



HAL
open science

ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE COMPARÉE DE DIFFÉRENTS ESTERS DE LA DEXAMÉTHASONE CHEZ LE PORC

P. Mormède, J. Moré

► **To cite this version:**

P. Mormède, J. Moré. ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE COMPARÉE DE DIFFÉRENTS ESTERS DE LA DEXAMÉTHASONE CHEZ LE PORC. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1980, 11 (2), pp.157-164. <hal-00901261>

HAL Id: hal-00901261

<https://hal.science/hal-00901261v1>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE COMPARÉE DE DIFFÉRENTS ESTERS DE LA DEXAMÉTHASONE CHEZ LE PORC

P. MORMÈDE et J. MORÉ

*I.N.R.A., Station de Pharmacologie-Toxicologie, 180, chemin de Tournefeuille,
31300 Toulouse, France*

Summary

COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL EFFECTIVENESS OF DEXAMETHASONE ESTERS IN PIGS. — Leucocytosis with neutrophilia, lymphopenia and eosinopenia, and decreases in plasma endogenous glucocorticoid levels were used to study the pharmacological kinetics of dexamethasone in pigs. The return to baseline of endogenous plasma glucocorticoid levels was the most sensitive index of dexamethasone action.

Intravenous administration of 38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of the soluble phosphate ester produced a maximal response. Higher dosages (76 and 152 $\mu\text{g}/\text{kg}$) did not increase the intensity of the response, but did increase its duration, which was less than 24 hours.

The same response was obtained when dexamethasone phosphate (75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) was given by the intramuscular route. Insoluble esters had a weaker but longer action which lasted for 28 hours with terehydroxy-acetate, and approximately 48 hours with acetate and isonicotinate, on the basis of the pituitary-adrenal axis inhibition. After intramuscular administration, dexamethasone esters induced a weak hyperglycemia but no changes in plasma sodium, chloride or calcium levels were observed.

La dexaméthasone (9-fluoro - 11 β , 17, 21-trihydroxy - 16 α - méthylpregna - 1,4-diène - 3,20-dione) est un glucocorticoïde de synthèse largement utilisé en médecine vétérinaire, tant pour ses propriétés anti-inflammatoires que métaboliques (Diehl, 1976). Chez le porc, elle a été préconisée en particulier dans le traitement de la maladie de l'oedème, (Zerle, 1969), la myodystrophie dégénérative des porcs à l'engrais (Rödel, 1971) et la septicémie puerpérale de la truie (Pittrof, 1976). Les présentations disponibles diffèrent par l'intensité et la durée de leur action. Les esters solubles (phosphate) ont

une action rapide et intense, mais brève; les esters insolubles (isonicotinate, acétate, téréthoxyacétate) ont une action moins intense mais prolongée. Les suspensions macrocristallines (isonicotinate) donnent des formes de dépôt à action très longue.

La cinétique des actions pharmacologiques des différents esters de la dexaméthasone a été étudiée chez les bovins (Grandadam *et al.*, 1971). Il n'existe pas à notre connaissance de données équivalentes chez le porc. Nous nous proposons d'analyser dans cette espèce la cinétique des effets biologiques de la dexaméthasone. Parmi les actions pharmacologiques

de la dexaméthasone, nous avons retenu d'une part les fluctuations des éléments figurés du sang et d'autre part les variations des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes endogènes. La mise en évidence d'une leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie constitue en effet un test classique de l'action des glucocorticoïdes. L'inhibition de la sécrétion hypophysaire d'ACTH par la dexaméthasone (DeKloet *et al.*, 1974) se traduit par une chute des taux circulants de glucocorticoïdes endogènes (cortisol et corticostérone chez le porc : Bottoms *et al.*, 1972; Favre et Moatti, 1977). Ce test a été peu employé en pharmacologie vétérinaire. Chez l'homme, l'action freinatrice hypophysaire des glucocorticoïdes est parallèle à leur activité anti-inflammatoire (Melby, 1977; Meikle et Tyler, 1977).

Les résultats que nous avons obtenus montrent que ces critères peuvent être utilisés pour mettre en évidence la relation dose-effet d'un ester soluble, le phosphate, administré par voie intraveineuse, ainsi que pour comparer l'intensité et la durée d'action de quatre esters administrés par voie intramusculaire (phosphate, isonicotinate, téréthoxyacétate et acétate).

Matériel et Méthodes

1. Animaux

Les 12 porcelets utilisés ont été obtenus en élevage industriel, après sevrage. Issus de croisements multiples ou appartenant à une souche hybride sélectionnée, ils pesaient 32 ± 6 kg au moment des expériences. La nourriture, composée d'un aliment commercial granulé complet et rationnée à 5 % du poids corporel, a été distribuée en deux repas (à 8 et 16 h), l'eau étant disponible à volonté. La température de la pièce était régulée à 20 °C et l'éclairage était naturel.

Sous anesthésie générale, pratiquée plus d'une semaine avec l'expérience, les animaux ont été munis d'un cathéter veineux jugulaire pour les injections intravasculaires et d'un cathéter artériel carotidien pour les prélèvements sanguins. Quatre animaux ainsi préparés étaient simultanément attachés par un harnais dans des logettes individuelles adjacentes au cours de l'expérimentation.

2. Traitements et prélèvements

La dexaméthasone a été utilisée sous forme d'esters commercialement disponibles pour la médecine vétérinaire : phosphate (Dexadreson N.D. Intervet, 2 mg/ml); téréthoxyacétate (ou trioxaundécanoate, Térésone N.D., Sovetal, 2,5 mg/ml); acétate (Dectan N.D., Sovetal, 1 mg/ml); isonicotinate (Voren N.D.; Boehringer-Ingelheim, 1 mg/ml).

Chaque traitement a été administré à 8 h du matin, immédiatement avant le repas, à trois animaux différents. Le même animal n'a pas reçu deux traitements successifs à moins d'une semaine d'intervalle.

Le phosphate, hydrosoluble, a été utilisé par voie intraveineuse aux doses de 50, 100 et 200 µg/kg de poids vif (soit respectivement 38, 76 et 152 µg/kg en dexaméthasone alcool). Un prélèvement sanguin a été effectué avant l'administration puis 2, 4, 8 et 24 h après celle-ci.

Les quatre esters ont été comparés par voie intramusculaire, à la dose unique de 75 µg/kg (en dexaméthasone alcool), considérée comme thérapeutique. Du sang a été prélevé la veille du traitement à 8, 12, 16 et 20 h afin de pouvoir tenir compte des variations nyctémérales éventuelles des paramètres étudiés. Il a ensuite été prélevé immédiatement avant le traitement puis 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 et 48 h après. Un prélèvement supplémentaire a été réalisé à 72 h pour le dosage des glucocorticoïdes endogènes.

Chaque prélèvement sanguin (15 ml) a été réalisé sur héparine (100 U.I./ml de sang); une fraction a été conservée pour la réalisation immédiate des frottis et pour la numération cellulaire, le reste a été centrifugé et le plasma conservé à -20 °C jusqu'au moment des dosages.

3. Comptage des cellules sanguines

A l'aide d'un compteur électronique de particules (Coulter Counter modèle ZBI calibré avec le standard C4), ont été mesurés le nombre des érythrocytes et leur volume (dilution du sang au 1/5000) et le nombre des leucocytes (dilution du sang au 1/500) après addition d'un agent de lyse des érythrocytes, la Zap-Oglobin N.D., Coulter).

Un calculateur (Coulter PCV/MCV) couplé au compteur donne le volume cellulaire moyen et l'hématocrite.

Les frottis sanguins ont été colorés selon la technique de May - Grünwald - Giemsa. Chacun a fait l'objet d'un comptage différentiel portant sur environ 300 globules blancs afin de déterminer la proportion de chaque catégorie leucocytaire.

4. *Dosage des glucocorticoïdes plasmatiques*

Le dosage a été réalisé par radiocompétition protéique en utilisant du plasma de femme enceinte comme source de transcortine (Favre et Moatti, 1977). La technique utilisée ne permet pas de doser avec précision des concentrations plasmatiques inférieures à 5 ng/ml. Chez le porc, la distribution des taux plasmatiques de glucocorticoïdes obéit à une loi log-normale (Mormède et Dantzer, 1978); les résultats obtenus ont donc été soumis à une transformation logarithmique avant l'analyse statistique.

5. *Analyses biochimiques*

Après filtration sur coton de verre, les plasmas ont été soumis à diverses analyses biochimiques au moyen d'un automate (SMAC, Technicon) selon les méthodes recommandées par le constructeur : glucose (hexokinase), sodium (électrode spécifique), chlore et calcium (colorimétrie).

6. *Analyses des résultats*

Les résultats ont été interprétés au moyen d'analyses de variance appropriées et les groupes ont ensuite été comparés entre eux par le test de Newman-Keuls (Lellouch et Lazar, 1974). La variabilité est exprimée par l'écart-type de la moyenne.

Résultats

1. *Voie intraveineuse* (fig. 1)

Le phosphate de dexaméthasone a été administré à 50, 100, 200 µg/kg, chaque dose à trois animaux différents. La numération érythrocytaire n'a pas varié au cours du temps (moyenne générale $5,61 \pm 0,09 \times 10^6/\text{mm}^3$, N = 45), ni l'hématocrite ($35,5 \pm 0,6 \%$, N = 45). Afin de tenir compte de la large variabilité interindividuelle des numérations leucocytaires réalisées avant le traitement, les différences par rapport aux valeurs de départ ont été utilisées pour l'analyse. La numération et la formule leucocytaires ont varié significativement en fonction du laps de temps écoulé

entre l'injection de dexaméthasone et le prélèvement : leucocytes totaux, $F_{24}^3 = 4,28$, $P < 0,05$; neutrophiles, $F_{30}^4 = 32,32$, $P < 0,001$; lymphocytes, $F_{30}^4 = 24,36$, $P < 0,001$; éosinophiles, $F_{30}^4 = 25,30$, $P < 0,001$. L'administration de dexaméthasone provoque une leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie. L'effet maximal est obtenu deux à quatre heures après le traitement. En aucun cas le facteur dose n'est significatif : l'intensité de l'effet est la même aux trois doses administrées. Tout au plus peut-on observer une durée d'action plus importante aux doses élevées. Ainsi, huit heures après administration, des éosinophiles sont réapparues dans le sang des trois animaux ayant reçu 50 µg/kg, de deux animaux sur trois traités à 100 µg/kg. Par contre, ils sont toujours absents chez les porcelets du troisième lot (200 µg/kg).

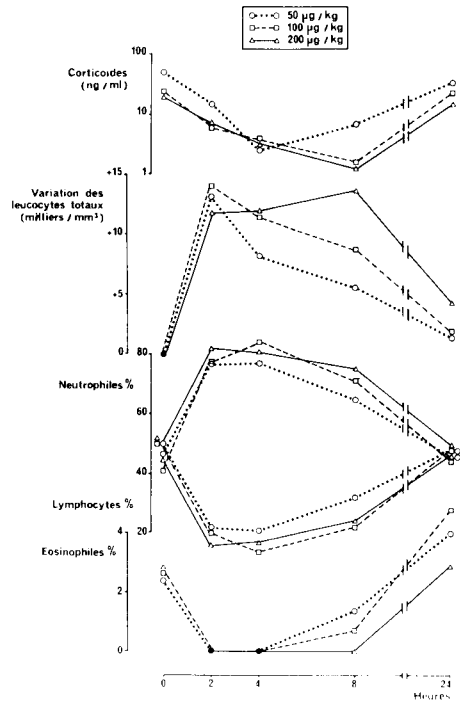


Fig. 1. — Evolution des glucocorticoïdes plasmatiques, des leucocytes totaux et de la formule leucocytaire après administration intraveineuse de phosphate de dexaméthasone (50, 100 et 200 µg/kg; soit 38, 76 et 152 µg/kg en dexaméthasone alcool). Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus sur 3 porcs.

La cortisolémie est déprimée par le traitement ($F_{30}^4 = 22,26$, $P < 0,001$) de façon plus intense et plus durable aux doses élevées ($F_{30}^2 = 4,90$, $P < 0,05$).

Tous les critères étudiés ont repris leur valeur initiale après 24 h, sauf le taux d'éosinophiles, significativement plus élevé.

2. Voie intramusculaire

Les quatre esters de la dexaméthasone (phosphate, isonicotinate, acétate et téréthoxyacétate) ont été étudiés à la dose $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ (en dexaméthasone alcool). Chaque traitement a été administré par voie intramusculaire profonde à trois animaux différents.

2.1. — Cellules sanguines (fig. 2)

La numération érythrocytaire et l'hématocrite diminuent de façon progressive au cours de l'expérience (valeurs moyennes : érythrocytes : $4,91 \pm 0,04 \times 10^6/\text{mm}^3$, hématocrite : $30,5 \pm 0,3 \%$, $N = 156$). Cette chute est la conséquence de la répétition des prélèvements sanguins.

La numération leucocytaire ne varie pas significativement au cours du temps ($F_{96}^{11} = 1,80$), quelque soit le traitement administré ($F_{96}^3 = 0,80$), mais les variations individuelles sont très importantes. Par contre, les fluctuations de la formule sanguine sont significatives : on observe une neutrophilie ($F_{104}^{12} = 7,69$, $P < 0,001$); lymphopénie ($F_{104}^{12} = 5,41$, $P < 0,001$) et éosinopénie ($F_{104}^{12} = 6,81$, $P < 0,001$) (fig. 2). L'effet maximum est apparent entre deux et huit heures. La formule sanguine est à nouveau normale 24 heures après le traitement. La nature de l'ester administré modifie significativement la réponse, surtout en ce qui concerne les neutrophiles ($F_{104}^3 = 11,21$, $P < 0,001$) et les lymphocytes ($F_{104}^3 = 8,95$, $P < 0,001$). La réaction au phosphate est intense et rapide, alors qu'elle est peu marquée avec le téréthoxyacétate : l'acétate et l'isonicotinate occupant une place intermédiaire. Les éosinophiles suivent une courbe biphasique : à la phase éosinopénique initiale succède un rebond éosinophilique entre 12 et 24 heures, plus intense sous l'effet de l'acétate et du téréthoxyacétate. Dans tous les cas, l'interaction temps \times traitement n'est pas significative.

2.2. — Glucocorticoïdes endogènes (fig. 3)

La veille du traitement, la cortisolémie varie significativement ($F_{32}^3 = 6,93$, $P < 0,01$) alors que les groupes expérimentaux ne diffèrent pas

entre eux ($F_{32}^3 = 1,89$). Les taux mesurés à 8, 12 et 16 h ne sont pas différents, alors qu'ils sont significativement plus faibles à 20 h. Après traitement, les variations de la cortisolémie sont significatives ($F_{112}^{13} = 14,35$, $P < 0,001$), et dépendent de la nature de l'ester administré ($F_{112}^3 = 8,54$, $P < 0,001$). L'interaction temps \times traitement est également significative ($F_{112}^{39} = 1,84$, $P < 0,05$). Quelque soit l'ester, la cortisolémie est fortement déprimée. Cependant, la vitesse de retour aux taux de base est fonction du traitement : elle est rapide après administration du phosphate et, à un moindre degré, du téréthoxyacétate, et beaucoup plus progressive après administration de l'isonicotinate ou de l'acétate. La cortisolémie moyenne mesurée à 48 et 72 h n'est pas significativement différente des valeurs obtenues immédiatement avant le traitement et 24 h auparavant.

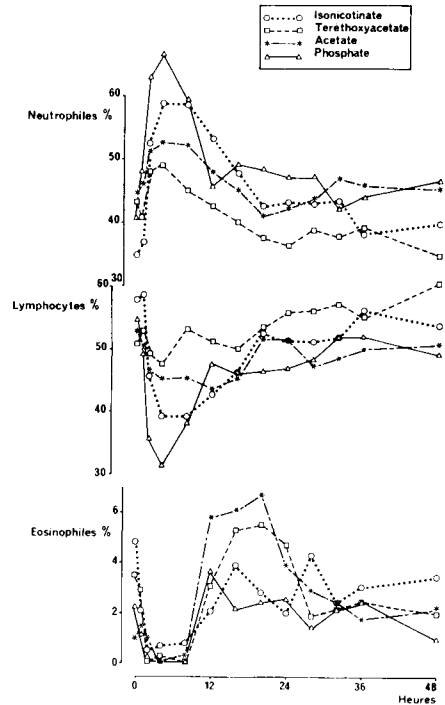


Fig. 2. — Evolution de la formule leucocytaire après administration intramusculaire de différents esters de dexaméthasone ($75 \mu\text{g}/\text{kg}$ en dexaméthasone alcool). Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus sur 3 porcs.

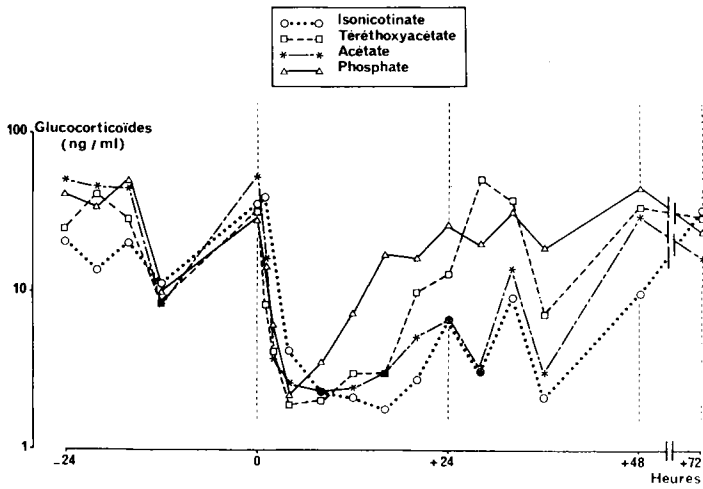


Fig. 3. — Evolution des glucocorticoïdes plasmatiques avant (- 24 à 0 h) et après administration intramusculaire de différents esters de dexaméthasone (75 µg/kg en dexaméthasone alcool). Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus sur 3 porcs.

2.3. — Glycémie et électrolytes plasmatiques

Deux séries de prélèvements n'ont pu être utilisés pour les analyses biochimiques. Les autres résultats (10 animaux) ont donc été interprétés de façon globale, tous traitements confondus, afin de rechercher l'existence d'une évolution dans le temps des paramètres considérés, par la méthode des blocs complets (chaque animal étant considéré comme un bloc).

La glycémie évolue de façon significative ($F_{1,6}^{144} = 5,58, P < 0,001$). Cependant l'action éventuelle du traitement se surajoute à l'évolution nyctémérale observée la veille du traitement (fig. 4). La comparaison des moyennes aux mêmes heures du nyctémère montre que le traitement amplifie le cycle nyctéméral de la glycémie le jour de son administration (différence significative à 12 h, c'est-à-dire quatre heures après le traitement) mais atténué celui-ci pendant le nyctémère suivant (différence significative à 12 et 16 h, soit 28 et 32 h après le traitement).

Les électrolytes plasmatiques mesurés n'ont pas subi de variation significative au cours de l'expérience.

Discussion et Conclusions

Chez le porc, comme chez les autres espèces de mammifères domestiques, la dexa-

thasone provoque une leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie, une chute des glucocorticoïdes plasmatiques endogènes et une hyperglycémie peu marquée, sans modification des électrolytes plasmatiques (Na^+, Cl^-, Ca^{++}). Parmi ces critères, le plus sensible est la chute des glucocorticoïdes plasmatiques, témoin de l'inhibition hypophysaire de la sécrétion d'ACTH (Sebranek *et al.*, 1973). Chez le porc, la cortisolémie est sujette à des variations nyctémérales : élevée au cours de la journée, elle chute le soir et reste basse durant la nuit (Bottoms *et al.*, 1972; Favre et Moatti, 1977). Ce cycle est caractéristique des mammifères à activité diurne. Pour une étude pharmacologique plus précise des

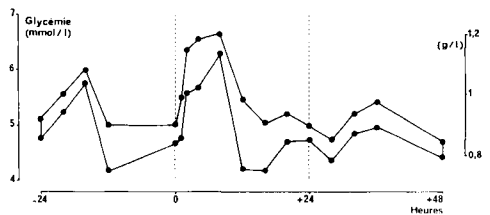


Fig. 4. — Evolution de la glycémie avant (- 24 à 0 h) et après administration intramusculaire de différents esters de dexaméthasone (75 µg/kg en dexaméthasone alcool), tous traitements confondus (moyenne ± écart-type de la moyenne, N = 10).

glucocorticoïdes de synthèse chez les animaux domestiques, il serait intéressant d'avoir plus largement recours à ce test, au moyen d'un plan expérimental adapté (Meikle et Tyler, 1977).

La relation dose-effet du phosphate de dexaméthasone administré par voie intraveineuse ne ressort pas nettement dans cette expérience. Dès la plus faible dose utilisée (38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en dexaméthasone alcool, soit la moitié de la dose thérapeutique préconisée), un effet pharmacologique d'intensité maximale est obtenu. L'augmentation des doses modifie seulement la durée de l'action, qui reste toutefois inférieure à 24 h, même pour la plus forte dose utilisée (152 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en dexaméthasone alcool). La réponse éosinopénique est proche de celle qui a été obtenue par Müller *et al.* (1969) après injection d'ACTH.

La réponse aux différents esters administrés par voie intramusculaire est qualitativement identique, mais son intensité et sa durée dépendent du traitement. La réponse au phosphate est rapide, intense mais de courte durée, quelque soit le critère envisagé; elle est proche de celle obtenue après administration intraveineuse. Le tétréthoxyacétate provoque une chute marquée des éosinophiles circulants et des glucocorticoïdes endogènes, alors que les variations des neutrophiles et des lymphocytes sont faibles; l'inhibition de l'axe corticotrope n'est pas durable: les concentrations de glucocorticoïdes plasmatiques sont normales 28 h après l'administration. L'acétate et l'isonicotinate ont une activité assez semblable: leur action sur les cellules blanches sanguines est d'intensité moyenne et l'inhibition de l'axe corticotrope est durable (proche de 48 h).

Chez la vache laitière tarie, les effets biologiques de la dexaméthasone (hyperglycémie et modification des leucocytes) durent plus de 48 h, même après administration de faibles doses (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Dans cette espèce, le tétréthoxyacétate manifeste une action plus intense et rapide mais plus brève que l'isonicotinate (Grandadam *et al.*, 1971). Chez le cheval et le poney, Chapman *et al.* (1977) ont mesuré la durée de l'élimination urinaire de différents esters de dexaméthasone après administration intramusculaire. Le phosphate est éliminé en 24 h environ, le trioxaundécanoate en 50 h, l'acétate et l'isonicotinate plus lentement (76 h ou plus). Ces quatre esters se classent dans le même ordre pour la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope chez le porc.

Les résultats obtenus permettent de choisir judicieusement la préparation de dexaméthasone en fonction de l'effet souhaité et la fréquence des administrations en fonction de l'ester utilisé. A la posologie de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, le phosphate permet d'obtenir un effet intense et rapide, même par voie intramusculaire, plus commode en thérapeutique porcine, mais le traitement devra être renouvelé à intervalle de 12 h pour obtenir une action prolongée. Le tétréthoxyacétate sera renouvelé toutes les 24 h. L'isonicotinate et l'acétate ont une action soutenue et le renouvellement du traitement au bout de 48 h sera suffisant.

Les différences observées tiennent aux variations de biodisponibilité de la dexaméthasone selon l'acide estérifiant la fonction alcool primaire (en C21) du corticoïde. La nature de l'ester détermine la vitesse et l'importance de la résorption du médicament à partir du site d'injection. Le recours à la cinétique chimique du médicament dans l'organisme devrait permettre d'objectiver ces différences de façon directe. Cependant, l'analyse quantitative de la dexaméthasone circulante après administration de doses thérapeutiques est délicate en raison des très faibles concentrations présentes dans le plasma. Le dosage radioimmunologique (Meikle *et al.*, 1973; Hichens et Hogans, 1974), très sensible mais peu spécifique, donne des valeurs probablement en excès (demi-vie de 4 h environ chez l'homme; Hichens et Hogans, 1974; Duggan *et al.*, 1975; English *et al.*, 1975; Hare *et al.*, 1975; Meikle et Tyler, 1977), ainsi que les méthodes radioisotopiques (Brooks *et al.*, 1972; Haque *et al.*, 1972). Le dosage de la dexaméthasone par chromatographie liquide haute pression a été récemment mis au point (Tsuei *et al.*, 1978). Il est plus spécifique mais moins sensible; il permet en outre la mesure simultanée des taux plasmatiques de glucocorticoïdes endogènes. Par cette méthode, la demi-vie plasmatique de la dexaméthasone est de 2 h environ chez l'homme (Moore *et al.*, 1978; Tsuei *et al.*, 1979); nous avons trouvé chez le porc une demi-vie d'environ une heure (Mormède et Alvinerie, résultats non publiés) après administration du phosphate par voie intraveineuse. Des recherches sont nécessaires pour confirmer la relation entre la biodisponibilité des différentes formes pharmaceutiques et leurs effets pharmacologiques.

Accepté pour publication le 15 novembre 1979.

Remerciements

Nous avons apprécié la collaboration technique de Mesdames Colette Soual et Nicole Bru-

nel. Nous remercions le Docteur Brigitte Periquet (Laboratoire de Biochimie II — Hôpital Purpan — Toulouse, Pr. J.P. Thouvenot) d'avoir bien voulu réaliser les analyses biochimiques du plasma.

Résumé

La cinétique des effets biologiques de la dexaméthasone a été étudiée chez le porc en suivant les variations de la numération et de la formule leucocytaire (leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie), ainsi que la chute des glucocorticoïdes plasmatiques endogènes. Le retour de la cortisolémie à sa valeur normale, après sa chute initiale, est l'indice le plus sensible de l'action de la dexaméthasone.

Administré par voie intraveineuse, un ester soluble, le phosphate de dexaméthasone, produit un effet d'intensité maximale dès 38 µg/kg (en dexaméthasone alcool), plus faible dose utilisée. L'augmentation des doses (76 et 152 µg/kg) prolonge cet effet, dont la durée reste inférieure à 24 heures.

Une réponse identique est obtenue après administration du phosphate de dexaméthasone par voie intramusculaire (75 µg/kg). Les esters insolubles utilisés manifestent une action moins intense mais plus durable, légèrement supérieure à 24 heures pour le téréthoxyacétate et proche de 48 heures pour l'acétate et l'isonicotinate (sur le critère de l'inhibition de l'axe corticotrope). Administrée par voie intramusculaire, la dexaméthasone provoque une hyperglycémie légère sans modifier les électrolytes plasmatiques (Na⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺).

Références

- BOTTOMS G.D., ROESEL O.G., RAUSCH F.D., AKINS E.L., 1972. Circadian variations in plasma cortisol and corticosterone in pigs and mares. *Amer. J. Vet. Res.*, **33**, 785-790.
- BROOKS S.M., WERK E.E., ACKERMAN S.J., THRASHER K., 1972. Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma. *New Engl. J. Med.*, **286**, 1125-1128.
- CHAPMAN D.I., MOSS M.S., WHITESIDE J., 1977. The urinary excretion of synthetic corticosteroids by the horse. *Vet. Rec.*, **100**, 447-449.
- DEKLOET E.R., VAN DER VIES J., DE WIED D., 1974. The sites of the suppressive action of dexamethasone on pituitary-adrenal activity. *Endocrinology*, **94**, 61-73.
- DIEHL P., 1976. Les corticostéroïdes en médecine vétérinaire. *Econ. Méd. Anim.*, **17**, 87-114.
- DUGGAN D.E., YEK K.C., MATALIA N., DITZLER C.A., McMAHON F.G., 1975. Bioavailability of oral dexamethasone. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **18**, 205-209.
- ENGLISH J., CHAKRABORTY J., MARKS V., PARKE A., 1975. A radioimmuno-assay procedure for dexamethasone. Plasma and urine levels in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 239-244.
- FAVRE B., MOATTI J.P., 1977. Dosage des corticostéroïdes plasmatiques chez le porcelet. *Ann. Rech. Vét.*, **8**, 111-120.
- GRANDADAM J.A., CASTEL G., DREUX H., 1971. Un nouveau corticoïde: l'undécanoate de dexaméthasone. I. Etude au laboratoire des effets anti-inflammatoires et néoglycogéniques. *Réc. Méd. Vét.*, **147**, 809-833.
- HAQUE N., THRASHER K., WERK E.E., KNOWLES H.C., SHOLITON L.J., 1972. Studies on dexamethasone metabolism in man: effect of diphenylhydantoin. *Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**, 44-50.
- HARE L.E., YEH K.C., DITZLER B.S., McMAHON F.G., DUGGAN D.E., 1975. Bioavailability of dexamethasone. II. Dexamethasone phosphate. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **18**, 330-337.
- HICHENS M., HOGANS A.F., 1974. Radioimmunoassay for dexamethasone in plasma. *Clin. Chem.*, **20**, 266-271.
- LELLOUCH J., LAZAR P., 1974. *Méthodes statistiques en expérimentation biologique*. 1 vol., 283 pages. Flammarion, Paris.

- MEIKLE A.W., LAGERQUIST L.G., TYLER F.H., 1973. A plasma dexamethasone radioimmunoassay. *Steroids*, **22**, 193.
- MEIKLE A.W., TYLER F.H., 1977. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Amer. J. Med.*, **63**, 200-207.
- MELBY J.C., 1977. Clinical pharmacology of systemic corticosteroids. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **17**, 511-527.
- MOORE R.G., TSUEI S.E., PETERSEN M., ASHLEY J.J., McBRIDE W.G., 1978. Disposition of dexamethasone in pregnant woman near parturition. *Proceedings of the 7th international Congress of Pharmacology*, Paris, Abs. 754.
- MORMEDE P., DANTZER R., 1978. Behavioural and pituitary-adrenal characteristics of pigs differing by their susceptibility to the malignant hyperthermia syndrome induced by halothane anesthesia. 2. Pituitary-adrenal function. *Ann. Rech. Vét.*, **9**, 569-576.
- MULLER I., SEIDEL H., ZINTZSCH I., 1976. Untersuchungen an Schweinen. XXX. Mitteilung: Die Beziehungen zwischen 11-Hydroxykortikosteroid- und Glukosekonzentrationen im Plasma sowie der Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut. *Arch. Exper. Vet. Med.*, **23**, 847-851.
- PITTRUF G., 1976. Erfahrungen mit der kombinierten Behandlung der puerperalen Septikämie und Toxämie der Sau. *Tierärztl. Umschau*, **31**, 118-124.
- RODEL L., 1971. Zur Behandlung einiger «moderner» Schweinekrankheiten. *Prakt. Tierarzt.*, **52**, 94-95.
- SEBRANEK J.G., MARPLE D.N., CASSENS R.G., BRISKEY E.J., KASTENSCHMIDT L.L., 1973. Adrenal response to ACTH in the pig. *J. Anim. Sci.*, **36**, 41-44.
- TSUEI S.E., ASHLEY J.J., MOORE R.G., McBRIDE W.G., 1978. Quantitation of dexamethasone in biological fluids using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **145**, 213-220.
- TSUEI S.E., MOORE R.G., ASHLEY J.J., McBRIDE W.G., 1979. Disposition of synthetic glucocorticoids. 1. Pharmacokinetics of dexamethasone in healthy adults. *J. Pharmacol. Biopharm.*, **7**, 249-264.
- ZERLE F., 1969. Ein Beitrag zur Therapie des Oedemkrankheit. *Tierärztl. Umschau*, **24**, 387-392.