les enfants, dont les mères avaient ingéré des anti-acides (cimétidine, ranitidine et oméprazole) pendant le premier tiers de gestation.

#### 1. Les anti-histaminiques ou anti-H2

Malgré une littérature pauvre, même en médecine humaine, il ne semble pas y avoir de fœtotoxicité ni de risque de naissance prématurée, même avec un traitement à long terme par les anti-H2.

Les anti-H2 traversent le placenta par diffusion passive et se retrouvent dans le cordon ombilical à une concentration identique ou inférieure à celle de la concentration maternelle (GARBIS *et al.*, 2005). La clairance fœtale est la même que la clairance maternelle.

##### a. La cimétidine

La biodisponibilité de la cimétidine est faible : entre 14 et 30 % en fonction des études. Le temps de demi-vie serait compris entre 1 et 2,2 h. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 15-20 %. L'excrétion est urinaire.

Chez le cheval, son utilisation n'a pas été beaucoup étudiée. Une étude a néanmoins démontré qu'elle augmentait le pH gastrique au-dessus de 3,6, huit heures après son administration. Mais les mesures n'ayant été faites que toutes les deux heures, ces résultats sont à moduler avec les variations rapides et normales du pH gastrique du cheval (BRUNTON *et al.*, 2006).

La cimétidine traverse le placenta (LALKIN *et al.*, 1997). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez les animaux de laboratoire (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Par contre, un effet anti-androgène *in utero* a été mis en évidence chez ces animaux, ainsi qu'une diminution de la quantité de sperme. Il n'a pas été rapporté de cas similaire chez l'homme. Mais il faut noter que les études de tératogénicité ne visent pas des conséquences à si long terme. Il est donc préférable d'utiliser, par mesure de précaution, la ranitidine (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Le principe de sécurité oriente vers une utilisation préférentielle de la ranitidine chez la jument gestante. Le vétérinaire devra évaluer le rapport bénéfice/risque s'il souhaite utiliser ce produit.

## b. La ranitidine

Plus la quantité de ranitidine utilisée est grande, plus le pH va être augmenté pendant les 6 heures suivant l'administration. L'administration par voie orale permet une activité de la ranitidine plus longue que l'administration par voie intraveineuse (respectivement de 8 h et 5 h d'augmentation du pH gastrique) (BRUNTON *et al.*, 2006).

Il est montré qu'elle s'accumule dans le liquide amniotique (GARBIS *et al.*, 2005). Les données publiées chez la femme enceinte sont nombreuses et rassurantes (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Aucune étude n'a porté sur la jument gestante, mais il est recommandé d'utiliser la ranitidine plus que la cimétidine, par analogie avec les recommandations en médecine humaine. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite avant son utilisation.

## 2. Les inhibiteurs de la pompe à protons

La molécule utilisée chez le cheval est l'oméprazole. Elle est plus utilisée que la catégorie précédente, car elle a l'avantage d'être très efficace, de permettre une cicatrisation des ulcères gastriques dans une grande majorité de cas, de disposer d'une AMM cheval pour cette indication et d'être plus simple d'utilisation car une seule administration par jour suffit.

L'oméprazole est très liposoluble et se fixe fortement aux protéines de liaison (95 %). Il traverse le placenta chez la femme. Les données publiées chez la femme enceinte sont très nombreuses et rassurantes. Les études ont montré que la dose tératogène était 250 à 500 fois supérieure à la dose thérapeutique chez la femme (LALKIN *et al.*, 1997).

Les études sur les animaux de laboratoire (rats et lapins) ne mettent pas en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'étude sur les juments gestantes, l'utilisation de l'oméprazole doit faire l'objet d'une évaluation bénéfice/risque.

## B. Les prokinétiques

Ce sont des substances qui sont censées stimuler le péristaltisme, utilisées sur des chevaux en iléus, donc administrées par voie injectable.

### 1. Le métoclopramide

Le métoclopramide est utilisé pour stimuler la vidange gastrique et augmenter la motilité intestinale. Il est métabolisé par le foie et éliminé par voie urinaire.

Son utilisation est controversée en médecine vétérinaire équine. Certaines études soulignent que le métoclopramide ne peut pas avoir d'effets positifs sur la motilité intestinale du cheval et qu'il comporte beaucoup d'effets secondaires potentiels. Pour d'autres auteurs, administré par voie IV, il diminuerait le volume et la durée du reflux gastrique postopératoire.

Chez le cheval, cette molécule traverse très facilement la barrière hémato-méningée.

Les données chez la femme sont très nombreuses et ne mettent en évidence aucun effet, que ce soit tératogène ou fœtotoxique (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Malgré l'absence d'effet tératogène et fœtotoxique chez les animaux de laboratoire, l'innocuité n'a pas été prouvée chez la jument gestante. Le vétérinaire devra donc évaluer le rapport bénéfice/risque chez la jument.

## 2. La néostigmine

La néostigmine stimulerait directement les contractions intestinales. Son activité est relativement brève (de 15 minutes à 2 heures).

Il a été remarqué, chez la femme enceinte, une bradycardie fœtale dans certains cas, pouvant nécessiter rapidement une césarienne lorsque la bradycardie devient trop importante (RAUSCH *et al.*, 2009 ; LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

Rien n'a été décrit chez la jument gestante. Le vétérinaire devra donc évaluer le rapport bénéfice/risque chez la jument.

## 3. La lidocaïne

La lidocaïne est couramment utilisée chez le cheval par voie IV lors d'iléus, pour rétablir la motilité intestinale (non démontré chez l'homme). Elle a également des propriétés analgésiques viscérales et anti-inflammatoires.

Chez la femme, elle est surtout utilisée en tant qu'anesthésique local. Les données à son sujet sont nombreuses et rassurantes.

En médecine vétérinaire, son utilisation est déconseillée pendant la gestation, car elle passe à travers le placenta et peut entraîner des manifestations nerveuses et cardio-respiratoires chez le fœtus (ANSES : Agence National du Médicament Vétérinaire, 2012).

Les études sur les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ni fœtotoxiques. Chez la femme, contrairement aux recommandations en médecine vétérinaire, son utilisation est possible pendant toute la durée de la gestation.

## 4. L'érythromycine

L'érythromycine est utilisée comme prokinétique, mais c'est aussi un antibiotique de la famille des macrolides. C'est une base faible, avec un volume de distribution important : de 3,7 à 7,2 L/kg, ce qui signifie que le passage placentaire est facilité par diffusion passive. Son taux de fixation à des protéines de liaison est faible et sa demi-vie de 1 à 3 h.

Il a été montré que chez la femme enceinte, l'estolate d'érythromycine entraînait fréquemment une toxicité hépatique, mais que celle-ci était réversible. Ce phénomène d'hépatotoxicité a aussi été observé chez des femmes qui n'étaient pas enceintes, avec de fortes doses



d'érythromycine. Son utilisation est déconseillée lors de la gestation (Mc CORMACK *et al.*, 1977).

Le passage placentaire de l'érythromycine semble faible chez la femme (moins de 7%). Depuis l'étude de Mc CORMACK, les données chez la femme sont très nombreuses et rassurantes. Il existe néanmoins de rares cas de sténose du pylore répertoriés concomitamment à l'utilisation de ce médicament, mais le lien entre l'érythromycine et la sténose n'a pas pu être mis en évidence de façon certaine.

Les études chez l'animal de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Mais aucune étude ne porte sur la jument gestante, le vétérinaire devra donc évaluer le rapport bénéfice/risque lors de l'utilisation de cette molécule.

## XI. Les médicaments administrés en cas de troubles respiratoires

Les traitements administrés par inhalation sont de plus en plus utilisés pour les affections respiratoires des petites voies respiratoires, car ils permettent de diminuer l'exposition systémique, tout en garantissant une concentration élevée dans l'appareil respiratoire. Les premières molécules qui ont été formulées en aérosol sont les bronchodilatateurs et les corticoïdes. Actuellement, les antibiotiques sont testés par cette voie.

Les aérosols les plus efficaces sont ceux, dont le diamètre est compris entre 1 et 5  $\mu\text{m}$ , car ils vont jusqu'aux alvéoles. Néanmoins, certains traitements des voies respiratoires profondes s'administrent par voie systémique, comme c'est le cas du clenbutérol qui sera développé ultérieurement.

### A. Les bronchodilatateurs

#### 1. Les agonistes $\beta_2$ d'action rapide

Le salbutamol est la molécule la plus utilisée. Les agonistes  $\beta_2$  produisent très peu d'effets systémiques (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012) et sont pour cela très sûrs chez la femme lorsqu'ils sont utilisés en inhalation.

Chez la femme, lors de l'utilisation du salbutamol sous forme inhalée, aucune tératogénicité (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012 et SCHATZ, 2001) ou fœtotoxicité, ni maternotoxicité n'ont été mises en évidence. Une étude a suivi 4754 femmes traitées : aucun enfant n'a présenté de problème.

Même si les études sont rassurantes, en l'absence de données pour les juments gestantes, il faudra évaluer le rapport bénéfice/risque.

#### 2. Les $\beta_2$ sympathomimétiques spécifiques

Le clenbutérol est la seule molécule de cette famille utilisée couramment chez le cheval. C'est un tocolytique, utilisé par voie systémique comme bronchodilatateur. Mais il a aussi une action sur les fibres musculaires utérines, en empêchant donc les contractions. Son action est visible sur l'utérus au bout de 20 à 30 minutes et le retour à la normale se fait environ 2 heures après son administration.

Dans l'espèce équine, la vésicule embryonnaire est mobile dans l'utérus pendant les 16 premiers jours de gestation. L'utilisation de clenbutérol à ce stade empêche ce mouvement par réduction des contractions utérines (GASTAL, 1998 ; BERTONE et HORSPOOL, 2004), ce qui conduit à une interruption de la gestation. Utilisé après l'immobilisation de la vésicule embryonnaire (au 19<sup>ème</sup> jour dans l'étude de GASTAL), il n'a pas eu d'effet sur l'implantation, bien que la forme de la vésicule ait été modifiée (devenue plus circulaire) (GASTAL, 1998).

Le clenbutérol peut aussi être utilisé dans l'espèce équine pour retarder la parturition lors de gestation normale ou lors de placentite, en inhibant les contractions utérines. Cependant, il ne semble pas pouvoir prévenir les contractions myométriales normales, lorsque la jument est à terme. Le clenbutérol permet de retarder le part mais ne l'empêche pas. En effet, les contractions provoquées par une sécrétion endogène d'ocytocine (réflexe de Ferguson) sont maintenues.

Le clenbutérol a un faible effet sur le rythme cardiaque fœtal s'il est utilisé en fin de gestation en IV. Les dommages qu'il peut entraîner n'ont pas été précisés (BERTONE et HORSPOOL, 2004).

Chez les rats, une réduction du nombre de fœtus a été notée et les fœtus nés de mères traitées par du clenbutérol ont présenté une hypertrophie cardiaque. De plus, la constitution des muscles semblaient différentes : la fusion des myoblastes semblait se faire plus précocement (DOWNIE *et al.*, 2008).

L'utilisation du clenbutérol, quelle que soit la voie d'administration, doit prendre fin au minimum 4 jours avant la date présumée du poulinage, sinon il risque d'allonger la durée du poulinage, en inhibant les contractions utérines.

### 3. Les agents anticholinergiques

L'atropine est peu utilisée en inhalation, contrairement au bromure d'ipratropium.

Le bromure d'ipratropium est très faiblement absorbé par voie respiratoire (seulement 6 %), mais ne provoque aucun effet secondaire sur le tractus digestif. Les effets apparaissent en 15-30 min et durent entre 4 et 6 heures.

Les études sur les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Les études chez la femme enceinte n'ont pas été menées, mais les données publiées ne mettent pas en évidence de tératogénicité.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été mis en évidence. Mais les données sont rares et ce risque ne peut être exclu complètement chez la femme.

Le bromure d'ipratropium peut être utilisé à n'importe quel stade de la gestation chez la femme.

Il est souvent utilisé en association avec le salbutamol : le  $\beta_2$  agoniste agissant rapidement et l'ipratropium permettant un maintien de l'effet dans le temps.

Dans le cas de la jument gestante, les résultats disponibles sur les animaux de laboratoire sont encourageants, mais l'absence d'étude de l'innocuité chez la jument oblige à évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du bromure d'ipratropium.

## B. Les corticoïdes inhalatoires

Chez la femme enceinte, l'asthme est une des causes fréquentes de traitement lors de la grossesse (4 à 7 % des femmes). Il est recommandé de maintenir le traitement inhalatoire aux doses équivalentes au traitement avant la grossesse (BERTONE et HORSPOOL, 2004 ; CHOI, 2007). En effet, les troubles respiratoires entraînant une hypoxie risquent de créer plus de dommages pour le fœtus que l'administration par voie orale de corticoïdes

Plusieurs molécules peuvent être utilisées chez le cheval dans le traitement de la pousse essentiellement.

### 1. Béclo mé t asone

L'amélioration chez le cheval se voit après 24 heures. La métabolisation se fait directement dans le poumon.

Deux études, l'une menée sur 43 grossesses chez la femme (BLAIS *et al.*, 2007) et l'autre sur 440 femmes (SCHATZ, 2001), n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de cette molécule par voie inhalatoire. Aucun effet indésirable connu des corticoïdes n'est observé suite à l'inhalation.

### 2. Fluticasone

C'est un corticoïde très lipophile, qui reste de ce fait plus longtemps dans les poumons. Il n'est pas métabolisé dans les poumons et est absorbé sans être modifié dans la circulation systémique. La métabolisation se fait à 99 % dans le foie qui le transforme en métabolite inactif. La suppression adrénalienn e est la plus faible par rapport aux autres molécules. Après inhalation, le temps de demi-vie est de 6 h. Il semble être, de plus, celui qui produit le moins de réponse systémique, ce qui s'explique par son très fort taux de liaison aux protéines (CHOI *et al.*, 2007). Les études ont montré que son utilisation était sûre par cette voie chez la femme enceinte, quels que soient les dosages utilisés pour la gestion de l'asthme pendant la grossesse : les risques de malformation congénitale (majeure ou mineure) ne sont pas augmentés (CHI *et al.*, 2011).

Il est à noter que l'utilisation de corticoïdes peut apporter un net bénéfice pour le fœtus. En effet, lors de problème respiratoire, la mère entre en alcalose, ce qui risque d'entraîner une hypoxie fœtale. Cette hypoxie peut être à l'origine de malformation congénitale (BLAIS *et al.*, 2007).

L'utilisation de corticoïdes par voie inhalée chez la jument gestante n'a pas été étudiée et, malgré les résultats encourageants chez la femme, il faudra évaluer le rapport bénéfice/risque de leur utilisation.

### C. L'antibiothérapie par inhalation

L'avantage de l'administration d'antibiotiques par inhalation est que l'antibiotique se trouve directement sur le lieu de l'infection, ce qui améliore son action et réduit la quantité d'antibiotique systémique. De plus le temps de contact est prolongé (VALLE *et al.*, 2007). Leur disponibilité est également meilleure localement que par voie systémique. L'utilisation d'antibiotiques par voie systémique augmente le risque de résistance et d'effets secondaires. Une antibiothérapie par voie inhalatoire permet de créer une barrière supplémentaire entre l'application de l'antibiotique et le fœtus. Les doses auxquelles le fœtus sera confronté seront donc faibles.

Chez le rat, il a été montré que l'administration de lévofloxacine par voie inhalatoire permettait de favoriser le contact entre l'antibiotique et le tissu pulmonaire par rapport à une injection en bolus (VALLE *et al.*, 2008). Mais il est tout de même démontré que le passage par voie systémique des antibiotiques inhalés est possible (ROSENFELD *et al.*, 2001). Le passage transplacentaire des antibiotiques administrés par nébulisation est donc également possible.

En ce qui concerne les molécules à utiliser pendant la gestation, il n'y a pas de données suffisantes, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. Il est alors conseillé de choisir des antibiotiques qui ne sont pas tératogènes ni fœtotoxiques (cf. DEUXIEME PARTIE, I.).

## XII. Les médicaments utilisés en cas de troubles cardiovasculaires

### A. La quinidine

C'est la molécule utilisée pour traiter la fibrillation atriale chez le cheval. Cette molécule a de nombreux effets sur le cœur (fréquence cardiaque, rythme, tonus vasculaire), mais aussi extracardiaques (vasodilatation).

C'est une base faible, dont le taux de liaison aux protéines est de 75-80%, y compris l'albumine. La biodisponibilité est variable en fonction des chevaux, ainsi que le pic de concentration plasmatique.

La quinidine est métabolisée par le foie et l'un de ses métabolites est plus actif qu'elle.

Chez la femme, ce médicament est utilisé pendant toute la grossesse (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012). Quelques cas d'avortements ont été répertoriés lors de surdosage.

Chez la jument, aucune donnée n'est disponible. L'évaluation du rapport bénéfique/risque sera envisagée par le vétérinaire pour l'utilisation de la quinidine lors de la gestation.

### B. La lidocaïne

La lidocaïne est un anti-arythmique ventriculaire lorsqu'il est utilisé par voie IV. C'est le plus utilisé en première intention pour le traitement des arythmies ventriculaires. La durée de demi-vie est courte et la métabolisation est hépatique. Seule l'injection IV est recommandée.

La lidocaïne se lie aux protéines plasmatiques, en particulier à l'acide  $\alpha_1$ -glycoprotéine.

Les effets secondaires touchent le SNC (nystagmus, tremblements musculaires et convulsions) en cas de surdosage .

Le premier passage hépatique est fort, bien que variable en fonction des individus. Les métabolites sont des bloqueurs moins puissants. Lorsque les perfusions durent plus de 24 h, la clairance diminue, ce qui est attribué à une compétition entre la molécule mère et les métabolites.

Le comportement de la lidocaïne se fait selon un modèle pluricompartimental. La demi-vie est de 8 minutes, mais la demi-vie d'élimination terminale de 120 minutes.

Chez la femme enceinte, la lidocaïne peut être utilisée à tous les stades de la gestation (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012).

En médecine vétérinaire, son utilisation est déconseillée, car la lidocaïne passe à travers le placenta et peut entraîner des malformations nerveuses et cardiorespiratoires chez le fœtus (ANSES : Agence National du Médicament Vétérinaire, 2012).

## C. Les agents cholinergiques

Ils sont utilisés dans les cas de brady-arythmies ou lors de réanimation.

### 1. L'atropine

Il n'y a pas d'étude menée chez le cheval sur l'utilisation de l'atropine.

L'atropine a une demi-vie d'environ 4 h. Elle est métabolisée par le foie. L'excrétion des métabolites et de la molécule mère se fait par voie rénale. C'est une molécule qui traverse la barrière placentaire.

En 1997, les études sur les animaux de laboratoire, afin de commercialiser l'atropine, ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à doses très élevées. Chez la femme, l'atropine n'a pas montré d'effet tératogène, ni fœtotoxique (LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, 2012 ; ANSES Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2012 ; CDM LAVOISIER, 2011).

Même si les connaissances actuelles paraissent encourageantes, par mesure de précaution, il est conseillé de n'utiliser l'atropine qu'après avoir fait une évaluation du rapport bénéfique/risque.

### 2. Le glycopyrrolate

Il ne traverse pas la barrière placentaire, car c'est une très grosse molécule et il aurait une action gastro-intestinale plus longue que l'atropine (ARDOIN SAINT AMAND, 2004).

## D. Les glycosides cardiaques

Ce sont des inotropes positifs. Ils sont utilisés lors de tachycardies supraventriculaires, qu'elles soient spontanées ou liées au traitement à base de quinidine.

Le plus connu est la digoxine. Celle-ci inhibe les pompes ATP-asiq<sup>ue</sup> Na/K, ce qui entraîne une augmentation du Na intracellulaire et permet de ralentir l'extrusion du calcium (Ca) de la cellule, permettant une augmentation du Ca dans le milieu intra cytoplasmique.

La digoxine est un vasoconstricteur central, mais un vasodilatateur périphérique. Elle a de plus une action diurétique.

La digoxine se fixe aux protéines plasmatiques et est éliminée par les reins. Leur intégrité est donc nécessaire. Son temps de demi-vie est très variable, mais relativement long (entre 0,5 et 1,5 j). Elle est excrétée majoritairement sans modification.

La digoxine traverse le placenta et les taux sanguins maternel et dans la veine ombilicale sont identiques.

D'après l'AMM du produit pour l'utilisation chez la femme du 07/07/1999, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique de la digoxine.

En clinique, l'utilisation de la digoxine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour.

Les concentrations mesurées en fin de grossesse sont en général nettement plus faibles que celles retrouvées plusieurs semaines après l'accouchement.

En conséquence, l'utilisation de la digoxine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Un contrôle fréquent des concentrations plasmatiques est nécessaire, surtout lorsque le terme est proche, afin d'assurer une digitalisation adéquate.

Aucune étude n'a porté sur l'utilisation de la digoxine chez la jument gestante. Il est donc conseillé de ne l'utiliser qu'après avoir fait une évaluation du rapport bénéfice/risque et avec un suivi régulier au vu des difficultés rencontrées chez la femme enceinte.



## E. Les inotropes et les vasoconstricteurs

Ces médicaments entraînent une augmentation de la contraction des fibres myocardiques, ce qui permet d'augmenter la force d'éjection systolique.

### 1. La dopamine

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de la dopamine sur les animaux de laboratoire. Les données sur des risques malformatifs ou fœtotoxiques ne sont pas disponibles aussi bien chez les animaux de laboratoire que chez la jument. En cas d'urgence, la dopamine est utilisée chez la femme, mais les conséquences ne sont pas connues.

### 2. La dobutamine

La dobutamine est un  $\beta$ -sympathomimétique qui possède aussi quelques effets dopaminergiques. Elle est actuellement utilisée en anesthésie équine pour lutter contre l'hypotension.

Les études chez les animaux de laboratoire n'ont pas montré d'effet tératogène. Mais son utilisation doit être prudente lors de gestation, car aucune étude n'a été réalisée dans l'espèce équine.

### 3. La noradrénaline

C'est un stimulant cardiaque et un vasoconstricteur. C'est un agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha$  et  $\beta$ .

Son utilisation chez la femme est possible tout au long de la grossesse.

Il est donc conseillé de ne l'utiliser qu'après avoir fait une évaluation du rapport bénéfique/risque chez le jument gestante.

### 4. La phényléphrine

C'est un agoniste des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques. De par son action vasoconstrictrice puissante, elle est déconseillée pendant toute la gestation.

### XIII. Le tiludronate

Le tiludronate appartient à la classe thérapeutique des biphosphonates. Il a donc comme particularité d'inhiber la résorption osseuse et donc de permettre la régulation du remodelage osseux. Il est utilisé majoritairement chez le cheval pour soigner le syndrome naviculaire et l'éparvin. En perfusion, il diminuerait l'ostéolyse.

Cette molécule est hydrophile. Elle se lie à l'albumine de l'ordre de 66 à 80% et en faible quantité aux  $\gamma$ -globulines. L'élimination est urinaire, sous forme non métabolisée.

Chez les animaux de laboratoire (souris, rats et lapins), aucun effet tératogène, fœtotoxique et embryotoxique n'a été mis en évidence. Mais aucune étude n'a porté sur la jument gestante et il est donc déconseillé, pour cette raison, de l'utiliser chez celle-ci.

# CONCLUSION

Tous les médicaments sont capables de traverser la membrane placentaire. Mais, malgré ce passage, seuls quelques-uns entraînent des malformations fœtales ou des avortements à plus ou moins long terme. Chez l'Homme, il est estimé que seulement 2 à 3 % des défauts de développement sont liés à une prise de médicament pendant la grossesse (WARD, 2001). L'utilisation raisonnée d'un traitement chez la jument gestante est donc à effectuer par le vétérinaire praticien.

Les traitements antibiotiques peuvent tous être utilisés, à l'exception des sulfonamides potentialisés et des tétracyclines, dont la fœtotoxicité est connue. Ceux-ci devront donc être écartés par le vétérinaire praticien lors des soins à une jument gestante.

En pratique, le traitement antibiotique est souvent associé à un anti-inflammatoire chez le cheval. Dans le cas d'une jument gestante, il faudra être vigilant lors de sa prescription. Alors que les corticoïdes semblent pouvoir être utilisés en début de gestation, ceux-ci seront à proscrire en fin de gestation. Par contre, contrairement aux contre-indications chez la femme, les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être administrés à la jument tout au long de la gestation.

La gestation de la jument étant longue, les vaccinations et les vermifugations doivent être faites pendant la gestation, afin de protéger idéalement le poulain dès la naissance. Il n'y a pas de contre-indication connue à ce jour qui restreigne leur utilisation. Le rappel de vaccination, pour être optimal, sera réalisé 1 à 2 mois avant le part, afin que les concentrations colostrales d'anticorps soient les plus élevées possibles.

L'anesthésie de la jument gestante est réalisable, même si elle est plus risquée. Dans ce cas, il faudra appliquer les principes de l'anesthésie balancée, en utilisant plusieurs familles de molécules se potentialisant, afin de diminuer les doses d'anesthésiques utilisés et donc leurs effets secondaires. L'utilisation d' $\alpha_2$ -agonistes est possible malgré leurs effets potentiels sur la gestation, mais ils doivent être utilisés à faible dose. L'anesthésie doit se passer dans les meilleures conditions matérielles, avec une surveillance per-anesthésique de la jument et du fœtus et un temps d'anesthésie le plus court possible.

D'après le principe de la cascade, des médicaments dédiés à d'autres espèces sont utilisables, si la pharmacopée ne possède pas de spécialités équinées. Pour tous ces traitements, aucune étude n'a été effectuée sur son utilisation chez la jument gestante. Or chaque placentation est différente et il arrive, dans certains cas, que des molécules qui ne traversent pas un type de placenta puissent en traverser un autre. Il semble néanmoins que les diurétiques pourraient être utilisés, ainsi que les anticonvulsivants.

Il est préférable d'utiliser des spécialités topiques ou locales, afin de diminuer les doses par voie systémique, diminuer les quantités diffusées par le placenta et donc les doses auxquelles le fœtus est exposé.

Les conséquences de la majorité des molécules ne sont pas ou peu connues chez la jument gestante. Quel que soit le motif d'appel du vétérinaire praticien, il doit avertir le propriétaire de la jument des dangers pour le poulain et ainsi laisser le propriétaire choisir de par son consentement éclairé.

# BIBLIOGRAPHIE

ABASS BT, WEAVER BM, STADDON GE et WATERMAN AW (1994) Pharmacokinetics of thiopentone in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **17** (5), 331-338

ADAM I, ELWASILA EL T et HOMEIDA M (2004) Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **98** (9), 540–543

ALLEN WR (2001) Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction*, **121**, 513-527

ALLEN HE, CROMPTON DW, DE SILVA N, LOVERDE PT et OLDS GR (2002) New policies for using anthelmintics in high risk groups. *TRENDS in Parasitology*, Sept, **18** (9), 381-2

American Association of Equine Practitioners. *Site de l'American Association of Equine Practitioners* [en-ligne], Mise à jour le 14 juin 2012 [<http://www.aaep.org/>], (Consulté le 28 juin 2012)

ANNEXE 1 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. *Site de l'European medicines agency, science medicine health* [en-ligne], créé le 04/05/2010 [[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000142/WC500065939.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000142/WC500065939.pdf)], (Consulté le 16 août 2012)

ANSES, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, Index des médicaments vétérinaires utilisés en France [en-ligne], Mise à jour le 24 septembre 2012 [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>], (Consulté le 25 septembre 2012)

ARDOIN SAINT AMAND A (2004) L'anesthésie générale de la jument en gestation. Thèse Méd. Vét., Toulouse, n° 071, 105 p.

AUDUS KL (1999) Controlling drug delivery across the placenta. *European journal of Pharmaceutical Sciences*, **8** (3), 161-165

BARDIES J (2010) Médicaments et prescription en médecine équine. Guide des usages et posologies. Les éditions du Point Vétérinaire, 517 p.

BAR-OZ B, MORETTI ME, BOSKOVIC R, O'BRIEN L et KOREN G (2009) The safety of quinolones— A meta-analysis of pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **143** (2), 75-78

BARRON S, BASEHEART BJ, SEGAR TM, DEVERAUX T et WILLFORD JA (2010) The behavioral teratogenic potential of fenbendazole: a medication for pinworm infestation. *Neurotoxicol Teratol.*, **22** (6), 871-877

BERTONE JJ et HORSPOOL LJI (2004) *Equine clinical pharmacology*. Philadelphia, Saunders, 397 p.

BIGEON C (2005) Intervet lance un vaccin contre la gourme in cavadeos.com. *L'Eperon* [en-ligne], Créé le 20 juin 2005 [<http://www.cavadeos.com/content/view/full/32193>], (Consulté le 20 juillet 2012)

BLAIS L, BEAUCHESNE MF, REY E, MALO JL et FORGET A (2007) Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax*, **62** (4), 320–328.

BOUDZOUMOU -NGANGA P (1989) Médicaments à effet rénal administrés chez la mère pendant la gestation : néphrotoxicité éventuelle chez le nouveau-né. Modulations pharmacologiques du développement rénal foetal et néonatal chez le rat après exposition in-utero à la Gentamicine ou au Furosémide. Thèse pharmacologie, Nancy 1, 157 p.

BOYER F (2010) Choix et indications des antiseptiques en maternité In [en-ligne], Mise à jour le 22 avril 2010 [[http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/jrhh\\_aquit\\_0310/JRHH2010FBoyer.pdf](http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/jrhh_aquit_0310/JRHH2010FBoyer.pdf)], (Consulté le 30 juin 2012)

BRINSKO SP, BLANCHARD TL, VARNER D D *et al.* (2010) *Manual of Equine Reproduction* (3<sup>rd</sup> Ed.). Maryland Heights, Mosby Elsevier, 325 p.

BRUNTON LL, LAZO JS et PARKER KL (2006) *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (Undecima edicion). McGraw-Hill, 2018 p.

BYGOTT JM et CHIODINI PL (2009) Praziquantel: neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? *Acta tropica*, **111** (2), 95-101

CBIP Vétérinaire. *Site de répertoire commenté des médicaments à usage vétérinaire* [en-ligne], Mise à jour le 13 juin 2012 [<http://www.cbip-vet.be>], (Consulté le 13 juin 2012)

CDM LAVOISIER. *Mentions légales –ATROPINE Sulfate LAVOISIER* [en-ligne], (Modifié le 20/05/2011) [[http://www.lavoisier.com/fic\\_bdd/pdf\\_fr\\_fichier/13059751130\\_Atropine\\_Sulfate\\_-\\_Version\\_C.pdf](http://www.lavoisier.com/fic_bdd/pdf_fr_fichier/13059751130_Atropine_Sulfate_-_Version_C.pdf)], (Consulté le 25 avril 2012)

CERVANTES CC, BROXN MP, GRONWALL R et MERRITT K (1993) Pharmacokinetics and concentrations of ceftiofur sodium in body fluids and endometrium after repeated intramuscular injections in mares. *Am J Vet Res.*, **54** (4), 573-575

- CHALLIS JR, SLOBODA DM, ALFAIDY N, LYE SJ, GIBB W, PATEL FA *et al.* (2002) Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*, **124** (1), 1–17.
- CHENIER TS et WHITEHEAD AE (2009) Foaling rates and risk factors for abortion in pregnant mares presented for medical or surgical treatment of colic: 153 cases (1993-2005). *Can Vet J*, **50** (5), 481-485
- CHI CC, KIRSCHIG G, ABERER W, GABBUD JP, LIPOZENCIC J, KARAPATI S *et al.* (2011a) Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in Pregnancy. *British Journal of Dermatology*, **165** (5), 943–952
- CHI CC, MAYON-WHITE RT et WOJNAROWSKA FT (2011b) Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study, *Journal of Investigative Dermatology*, **131** (4), 884–891
- CHOI JS, HAN JY, KIM MY, VELAZQUEZ-ARMENTA EY et NAVA-OCAMPO AA (2007) Pregnancy outcomes in women using inhaled fluticasone during pregnancy: a case series. *Allergol et Immunopathol*, **35** (6), 239-242
- CHUNG CY, KWOK AKH et CHUNG KL (2004) Use of ophthalmic medications during pregnancy, *Hong Kong Med J*, **10** (3), 191-195
- CLUTTON E (2010) Anaesthetising the pregnant mare and techniques for caesarean operation. In Proceedings of the 49th British Equine Veterinary Association Congress BEVA, Birmingham, United Kingdom, 8-11 septembre 2010 [en-ligne], Intervet, IVIS, 148 [[http://www.beva.org.uk/\\_uploads/documents/p145-150-fri-hall-10.pdf](http://www.beva.org.uk/_uploads/documents/p145-150-fri-hall-10.pdf)] (Consulté le 15 juin 2012)
- COBB R et BOECKH A (2009) Moxidectin: a review of chemistry, pharmacokinetics and use in horses, *Parasit Vectors.*, 2 (Suppl 2): S5
- COLES LD, LEE IJ, HASSAN HE et EDDINGTON ND (2009) Distribution of Saquinavir, Methadone, and Buprenorphine in maternal brain, placenta, and fetus during two different gestational stages of pregnancy in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **98** (8), 2832-2846
- CONSTANT F *Gestation et parturition*, Filière cheval. Site de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort [en-ligne], Mise à jour le 02/05/2012 [<http://eve.vet-alfort.fr/>], (Consulté le 5 juin 2012)
- CRIDER KS (2009) Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. *Arch of Pediatrics and Adolescent Medicine*, **163** (11), 978-985
- CZEIZEL AE, DUDAS I et BANHIDY F (2011) Interpretation of controversial teratogenic findings of drugs such as phenobarbital iInternational scholarly research network. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, **2011**, 1-8.

D'ARCANGELA SA (2002) Effets secondaires et incompatibilités des antibactériens en médecine vétérinaire des carnivores domestiques. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°057, 141 p.

DANZIGER Y, PERTZELAN A et MIMOUNI M (1987) Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch Dis Child.*, **62** (3), 295-296

DAWOOD MY (1993) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **169** (5), 1255–1265.

DOHERTY TJ, GEISER DR et ROHRBACH BW (1997) Effet of acepromazine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J.*, **29** (5), 374-376

DOWNIE D, DELDAY MI, MALTIN CA, et SNEDDON AA (2008) Clenbuterol Increases Muscle Fiber Size and GATA-2 Protein in Rat Skeletal Muscle in Utero. *Molecular reproduction and development*, **75** (5), 785–794

EMA: European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for veterinary use: dihydrostreptomycin. *Site de l'EMA* [en-ligne], Modifié le 23 janvier 2006 [[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500013861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013861.pdf)], (Consulté le 19 décembre 2012)

ENNACHIT M, SALMI S, BENLMOUDEN A, FILALI H, HAKKOU F et MATAR N (2011) Antibiotiques et grossesse. *Espérance Médicale*, **18**, 572-5

ENRIQUEZ B (2008) *Les antiparasitaires*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. UP de pharmatec.

EPAR (Rapport Européen Public d'Evaluation). *Site de l'European Medicines Agency* [en-ligne], Mise à jour en septembre 2007 [[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/veterinary/000078/WC500065013.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/000078/WC500065013.pdf)], (Consulté le 15 septembre 2012)

GARBIS H, ELEFANT E, DIAV-CITRIN O, MASTROIACOVO P, SCHAEFER C, VIAL T *et al.* (2005), Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H<sub>2</sub>-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Repro. Toxicol.*, **19** (4), 453-458.

GASTAL MO, GASTAL EL, TORRES CA et GINTHER OJ (1998) Effect of oxytocin, prostaglandin F<sub>2</sub>, and clenbuterol on uterine dynamics in mares. *Theriogenology*, **50** (4), 521-534

GEDEON C, KOREN G (2006) Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*, **27** (8), 861-8.



- GONZALEZ MARTIN MI, SANCHEZ GC, JIMENEZ H, CACHAN G, CASTRO de CM et CUADRADO AL (2002) Determination by high-performance liquid chromatography of phenylbutazone in samples of plasma from fighting bulls. *Journal of Chromatography B*, **769** (1), 119–126
- GOODMAN LB, WAGNER B, FLAMINIO MJB, SUSSMAN KH, METZGER SM, HOLLAND R *et al.* (2006) Comparison of the efficacy of inactivated combination and modified-live virus vaccines against challenge infection with neuropathogenic equine herpesvirus type 1 (EHV-1). *Vaccine*, **24** (17), 3636–3645
- HARDMAN JG, LIMBIRD LE (1998) Goodman et Gilman, les bases pharmacologiques de l'utilisation des Médicaments (9<sup>ème</sup> édition), Mc Graw-Hill, 1677 p.
- HELDENS JGM (2001) Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV1,4). Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares. *Vaccine*, **19** (30), 4307–4317
- HIRSCH AC, PHILIPP H (2009) Effects of meloxicam on reproduction parameters in dairy cattle. *J Vet Pharmacol Ther*, **32** (6), 566-70.
- HNILICA KA et MEDLEAU L (2002) Evaluation of topically applied enilconazole for the treatment of dermatophytosis in a Persian cattery. *Veterinary Dermatology*, **13** (1), 23–28
- HUBBELL JA, MUIR WW et SAMS RA (1980) Guaifenesin: cardiopulmonary effects and plasma concentrations in horses. *Am. J. Vet. Res.*, **41** (11), 1751-5
- HYEST C (2011) L'utilisation des alpha-2 agonistes chez les équidés. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°12, 104 p.
- IPCS INCHEM : International Program of Chemical Safety, Chemical Safety International From Intergovernmental Organizations Bupivacaine. *Site de l' International Program of Chemical Safety, Chemical Safety International* [en-ligne], Mise à jour [<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim085fr.htm#SubSectionTitle:7.1.1>] Toxicodynamique], (Consulté le 19 décembre 2012)
- JOSHI D, JAMES A, QUAGLIA A, WESTBROOK RH et HENEGHAN MA (2010) Liver disease in pregnancy. *Lancet.*, **13** (9714), 594-605
- KJAER D, HORVATH-PUHO E, CHRISTENSEN J, VESTERGAARD M, CZEIZEL AE, SORENSEN HT *et al* (2007) Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, **16** (2), 181–188
- KLINGEBORN B (1973) Equine Abortion (Herpes) Virus: Evaluation of Markers in a Field Vaccination Trial. *Appl Microbiol.*, **26** (4), 566–569

- LAHMITI S, EL FAKIRI K et ABOUSSAD A (2010) Les antiseptiques en néonatalogie : l'héritage des anciens à la lumière du jour. *Archives de pédiatrie*, **17**, 91-96
- LALKIN A, MAGEE L, ADDIS A, LOEBSTEIN R et KOREN G (1997) Acid-suppressing drugs during pregnancy. *Can Fam Physician*, **43**, 1923-1924
- LEBLANC (2010) Ascending placentitis in the Mare: an update. *Reprod Dom Anim*, **45** (Suppl. 2), 28-34
- LE CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. *Site du CRAT* [en-ligne], Mise à jour le 27 juin 2012 [<http://www.lecrat.org>], (Consulté le 15 juillet 2012)
- LEECE EA, CORLETTO F, BREARLEY JC (2008) A comparison of recovery times and characteristics with sevoflurane and isoflurane anaesthesia in horses undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth. Analg.*, **35** (5), 383-91
- LES HARAS NATIONAUX *Les Haras Nationaux, Institut français du cheval et de l'équitation* [en-ligne], Mise à jour en janvier 2011 [[www.haras-nationaux.fr](http://www.haras-nationaux.fr)], (Consulté le 20 décembre 2012)
- LUNN DP, DAVIS-POYNTER N, FLAMINIO MJB, HOROHOV DW, OSTERRIEDER K, PUSTERLA N *et al.* (2009) Equine Herpesvirus-1 Consensus Statement. *J Vet Intern Med*, **23**, 450-461
- LUUKKANEN L, KATILA T et KOSKINEN E (1997) Some effects of multiple administration of detomidine during the last trimester of equine pregnancy. *Equine Vet J.*, **29** (5), 400-2
- MACPHERSON ML (2005) Treatment strategies for mares with placentitis. *Theriogenology*, **64** (3), 528-534
- MACPHERSON ML (2006) Diagnosis and treatment of Equine placentitis. *Vet Clin Equine*, **22** (3), 763-776
- MACPHERSON ML et BAILEY CS (2008a) A clinical approach to managing the mare with placentitis. *Theriogenology*, **70** (3), 435-440
- MACPHERSON ML et BAILEY CS (2008b) Treating the mare with placentitis: a clinical approach. *Journal of Equine Veterinary Science*, **28** (11), 703-708
- McCORMACK WM, GEORGE H, DONNER A, KODGIS LF, ALPERT S *et al.* (1977) Hepatotoxicity of Erythromycin Estolate During Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*, **12** (5), 630-636
- MERCIER P, ALVES-BRANCO F, SAPPER MF, WHITE CR (2003) Evaluation of the safety of ivermectin-praziquantel administered orally to pregnant mares, *AJVR*, **64** (10), 1221-1224

METCALFE J et BISSONNETTE JM (1987) Gas exchange in pregnancy. In : FISHMAN A Handbook of physiology: Section 3. The respiratory system Vol.4 : gas exchange, Maryland, Bethesda, American Physiological Society, p 341-347

MONTEIRO ER, FERNANDES DE SOUZA JF, BAIOTTO GC, FIGUEIRO GM, da PENHA PICCOLI RANGEL J et SIMOES COELHO C (2011) Influence of acepromazine on the cardiovascular actions of dobutamine in isoflurane-anaesthetized horses, *Ciencia Rural*, **41** (3), 470-475

MULLANY LC, DARMSTADT GL et TIELSCH JM (2006) Safety and impact of chlorhexidine antiseptics interventions for improving neonatal health in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* **25** (8), 665-675

MURCHIE TA, MACPHERSON M, LEBLANC MM, LUZNAR S et VICKROY TW (2003) A microdialysis model to detect drugs in the allantoic fluid of pregnant pony mares In : 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans, Louisiana, 21-25 Nov 2003, 118-119

OLDS GR (2003) Administration of praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Trop.*, **86** (2-3), 185-195

OKUTOMI T, WHITTINGTON RA, STEIN DJ et MORISHIMA HO (2009) Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on the maternal-fetal unit in sheep. *J Anesth*, **23** (3), 392-398

ORSINI JA et DIVERS TJ (2008) Equine emergencies, treatment and procedures (3<sup>rd</sup> Ed.). Saint Louis, Saunders Elsevier, 838 p.

OUSEY JC, KOLLING M et ALLEN WR (2006) The effects of dexamethasone treatment on gestational length and foal maturation in Thoroughbred mares. *Animal reproduction science*, **94** (1), 436-438

OUSEY JC, KOLLING M, KINDAHL H et ALLEN WR (2011) Maternal dexamethasone treatment in late gestation induces precocious fetal maturation and delivery in healthy Thoroughbred mares. *Equine Vet. J.*, **43** (4), 424-429

PAILLOT R, HANNANT D, KIDD JH et DALY JM (2006) Vaccination against influenza equine: quid novi? *Vaccine*, **24**, 4047-4061

PETIT S (2009) DMV : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale. Rueil Malmaison, Les Editions du Point Vétérinaire, 1884 p.

PFIZER Duvaxyn EHV1, 4 Vaccine. *Site de Pfizer* [en-ligne], Modifiée 2012 [<https://www.pfizeranimalhealth.com.au/products/375/duvaxyn-ehv-14-vaccine.aspx>], (Consultée le 2 juin 2012)

PFIZER Renseignements thérapeutiques Capsules Vibramycin et comprimés pelliculés Vibra-Tabs. *Site de Pfizer* [en-ligne], Modifié le 04/02/2011 [http://www.pfizer.ca/fr/our\_products/products/monograph/189], (Consulté le 7 mai 2012)

RAMSEYER J. (2010) Guide d'Antibiothérapie Raisonnable des Infections Bactériennes du Chien. Thèse Méd. Vét., Lyon, n°001, 290 p.

RAUSCH ME, TROIANO NH et ROSEN T (2007) Use of neostigmine to relieve a suspected colonic pseudoobstruction in pregnancy. *Journal of Perinatology*, **27** (4), 244–246

RCP MELOXICAM SANDOZ. *Résumé des caractéristiques du produit* [en-ligne], Créé le 13 janvier 2011 [http://www.hexal-elements.de/sandoz\_be/pdf/scientific\_lieflet\_fr/meloxicam\_sandoz\_spc\_fr\_052010.pdf], (Consulté le 15 juin 2012)

RING JA, GHABBRIAL H, CHING MS, SMALLWOOD RA et MORGAN DJ (1999) Fetal hepatic drug elimination. *Pharmacology & Therapeutics*, **84** (3), 429–445

ROSENFELD M, GIBSON R, McNAMARA S, EMERSON J, McCOYD KS, SHELL R *et al.* (2001) Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.*, **139** (4), 572-577

RUIGOMEZ A, GARCIA RODRIGUEZ LA, CATTARUZZI C, TRONCON MG, AGOSTINIS L, WALLANDER MA *et al.* (1999) Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol.*, **150** (5), 476-481

SANTSCHI EM et PAPICH MG (2000) Pharmacokinetics of gentamicin in mares in late pregnancy and early lactation. *J Vet Pharmacol Ther.*, **23** (6), 359-363

SCHATZ M (2001) The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol.*, **25**(3), 145-52.

SELVA I (2004) Utilisation du quadrisol en traitement court chez le cheval : protocole d'étude clinique. Thèse Méd. Vét., Alfort, n° 81, 75 p.

SERAPIGLIA A. *Site de Services vétérinaires ambulatoires équins* [en-ligne], (Créé en 2008) [http://www.servicestveterinairesambulatoireequin.com/], (Consulté le 4 juin 2012)

SILLENCE M, NOBLE G, SCHNEIDERS F *et al.* (2012) The Pharmacokinetics of Equine Medications. Australia Government, Barton, 98p.

SMITH B.P. (2010) Medicina interna de grandes animales (Cuarta edición). Barcelona, Elsevier, 1868 p.

STOCKER H and WAECHLI RO (1993) A clinical trial on the effect of prostaglandin F2 on placental expulsion in dairy cattle after caesarean operation. *Veterinary Record*, **132**, 507–508.

TAYLOR PM (1997) Anaesthesia for pregnant animals, *Equine Vet. J.*, (**29**) Suppl. 24, 1-6

TAYLOR PM et CLARKE KW (2007). Handbook of Equine anaesthesia (2<sup>nd</sup> Ed.). China , Saunders Elsevier , 220 p.

TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E, CRAIG J, LINDHOUT D, SABERS A *et al.* (2011) Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry, *Lancet Neurol*, **10** (7), 609–617

TRIOMPHE A (2004) La césarienne de la jument. Thèse Méd. Vét., Lyon, n° 071, 116 p.

TYDEN E, BJORNSTROM H, TJALVE H et LARSSON P (2010) Expression and localization of BCRP, MRP1 and MRP2 in intestines, liver and kidney in horse. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, **33** (4), 332–340.

UVP5 : Université Médicale Virtuelle Francophone. Modifications physiologiques de la grossesse. *Site de l'UVP5* [en-ligne], Créée le 01/03/11 [<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/mere-enfant/basereference/SGF/SGF-Campus/cours-modifphysio.pdf>], (Consulté le 2 mai 2012)

VAALA WE et SERTICH PL (2006) Perinatology. *The Equine Manual* (Second Edition). London, Elsevier, 765-867

VALLE MJ, GONZALEZ LOPEZ F, HURLE ADG et SANCHEZ NAVARRO A (2007) Pulmonary versus systemic delivery of antibiotics : comparison of vancomycin dispositions in the isolated rat lung. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51** (10), 3771-3774

VALLE MJ, GONZALEZ LOPEZ Fet SANCHEZ NAVARRO A (2008) Pulmonary versus systemic delivery of levofloxacin. The isolated lung of the rat as experimental approach for assessing pulmonary inhalation. *Pulm Pharmacol Ther.*, **21** (2), 298-303

VAN MERRIS V, VAN WEMMEL K et CORTVRINDT R. (2007) In vitro effects of dexamethasone on mouse ovarian function and pre-implantation embryo development. *Reproductive Toxicology*, **23** (1), 32–41

VELASCO I, NARANJO S, LOPEZ-PEDRERA C, GARRIGA MJ, GARCIA-FUENTES E, SORIGUER F (2008) Use of povidone–iodine during the first trimester of pregnancy: a correct practice ? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **116** (3), 452- 455

WAELCHLI RO, THUN R et STOCKER H (1999) Effects of flunixin meglumine on placental expulsion in dairy cattle after a caesarean. *Veterinary Record*, **144**, 702–703

WARD RM (2001) Difficulties in the Study of Adverse Fetal and Neonatal Effects of Drug Therapy During Pregnancy. *Seminars in Perinatology*, **25** (3), 191-195

WANG X, NANOVSAYA TN, ZHAN Y, ABDEL-RAHMAN SM, JASEK M, HANKINS GDV *et al.* (2011) Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant patients with bacterial vaginosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, **24** (3), 444–448

WILSHER S *et ALLEN* WR (2012) Factors influencing placental development and function in the mare. *Equine Veterinary Journal*, **44** Suppl. 41, 113–119

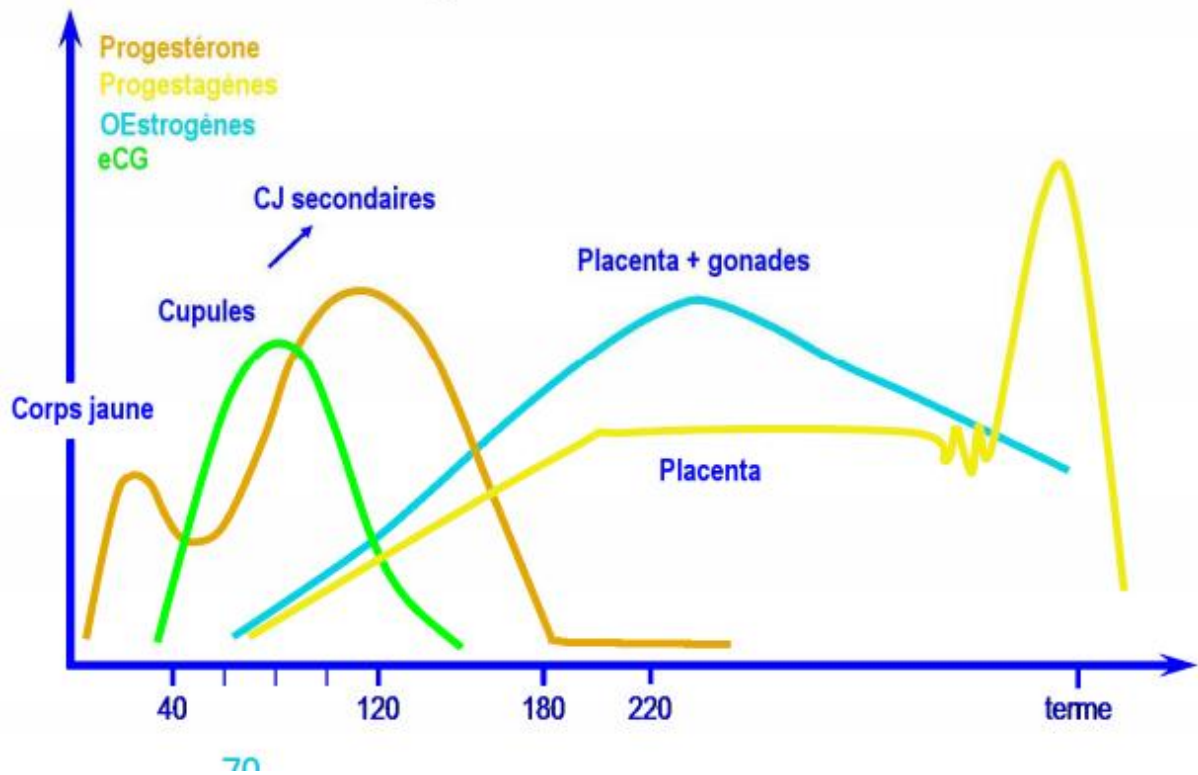
WITTE TS, BERGWERFF AA, SCHERPENISSE P, DRILLICH M *et HEUWIESER* W (2010) Ceftiofur derivates in serum and endometrial tissue after intramuscular administration in healthy mares. *Theriogenology*, **74** (3), 466–472

WOODING FBP, MORGAN G, FOWDEN AL *et ALLEN* WR (2000) Separate sites and mechanisms for placental transport of calcium, iron and glucose in the equine placenta. *Placenta*, **21** (7), 635-45

ZHANG A, WANG H; JI YL; ZHANG Y, YU T, NING H *et al.* (2010) Maternal fenvalerate exposure during pregnancy persistently impairs testicular development and spermatogenesis in male offspring. *Food and Chemical Toxicology*, **48** (5), 1160–1169

ZUPPA AA (2011) Infants born to mothers under phenobarbital treatment: correlation between serum levels and clinical features of neonates. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **159** (1), 53–56

**Annexe 1 : Rappel des variations hormonales lors de la gestation**



(Source : CONSTANT, 2012)





# **L'UTILISATION DES GRANDES FAMILLES DE MOLÉCULES PHARMACOLOGIQUES CHEZ LA JUMENT GESTANTE**

BALGUERIE Delphine

## **Résumé**

Lorsqu'une jument gestante est prise en charge, il faut considérer le fœtus comme deuxième patient. Dans ce cas, il faut adapter le traitement de la jument à ce dernier, qui, étant immature, supportera différemment le traitement. Après un rappel de la physiologie de la gestation, les grandes familles de molécules sont confrontées aux connaissances actuelles à propos de leur utilisation lors de la gestation. Le praticien devra s'attacher à utiliser des voies locales, dont la diffusion dans l'organisme est moindre que la voie systémique. En cas d'utilisation de médicaments par voie systémique, le praticien devra connaître les molécules tératogènes, les éviter autant que faire se peut, ainsi que renseigner le propriétaire sur les risques afin d'obtenir son consentement éclairé.

## **Mots clés**

**GESTATION / PHARMACOLOGIE / TRAITEMENT / EQUIDES / JUMENT**

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Dr. CONSTANT

Assesseur : Dr. PRADIER

# **USES OF MAJOR FAMILIES OF PHARMACOLOGICAL MOLECULES ON THE GESTATING MARE**

**BALGUERIE Delphine**

## **Summary**

When a pregnant mare is taken care of, the fetus should be considered as a second patient. Mare's treatment needs to be adapted accordingly, as it does not have the same impact on the fetus, still immature. After the evocation of gestation's physiology, each family of drugs will be developed in order to know the impact on the fetus. The vet should favour the use of local treatment over systemic ones as the products spread less in the organism. If systemic treatment is still needed, the vet should avoid teratogenic molecules as much as possible and he/she has to let the owner know about the possible risks to obtain informed consent.

## **Keywords**

**PREGNANCY / PHARMACOLOGY / TREATMENT / HORSES / MARE**

## **Jury :**

President : Pr.

Director : Dr. CONSTANT

Assessor : Dr. PRADIER