

**CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2021 - Thèse n°051

***THERAPEUTIQUE ANTI-INFLAMMATOIRE  
COMPARATIVE PAR LES AINS CHEZ LES CARNIVORES  
DOMESTIQUES***

**THESE**

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

Et soutenue publiquement le 8 octobre 2021  
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

PLANCHON Louis



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

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



## **Remerciements aux membres du jury**

### **A Monsieur le Professeur Jean-Christophe SOUQUET,**

*De l'université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon Sud,*

Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse,

Pour sa disponibilité,

Qu'il trouve ici l'expression de mes sentiments respectueux.

### **A Monsieur le Professeur Philippe BERNY,**

*De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,*

Pour m'avoir encadré tout au long de cette thèse,

Pour son intérêt et son implication dans mon travail,

Qu'il reçoive l'expression de ma reconnaissance sincère.

### **A Madame la Docteure Tatiana VICTONI,**

*De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,*

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse,

Pour sa curiosité et son aide portées à mon travail,

Qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.









## Table des matières

Liste des figures.....	11
Listes des tableaux .....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
I. L'inflammation <sup>1</sup> .....	19
A. Les trois phases de l'inflammation.....	19
B. Pharmacologie de l'inflammation .....	20
1. La cascade de l'acide arachidonique :.....	22
2. Principaux mécanismes pharmacologiques de l'inflammation :.....	25
II. Classification et propriétés des AINS.....	26
A. Généralité sur les AINS <sup>1</sup> .....	27
B. Classification des AINS <sup>1,2</sup> .....	27
1. Classification selon la structure chimique :.....	27
2. Classification selon le mode d'inhibition des COX : .....	28
3. Classification selon la sélectivité pour COX-1 et COX-2 : .....	28
C. Propriétés des AINS <sup>1,2</sup> .....	30
1. Propriétés pharmacocinétiques : .....	30
2. Propriétés pharmacologiques : .....	30
3. Les effets secondaires : .....	34
D. Les AINS utilisés en médecine vétérinaire chez le chien et le chat pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques <sup>1,24</sup> .....	38
1. Fénamates : .....	38
2. Pyrazolés :.....	39
3. Acides arylpropioniques :.....	40
4. Oxicams : .....	42
5. Coxibs : .....	43
6. Piprant : .....	47
III. Utilisation et comparaison des AINS .....	48
A. Difficulté du choix d'un AINS.....	48
B. Indications des AINS chez le chien et le chat .....	49
C. Comparaison de l'efficacité des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques des AINS chez le chien et le chat .....	52
1. Gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës : .....	52
2. Gestion de l'arthrose :.....	54

3.	Gestion de la douleur et de l'inflammation post-opératoires des tissus mous : .....	55
4.	Gestion de l'inflammation intra-oculaire : .....	56
5.	Bilan sur la comparaison de l'efficacité des molécules disponibles.....	57
D.	Comparaison de l'innocuité des AINS étudiés chez le chien et le chat.....	57
E.	Comparaison des AINS étudiés selon d'autres critères : .....	61
IV.	Avis clinique des vétérinaires .....	65
A.	Sondage transmis et sélection des cibles.....	65
B.	Résultats du sondage .....	66
1.	Gestion des douleurs et de l'inflammation per et post-opératoires chez le chien.....	66
2.	Gestion des douleurs et de l'inflammation arthrosiques chez le chien.....	68
3.	Gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës chez le chien : .....	70
4.	Gestion des douleurs et de l'inflammation per et post-opératoires chez le chat : .....	72
5.	Gestion des douleurs et de l'inflammation arthrosique chez le chat : .....	74
6.	Gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës chez le chat : .....	76
C.	Critique et analyse des résultats .....	78
1.	Critique : .....	78
2.	Analyse des résultats : .....	79
	Conclusion .....	81
	Bibliographie .....	82

## Liste des figures

Figure 1 : Les récepteurs des prostaglandines (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics).....	20
Figure 2 : Les principaux ligands et effets des récepteurs des eicosanoïdes (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics).....	21
Figure 3 : Voies enzymatiques impliquées dans la formation des principales prostanoïdes et des leucotriènes <sup>2</sup> .....	22
Figure 4 : Cascade de l'acide arachidonique et voie des Cyclo-oxygénases (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics).....	24
Figure 5 : Classification des AINS selon leurs propriétés chimiques (A), leur sélectivité pour les COX (B) et leur demi-vie plasmatique (C) (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)	26
Figure 6 : Schéma illustratif du mécanisme d'action moléculaire des AINS sélectifs COX-1 (A) et COX-2(B) <sup>2</sup> .....	32
Figure 7 : Illustration du mécanisme moléculaire expliquant la spécificité du mavacoxib pour la COX-2 <sup>6</sup> .....	33
Figure 8 : Effets indésirables des AINS sur les muqueuses gastrique et intestinale <sup>12</sup> .....	35
Figure 9 : Effets indésirables rénaux des AINS <sup>12</sup> .....	36
Figure 10 : Formule topologique de l'acide tolfénamique.....	38
Figure 11 : Formule topologique de la phénylbutazone.....	39
Figure 12 : Formule topologique du kétoprofène.....	40
Figure 13 : Formule topologique du carprofène.....	41
Figure 14 : Formule topologique du méloxicam.....	42
Figure 15 : Formule topologique du firocoxib.....	43
Figure 16 : Formule topologique du robénacoxib.....	44
Figure 17 : Formule topologique du mavacoxib.....	45
Figure 18 : Formule topologique du cimicoxib.....	46
Figure 19 : Formule topologique du grapiprant.....	47
Figure 20 : AINS les plus utilisés dans la gestion de l'inflammation et des douleurs per et post-opératoires chez le chien (n=100).....	66
Figure 21: Justification du choix de l'AINS, concernant l'inflammation et les douleurs per et post-opératoires chez le chien (n=100).....	67
Figure 22: Justification du choix selon la molécule, pour les douleurs et l'inflammation per et post opératoires (chien) n=100.....	67
Figure 23 : AINS les plus utilisés dans la gestion de l'inflammation et des douleurs arthrosiques chez le chien (n=99).....	68
Figure 24 : Justification du choix selon la molécule, concernant l'arthrose du chien (n=99).....	69
Figure 25 : Justification du choix de l'AINS, concernant l'arthrose du chien (n=99).....	69
Figure 26 : AINS les plus utilisés pour la gestion de l'inflammation et des douleurs musculosquelettiques aiguës chez le chien (n=101).....	70
Figure 27 : Justification du choix de l'AINS, concernant la gestion des affections musculosquelettiques chez le chien (n=101).....	71
Figure 28 : Justification du choix selon la molécule, concernant les affections musculosquelettiques chez le chien (n=101).....	72
Figure 29 : AINS les plus utilisés dans la gestion des douleurs et de l'inflammation per et post-opératoires chez le chat (n=101).....	73

Figure 30 : Justification du choix de la molécule, concernant le post et per-opératoire chez le chat (n=101) .....	73
Figure 31: Justification du choix selon la molécule, concernant les douleurs et l'inflammation per et post-opératoire chez le chat (n=101) .....	74
Figure 32 : AINS les plus utilisés dans la gestion des douleurs et de l'inflammation arthrosiques chez le chat (n=97).....	75
Figure 33 : Justification du choix de la molécule, concernant l'arthrose du chat (n=97) .....	75
Figure 34 : Justification du choix selon la molécule, concernant l'arthrose du chat (n=97).....	76
Figure 35 : AINS les plus utilisés pour la gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës chez le chat (n=99).....	77
Figure 36 : Justification du choix de l'AINS, concernant les affections musculosquelettique aiguës chez le chat (n=99).....	77
Figure 37 : Justification du choix selon la molécule, concernant les affections musculosquelettiques aiguës chez le chat (n=99) .....	78

## Listes des tableaux

Tableau I : Classification chimique des AINS : .....	28
Tableau II : Tableau des ratios (IC50 COX-1) / (IC50 COX-2) et (IC80 COX-1) / (IC80 COX-2) de plusieurs AINS chez le chien .....	29
Tableau III : Tableau des ratios (IC50 COX-1) / (IC50 COX-2) et (IC80 COX-1) / (IC80 COX-2) de plusieurs AINS chez le chat.....	30
Tableau IV : Utilisations soutenues par des études des AINS utilisés en médecine vétérinaire en France chez le chien .....	50
Tableau V : Utilisations soutenues par des études des AINS utilisés en médecine vétérinaire en France chez le chat.....	51
Tableau VI : Comparaison des voies d'administration, posologies et coûts des AINS disponibles chez le chien .....	62
Tableau VII : Comparaison des voies d'administration, posologies et coûts des AINS disponibles chez le chat.....	63



## Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

COX : cyclo-oxygénase

IL : interleukine

IM : intra-musculaire

IV : intra-veineuse

LOX : lipo-oxygénase

LT : leucotriène

PAF : Platelet activating factor / facteur d'activité plaquettaire

PG : prostaglandine

PGH : prostaglandine H

PGE2 : prostaglandine E2

PLA-2 : phospholipides A-2

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SC : sous-cutané

SDMA : symmetric diméthylarginine

TX : thromboxane

TXA2 : thromboxane A2





## Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) sont des molécules très utilisées en médecine vétérinaire comme en médecine humaine. Leurs indications sont diverses, faisant majoritairement appel à leurs effets analgésique et anti-inflammatoire mais parfois aussi à leurs propriétés anti-coagulante, anti-cancéreuse ou antipyrétique. Nous mettrons ici ces derniers effets de côté pour nous concentrer sur la thérapeutique anti-inflammatoire et analgésique par les AINS. Elle renferme là encore plusieurs indications dont l'arthrose, qui est la pathologie la plus ciblée chez les carnivores domestiques.

L'enjeu de cette thèse sera de déterminer des différences entre les nombreuses molécules disponibles chez le chien et le chat, afin de dégager des critères de choix d'un AINS pour une situation donnée. En effet nous verrons comment le choix de l'AINS peut varier selon l'indication, les caractéristiques de l'animal (espèce, affections concomitantes, difficulté à la prise de médicaments...) et de celles du propriétaire (moyens financiers, capacité à suivre une prescription...).

Le mécanisme inflammatoire sera rappelé pour poser les bases du contexte d'utilisation des AINS, puis nous détaillerons la classification et les propriétés des différentes molécules disponibles en médecine vétérinaire des carnivores domestiques. Enfin nous décrirons les utilisations possibles de ces molécules et nous les comparerons sur plusieurs points à l'aide des données disponibles dans la littérature scientifique. Afin de déterminer les tendances actuelles d'utilisation des AINS chez les carnivores domestiques en France, nous étudierons également un sondage réalisé auprès de vétérinaires français et nous dégagerons éventuellement d'autres caractéristiques de certaines molécules selon l'expérience de la communauté.



## I. L'inflammation<sup>1</sup>

L'inflammation est un processus se déclenchant en réponse à une agression interne ou externe de l'organisme, ce processus défensif est non spécifique et systématique. Le système immunitaire met donc en place une unique chaîne de réactions permettant à l'organisme de lutter contre l'agression, l'immunité adaptative, qui varie selon le type d'agression sera mise en jeu plus tard et ne nous développerons pas cette phase. Nous nous concentrerons ici sur la première phase de l'inflammation, non spécifique et stéréotypé car c'est sur celle-ci que les AINS agissent, c'est cette phase que nous désignerons par l'inflammation.

### A. Les trois phases de l'inflammation

On peut distinguer trois étapes successives et interdépendantes dans le processus inflammatoire, qui engendrent conjointement la chaleur, la rougeur, la douleur, la tuméfaction et la perte de fonction objectivables lors de toute inflammation.

La première étape, vasculaire, est caractérisée par trois changements majeurs : une vasodilatation artérielle et veineuse avec accélération du flux sanguin (rougeur et chaleur), une augmentation de la perméabilité vasculaire, et enfin la migration et l'activation des cellules circulantes (polynucléaires neutrophiles et monocytes). Les principaux médiateurs impliqués dans ces changements sont représentés par les dérivés lipidiques (prostaglandines [PG], thromboxanes, leucotriènes [LT] et le facteur d'activation plaquettaire [PAF]), l'histamine, le système des kinines/kallicréines et les cytokines.

L'étape cellulaire débute avec la diapédèse des cellules poly- et mononucléées engendrant la genèse d'un exsudat dont l'expression clinique est la formation d'œdème et la douleur. Ces cellules sont attirées au site de l'inflammation par chimiotactisme, puis activées par plusieurs facteurs dont les cytokines et les prostaglandines. Les neutrophiles activés exercent une forte activité phagocytaire, libèrent de larges quantités de radicaux libres, et déclenchent l'activation de nombreuses enzymes qui contribuent à la restauration des tissus endommagés et à l'élimination de l'agent agresseur.

L'étape finale dite de réparation est caractérisée par la formation du tissu cicatriciel qui fait suite à la prolifération des fibroblastes et la formation des fibres de collagène et des mucopolysaccharides.

L'évolution se fait soit vers un processus de rétablissement fonctionnel ce qui est généralement le cas, soit vers un état chronique en cas de maintien de l'agent agresseur. Si l'inflammation permet à l'organisme de se défendre contre les agents pathogènes, ce qui en fait un élément essentiel à sa survie, elle peut également être disproportionnée ou prolongée en l'absence de bénéfice pour l'organisme et être à l'origine de sérieux dégâts.

De très nombreuses molécules sont impliquées dans ces processus, mais la plupart de celles que l'on trouve localement ne sont responsables chacune que d'une petite partie du

processus inflammatoire. D'autres n'interviennent que dans certains types d'inflammation, provoqués par certains types de stimulus. Ainsi l'utilisation d'antagonistes de ces molécules n'a pas montré de résultats satisfaisants dans la suppression de la réaction inflammatoire globale, ou ne sont utiles que pendant certaines étapes ou contre certains types d'inflammation.

## B. Pharmacologie de l'inflammation

Afin de lutter efficacement contre l'intégralité de la réaction inflammatoire, il est nécessaire d'agir au départ de celle-ci, avant qu'elle ne se divise en une multitude de molécules actives. On peut alors empêcher la formation de l'intégralité de ses molécules et donc leurs effets en ciblant leur précurseur commun.

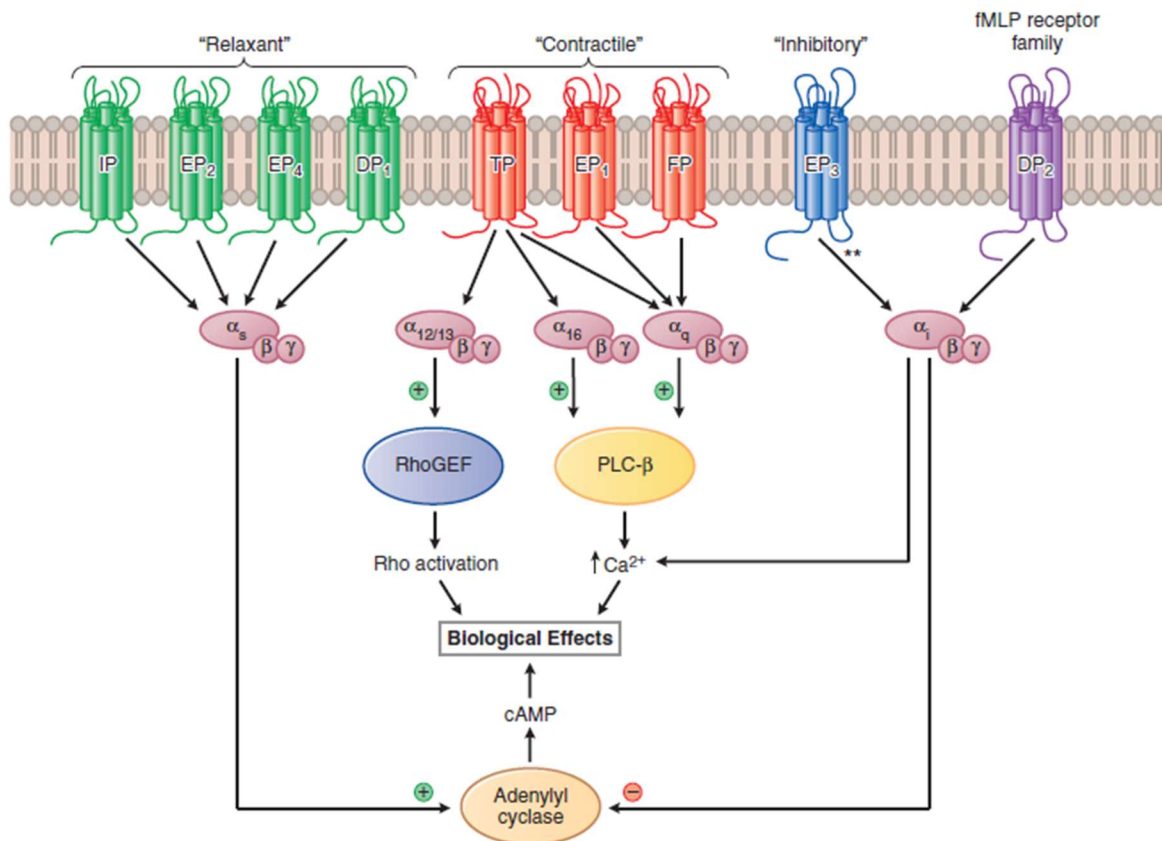


Figure 1 : Les récepteurs des prostaglandines (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)

Les prostaglandines font partie de la classe des prostanoides, qui contient aussi les thromboxanes et les prostacyclines. Les prostanoides sont eux-mêmes une sous-catégorie des eicosanoïdes (rassemblant prostanoides et leucotriènes). Toutes ces molécules sont des

métabolites de l'acide arachidonique transformé sous l'action de nombreuses enzymes et interagissent avec de nombreux récepteurs (cf figure 2).

**Table 33-1**

**Eicosanoid Receptors**

RECEPTOR	PRIMARY LIGAND	SECONDARY LIGAND	PRIMARY COUPLING	MAJOR PHENOTYPE IN KNOCKOUT MICE
DP <sub>1</sub>	PGD <sub>2</sub>		↑ cAMP (G <sub>s</sub> )	↓ Allergic asthma
DP <sub>2</sub> /CHRT <sub>2</sub>	PGD <sub>2</sub>	15d-PGJ <sub>2</sub>	↓ cAMP, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>i</sub> )	↑ or ↓ Allergic airway inflammation
EP <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGI <sub>2</sub>	↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> )	↓ Response of colon to carcinogens
EP <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub>		↑ cAMP (G <sub>s</sub> )	Impaired ovulation and fertilization Salt-sensitive hypertension
EP <sub>3</sub> I-VI, e, f	PGE <sub>2</sub>		↓ cAMP, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>i</sub> ); ↑ cAMP (G <sub>s</sub> ); ↑ PLC, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> )	Resistance to pyrogens ↓ Acute cutaneous inflammation
EP <sub>4</sub>	PGE <sub>2</sub>		↑ cAMP (G <sub>s</sub> )	Patent ductus arteriosus ↓ Bone mass/density in aged mice ↑ Bowel inflammatory response ↓ Colon carcinogenesis
FP <sub>A,B</sub>	PGF <sub>2α</sub>	IsoPs	↑ PLC, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> )	Failure of parturition
IP	PGI <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub>	↑ cAMP (G <sub>s</sub> )	↑ Thrombotic response ↓ Response to vascular injury ↑ Atherosclerosis ↑ Cardiac fibrosis Salt-sensitive hypertension ↓ Joint inflammation
TP <sub>α,β</sub>	TxA <sub>2</sub>	IsoPs	↑ PLC, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> , G <sub>i</sub> , G <sub>12/13</sub> , G <sub>16</sub> ); ↑ Rho, ↑ ERK activation (G <sub>q</sub> , G <sub>12/13</sub> , G <sub>16</sub> )	↑ Bleeding time ↓ Response to vascular injury ↓ Atherosclerosis ↑ Survival after cardiac allograft
BLT <sub>1</sub>	LTB <sub>4</sub>		↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> , ↓ cAMP (G <sub>16</sub> , G <sub>i</sub> )	Some suppression of inflammatory response
BLT <sub>2</sub>	LTB <sub>4</sub>	12(S)-HETE 12(R)-HETE	↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> -like, G <sub>i</sub> -like, G <sub>z</sub> -like)	?
CysLT <sub>1</sub>	LTD <sub>4</sub>	LTC <sub>4</sub> /LTE <sub>4</sub>	↑ PLC, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> )	↓ Innate and adaptive immune vascular permeability response ↑ Pulmonary inflammatory and fibrotic response
CysLT <sub>2</sub>	LTC <sub>4</sub> /LTD <sub>4</sub>	LTE <sub>4</sub>	↑ PLC, ↑ Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub> (G <sub>q</sub> )	↓ Pulmonary inflammatory and fibrotic response

This table lists the major classes of eicosanoid receptors and their signaling characteristics. Splice variants for EP<sub>3</sub>, TP, and FP are indicated. Major phenotypes in knockout mouse models are listed. Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub>, cytosolic Ca<sup>2+</sup>; cAMP, cyclic AMP; PLC, phospholipase C (activation leads to increased cellular inositol phosphate and diacylglycerol generation and increased Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub>); IsoPs, isoprostanes; 15d-PGJ<sub>2</sub>, 15-deoxy-Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub>; DP<sub>2</sub> is a member of the fMLP-receptor superfamily; fMLP, formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. See the text for other abbreviations.

Figure 2 : Les principaux ligands et effets des récepteurs des eicosanoïdes (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)

Ces cytokines sont des agents de signalisation paracrine et autocrine qui activent de nombreux récepteurs membranaires (cf figure 1) à 7 segments transmembranaires couplés à des protéines G. La diversité de ces récepteurs ainsi que la pluralité de leurs ligands illustrent

la multiplicité des actions pharmacologiques des prostaglandines (cf figure 2). Chaque prostaglandine possède 20 atomes de carbone dont un cycle à 5 atomes de carbone. Ce sont des médiateurs chimiques qui exercent diverses actions physiologiques, contribuant notamment au développement de plusieurs manifestations inflammatoires, la vasodilatation et la douleur. Les prostaglandines sont en effet particulièrement présentes dans les tissus inflammés et l'inhibition de leur synthèse par des inhibiteurs des COX a montré une grande efficacité dans la suppression de l'inflammation, confirmant ainsi leur rôle important dans l'inflammation.

### 1. La cascade de l'acide arachidonique :

La synthèse des médiateurs de l'inflammation consécutive à toute agression tissulaire implique en première ligne l'activation des phospholipases A2 (PLA-2). Ces dernières hydrolysent les glycérophospholipides membranaires pour produire un acide gras et un lysophospholipide. L'acide gras est souvent l'acide arachidonique et ses principaux métabolites sont les prostaglandines et les thromboxanes, qui sont issus de la voie des cyclooxygénases (COX) (ou PGH synthétases) tandis que la voie des lipo-oxygénases (LOX) permet la formation notamment des leucotriènes (LT) (cf figure 2).

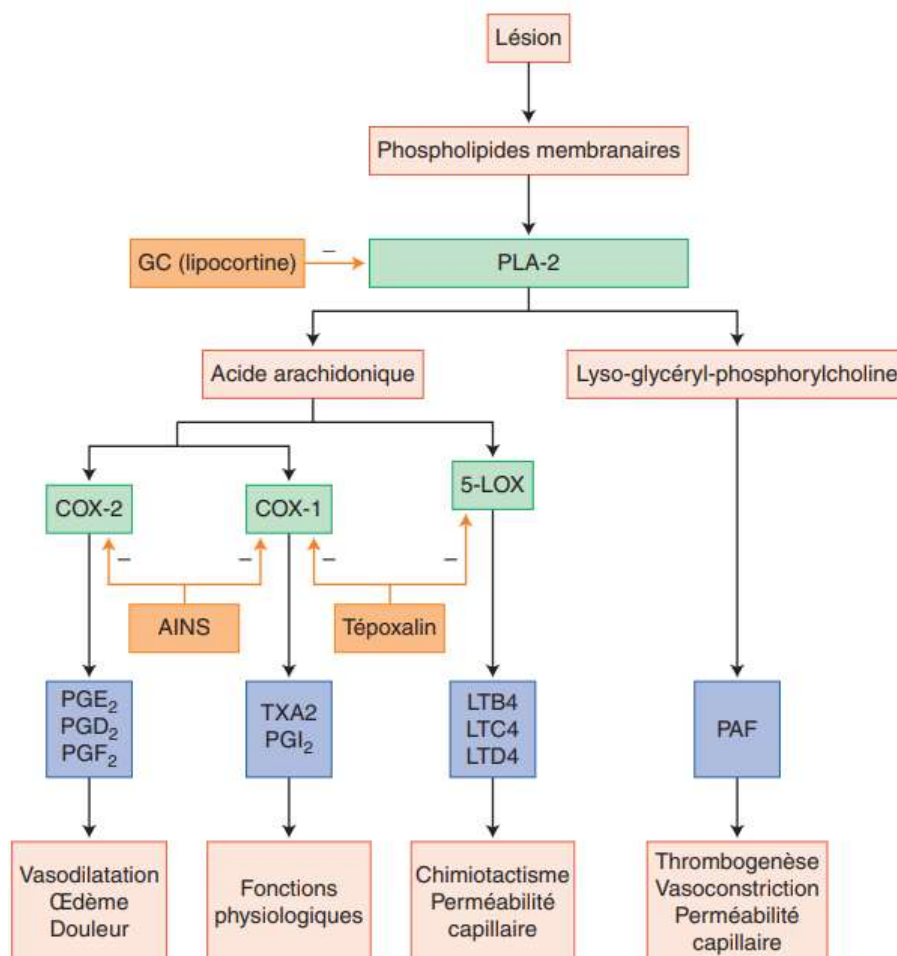


Figure 3 : Voies enzymatiques impliquées dans la formation des principales prostanoïdes et des leucotriènes <sup>2</sup>

Le lysophospholipide, qui en soi peut jouer un rôle de messenger intracellulaire, peut induire la formation d'un médiateur inflammatoire particulier, le PAF, qui agit sur les plaquettes et diverses cellules de l'organisme.

Les COX existent sous deux isoformes, la COX-1 et la COX-2. La COX-1, isoforme dite constitutive, est présente dans une grande variété de cellules à l'état physiologique (muqueuse digestive, rein, etc.). À l'inverse, la COX-2 est une isoforme à la fois constitutive et inductible. Elle est particulièrement synthétisée dans les cellules inflammatoires, comme les neutrophiles à la suite de l'exposition aux endotoxines bactériennes et/ou aux cytokines (cf figure 3). Elle est généralement indétectable dans la plupart des tissus sains. Les COX catalysent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines en passant par des intermédiaires non stables comme la PGG<sub>2</sub> et la PGH<sub>2</sub>, qui donnent les principales prostaglandines stables actives PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> ainsi que la thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). (cf figure 4)

Les principales molécules issues des réactions catalysées par la COX-1 sont les PGI<sub>2</sub>, les TXA<sub>2</sub> mais aussi dans une moindre mesure les PGE<sub>2</sub>. La COX-2 est quant à elle surtout à l'origine de la formation de PGE<sub>2</sub>, qui a les mêmes effets que lorsqu'elle est produite par la COX-1, de PGD<sub>2</sub>, de PGF<sub>2</sub> mais aussi de PGI<sub>2</sub> (cf figure 3). Il est important de noter que le type de COX majoritairement présent varie selon les tissus, ce qui implique que les types de prostaglandines majoritairement présents varient également, et ce même en dehors de tout processus inflammatoire.

Les prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) et les prostacyclines I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) sont les deux premières molécules à l'origine de la réaction inflammatoire. Elles entraînent une augmentation du débit sanguin localement, une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'infiltration tissulaires des leucocytes via l'activation de leurs récepteurs spécifiques EP<sub>2</sub> et IP. L'augmentation du débit sanguin permis par une vasodilatation locale est également un effet de ces prostaglandines en dehors de tout processus inflammatoire, et permet une modulation de l'apport sanguin à différents organes comme le rein ou le système digestif. Les PGI<sub>2</sub> ont également un effet anti-coagulant s'opposant à l'effet pro-agrégant plaquettaire du TXA<sub>2</sub>, la variation des concentrations de ces deux prostaglandines permettant ainsi l'homéostasie de la coagulation.

Les prostaglandines D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) produites en grande partie par les mastocytes contribuent à l'inflammation de type allergique, particulièrement au niveau des poumons. L'activation du récepteur DP<sub>1</sub> augmente la perfusion sanguine et la perméabilité vasculaire tout en stimulant la différenciation des lymphocytes TH<sub>2</sub>. Le récepteur DP<sub>2</sub> active quant à lui les TH<sub>2</sub> matures et les polynucléaires éosinophiles.

Les prostaglandines F<sub>2</sub> issues de la COX-2 constitutive en dehors de tout processus inflammatoire, sont essentiellement produites au niveau du rein, de la rate et du cœur, elles ont un effet vasoconstricteur, broncho-constricteur et induisent la contraction des muscles lisses, notamment au niveau de l'utérus.

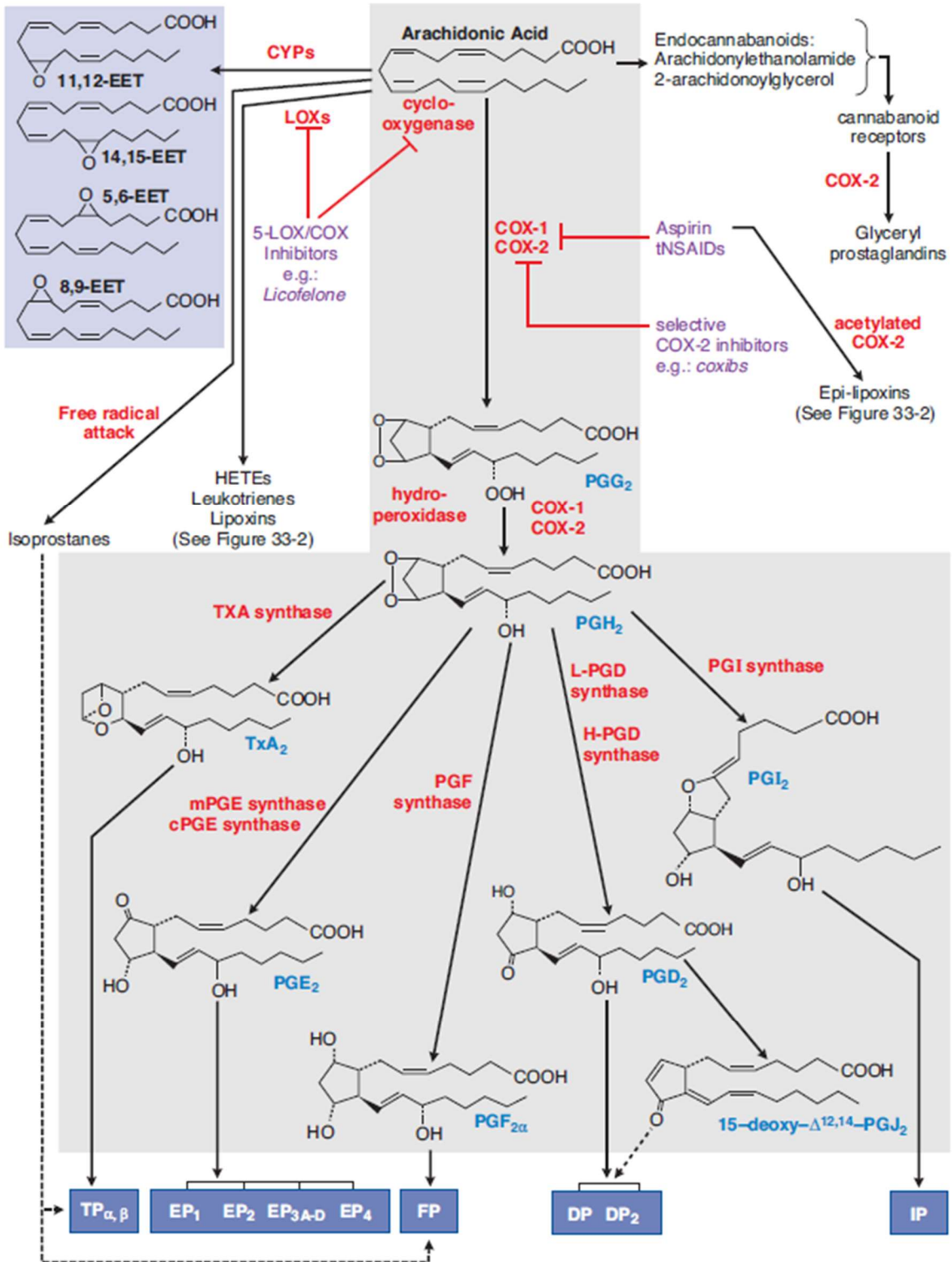


Figure 4 : Cascade de l'acide arachidonique et voie des Cyclo-oxygénases (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)



## 2. Principaux mécanismes pharmacologiques de l'inflammation :

L'activation des cellules endothéliales est un élément primordial dans la sélection des sites inflammatoires par les cellules circulantes. Leur adhésion est en effet permise grâce à la reconnaissance de leurs glycoprotéines de surface et de leur glycocalyx par un nombre augmenté de molécules adhésives à la surface des cellules endothéliales des sites inflammatoires. La mobilisation de cellules inflammatoires jusqu'au siège de l'agression nécessite également l'action de plusieurs médiateurs solubles, dont principalement le facteur C5a, le PAF et le LTB4. Plusieurs cytokines jouent aussi des rôles majeurs dans l'organisation du processus inflammatoire, particulièrement le Tumor Necrosis Factor (TNF) et l'interleukine 1 (IL-1). Elles sont sécrétées par les monocytes, macrophages, adipocytes et d'autres cellules et permettent par action conjointe avec les toutes les autres cytokines et facteurs de croissance l'expression de certains gènes et la production de protéines (dont les COX) dans de nombreuses cellules afin de promouvoir et réguler l'inflammation.

Par ailleurs, de nombreuses actions des prostaglandines sont inhibitrices de la réponse immunitaire, comme l'inhibition de des lymphocytes T helper et des lymphocytes B ainsi que l'inhibition de la production d'IL-1. D'autres cytokines et facteurs de croissance contrent les effets précédemment décrits et amorcent la fin du processus inflammatoire. On peut noter le facteur de croissance  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) qui stimule la formation de la matrice extra-cellulaire et agit comme immunosuppresseur, l'IL-10 qui inhibe la formation de cytokines pro-inflammatoires et de PGE2 en inhibant l'activité des monocytes et l'interféron Gamma (IFN- $\gamma$ ) par son action myélosuppressive et inhibitrice de la synthèse de collagène et de collagénases par les macrophages. Ces actions inhibitrices sont des possibilités de lutte contre l'inflammation, par stimulation de la production de leurs acteurs.

Les voies nociceptives peuvent être activées par de nombreux stimulus parmi lesquels la chaleur, la pression ou l'acidité. Les médiateurs de l'inflammation produits par des cellules non nerveuses lors d'une agression augmente la sensibilité de ces récepteurs et potentialisent la perception de la douleur. Il s'agit notamment de la bradykinine, de l'ion H<sup>+</sup>, de la sérotonine, des LT et des PG. Les cytokines entraînant la libération de PG et d'autres médiateurs y participent aussi largement.

Les PGE2 et PGI2 diminuent le seuil de stimulation des nocicepteurs via leurs récepteurs EP1 et EP4, et sont ainsi à l'origine d'une grande partie de la douleur inflammatoire. La suppression de l'action sur ces récepteurs par inhibition de ces PG est la base de l'activité analgésique des AINS, avec une action directe sur la moelle épinière et le cerveau. En effet les COX, et notamment la COX-2, sont exprimées dans la moelle épinière de manière permanente et entraînent la production de PG en réponse à un stimulus douloureux périphérique.

Enfin au-delà de la chaleur locale due à un afflux sanguin augmenté lors d'un processus inflammatoire, la fièvre correspond à un signe systémique de l'inflammation. Elle est la conséquence d'un changement par l'hypothalamus de la température à maintenir pour le corps grâce à un équilibre entre gain et perte de chaleur. Cette modification du

fonctionnement de l'hypothalamus est due à la production de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF et les interférons qui agissent comme des pyrétiques endogènes. Cela entraîne entre autres une induction de la COX-2 et de la PGE synthase-1 microsomiale dans l'endothélium des vaisseaux sanguins de l'hypothalamus pré-optique, formant ainsi de la PGE2. La PGE2 peut traverser la barrière hémato-méningée et agit via son récepteur EP3 sur les neurones thermosensibles. Cela provoque une augmentation de la température corporelle par l'hypothalamus à travers une diminution des pertes de chaleur et une augmentation de dégagement de chaleur. L'inhibition de la synthèse de PGE2 permet donc une diminution de cet effet pyrétique.

## II. Classification et propriétés des AINS

On peut les classer de différentes manières, selon leurs structures, plus ou moins similaires, leurs caractéristiques pharmacocinétiques comme leurs demi-vies dans le plasma, leurs pharmacologies ou bien leur sélectivité pour les COX1 et COX2 (cf figure 4). Nous allons voir leurs principales classifications, leurs propriétés communes et leurs mécanismes d'action généraux puis étudier chaque molécule séparément.

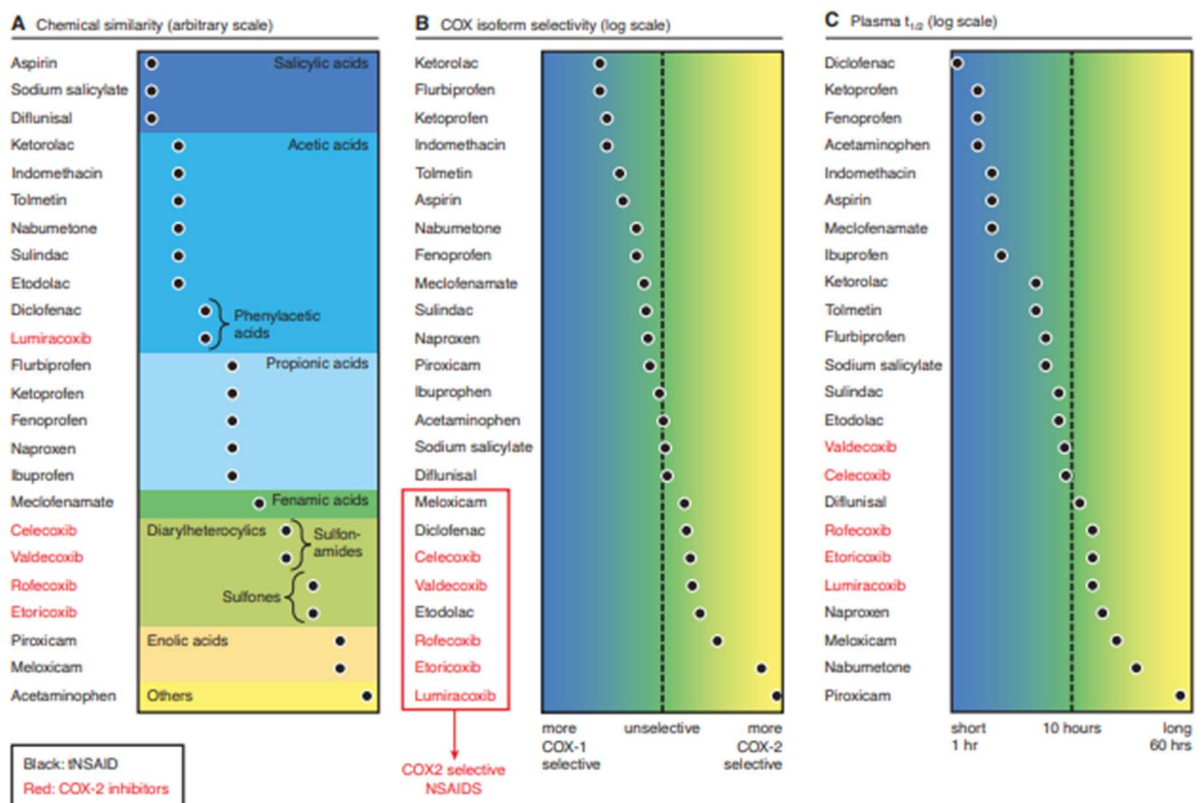


Figure 5 : Classification des AINS selon leurs propriétés chimiques (A), leur sélectivité pour les COX (B) et leur demi-vie plasmatique (C) (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)

## A. Généralité sur les AINS<sup>1</sup>

La découverte de l'acide salicylique en 1875 dans certaines plantes avait conduit à l'utilisation du salicylate sodique comme premier AINS synthétique ayant des propriétés antipyrétiques. Cette étape était suivie par la synthèse de l'acide acétylsalicylique ou aspirine en 1895, comme AINS antalgique moins gastrotoxique que le salicylate sodique. Mais ce n'est que très tardivement, vers les années 1970, que le mécanisme d'action des AINS était élucidé grâce aux travaux de Vane qui a découvert l'action inhibitrice de l'aspirine sur la synthèse des PG. Le terme AINS demeure très largement utilisé dans la littérature alors que celui d'« inhibiteurs de la synthèse des PG » serait plus juste, d'autant que leurs indications thérapeutiques actuelles dépassent largement le cadre de la réaction inflammatoire. On regroupe sous le nom AINS un ensemble de substances organiques artificielles, non stéroïdiques, sans parenté structurale, en majorité aromatiques et acides, et exerçant des effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques.

Les AINS forment ainsi un groupe de molécules assez large, hétérogène chimiquement mais qui partagent des effets thérapeutiques et secondaires. La plupart des AINS sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des COX. Certains ont des effets différents, comme l'aspirine qui n'est pas utilisée en médecine vétérinaire pour son effet anti-inflammatoire et que l'on ne détaillera donc pas, mais aussi le grapiprant, que nous verrons plus en détail, qui agit plus bas dans la cascade de l'acide arachidonique, directement sur un récepteur d'une prostaglandine.

## B. Classification des AINS<sup>1,2</sup>

Les AINS sont généralement classés selon trois critères principaux : leur structure chimique, leur mécanisme d'inhibition de l'activité des COX et leur sélectivité vis-à-vis des COX-1 et COX-2.

### 1. Classification selon la structure chimique :

Les AINS sont majoritairement divisés en trois groupes sur la base de leur structure chimique : les acides carboxyliques, les acides énoïques et les coxibs. La nouvelle classe des piprants avec le grapiprant se rajoute désormais à ces groupes (cf Tableau I).

Les coxibs possèdent une structure différente des autres ; la plupart sont des sulfones ou des sulfonamides dont la structure relativement volumineuse limite l'interaction avec la COX-1. Cette classification n'a cependant qu'un intérêt limité car elle offre peu d'informations sur leurs propriétés pharmacologiques et leur usage thérapeutique.

*Tableau I : Classification chimique des AINS :*

<sup>a</sup> : Molécule utilisée en médecine vétérinaire en France ; <sup>b</sup> : Molécule utilisée chez le chien et/ou le chat en France

Acides carboxyliques	Acides énoliques	Coxibs	Piprant
<p><i>Salicylates :</i> Acide salicylique<sup>a</sup> Acide acétylsalicylique<sup>a</sup></p> <p><i>Acétanilides :</i> Paracétamol</p> <p><i>Acides arylpropioniques :</i> Carprofène<sup>a,b</sup> Kétoprofène<sup>a,b</sup> Védaprofène<sup>a</sup> Ibuprofène<sup>a</sup></p> <p><i>Acides phénylacétiques :</i> Diclofénac, Etodolac</p> <p><i>Fénamates :</i> Flunixin<sup>a</sup> Acide méclofénamique<sup>a</sup> Acide tolfénamique<sup>a,b</sup> Acide méfénamique</p>	<p><i>Oxicams :</i> Méloxicam<sup>a,b</sup> Piroxicam Ténoxiam</p> <p><i>Pyrazolones :</i> Phénylbutazone<sup>a,b</sup> Oxyphenbutazone Isopyrine Dipyron</p>	<p>Déracoxib Firocoxib<sup>a,b</sup> Mavacoxib<sup>a,b</sup> Robénacoxib<sup>a,b</sup> Cimicoxib<sup>a,b</sup></p>	<p>Grapiprant<sup>a,b</sup></p>

## 2. Classification selon le mode d'inhibition des COX :

Deux principaux modes d'inhibition des COX par les AINS peuvent être distingués : l'inhibition peut être compétitive et réversible ; c'est pratiquement le cas de tous les AINS, ou covalente et irréversible dans le cas des salicylés. Un troisième mode a également été décrit selon lequel l'inhibition enzymatique peut être réversible, temps-dépendante, et suivie d'une modification conformationnelle de l'enzyme, c'est le cas du naproxène et de l'acide méclofénamique. C'est une classification peu intéressante dans le monde vétérinaire puisque les salicylés sont très peu utilisés, du moins pour leur action anti-inflammatoire, et le naproxène n'est pas utilisé. De plus les nouvelles molécules comme le grapiprant n'ayant pas d'effet direct sur les COX ne rentrent pas dans cette classification.

## 3. Classification selon la sélectivité pour COX-1 et COX-2 :

Après la découverte de la COX-2 et avec le développement des anti COX-2 dans les années 1990, la spécificité des molécules déjà utilisées auparavant a été étudiée et certaines

comme le méloxicam présentait en fait une affinité plus forte pour la COX-2 (équivalente à celle des premiers anti COX-2). L'intérêt de la sélectivité pour les COX est devenu majeur d'où la création d'une telle classification.

Cette classification décrit, à l'aide de nombreux tests, le pouvoir inhibiteur plus ou moins spécifique d'un AINS vis-à-vis de l'activité de la COX-2. Le test sur sang total (*in vitro*) développé par Patrignani<sup>3</sup> est le plus pertinent. Il consiste à analyser la capacité d'un produit à inhiber l'activité de la COX-1 (formation de thromboxane par les plaquettes lors de la coagulation) et de la COX2 (formation de PGE2 par les monocytes activés par les endotoxines). Ainsi, un rapport de sélectivité est estimé par la détermination de la concentration inhibitrice 50 (IC50), qui correspond à la concentration d'un AINS inhibant 50 % de l'activité enzymatique de la COX-1 ou de la COX-2. Un AINS ayant un ratio (IC50 COX-1) / (IC50 COX-2) supérieur à 1 inhibe donc préférentiellement ou sélectivement la COX-2, et inversement en cas de ratio inférieur à 1.

On peut alors distinguer quatre groupes d'AINS (cf tableau II et III) :

- les inhibiteurs non sélectifs : ils bloquent entièrement les deux COX mais n'ont pas d'affinité particulière pour l'une ou l'autre des enzymes (acide tolfénamique, phénylbutazone) ;
- les inhibiteurs préférentiels ou sélectifs de la COX-1 : ils inhibent les deux COX, mais ont une action inhibitrice préférentielle pour la COX-1 (ratio COX-1/COX-2 faible : l'inhibition dans ce cas est au moins cinq fois plus grande pour la COX-1) (aspirine, kétoprofène) ;
- les inhibiteurs préférentiels et modérément sélectifs de la COX-2 : ils inhibent les deux COX mais ont une action inhibitrice préférentielle pour la COX-2 (ratio COX-1/COX-2 élevé : l'inhibition dans ce cas est cinq à 100 fois plus grande pour la COX-2) (carprofène, méloxicam) ;
- les inhibiteurs hautement sélectifs de la COX-2 : ils inhibent les deux COX avec une sélectivité très marquée pour les COX-2 (ratio COX-1/COX-2 très élevé : l'inhibition dans ce cas est au moins 100 fois plus grande pour la COX-2) (firocoxib, robénacoxib).

Certains composés comme le paracétamol et la dipyrone ne font pas partie de cette classification car ils ont une action inhibitrice très faible pour les deux types d'isoenzyme et ne sont donc pas considérés comme des anti-inflammatoires en tant que tels.

*Tableau II : Tableau des ratios (IC50 COX-1) / (IC50 COX-2) et (IC80 COX-1) / (IC80 COX-2) de plusieurs AINS chez le chien*

Chien	Kétoprofène	Carprofène	Méloxicam	Phénylbutazone	Mavacoxib	Robénacoxib	Firocoxib
IC 50 Ratio	0,17 <sup>4</sup> ; 0.88 <sup>5</sup>	16,8 <sup>4</sup> ; 17.6 <sup>5</sup> ; 17,2 <sup>6</sup>	2,72 <sup>4</sup> ; 7,3 <sup>5</sup>	9,74 <sup>4</sup>	22,1 <sup>6</sup>	128.8 <sup>5</sup>	385 <sup>7</sup>
IC 80 Ratio	0,26 <sup>4</sup>	101,2 <sup>4</sup>	3,72 <sup>4</sup>	21 <sup>4</sup>	-	-	427 <sup>7</sup>

Tableau III : Tableau des ratios (IC50 COX-1) / (IC50 COX-2) et (IC80 COX-1) / (IC80 COX-2) de plusieurs AINS chez le chat

Chat	Kétoprofène	Carprofène	Méloxicam	Phénylbutazone	Mavacoxib	Robénacoxib	Firocoxib
IC 50 Ratio	0,01 <sup>8</sup> ; 0,05 <sup>9</sup>	-	2,7 <sup>9</sup>	-	-	66,9 <sup>8</sup> ; 32,2 <sup>9</sup>	58 <sup>10</sup>
IC 80 Ratio	-	-	-	-	-	-	-

### C. Propriétés des AINS<sup>1,2</sup>

#### 1. Propriétés pharmacocinétiques :

Les propriétés pharmacocinétiques des AINS sont dominées par leur stabilité, leur caractère acide faible, avec un pKa assez bas ainsi que la liposolubilité de leur forme non ionisée. Globalement, en tant qu'acides organiques, leur résorption est rapide et complète par voie digestive. Leur distribution, en revanche, dépend de leur forme acidobasique. Ainsi, les acides faibles, qui représentent la majorité des AINS, atteignent les tissus inflammatoires avec une forte concentration en raison de leur forte affinité pour les protéines inflammatoires, ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoires dominantes mais peut perturber le lien entre la valeur de la concentration plasmatique et la durée de l'effet thérapeutique. Les composés neutres ou les bases faibles ont, en revanche, une distribution intracellulaire, ce qui leur confère des propriétés essentiellement analgésiques (paracétamol, dipyrone).

La métabolisation des AINS est majoritairement hépatique, principalement par hydroxylation, désalkylation et glucurono-conjugaison, les métabolites sont souvent inactifs mais certains conservent une activité anti-inflammatoire.

L'élimination des AINS et de leurs métabolites se fait majoritairement par voie urinaire, avec une vitesse variable selon la nature du composé et du pH urinaire de l'espèce animale cible. Ainsi, l'urine acide des carnivores retarde et limite l'excrétion tubulaire des AINS acides. Ceci explique les demi-vies plasmatiques plus longues par rapport aux herbivores dont le pH urinaire est plus basique. La deuxième voie d'élimination majeure est la voie biliaire, qui est pour certains AINS la voie d'élimination majeure, et certains subissent un cycle entéro-hépatique. C'est le cas de l'indométacine, de l'acide tolfénamique et certains coxibs comme le cimicoxib. La recirculation entéro-hépatique de l'indométacine chez le chien est à l'origine de sa forte toxicité digestive et explique son interdiction d'emploi dans cette espèce.

#### 2. Propriétés pharmacologiques :

##### a. *Mécanisme d'action :*

La majeure partie des effets des AINS est attribuée à leur propriété d'inhiber la formation des prostanoïdes, principalement par l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX).

Comme vu précédemment, il existe deux types de COX, la COX-1 est exprimée en permanence dans la plupart des cellules, elle est la principale source de prostaglandines intervenant dans des fonctions essentielles de l'organisme comme l'hémostase ou de la protection des cellules épithéliales intestinales par exemple. Au niveau de l'estomac, les effets cytoprotecteurs sont issus de plusieurs mécanismes, premièrement les prostaglandines diminuent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac, deuxièmement elles exercent un effet vasodilatateur direct sur la muqueuse gastrique, ce qui augmente l'afflux sanguin et maintient l'apport en oxygène et en énergie nécessaires à son intégrité. Enfin les prostaglandines stimulent la production de mucus visqueux et de bicarbonate par l'épithélium et les cellules musculaires lisses de l'estomac.<sup>11</sup> C'est l'inhibition de ce type d'action des prostaglandines qui est à l'origine des effets secondaires digestifs des AINS.

A l'inverse la COX-2 est principalement inductible, son activité est stimulée par les cytokines, le stress cellulaire, les facteurs pro-tumoraux, elle est la principale source de prostaglandines ayant une action inflammatoire et participe à certains processus cancéreux. Cependant, la COX-2 contribue aussi à la formation de prostaglandines homéostatiques et autorégulatrices, elle présente particulièrement cette activité constitutive dans la moelle épinière, l'os, les reins et les muqueuses duodénale et surtout pylorique. De même la COX-1 peut aboutir à la formation de prostaglandines à l'origine de l'inflammation et la douleur. Il a tout de même été mis en évidence, et il est important de le noter, que la COX-1 est en permanence active dans les entérocytes et en plus grande quantité que la COX-2. Elle est ainsi toujours fortement suspectée d'être la principale source de prostaglandines cytoprotectrices et son inhibition entraînerait prioritairement les effets secondaires digestifs des AINS.

Ces éléments sont le reflet des connaissances actuelles sur le fonctionnement des COX, initialement lors de la découverte des deux isoformes de la COX, il avait été proposé un modèle simple où la COX-1 était strictement constitutive et la COX-2 strictement inductible et entièrement responsable de l'inflammation sans effet cytoprotecteur. Ce modèle s'est rapidement révélé trop simpliste avec le développement des molécules COX-2 spécifiques qui devaient être dénuées d'effets secondaires mais qui présentaient en fait une innocuité comparable aux molécules plus anciennes. De nombreuses études ont permis d'affiner ce modèle mais la complexité apparente du fonctionnement des COX nous empêche encore de clairement cerner tous leurs rôles respectifs. Enfin, les expressions et les rôles précis des COX dans les différents organes semblent varier selon les espèces, par exemple chez le chien et le rat, la macula densa exprime physiologiquement la COX-2 et l'hypovolémie entraîne une surexpression marquée de l'enzyme, cela n'est pas le cas chez l'homme et le singe. Ainsi les données majoritairement récoltées chez le chien peuvent ne pas s'appliquer à d'autres espèces comme le chat.

Les AINS se fixent sur le site catalytique de l'acide arachidonique de manière réversible ou irréversible (salicylés), et bloquent ainsi son catabolisme par les COX. Leur pouvoir inhibiteur dépend en partie de leur caractère lipophile et les différences structurales entre les deux isoformes de COX permettent d'expliquer leur affinité pour l'une ou l'autre des isoenzymes. Le canal hydrophobe de la COX-2 présenterait une structure plus large que celle

de la COX-1 et les AINS préférentiels ou sélectifs COX-1 ne peuvent dans ces conditions occuper ou inhiber entièrement le site de la COX-2 (cf figure 6, A). Les AINS préférentiels ou sélectifs COX-2, quant à eux tiennent leur sélectivité d'un encombrement stérique profitant de la différence structurale entre les 2 COX. En effet, avec la présence d'un groupe portant un cycle assez volumineux, l'AINS sélectif COX-2 peut atteindre facilement le centre actif de la COX-2 mais beaucoup plus difficilement celui de la COX-1 qui est moins accessible du fait de la forme plus fermée de l'enzyme autour de son centre actif. Les molécules ne portant pas de cycle volumineux atteignent aisément les deux centres actifs COX-1 et COX-2 et sont ainsi moins sélectives. Les COX-2 spécifiques possèdent un cycle suffisamment volumineux pour empêcher complètement l'accès au centre actif de la COX-1 (cf figure 6B et 7) <sup>2,6</sup>.

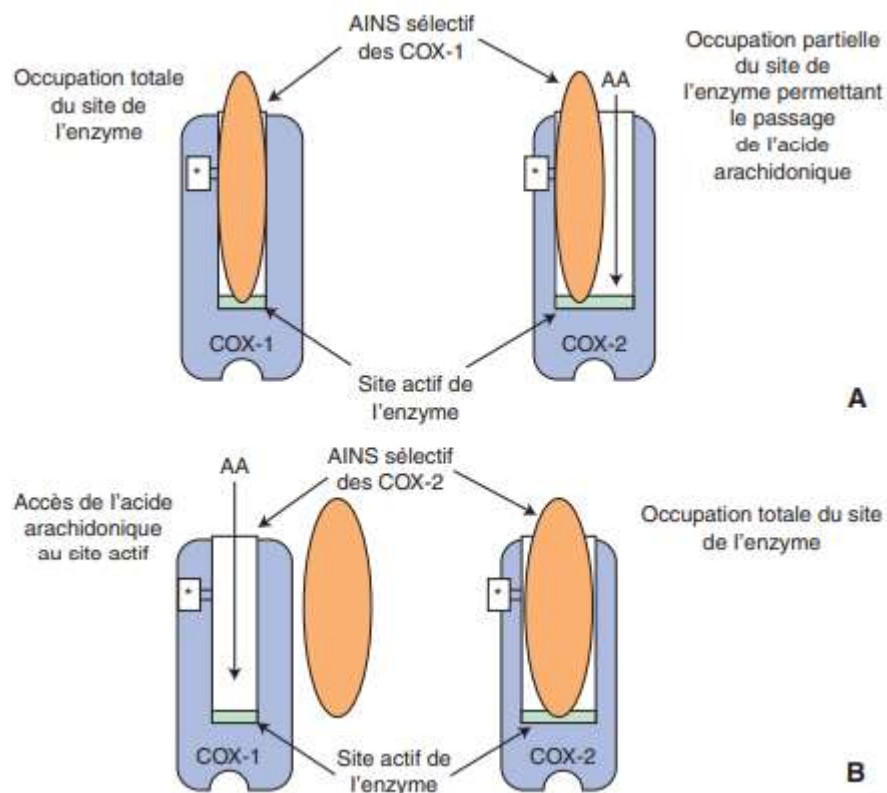


Figure 6 : Schéma illustratif du mécanisme d'action moléculaire des AINS sélectifs COX-1 (A) et COX-2(B) <sup>2</sup>



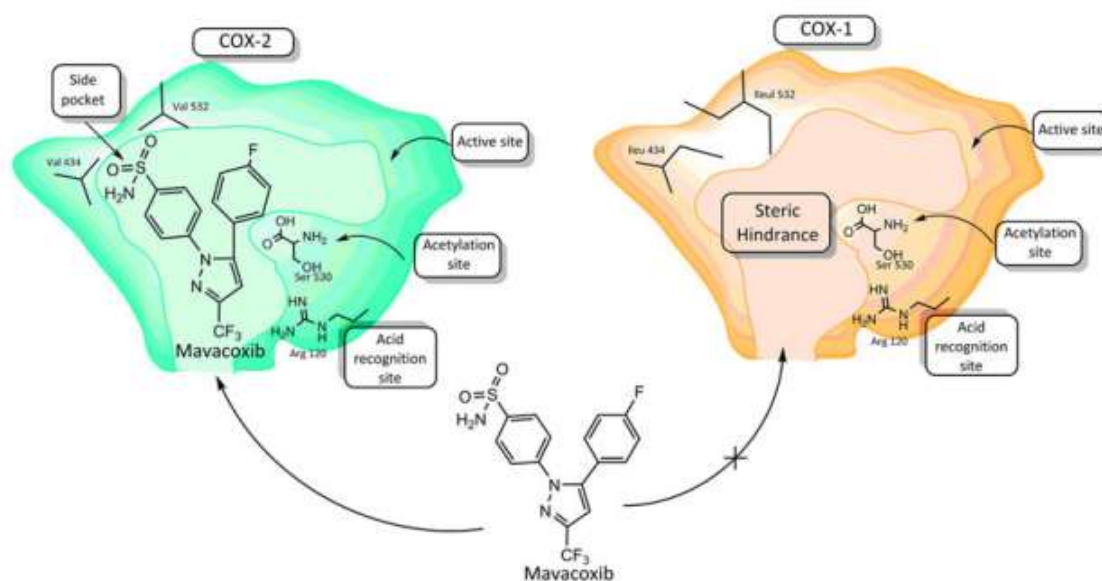


Figure 7 : Illustration du mécanisme moléculaire expliquant la spécificité du mavacoxib pour la COX-2 <sup>6</sup>

Le mécanisme d'action de certains composés, comme le paracétamol, reste encore mal défini à ce jour. Son activité inhibitrice des COX-1 et COX-2 est très faible. Sa capacité à réduire la synthèse des PG dans le système nerveux central mettrait en jeu son interaction avec une troisième COX, la COX-3, qui est aujourd'hui reconnue comme une variante de la COX-1.

L'inhibition de la formation des prostanoides est également possible par interférence avec d'autres voies que celles des COX. L'inhibition de l'activité de la 5-lipo-oxygénase simultanément à celle des COX représente un mode d'action additionnel de certains AINS ; c'est le cas du kétoprofène et de l'acide tolfénamique. La tepoxaline présente cette double propriété inhibitrice et inhibe autant la COX que la 5-lipo-oxygénase, et réduit donc la synthèse des prostanoides et des LT. Sa formulation galénique inadaptée avait conduit à la décision de son retrait du marché en 2008.

L'inhibition de la migration leucocytaire et de la production d'agents vasoactifs (bradykinine), la stabilisation membranaire ainsi que la neutralisation des radicaux libres oxygénés constituent autant de mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans l'action anti-inflammatoire des AINS indépendamment de l'inhibition de la synthèse des PG.

b. *Activité pharmacologique :*

Activité anti-inflammatoire : Tous les AINS agissent sur la phase précoce ou vasculaire de l'inflammation, ils limitent la perméabilité capillaire et la formation d'œdème par réduction de la synthèse de médiateurs vasoactifs (PGE2). Ils inhibent également la migration des

polynucléaires et leur adhésion aux vaisseaux lésés, mais cet effet est d'importance mineure par rapport à celui conféré par les glucocorticoïdes et les doubles inhibiteurs des COX et de la 5-lipo-oxygénase.

**Activité antipyrétique :** Les AINS diminuent la fièvre, mais n'ont pratiquement aucune action sur la température normale de l'organisme aux doses usuelles. Leur action antipyrétique est exercée à des doses plus faibles que les doses anti-inflammatoires. Elle met en jeu principalement l'inhibition de l'activité centrale de la COX-2 dont l'induction est provoquée par des facteurs pyrogènes tels que l'interleukine 1. Les acétanilides et les salicylés sont les principaux composés exerçant une forte activité antipyrétique en raison de leur capacité à traverser la membrane hémato-méningée et à bloquer les COX hypothalamiques.

**Activité antiagrégante plaquettaire :** Cette activité résulte de l'inhibition de la production du thromboxaneA2 qui augmente le temps de saignement. Parmi les AINS, les salicylés présentent l'activité antiagrégante la plus marquée en raison de l'irréversibilité de leur action sur la COX-1. Chez les carnivores, elle apparaît à la dose de 10 mg/kg par jour. Cette propriété est mise à profit dans la prévention de la coagulation intravasculaire disséminée et de la thromboembolie féline. En revanche, elle est particulièrement à redouter chez des animaux présentant des troubles digestifs (gastrite ou ulcères) ou exposés aux hémorragies (interventions chirurgicales par exemple).

**Activité analgésique :** Les AINS sont efficaces contre les douleurs inflammatoires ou lésionnelles d'intensité légère à moyenne. Leur pouvoir analgésique implique une action centrale et périphérique. La première ne concerne que certaines molécules telles que le paracétamol et la dipyrone. Il est maintenant bien documenté que cette action est imputée à leur propriété d'inhiber l'activité des COX dans le système nerveux central. La seconde concerne tous les AINS, elle est due à leur propriété de s'opposer aux effets hyperalgésiants périphériques et centraux des PGE2 et PGI2. Ces dernières ne sont pas directement algogènes, mais augmentent la sensibilité des fibres nociceptives C aux médiateurs algogènes, tels que les kinines et l'histamine. D'autres mécanismes sont également à considérer dans l'action analgésique des AINS, tels que la libération d'endorphines et l'inhibition des récepteurs sérotoninergiques et des récepteurs acide N-méthyl-D-aspartate. Leur mise en jeu pourrait expliquer au moins en partie les différences qui résultent de leur usage thérapeutique.

**Autres activités :** On estime que la COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation embryonnaire et la fermeture du canal artériel ainsi que dans divers mécanismes embryologiques.

### 3. Les effets secondaires :

Comme vu précédemment, après la découverte des COX les effets secondaires des AINS ont été imputés à l'inhibition de la COX-1 constitutive, cependant les deux isoenzymes présentent en réalité un caractère constitutif et des effets secondaires sont également

observés avec des COX-2 spécifiques. Plusieurs types d'effets indésirables des AINS sont décrits.

a. *Gastro-intestinaux* :

Les principaux effets indésirables des AINS sont gastro-intestinaux, ils sont souvent bénins dès lors que le traitement est arrêté à l'apparition des signes et en l'absence de lésions et troubles digestifs préalables au traitement. Les AINS réalisent leur effet secondaire soit indirectement via l'inhibition de PGE<sub>2</sub> qui permet une protection de la muqueuse par divers mécanismes, soit directement en irritant la muqueuse (cf figure 8). Les muqueuses gastriques et duodénales sont les plus touchées car en contact avec un milieu très acide, le pH du contenu intestinal étant bien plus basique dans le reste du tractus digestif. La liste des effets secondaires est longue, du plus au moins fréquemment décrit : vomissement, diarrhée, anorexie, léthargie et méléna. De manière plus anecdotique ont aussi été décrits : hématochézie, colite, douleur abdominale, hypersalivation, adipsie, constipation, et perte de poids. Ces effets peuvent survenir chez n'importe quel animal et la prescription d'AINS est donc déconseillée chez des animaux présentant déjà des troubles digestifs.<sup>12</sup>

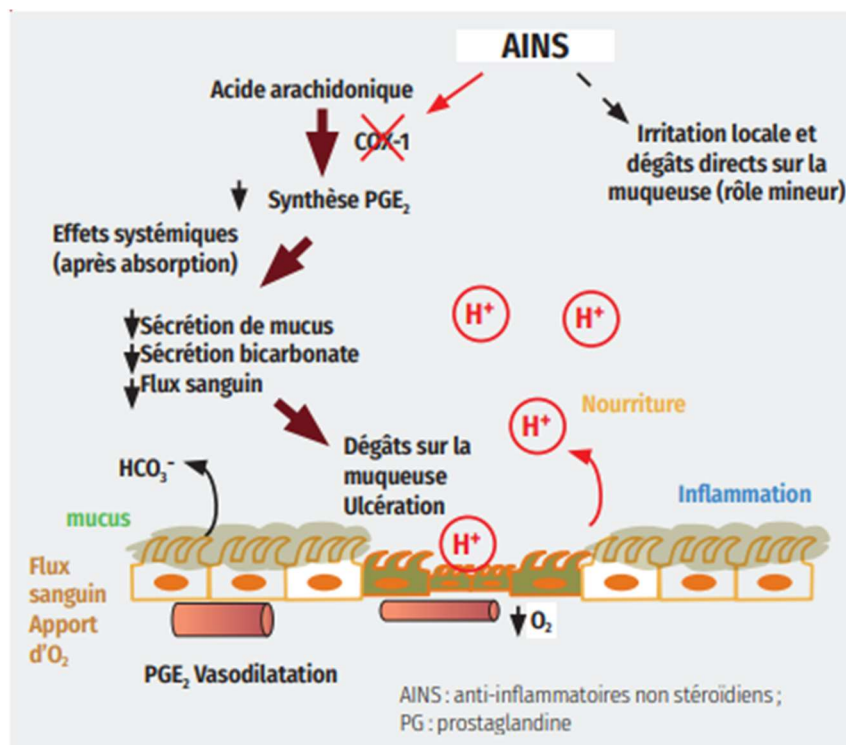


Figure 8 : Effets indésirables des AINS sur les muqueuses gastrique et intestinale<sup>12</sup>

b. Rénaux :

Les AINS n'entraînent pas de lésion rénale chez le chien sain et, ce même, testé sur des périodes de plusieurs mois d'administration<sup>13</sup>. Cependant, lorsque des mécanismes de protection des reins se mettent en place pour donner suite à une hypovolémie, une hypotension ou une hyponatrémie, on observe une vasodilatation des artérioles afférentes via la production de PGE<sub>2</sub> sous l'action de la COX-2. Ceci entraîne une diminution de la résistance vasculaire et donc une augmentation de la perfusion glomérulaire permettant un apport suffisant en oxygène et en énergie malgré les conditions initiales. Un autre mécanisme produisant le même effet est la vasoconstriction de l'artériole efférente par l'angiotensine II (cf figure 9). Dans ces conditions, la diminution de la synthèse de PGE<sub>2</sub> par des AINS empêche la mise en place des mécanismes protecteurs, entraîne une diminution du débit de filtration glomérulaire<sup>14</sup> et est à l'origine d'effets secondaires rénaux allant d'une polyurie, d'une polydipsie ou d'une polyuro-polydipsie jusqu'à la nécrose papillaire<sup>12</sup>. Ainsi, la prescription d'AINS est déconseillée lors d'affection et lors d'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de sartans. En revanche, plusieurs études ont démontré qu'une anesthésie n'est pas une contre-indication à l'administration d'AINS chez le chien sain, même si celle-ci est responsable d'une baisse transitoire de la pression artérielle<sup>15-18</sup>. Enfin étant donné la faible sensibilité de la créatinine et même de la Symmetric Diméthyl Arginine (SDMA) avec l'état du fonctionnement rénal, les AINS sont à utiliser avec précaution sur des animaux susceptibles de présenter des paramètres rénaux normaux mais ayant déjà un nombre de glomérules fonctionnels réduit.

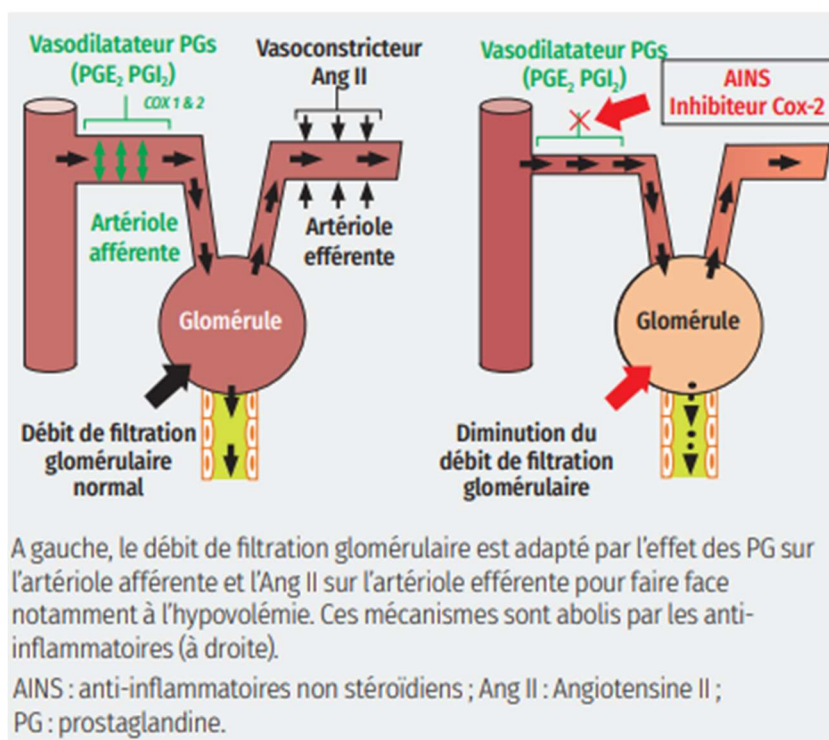


Figure 9 : Effets indésirables rénaux des AINS<sup>12</sup>

c. *Hépatiques :*

Comme vu précédemment, les AINS sont métabolisés principalement par le foie. Deux types de toxicité sont possibles : une toxicité dose-dépendante et une toxicité idiosyncrasique non dépendante de la dose. Dans le premier cas, il s'agit d'un surdosage massif en AINS principalement lié au chien qui ingère de lui-même tous les comprimés de la boîte. Dans le second cas, les effets sont imprévisibles, sans prédisposition raciale prouvée et concernent exclusivement le carprofène<sup>12</sup>. Ils interviennent généralement dans les trois premières semaines du traitement<sup>19</sup>. Cette toxicité n'est pas décrite chez le chat. Il est donc prudent d'analyser les paramètres hépatiques en plus des paramètres rénaux à la mise en place d'un traitement AINS chez le chien.

d. *Autres effets secondaires :*

Compte tenu de l'importance de l'utilisation des AINS pour des indications musculosquelettiques, les effets indésirables potentiels sur les os sont à considérés.

Les prostaglandines sont des modulateurs importants du métabolisme osseux, la COX-1 est exprimée dans l'os normal alors que la COX-2 est exclusivement présente dans certaines situations comme l'inflammation et le stress mécanique. La PGE2 stimule la formation de l'os en stimulant la formation d'ostéoblastes. A l'inverse, la résorption osseuse peut aussi être une conséquence de l'action de la PGE2 à travers l'activation des ostéoclastes.<sup>1</sup>

La COX-2 et la PGE2 sont plus exprimées lors de fracture osseuse, et ont globalement un effet stimulant de la cicatrisation osseuse. Plusieurs récepteurs des PGE2 rentrent en jeu dans les mécanismes de régulation ce qui explique les effets très variables, parfois opposés des PGE2<sup>20</sup>.

L'effet des AINS et particulièrement de l'inhibition de la COX-2 sur la cicatrisation osseuse a été étudié chez le chien après avoir été caractérisée chez le rat<sup>21</sup>. Une étude avec placebo<sup>22</sup>, comprenant des chiens ayant reçu 120 jours de carprofène après une ostéotomie tibiale, a mis en évidence une persistance du trait de fracture à la radiographie, alors que celui-ci n'était presque plus distinguable dans le groupe placebo. De plus, les analyses histologiques ont confirmé une moins bonne cicatrisation de l'os et le test des propriétés mécaniques de l'os ont révélé une altération des capacités physiologiques (élasticité, raideur, rigidité en flexion) de l'os. Ainsi l'usage des AINS dans le contexte d'une fracture, surtout pendant une période longue, n'est pas anodine.

Pour arthrose, l'effet de l'inhibition des COX sur l'os en lui-même n'est pas encore très clair, des effets sur certains marqueurs ont été mis en évidence par certaines études<sup>23</sup> sans déterminer un véritable effet clinique.

Les saignements sont des effets secondaires qui ont été davantage observés il y a quelques années mais qui le sont aujourd'hui beaucoup moins. En effet, ils sont principalement dus à l'inhibition de la COX-1 et de la synthèse des thromboxanes par les AINS, qui est moindre avec les nombreuses molécules plus affines pour la COX-2 utilisées aujourd'hui. De plus ces troubles étaient notamment présents lors d'utilisation de l'acide acétylsalicylique de part son inhibition non réversible et non sélective des COX, or cette molécule n'est presque plus utilisée aujourd'hui comme anti-inflammatoire chez les carnivores domestiques.

D'autres effets secondaires plus marginaux ont été décrits comme de l'agressivité, des réactions cutanées, ou des troubles de la reproduction.

#### D. Les AINS utilisés en médecine vétérinaire chez le chien et le chat pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques <sup>1,24</sup>

##### 1. Fénamates :

Ce sont des dérivés de l'acide anthranilique et sont des inhibiteurs non sélectifs des COX.

Acide tolfénamique :

« Chez le chien, l'acide tolfénamique est rapidement absorbé. Par voie injectable, la concentration moyenne maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) d'environ 4 µg/mL (SC) et 3 µg/mL (IM) est atteinte 2 heures (T<sub>max</sub>) après administration de 4 mg d'acide tolfénamique / kg (IM et SC). »<sup>25</sup> La demi-vie plasmatique est d'environ 10,8 heures.<sup>2</sup>

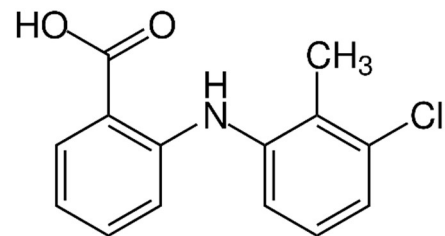


Figure 10 : Formule topologique de l'acide tolfénamique

« Chez le chat, l'absorption est très rapide. Après administration par voie injectable, uniquement en sous-cutané (SC) de 4 mg d'acide tolfénamique / kg, la concentration moyenne maximale plasmatique de 3,9 µg/mL est atteinte en une heure environ. La demi-vie plasmatique est d'environ 5,3 heures. »<sup>25</sup>

L'acide tolfénamique est également disponible sous forme de comprimés chez le chien et le chat avec la même posologie de 4 mg/kg SID. Il « est rapidement absorbé. Après une administration orale unique de 4 mg/kg, la concentration moyenne maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) d'environ 4 µg/ml est atteinte en 1 heure environ. Lorsque la même prise d'acide tolfénamique a lieu pendant le repas, la C<sub>max</sub> est de 2 ± 3 µg/ml. Ces variations sont dues à un important recyclage entérohépatique de la molécule. »<sup>26</sup>

« L'acide tolfénamique est distribué dans tous les organes avec une forte concentration dans le plasma, le tractus digestif, le foie, les poumons et les reins. Cependant, la concentration

dans le cerveau est faible. L'acide tolfénamique et ses métabolites traversent peu la barrière placentaire. »<sup>25</sup> Chez le chien, seuls l'acide tolfénamique et ses conjugués avec l'acide glucuronique, sont retrouvés dans la bile. En outre, l'acide tolfénamique subit un cycle entéro-hépatique important d'où sa longue demi-vie.

« L'acide tolfénamique est éliminé en majeure partie sous forme inchangée et en faible partie sous forme de métabolites non actifs. »<sup>26</sup>

## 2. Pyrazolés :

### Phénylbutazone :

« La phénylbutazone est une molécule dotée de propriétés lipophiles ; sa solubilité dans l'eau est faible. La phénylbutazone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 98 %). »<sup>27</sup> Sa cinétique plasmatique semble être dépendante de la dose, avec une augmentation de la demi-vie plasmatique parallèlement à une augmentation de la dose utilisée. L'administration de phénylbutazone seule se fait par voie injectable (IM ou IV) à 13 mg/kg SID. « Si l'administration est répétée, les résidus plasmatiques s'accumulent. »<sup>27</sup> Des présentations en comprimés associant la phénylbutazone à un glucocorticoïde existent également.

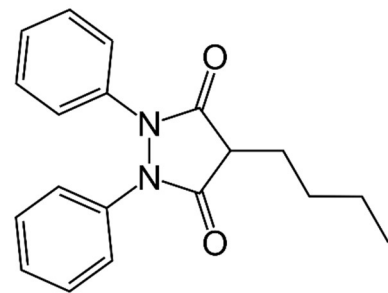


Figure 11 : Formule topologique de la phénylbutazone

Du fait de son caractère lipophile, « la phénylbutazone est largement métabolisée par le foie avant d'être éliminée. Les principaux métabolites sont l'oxyphenbutazone, la  $\beta$ -hydroxyphenylbutazone et la  $\beta$ -hydroxyoxyphenbutazone, représentant 25 à 30 % de la dose administrée sur 24 heures. L'oxyphenbutazone est un métabolite actif, ayant lui-aussi une activité anti-inflammatoire. »<sup>27</sup>

Les effets indésirables particuliers sont essentiellement locaux avec des risques de thrombophlébites lors d'une injection par voie intraveineuse et des risques de nécrose tissulaire et d'irritations des nerfs lors d'une injection par voie intramusculaire. Des signes systémiques peuvent également être observés.

### 3. Acides arylpropioniques :

Ce sont des dérivés de l'acide propionique.

#### a. Kétoprofène :

En plus de son action sur les COX, il aurait un effet stabilisateur des membranes lysosomiales et antagoniserait les actions des bradykinines. Il est conjugué avec l'acide glucuronique dans le foie puis éliminé dans l'urine, il est donc moins bien éliminé en cas d'insuffisance rénale. Il est lié à 98% aux protéines plasmatiques<sup>1</sup>.

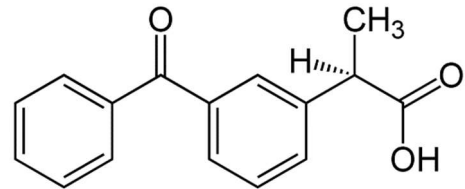


Figure 12 : Formule topologique du kétoprofène

Il agit en inhibant la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes par action sur la cyclo-oxygénase et la lipoxgénase, respectivement. Le kétoprofène est présent sous la forme de deux énantiomères dont les concentrations varient au cours de sa métabolisation. Il est généralement préparé sous la forme d'un mélange racémique et c'est l'énantiomère (+) qui est à l'origine de l'action inhibitrice des COX du kétoprofène, avec une sélectivité pour la COX-1. L'injection de l'énantiomère dextrogyre (Dexkétoprofène) seul est également possible. Après administration, le kétoprofène est rapidement absorbé et se lie fortement aux protéines plasmatiques. Les voies d'administration chez le chien sont intra-veineuse, intra-musculaire, sous-cutanée et par voie orale en comprimé pour le chien et le chat.

Chez le chien, la biodisponibilité systémique par voie intramusculaire et sous-cutanée est de l'ordre de 72,6% et de 85,8% respectivement. Tmax est de 0,11 heure pour la voie intramusculaire et 0,53 heure pour la voie sous cutanée.

Chez le chat, la biodisponibilité par voie sous-cutanée (dose répétée) est de l'ordre de 94,16 %. La Cmax de 6,75 µg/ml après la première administration est obtenue à Tmax = 0,28 heure. Il est métabolisé par le foie.

L'élimination du kétoprofène est rapide notamment chez le chat et se fait essentiellement par l'urine.

L'élimination est énantiosélective avec une élimination biliaire supérieure de l'énantiomère (-) et donc l'énantiomère (+) persiste plus longtemps<sup>28</sup>. La demi-vie de l'énantiomère (+) actif est de 1,62 heures chez le chat<sup>8</sup>.

Les effets indésirables sont essentiellement digestifs, vomissements et diarrhées.



b. Carprofène :

Le carprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe de l'acide 2-arylpropionique. Il possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

« Le mécanisme d'action du carprofène est mal connu. Cependant, il a été montré que le carprofène n'inhibe que faiblement la cyclo-oxygénase à la dose thérapeutique, avec une nette sélectivité pour la COX-2. De plus, il n'inhibe ni la formation du TXB2 dans le sang du chien, ni celle de la PGE2 ou de l'acide 12-hydroxyéicosatétraénoïque (HETE) dans les exsudats inflammatoires. Ceci suggère que le mécanisme d'action du carprofène ne passe pas uniquement par l'inhibition des éicosanoïdes. Certains auteurs ont suggéré une activité du carprofène sur un ou plusieurs médiateurs de l'inflammation non encore identifiés mais aucune preuve clinique n'a encore été apportée. »<sup>29</sup>

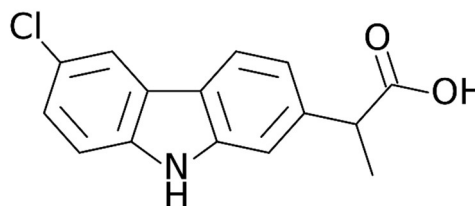


Figure 13 : Formule topologique du carprofène

« Le carprofène se présente sous deux formes énantiomères, le (-) carprofène et le (+) carprofène. La forme commercialisée est le mélange racémique. La forme (+) est à l'origine de la majorité de l'activité anti-inflammatoire. »<sup>29</sup>

« Après administration unique par voie orale de 4 mg de carprofène par kg de poids corporel chez le chien, le pic de concentration plasmatique, de 23 µg/ml est atteint en 2 heures environ. La biodisponibilité par voie orale est supérieure à 90 %. La fixation du carprofène aux protéines plasmatiques est d'environ 98 % et son volume de distribution est faible. »<sup>29</sup> « Chez les chiens, sa demi-vie est de l'ordre de 10 heures. Chez les chats, la demi-vie d'élimination est plus longue, de 9 à 49 heures (en moyenne 20 heures) »<sup>30</sup>, après une administration intraveineuse. On peut noter qu'il a été observé que la demi-vie plasmatique est inférieure à la demi-vie au niveau du site inflammatoire, la liaison aux protéines plasmatiques est également inférieure au niveau du site inflammatoire<sup>31</sup>, ce qui peut être relié à son activité ciblée sur le site inflammatoire.

« Le carprofène est bien absorbé après une administration sous-cutanée. Après administration, les pics de concentration plasmatique sont atteints en 1 à 3 heures. »<sup>30</sup>

Le carprofène est éliminé principalement par biotransformation dans le foie avec une excrétion biliaire, les métabolites étant ensuite évacués dans les fèces (70-80%), le reste est éliminé dans les urines (20-30%). La clairance plasmatique du (+) carprofène est environ deux fois celle de l'énantiomère (-). L'élimination biliaire du carprofène semble stéréo-spécifique également, la clairance biliaire de l'énantiomère (+) étant trois fois supérieure à celle de l'énantiomère (-). Le carprofène subit un cycle entéro-hépatique énanti-sélectif, seul l'énantiomère (+) étant recyclé de manière significative.<sup>29</sup>

Les effets indésirables les plus fréquents sont des vomissements, des selles molles/diarrhée, des hémorragies fécales occultes, une perte d'appétit et une léthargie.

#### 4. Oxicams :

Ce sont des dérivés de l'acide énolique. Le seul AINS de ce groupe actuellement utilisé chez le chien et le chat en France est le méloxicam.

Le méloxicam<sup>32</sup> agit par inhibition des COX, avec une sélectivité pour la COX-2.

« Absorption : Après administration sous-cutanée ou intraveineuse, le méloxicam est totalement biodisponible et des Cmax de 0,73 µg/mL chez les chiens et de 1,1 µg/mL chez les chats sont respectivement atteintes en environ 2,5 heures et 1,5 heures après administration. »<sup>32</sup> Par voie orale (suspension buvable), la Tmax est d'environ 4,5 heures chez le chien et 3 heures chez le chat à jeun. Si l'animal n'est pas à jeun, la Tmax peut être allongée. La concentration d'équilibre est atteinte le deuxième jour d'utilisation.<sup>33,34</sup>

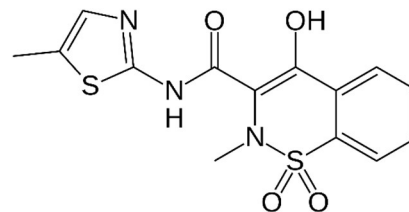


Figure 14 : Formule topologique du méloxicam

« Distribution : Aux doses thérapeutiques recommandées, il existe chez les chiens et les chats une corrélation linéaire entre la dose administrée et la concentration plasmatique. Plus de 97 % du méloxicam est lié aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est de 0,3 L/kg chez les chiens et 0,09 L/kg chez les chats. »<sup>32</sup>

« Métabolisme : Chez les chiens, le méloxicam se retrouve principalement dans le plasma et est aussi essentiellement excrété par voie biliaire, tandis que les urines ne contiennent que des traces du composé parent. Le méloxicam est métabolisé par le foie en un dérivé alcool, un dérivé acide et plusieurs métabolites polaires. Il a été démontré que tous les principaux métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique. Chez les chats, le méloxicam se retrouve principalement dans le plasma et est aussi essentiellement excrété par voie biliaire, tandis que les urines ne contiennent que des traces du composé parent. Cinq métabolites principaux ont été détectés, tous ont été démontrés comme étant pharmacologiquement inactifs. La principale voie de biotransformation du méloxicam chez le chat est l'oxydation, comme pour les autres espèces étudiées. »<sup>32</sup>

« Excrétion : Chez les chiens, la demi-vie du méloxicam est de 12 à 24 h. Près de 75 % de la dose administrée se retrouvent dans les fèces, le reste étant excrété par voie urinaire. Chez les chats, la demi-vie du méloxicam est plus longue, environ 37 heures. La détection de métabolites du composé parent dans l'urine et dans les fèces, mais pas dans le plasma, est indicative de leur excrétion rapide. 21 % de la dose est éliminée dans l'urine (2 % sous forme de méloxicam inchangé, 19 % sous forme de métabolites) et 79 % dans les fèces (79 % sous forme de méloxicam inchangé, 30 % sous forme de métabolites). »<sup>32</sup>

Les effets indésirables les plus décrits sont une perte d'appétit, des vomissements, des diarrhées, du méléna, une léthargie, et dans de très rares cas, une insuffisance rénale, des ulcérations gastro-intestinales et une élévation des enzymes hépatiques ont été décrit.

## 5. Coxibs :

### a. Firocoxib :

#### Propriétés pharmacodynamiques :

Le firocoxib agit par inhibition sélective de la COX-2. Il n'a pas d'AMM pour le chat, même s'il semblerait qu'il ait une efficacité chez cette espèce avec une assez bonne innocuité<sup>35</sup>, à des doses inférieures à celles du chien comme plusieurs AINS.

« Dans des essais *in vitro* sur sang total de chien, le firocoxib montre une sélectivité envers la COX-2 environ 380 fois plus importante qu'envers la COX-1. La concentration de firocoxib nécessaire à inhiber 50 % de l'activité de l'enzyme COX-2 (CI50) est de 0,16 (+/- 0,05)  $\mu\text{M}$ , alors que la CI50 de la COX-1 est de 56 (+/- 7)  $\mu\text{M}$ . »<sup>36</sup>

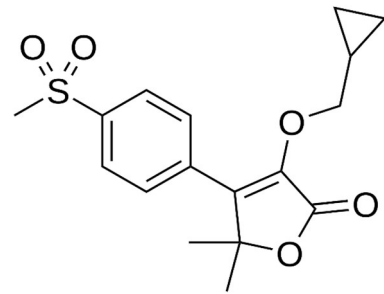


Figure 15 : Formule topologique du firocoxib

#### « Propriétés pharmacocinétiques :

Après administration (uniquement par voie orale) chez le chien à la dose préconisée de 5 mg par kg de poids vif, le firocoxib est rapidement absorbé et la concentration maximale est atteinte en environ 1,25 heures (T<sub>max</sub>). Le pic de concentration (C<sub>max</sub>) est d'environ 0,52  $\mu\text{g/mL}$  et la biodisponibilité orale est de 36,9 % (+/- 20,4). La liaison du firocoxib aux protéines plasmatiques est d'environ 96 %. Après administration orale de doses multiples, l'état d'équilibre est atteint à la 3<sup>e</sup> dose journalière. »<sup>36</sup>

« Le firocoxib est principalement métabolisé par désalkylation et glucuronocouplage dans le foie. L'élimination se fait essentiellement par la bile et le tractus gastro-intestinal. La demi-vie d'élimination est de 6 à 9 heures. »<sup>36</sup>

Les effets indésirables principaux sont des vomissements et diarrhées avec ou sans méléna. Des troubles rénaux et/ou hépatiques ont été rapportés dans de très rares occasions chez des chiens ayant reçu le traitement à la dose recommandée. Dans de rares cas, des symptômes nerveux ont été rapportés chez des chiens traités. D'autres effets observés ont été une perte de poids soudaine, une anorexie ou une léthargie.

b. Robénacoxib :

Propriétés pharmacodynamiques :

« Chez le chien, les dosages sanguins *in vitro* ont montré que le robénacoxib est 140 fois plus sélectif pour COX-2 (IC50 0,04  $\mu$ M) que pour COX-1 (IC50 7,9  $\mu$ M). Il inhibe donc fortement l'activité de COX-2 et ne présente aucune activité sur COX-1 pour des doses allant de 0,5 à 4 mg/kg. Les comprimés de robénacoxib ont donc un effet COX-2 spécifique aux doses recommandées pour les chiens. »<sup>37</sup>

« Chez le chat, les dosages sanguins *in vitro* ont montré que la sélectivité du robénacoxib est 500 fois<sup>38</sup> plus élevée pour COX-2 (IC50 0,058  $\mu$ M) que pour COX-1 (IC50 28,9  $\mu$ M). Chez le chat, les comprimés de robénacoxib à la dose de 1-2 mg/kg de poids corporel entraînent une inhibition marquée de l'activité COX-2 et n'ont aucune action sur l'activité COX-1. »<sup>39</sup>

Propriétés pharmacocinétiques :

➤ Absorption :

« Chez le chien, après administration par voie orale, à jeun, de robénacoxib à la dose de 1 mg/kg, les pics de concentration plasmatique sont atteints rapidement avec un Tmax de 0,5 heure et une Cmax de 1124 ng/mL. L'administration de robénacoxib avec de la nourriture n'allonge pas le Tmax, mais diminue légèrement la Cmax (832 ng/mL). La biodisponibilité systémique des comprimés de robénacoxib est de 62 % si le médicament est pris avec la nourriture et de 84 % sans nourriture. »<sup>37</sup>

« Chez le chat, après administration par voie orale, à jeun, de robénacoxib à la dose de 2 mg/kg, les pics de concentration plasmatique sont atteints rapidement avec un Tmax de 0,5 heure et une Cmax de 1159 ng/mL. L'administration des comprimés de robénacoxib avec la totalité de la ration alimentaire quotidienne n'allonge pas le Tmax, mais diminue la Cmax (691ng/mL), une administration avec 1/3 de la ration ne modifie pas la pharmacocinétique. La biodisponibilité systémique des comprimés de robénacoxib pris sans nourriture est de 49 %. »<sup>39</sup>

Une administration par voie sous-cutanée et intra-veineuse est également possible chez les deux espèces. « Après injection sous cutanée chez les chiens et les chats, les pics de concentration plasmatique du robénacoxib sont atteints rapidement. Après une dose de 2 mg/kg, on observe un Tmax d'1 heure (chiens et chats), une Cmax de 1464 ng/ml (chats) et de 615 ng/mL (chiens), et une ASC de 3128 ng/mL (chats) et de 2180 ng/mL (chiens). »<sup>40</sup>

Après une injection sous cutanée, la biodisponibilité est de 69 % chez les chats et de 88 % chez les chiens.<sup>40</sup>

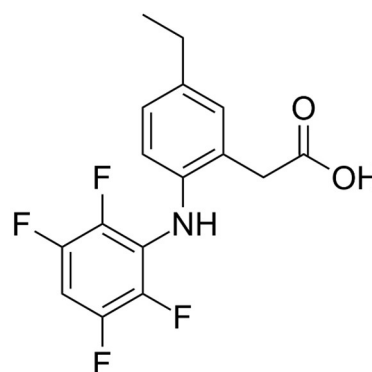


Figure 16 : Formule topologique du robénacoxib

➤ *Distribution :*

« Le robénacoxib présente un volume de distribution relativement limité (240 ml/kg chez le chien et 190 mL/kg chez le chat) et est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). »<sup>40</sup>

➤ *Biotransformation :*

« Le robénacoxib est métabolisé en grande partie par le foie. En dehors d'un métabolite lactame, les autres métabolites restent inconnus. »<sup>40</sup>

➤ *Élimination :*

« Chez le chien, après administration intraveineuse, le robénacoxib est rapidement éliminé (clairance d'environ 0,81 L/kg/h) avec une demi-vie de 0,7 heure. La demi-vie après administration orale des comprimés est de 1,2 heure. »<sup>40</sup>

« Chez le chat, après administration intraveineuse, le robénacoxib est rapidement éliminé (clairance d'environ 0,44 L/kg/h) avec une demi-vie de 1,1 heure<sup>8</sup>. La demi-vie après administration orale est de 1,7 heure. »<sup>40</sup>

Le robénacoxib est éliminé principalement par voie biliaire (65-70 %), le reste étant éliminé par voie rénale.<sup>40</sup>

« L'administration répétée par voie orale de robénacoxib chez des chiens à des doses de 2 à 10 mg/kg pendant 6 mois n'a pas entraîné de modifications du profil sanguin, sans accumulation de robénacoxib, ni induction enzymatique. L'accumulation des métabolites n'a pas été étudiée. »<sup>37</sup>

c. *Mavacoxib :*

Propriétés pharmacodynamiques :

Le mavacoxib inhibe sélectivement la COX-2. Il ne possède pas d'AMM pour le chat, il n'y a pas de données sur sa possible utilisation dans cette espèce.

Cette molécule se distingue par sa demi-vie très longue, de 2 à 3 semaines, parfois plus dans des études hors laboratoire. Cela permet une administration des doses moins fréquente, mais cela pourrait également constituer un danger supplémentaire lors de la survenue d'effets secondaires. En effet, les effets secondaires des AINS sont majoritairement réversibles à l'arrêt immédiat du traitement, or il sera impossible de diminuer brutalement les effets dus au mavacoxib car les concentrations plasmatiques restent élevées plusieurs jours ou semaines sans nouvelle administration.

Propriétés pharmacocinétiques :

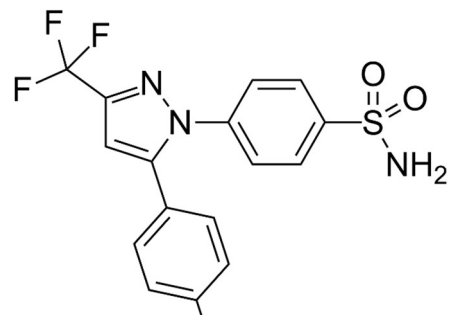


Figure 17 : Formule topologique du mavacoxib

➤ *Absorption :*

« Le mavacoxib est bien absorbé après administration (uniquement par voie orale en comprimé) ; la biodisponibilité est de 87 % chez des animaux nourris (seulement de 46% à jeun) et la dose recommandée est fondée sur l'administration concomitante de nourriture. »<sup>41</sup>

« Les concentrations thérapeutiques chez les animaux nourris sont atteintes rapidement et les concentrations maximales sont atteintes moins de 24 heures après l'administration de la dose. »<sup>41</sup>

➤ *Distribution :*

« Le taux de liaison du mavacoxib aux protéines plasmatiques est d'environ 98 % avec une bonne distribution. Le volume de distribution est assez important (1,64L/kg). »<sup>41</sup>

➤ *Élimination :*

« La clairance corporelle du mavacoxib est faible et la principale voie d'élimination se fait par excrétion biliaire de la molécule initiale. »<sup>41</sup>

« La demi-vie est comprise entre 13,8 et 19,3 jours dans des études sur des animaux en laboratoire. Cependant le mavacoxib a montré une demi-vie d'élimination supérieure chez les chiens lors des essais de terrain. En effet, les données de pharmacocinétiques sur la population, menées sur des patients majoritairement plus âgés (moyenne d'âge de 9 ans), ont montré une demi-vie d'élimination moyenne de 44 jours avec une petite sous-population (< 5 %) ayant une demi-vie d'élimination moyenne supérieure à 80 jours. La raison de cette demi-vie plus longue est inconnue<sup>42</sup>. L'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint lors du 4<sup>e</sup> traitement pour la plupart des animaux. »<sup>41</sup>

d. *Cimicoxib :*

Propriétés pharmacodynamiques :

Le cimicoxib agit par inhibition sélective de l'enzyme cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Il n'existe pas d'AMM pour le chat. Aucune donnée n'est disponible concernant son utilisation dans cette espèce.

« Dans une modélisation *in vivo* d'une douleur inflammatoire aiguë, il a été démontré que l'effet simulé du cimicoxib durait approximativement 10-14 heures. »<sup>43</sup>

Propriétés pharmacocinétiques :

« Après une administration orale en comprimé chez des chiens à la dose recommandée de 2 mg/kg sans nourriture, le cimicoxib est rapidement absorbé, T<sub>max</sub> est d'environ 2,25 heures. C<sub>max</sub> est d'environ 0,39 µg/ml et la biodisponibilité est de 35 à 55 %. L'administration orale du cimicoxib avec la nourriture n'influence pas significativement la biodisponibilité mais diminue significativement le T<sub>max</sub> observé. »<sup>43</sup>

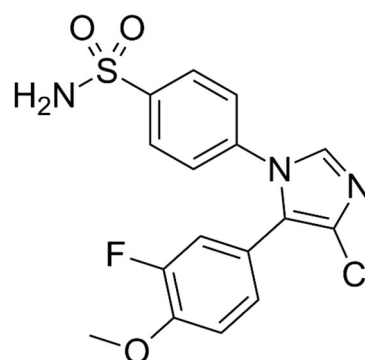


Figure 18 : Formule topologique du cimicoxib

« Le métabolisme du cimicoxib est important. Le métabolite principal, le cimicoxib déméthylé, est principalement éliminé par voie biliaire dans les fèces et, en plus petite quantité, dans les urines. L'autre métabolite, le cimicoxib déméthylé glucuroconjugué, est éliminé dans les urines. La demi-vie est d'environ 1,4 heures. Le fonctionnement des enzymes du métabolisme n'a pas été totalement élucidé et un ralentissement du métabolisme a été observé chez certains individus. »<sup>43</sup>

## 6. Piprant :

### Grapiprant<sup>44</sup> :

#### Propriétés pharmacodynamiques :

Seule molécule de cette classe actuellement disponible, le grapiprant n'est pas un inhibiteur de la cyclooxygénase, il s'agit d'un « antagoniste sélectif du récepteur EP4, un récepteur clé de la prostaglandine E<sub>2</sub> qui sert principalement de médiateur à la nociception déclenchée par la prostaglandine E<sub>2</sub>. Les effets spécifiques de la liaison de la prostaglandine E<sub>2</sub> au récepteur EP4 comprennent la vasodilatation, l'accroissement de la perméabilité vasculaire, l'angiogenèse et la production de médiateurs de l'inflammation. Le récepteur EP4 joue un rôle important dans la médiation de la douleur et de l'inflammation en tant que premier médiateur de la sensibilisation des neurones sensoriels déclenchée par la prostaglandine E<sub>2</sub> et de l'inflammation déclenchée par la prostaglandine E<sub>2</sub>. »<sup>44</sup>

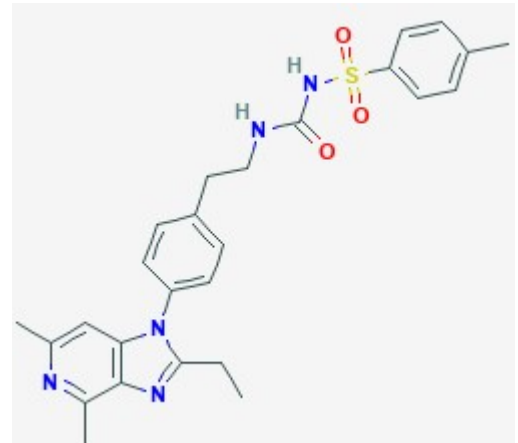


Figure 19 : Formule topologique du grapiprant

« Il a été développé dans le but d'obtenir les mêmes effets que les inhibiteurs des COX avec une meilleure innocuité en agissant plus bas dans la cascade de l'acide arachidonique et ciblant plus précisément les actions néfastes des prostaglandines sans inhiber la synthèse de celles-ci. Il ne possède pas d'AMM chez le chat et peu de données sont disponibles dans cette espèce. Il semble qu'il soit bien toléré jusqu'à 15 mg/kg/j chez le chat, avec une biodisponibilité plus faible que chez le chien tout en dépassant les concentrations minimales efficaces déterminées chez le chien les 10 premières heures après administration. Aucune donnée concernant son efficacité chez le chat n'est disponible. »<sup>45,46</sup>

#### Propriétés pharmacocinétiques :

##### ➤ Absorption :

« Le grapiprant est facilement et rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal chez le chien. Après administration d'une dose unique de 2 mg de grapiprant/kg, une C<sub>max</sub> de 1,21 µg/mL est atteinte après administration à jeun avec un T<sub>max</sub> d'environ 1 heure. La prise du comprimé avec de la nourriture réduit la biodisponibilité orale, avec 89 % lors d'une

prise à jeun et de 33 % lors d'une prise avec de la nourriture, avec une  $C_{max}$  réduite d'un facteur 4. Le grapiprant ne s'accumule pas chez le chien après administration répétée. »<sup>44</sup>

➤ *Distribution :*

« La fixation *in vitro* du grapiprant aux protéines indique qu'il est lié principalement à l'albumine sérique du chien. Le pourcentage moyen de liaison est de 95,65 % à une concentration de grapiprant de 200 ng/mL et de 94,99 % à une concentration de 1000 ng/mL. »<sup>44</sup>

➤ *Biotransformation :*

« Le grapiprant est lié principalement aux protéines sériques. Chez le chien, il est majoritairement excrété dans la bile, les fèces et l'urine. Quatre métabolites ont été identifiés et les voies métaboliques comprennent la N-désamination pour former le principal métabolite dans les fèces (7,2 %) et l'urine (3,4 %). Deux métabolites hydroxylés et un métabolite N-oxydé sont également retrouvés dans la bile, les fèces et/ou l'urine. L'activité pharmacologique des métabolites n'est pas connue. »<sup>44</sup>

➤ *Élimination :*

« Le grapiprant est excrété principalement par les fèces. Environ 70 à 80 % de la dose administrée sont excrétés en 48 à 72 h, la majorité de la dose étant excrétée sous forme inchangée. L'excrétion fécale correspond à environ 65 % de la dose tandis que le reste de la dose est excrété par l'urine. La demi-vie du grapiprant se situe entre 4,6 et 5,67 heures. »<sup>44</sup>

### **III. Utilisation et comparaison des AINS**

#### **A. Difficulté du choix d'un AINS**

La diversité structurale des AINS ajoutée aux différences d'activité intra- et inter-espèces rendent le choix d'un AINS plutôt qu'un autre difficile. C'est pourquoi nous nous concentrerons sur le chien et le chat et sur l'effet anti-inflammatoire et analgésique des AINS afin de dégager des recommandations. Les activités antiplaquettaire, anti-oncogène par inhibition de la COX-2 et antipyrétique ne seront pas recherchés et donc pas pris en compte pour le choix de la molécule.

De manière générale, le choix d'un AINS doit prendre en compte le type d'activité recherchée, son profil de sécurité et la durée du traitement envisagé. La prise en considération du profil de sécurité d'emploi d'un AINS est d'importance majeure lors de l'instauration de tout traitement à long terme, particulièrement dans l'espèce féline et chez les animaux à risque. Dans ces cas, les inhibiteurs préférentiels ou sélectifs des COX-2 ou les doubles



inhibiteurs des COX et de la 5-lipooxygénase pourraient être préférés aux autres AINS, mais ce choix de sélectivité n'est pas encore définitivement reconnu comme élément déterminant pour annuler les effets secondaires potentiels de ces médicaments. Seuls l'identification des facteurs de risque (âge, préexistence de lésions digestive ou rénale), l'adaptation des posologies (dose minimale efficace), le respect strict des indications et des contre-indications, ainsi que la prise en compte des interactions médicamenteuses dans la coprescription, peuvent assurer une meilleure sécurité d'emploi des AINS.

## B. Indications des AINS chez le chien et le chat

Les indications thérapeutiques des AINS découlent directement de leurs propriétés pharmacologiques, ici nous nous concentrerons sur les indications découlant de leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

À la différence des glucocorticoïdes, les AINS n'ont pas d'action sur la phase cellulaire tardive de l'inflammation, leur emploi devrait donc être réservé aux affections inflammatoires aiguës ou aux accès douloureux des phénomènes chroniques. Lors d'inflammation chronique, leur bénéfice est moins marqué et nécessite des doses élevées et/ou des administrations prolongées étant plus souvent génératrices de toxicité. Cependant, leur utilisation permet d'éviter les effets secondaires importants des glucocorticoïdes à long terme. Les affections majeures motivant l'utilisation d'un AINS pour son effet anti-inflammatoire et/ou analgésique sont :

- ✓ les affections articulaires aiguës, les fractures et leurs séquelles, les hernies discales, les contusions, les hématomes (phase tardive), l'œdème postopératoire et d'autres inflammations musculosquelettiques en général
- ✓ les affections articulaires dégénératives (arthrose)
- ✓ les douleurs per- et postopératoires

On constate une différence de disponibilité et d'utilisation des molécules entre le chien et le chat même si cela tend à s'équilibrer avec le temps. En effet, il y a beaucoup de molécules disponibles et approuvées pour le chien et non pour le chat (cf Tableaux IV et V). Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. La première est que l'arthrose, qui représente une indication importante des AINS est beaucoup plus facilement détectable chez le chien, il est aujourd'hui reconnu que les douleurs arthrosiques du chat passent énormément inaperçues et ne sont donc pas traitées. Les laboratoires ont donc également moins d'intérêt à développer des molécules comme le grapiprant pour les chats.

De plus, la douleur est globalement plus difficile à évaluer chez le chat ce qui complique parfois les études réalisées pour évaluer l'efficacité d'une molécule chez cette espèce et explique le manque de donnée relatif sur l'efficacité des AINS dans cette espèce.

Enfin, la toxicité des AINS est plus importante chez le chat que chez le chien. En effet, le chat possède un métabolisme hépatique différent du chien, et notamment une plus faible capacité de glucurono-conjugaison, ce qui ralentit significativement la métabolisation de certains AINS comme le carprofène. Les métabolites inactifs sont formés et éliminés moins rapidement ce qui peut nécessiter l'administration de doses plus faibles dans cette espèce. Cependant, d'autres voies métaboliques ou non-métaboliques peuvent parfois compenser ce déficit et d'autres AINS comme le méloxicam ne subissent pas de glucurono-conjugaison, certaines demi-vies sont donc semblables dans les deux espèces.<sup>47</sup> Par ailleurs les maladies rénales chroniques sont plus fréquentes chez les chats et passent souvent inaperçues jusqu'à une perte importante de néphrons ce qui majore le risque d'effets indésirables rénaux chez le chat.

Tableau IV : Utilisations soutenues par des études des AINS utilisés en médecine vétérinaire en France chez le chien

Chien	Arthrose	Post-op chirurgie orthopédique	Post-op chirurgie tissus mous	Affections musculosquelettiques aiguës
Kétoprofène	X	X	X	X
Carprofène	X	X	X	X
Méloxicam	X	X	X	X
Firocoxib	X	X	X	
Mavacoxib	X			
Cimicoxib	X	X	X	
Robénacoxib	X	X	X	X
Grapiprant	X			
Phénylbutazone (seule)				X
Acide tolfénamique		X	X	X

Tableau V : Utilisations soutenues par des études des AINS utilisés en médecine vétérinaire en France chez le chat

Chat	Arthrose	Post-op chirurgie orthopédique	Post-op chirurgie tissus mous	Affections musculosquelettiques aiguës
Kétoprofène	X	X	X	X
Carprofène	X	X	X	
Méloxicam	X	X	X	X
Firocoxib			X	
Mavacoxib				
Cimicoxib				
Robénacoxib	X	X	X	X
Grapiprant				
Phénylbutazone				
Acide tolfénamique			X	

L'acide tolfénamique est essentiellement indiqué pour son effet antipyrétique chez le chat. Aucune étude ne supporte l'efficacité de l'utilisation du mavacoxib, du cimicoxib, de la phénylbutazone et du grapiprant, même si deux études ont montré une bonne innocuité et une pharmacocinétique prometteuse pour ce dernier.

### C. Comparaison de l'efficacité des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques des AINS chez le chien et le chat

L'utilisation des AINS pour la gestion des douleurs per et post-opératoires est aujourd'hui recommandée, surtout lorsqu'une forte analgésie est nécessaire, dans le cadre d'une analgésie multimodale. L'association de différentes classes de molécules agissant sur différentes parties du système nociceptif permet une synergie amenant une action des molécules plus efficace que les molécules utilisées seules. Cela permet également une réduction des doses et donc des effets secondaires souvent dose-dépendants.

Nous comparerons ici l'efficacité des AINS essentiellement en monothérapie, leurs efficacités relatives pourraient être différentes dans le cadre de synergies plus ou moins fortes avec d'autres molécules mais il n'existe pas de données disponibles sur ce sujet en médecine vétérinaire. Compte tenu du mécanisme d'action spécifique des AINS par rapport à d'autres classes d'analgésiques, rien n'indique actuellement que de telles différences existent.

Par ailleurs les études ont été prises en compte en fonction de leur qualité et de la solidité de leurs résultats. Les études comprenant un placebo, étant réalisée sur un nombre important d'animaux et en simple ou double aveugle sont les principales retenues. De plus les méthodes employées pour mesurer la douleur sont également un facteur important, pour quantifier une boiterie la mesure de la force verticale d'appui des membres est la méthode principalement retenue et le score de douleur général retenu actuellement comme le plus fiable est le Glasgow Composite Measure Pain Scale, qui est parfois un peu modifié pour plus de praticité. Cependant, pour certaines indications, comme la gestion des douleurs et de l'inflammation en post-opératoires, l'utilisation d'un placebo pose un problème éthique et il n'y en a donc souvent pas. De plus, étant donné le nombre restreint d'études avec ces critères de qualité, nous en citerons également sans ces critères, en précisant l'absence du ou des critères mentionnés. Il s'agira alors d'études de non-infériorité qui comparent l'efficacité de deux molécules, et de diverses méthodes de quantification de la douleur.

#### 1. Gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës :

##### a. *Chez le chien :*

Dans une étude évaluant l'efficacité du robénacoxib par rapport au méloxicam dans un modèle d'inflammation articulaire aiguë sur 12h<sup>48</sup>, les molécules ont toutes les deux été d'efficacité supérieure au placebo, le robénacoxib étant testé à 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg et 4 mg/kg et le méloxicam à 0,2 mg/kg. L'efficacité du robénacoxib à 0,25 mg/kg était significativement inférieure à celle du méloxicam et l'efficacité du robénacoxib à 4 mg/kg était significativement supérieure à celle du méloxicam. Il n'y avait aucune différence significative entre le méloxicam et les dosages intermédiaires de robénacoxib. Les doses thérapeutiques de robénacoxib et de méloxicam étant respectivement de 2 mg/kg et de 0,2 mg/kg, on peut en déduire une efficacité similaire des deux AINS. On peut toutefois

noter que l'étude n'évalue les molécules que sur 12h alors que l'utilisation en pratique est souvent faite pendant plusieurs jours.

Dans un autre modèle d'inflammation articulaire aigue où l'efficacité du firocoxib et du carprofène ont été évaluées sur 8h<sup>49</sup>, le firocoxib était supérieur au placebo aux deux points d'évaluation (3h et 7h après traitement), et supérieur au carprofène au second point. Le carprofène n'a lui pas montré de différence significative avec le placebo pour le premier point et était plus efficace que le placebo mais moins que le firocoxib au second point d'évaluation. On peut donc conclure à une supériorité du firocoxib dans cette étude. Cependant, avec un dosage du carprofène à 2 mg/kg, qui est dans les valeurs basses des doses thérapeutiques recommandées et un dosage du firocoxib à 6 mg/kg qui est légèrement au-dessus des doses standards recommandées, ces résultats sont à nuancer.

Une troisième étude avec un modèle d'inflammation articulaire aigue a comparé les effets du carprofène (4 mg/kg PO) et du méloxicam (0,2 mg/kg PO) sur 6 heures.<sup>50</sup> Les résultats indiquent une supériorité des deux traitements par rapport au placebo, mais seulement à partir de 4 heures pour le méloxicam, et à partir de 2 heures après traitement pour le carprofène. De plus, le carprofène était significativement supérieur au méloxicam à 2 et 3 heures post-traitement. On peut donc conclure à une meilleure efficacité du carprofène par rapport au méloxicam dans les 3 premières heures post-traitement dans ce modèle. Cela est cohérent avec la pharmacocinétique des deux molécules, Tmax étant d'environ 2 heures pour le carprofène et de 4,5 heures pour le méloxicam par voie orale. Lors d'inflammation aigue, si on veut une activité analgésique rapide, il est préférable d'administrer un AINS par voie injectable que per os. Cependant, dans le cas d'une administration par voie orale, un AINS avec une Tmax courte comme le carprofène est à privilégier par rapport à un autre ayant une Tmax beaucoup plus longue comme le méloxicam.

Pour la gestion de l'inflammation et de la douleur per et post-opératoire de chirurgies orthopédiques, une étude a comparé l'efficacité du méloxicam à 0,2 mg/kg et du kétoprofène à 2 mg/kg sur 24h, sans utilisation de placebo compte tenu des douleurs attendues. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans les deux groupes de chiens traités.

De même une autre étude semblable<sup>51</sup>, sans placebo, a montré une efficacité non significativement différente du carprofène à 4 mg/kg et du méloxicam à 0,2 mg/kg sur les 24h suivant une chirurgie orthopédique.

Le robénacoxib (2 mg/kg) et le méloxicam (0,2 puis 0,1 mg/kg) ont également été comparé dans une étude évaluant la douleur et l'inflammation de chiens ayant subi une chirurgie orthopédique sur 15 jours. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les efficacités des deux molécules.

Le dexkétoprofène (0,1 mg/kg) a montré une efficacité analgésique non-inférieure à celle de la méthadone (0,2 mg/kg) dans les 24h suivant une chirurgie orthopédique dans une étude semblable aux précédentes (sans placebo, mais à l'aveugle, avec une évaluation complète de la douleur et le recours à une analgésie de secours).<sup>52</sup> Cela confirme d'abord l'activité majoritaire voire exclusive de l'énantiomère (+) du kétoprofène et souligne l'intérêt majeur de l'utilisation d'AINS comme le dexkétoprofène dans la gestion de douleurs post-opératoires.

Il faut relativiser ces conclusions en termes d'efficacité thérapeutique en l'absence de placebo. Une étude pousse particulièrement à interpréter ces résultats avec précaution. En effet, 35 chiens pris en charge chirurgicalement à la suite d'une rupture du ligament croisé crânial ont reçu du carprofène à 2,2 mg/kg BID pendant 7 jours après la chirurgie, puis pendant les semaines suivantes la moitié des chiens ont poursuivi le traitement lors d'exercices intensifs de rééducation et l'autre moitié l'a arrêté. Or aucune différence clinique n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes.<sup>53</sup> Il semblerait donc que 7 jours après la chirurgie, aucune analgésie ne soit nécessaire, ou bien que le carprofène n'apporte pas une analgésie significative dans ces conditions.

b. *Chez le chat :*

Peu d'études comparatives ont été réalisées chez le chat, notamment avec les caractéristiques recherchées. Une étude avec placebo a comparé l'efficacité du carprofène à 4 mg/kg, de la buprénorphine à 10 µg/kg et de la lévométhadone à 0,3 mg/kg pendant 5 jours suivants une chirurgie orthopédique majeure<sup>54</sup>. Le carprofène était supérieur aux deux opioïdes (et au placebo) pour les jours 2 à 5, même s'il est mentionné qu'aucun traitement n'a fourni une analgésie suffisante dans le post-opératoire immédiat, confirmant l'intérêt du recours à une analgésie multimodale. De plus, un effet sédatif a été observé pour la buprénorphine et la lévométhadone ce qui peut être un point intéressant sur des chats stressés en hospitalisation.

Dans une seconde étude, des chats subissant une chirurgie orthopédique ont reçu une injection sous-cutanée à 2 mg/kg de robénacoxib ou à 0,3 mg/kg de méloxicam avant la chirurgie, puis respectivement des comprimés de robénacoxib à environ 2 mg/kg ou des comprimés placebo pendant 9 jours.<sup>55</sup> L'efficacité du méloxicam et du robénacoxib en post-opératoire immédiat était similaire. L'évaluation du robénacoxib sur les 9 jours post-opératoires n'a pas montré de différence avec le placebo mais n'a été réalisée que par les propriétaires.

Le robénacoxib (1 – 4,8 mg/kg PO SID) et le kétoprofène (1 mg/kg PO SID) ont été comparés dans la gestion de la douleur et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës sur 6 jours dans deux études semblables en aveugle et sans placebo<sup>56,57</sup>. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux traitements dans ces deux études.

## 2. Gestion de l'arthrose :

L'arthrose est une pathologie dominante chez le vieux chien, elle est beaucoup sous-diagnostiquée chez le chat. Peu d'études existent dans cette espèce et aucune étude comparative n'a donc été retenue pour le chat. Les études mentionnées ci-dessous ne concernent donc que le chien.

Dans une étude<sup>58</sup> en double aveugle contrôlée par un placebo, le méloxicam a montré une supériorité au carprofène dans la diminution des douleurs arthrosiques. En effet, avec un dosage de 0,2 mg/kg PO SID le premier jour puis de 0,1 mg/kg pendant 59 jours, le méloxicam a permis une diminution des boiteries, quantifiées par la mesure des différentes forces exercées par les membres des chiens arthrosiques sur le sol. Le carprofène à 2,2 mg/kg PO BID pendant les 60 jours a lui aussi permis une diminution significative des boiteries par rapport au placebo, mais n'a permis un retour à la valeur normale d'aucune force d'appui (déterminée sur un groupe de chiens sains) contrairement au méloxicam qui a permis un retour à la normale sur plusieurs valeurs. De plus, même si les résultats des examens orthopédiques des animaux n'ont pas montré de différence entre les deux AINS, on peut noter que le méloxicam est significativement plus efficace que le carprofène selon l'évaluation des propriétaires qui n'avaient pas non plus connaissance des groupes. On peut cependant noter que la dose de carprofène administrer est dans les valeurs thérapeutiques basses, avec un dosage à 4 mg/kg comme recommandé la plupart du temps, les résultats pourraient être différents.

Une seconde étude<sup>59</sup> en double aveugle sur 12 semaines, mais sans placebo, a comparé les efficacités du méloxicam à 0,2 mg/kg puis 0,1 mg/kg PO SID maximum et du mavacoxib à 2 mg/kg PO aux jours 0, 14, 42 et 70, sur des chiens arthrosiques. Avec l'absence de placebo, les valeurs des forces d'appui ont été comparées à celles du jour 0 considérées comme références car précédant l'administration de traitement et suivant une période de 14 jours sans anti-inflammatoire. Les efficacités des deux molécules n'étaient pas significativement différentes et les deux traitements ont permis une amélioration significative par rapport aux valeurs références.

Enfin une étude<sup>60</sup> en double aveugle mais sans placebo et sans évaluation objective des boiteries par mesure des forces d'appui des chiens a été réalisée pour comparer l'efficacité du firocoxib à 5 mg/kg PO et du carprofène à 4 mg/kg/j PO pendant 30j. Sur la base de l'évaluation orthopédique des chiens par des vétérinaires ne connaissant pas la répartition des groupes, le firocoxib était significativement plus efficace que le carprofène dans l'amélioration des boiteries sévères. De plus, selon l'évaluation des propriétaires qui ne connaissaient pas non plus les groupes de traitement, le firocoxib a permis une significativement meilleure amélioration.

### 3. Gestion de la douleur et de l'inflammation post-opératoires des tissus mous :

#### a. Chez le chien :

Une étude a comparé le robénacoxib à 2 mg/kg et le méloxicam à 0,2 mg/kg en gestion des douleurs post-opératoires 24 heures suivant une chirurgie des tissus mous<sup>61</sup>. Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre les molécules. Cependant, l'absence de placebo pour des raisons éthiques ainsi que l'absence de dissimulation des groupes aux vétérinaires évaluant la douleur des animaux rendent ces résultats peu fiables.

b. *Chez le chat :*

Le firocoxib ne possède pas d'AMM chez le chat mais une étude a évalué son efficacité et son innocuité dans le cadre de la gestion de douleurs post-opératoires dans les 48 heures suivant une ovario-hystérectomie<sup>35</sup>. L'étude compare le firocoxib à 1 mg/kg/j et à 3 mg/kg/j à un placebo. Le firocoxib à 3 mg/kg a montré une efficacité supérieure à celle du placebo mais pas à 1 mg/kg. A noter qu'une azotémie réversible à 72h s'est développée chez 2 chats du groupe de 8 chats recevant le firocoxib à 3 mg/kg/j et des vomissements ont été observés pour un chat du groupe.

Une étude en aveugle mais sans placebo a comparé l'efficacité du méloxicam à 0,3 mg/kg SC et du robénacoxib à 2 mg/kg SC dans la gestion de l'inflammation et de la douleur post-opératoires<sup>62</sup>. Les chats ont été examinés dans les 22h suivants l'opération, qui était une ovariectomie dans la plupart des cas. Le robénacoxib a montré une meilleure efficacité que le méloxicam pour le score de douleur général, et précisément sur la posture, le comportement et la douleur à la palpation de la zone opérée. Le méloxicam a montré une meilleure efficacité dans la réduction de la chaleur de zone opérée. Cette efficacité du robénacoxib sur 22 heures avec une seule injection malgré sa demi-vie beaucoup plus courte que celle du méloxicam semble confirmer la différence entre la cinétique de la molécule au niveau du site inflammatoire avec sa cinétique plasmatique.

#### 4. Gestion de l'inflammation intra-oculaire :

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité comparative des AINS sur l'inflammation intra-oculaire chez le chat, nous nous concentrerons donc chez le chien.

Une étude avec placebo a comparé l'efficacité de la tepoxaline (un inhibiteur à la fois COX et LOX actuellement interdit en France), du carprofène et du méloxicam dans la réduction de l'inflammation après l'induction d'une uvéite<sup>63</sup>. Le méloxicam à 0,2 mg/kg SID et le carprofène à 2,2 mg/kg BID n'ont pas permis de diminuer significativement la production de PGE2 dans l'œil, alors que la tepoxaline a significativement réduit la production de PGE2 et donc l'inflammation.

De même une seconde étude semblable<sup>64</sup> a comparé l'efficacité de la flunixin, du carprofène et du méloxicam sur la réduction de l'inflammation après induction d'une uvéite. Le méloxicam à 0,2 mg/kg SID et le carprofène à 2,2 mg/kg BID ont une nouvelle fois été incapables de diminuer significativement la production de PGE2, la flunixin, non disponible chez les carnivores domestiques, a permis de réduire significativement leur production et donc l'inflammation.



## 5. Bilan sur la comparaison de l'efficacité des molécules disponibles

Pour conclure sur la comparaison de l'efficacité des AINS disponibles, on observe que toutes possèdent une activité analgésique, mais souvent non significativement différente d'une molécule à l'autre. Une étude avec les meilleurs critères de qualité a tout de même montré une supériorité du méloxicam à 0,2 puis 0,1 mg/kg SID sur le carprofène à 2,2 mg/kg BID pour la gestion de l'arthrose du chien, une nouvelle étude serait nécessaire pour confirmer ce résultat.

Globalement, on n'observe pas de tendance franche, on ne retrouve pas plusieurs études montrant la supériorité d'une même molécule sur une autre. Il semble donc qu'on ne puisse choisir rationnellement avec les données actuellement disponibles un AINS pour son efficacité par rapport aux autres. Cependant, en cas d'utilisation d'un AINS par voie orale, une molécule possédant une Tmax courte comme le robénacoxib devra être privilégiée

Le méloxicam et le carprofène ne sont pas efficaces pour lutter contre l'inflammation intra-oculaire.

### D. Comparaison de l'innocuité des AINS étudiés chez le chien et le chat

Les innocuités digestives du kétoprofène et du diclofénac (AINS interdit actuellement) ont été comparées dans une étude avec groupe contrôle où des chiens ont reçu un des deux AINS en intra-musculaire aux doses thérapeutiques pendant 10 jours<sup>65</sup>. Une entérectomie a été réalisée sur un groupe de chiens, la portion d'iléon retirée a été suturée à ses deux extrémités, sa vascularisation mésentérique a été conservée puis le segment a été fixé au péritoine. Une analyse histologique de la muqueuse intestinale a été réalisée pour chaque animal. Les chiens du groupe contrôle ayant subi cette entérectomie sans avoir reçu d'AINS n'ont pas montré de lésions de la muqueuse intestinale, ni de la muqueuse iléale du segment isolé. Les chiens ayant reçu du diclofénac avait significativement plus de lésions intestinales que ceux recevant le kétoprofène, sauf dans la muqueuse du segment isolé.

Ces résultats semblent indiquer que le kétoprofène a une toxicité digestive au niveau de la muqueuse intestinale inférieure à celle du diclofénac. De plus, l'absence de lésions du segment isolé (non relié au tube digestif mais toujours vascularisé et viable) semble indiquer la présence d'une toxicité directe importante du diclofénac ou de ses métabolites actifs dans la lumière intestinale. La voie d'excrétion biliaire de ces molécules pourrait donc jouer un rôle majeur dans la genèse de la toxicité intestinale. En effet, le kétoprofène est majoritairement éliminé par voie urinaire et assez peu par voie biliaire contrairement au diclofénac, ce qui pourrait expliquer les éléments observés.

(En réalité, la majorité des AINS ont une excrétion biliaire importante, souvent du composé initial actif ou de métabolites, plusieurs subissent des cycles entéro-hépatiques et ceux-ci ne semblent pas présenter une toxicité digestive supérieure. De plus, on pourrait alors supposer que la voie orale entraînerait plus d'effets secondaires digestifs que la voie IV ou IM ce qui n'a pas été observé.)

Les effets anti-coagulants du carprofène, du déracoxib (COX-2 spécifique non disponible en France) et du méloxicam ont été comparés dans une étude sans placebo<sup>66</sup>. Le carprofène semble diminuer l'agrégation plaquettaire et la solidité du caillot, alors que le déracoxib lui a eu l'effet inverse, une consolidation du caillot. Le méloxicam a entraîné une légère baisse de l'agrégation plaquettaire sans effet sur la solidité du caillot. La spécificité pour la COX-2 semble pouvoir provoquer un état pro-coagulable comme montré chez l'Homme. Cela serait dû à d'une part la non-inhibition de la TXA2 par la voie COX-1 et d'autre part à l'inhibition de la synthèse de PGI2 ayant un effet inverse à la TXA2. Cependant dans cette étude, la quantité mesurée d'un métabolite inactif de la PGI2 n'était pas significativement différente pour les différentes molécules.

Chez le chien, seul le carprofène a été rapporté comme la cause de toxicité hépatique idiosyncratique. Bien que rare, elle est par exemple survenue chez un chien lors d'une étude comparant l'efficacité du méloxicam et du carprofène dans la gestion de l'arthrose<sup>58</sup>. Une étude publiée à la fin des années 90 a recensé 21 cas d'hépatotoxicose au carprofène chez des chiens<sup>19</sup>, 62% d'entre eux sont des Labrador Retriever, ce qui encourage à la précaution lors de l'utilisation de carprofène dans cette race, et à la vigilance lors d'apparition de signes d'atteinte hépatique.

De nombreuses études ont évalué et comparé les effets anti-coagulants du carprofène, du kétoprofène et d'autres AINS avec des résultats variables<sup>67,68,69</sup>. Globalement, il semblerait que le kétoprofène ait une action anti-coagulante par une diminution de l'agrégation plaquettaire supérieure à celle du carprofène, qui n'est cependant pas toujours suffisante pour observer un allongement des temps des saignements<sup>70</sup>. Cette différence s'explique probablement par la sélectivité de la COX-1 par rapport à la COX-2, le carprofène étant COX-2 sélectif et le kétoprofène COX-1 sélectif. On a ainsi une diminution de synthèse de TXA2 plus importante lors de traitement avec le kétoprofène qu'avec le carprofène. Les effets pro-coagulants observés avec certains COX-2 spécifiques n'ont pas été observés avec le carprofène, sans doute car celui-ci inhibe beaucoup moins fortement les COX que les autres AINS, et agirait potentiellement sur d'autres médiateurs, son mécanisme n'étant pas totalement élucidé.

L'expression des COX et des prostanoïdes dans les muqueuses pyloriques et duodénales ainsi que leurs inhibitions par certains AINS a été étudié dans une étude contrôlée par un placebo<sup>71</sup>. Les chiens ont reçu de l'aspirine, du déracoxib et du carprofène à doses thérapeutiques pendant 3 jours puis une endoscopie avec biopsies pour analyse histologique et des mesures des COX et des prostanoïdes ont été réalisées. Histologiquement aucune lésion n'a été observée après ce traitement de 3 jours. L'expression de la COX-1 n'a été

significativement modifiée par aucune molécule, la COX-2 a été significativement surexprimée par l'aspirine par rapport au carprofène, au déracoixib et au placebo dans la muqueuse duodénale. De plus, la synthèse de prostanoïdes a été diminuée dans les deux muqueuses par l'aspirine par rapport aux autres AINS, et par le carprofène par rapport au déracoixib dans la muqueuse pylorique. Ces résultats semblent indiquer qu'un inhibiteur non sélectif comme l'aspirine diminuerait davantage la synthèse de prostanoïdes dans les muqueuses duodénales et pyloriques par rapport à des COX-2 sélectifs ou spécifiques. Même si aucune lésion n'a été observée dans cette étude, cette diminution de prostaglandines physiologiques car hors contexte inflammatoire, pourrait davantage mener à des lésions histologiques ou macroscopiques sur d'autres chiens ou lors de traitement plus longs avec des inhibiteurs non sélectifs des COX.

Les toxicités rénales du carprofène et du kétoprofène aux doses thérapeutiques ont été comparées dans une étude sans placebo, le contrôle étant la morphine<sup>72</sup>. L'élément qui semble fiable et à retenir dans les résultats de cette étude est l'apparition d'azotémie transitoire chez des chiens traités avec le kétoprofène. Cela pourrait indiquer une toxicité moindre du carprofène qui n'a lui provoqué aucune azotémie dans l'étude. Cependant, les effets rénaux provoqués sont en tous cas mineurs et transitoires, liés à l'hypovolémie transitoire induite par l'anesthésie, qui ne constitue donc pas une contre-indication à l'utilisation d'AINS.

Une autre étude a elle montré une diminution de la clairance en créatinine chez des chiens traités avec du kétoprofène et du carprofène en une seule injection à doses thérapeutiques par rapport à un placebo<sup>73</sup>. Les temps de saignements de la muqueuse buccale étaient eux normaux. Ces résultats semblent indiquer qu'une seule dose de ces deux AINS peut être suffisante pour induire une diminution de l'efficacité des mécanismes de régulation compensant la perte de fonctionnement rénal lié à l'hypovolémie induite par l'anesthésie. La clairance en créatinine n'a été mesurée que sur 24h, entre 24h et 28h après la chirurgie, aucune donnée n'est disponible sur l'évolution de cette clairance dans les jours suivants. Aucune différence n'a été observée entre le kétoprofène et le carprofène.

Le grapiprant est un nouvel AINS qui semble assez prometteur, en effet une étude avec placebo a évalué ses effets secondaires sur 36 chiens sur 9 mois à plusieurs dosages et jusqu'à 25 fois la dose thérapeutique<sup>74</sup>. Les effets secondaires observés étaient essentiellement du sang dans les selles, plus présent dans les groupes traités que dans le groupe placebo. Cependant, ces saignements étaient généralement sporadiques et non persistents. Des vomissements et des diarrhées ont été observés majoritairement à 3 et 25 fois la dose thérapeutiques (6 et 50 mg/kg), ils étaient légers à modérés et n'ont pas nécessité de traitement. Une diminution réversible des protéines plasmatiques a également été observée, même si la grande majorité des chiens restaient dans les valeurs usuelles et ceux qui étaient en dessous n'ont pas eu de répercussion clinique. Enfin, les examens histologiques post mortem n'ont montré aucune anomalie après les 9 mois de traitement, hormis un discret signe de régénération de l'épithélium de la muqueuse iléale chez un chien du groupe 50mg/kg de grapiprant. Le grapiprant est la seule molécule pour laquelle des essais cliniques aussi longs et à des doses aussi élevées ont été réalisés. Aucune donnée comparable n'existe pour les

autres molécules et il n'a pas été comparé à d'autres AINS dans une même étude. Il semblerait néanmoins que le grapiprant présente une excellente innocuité.

Une étude sans placebo et non réalisée en aveugle a évalué l'efficacité et l'innocuité du firocoxib pendant 52 semaines chez des chiens arthrosiques<sup>75</sup>. Étant donné les caractéristiques, les résultats ne sont pas considérés comme fiables, mais on peut tout de même noter la survenue d'une ulcération duodénale perforante fatale après 101 jours de traitement et une admission accidentelle d'une double dose. Cet événement prouve que de graves atteintes de la muqueuse intestinale peuvent survenir même avec des COX-2 spécifiques.

Une étude a regroupé tous les cas d'ulcérations observés avec un COX-2 spécifique (déracoxib)<sup>76</sup>. Elle a mis en évidence que la majorité des cas étaient reliés à un surdosage, une administration concomitante d'autres AINS ou d'AS. Cependant, sur les 29 cas rapportés, 3 ont eu lieu en dehors de ces situations et a priori uniquement lié à la prise du déracoxib à dose thérapeutique. Ainsi comme évoqué avec le firocoxib, de graves effets secondaires peuvent survenir avec des COX-2 spécifiques.

Même si c'est une association très déconseillée en raison des effets secondaires qu'elle peut engendrer, le couplage d'un AINS avec un AS a été étudié dans une étude avec placebo<sup>77</sup>. Les effets secondaires ont été supérieurs au placebo ce qui est assez peu étonnant, mais la comparaison entre l'association prednisolone et méloxicam et l'association prednisolone kétoprofène apporte des informations intéressantes. Il semblerait d'après les résultats de cette étude, que les effets gastro-intestinaux et rénaux liés à la première association soient bien moindres que ceux liés à la seconde. Ainsi, dans une situation où l'association AINS/AS est inévitable, le méloxicam semblerait plus indiqué que le kétoprofène.

Pour conclure concernant l'innocuité des molécules disponibles, des différences sont observées entre les différents AINS.

Pour les effets secondaires hématologiques, le kétoprofène est l'AINS entraînant le plus de risque de saignements par son activité anti-agrégant plaquettaire, il est donc préférable d'utiliser une autre molécule lors de risque de saignement, notamment lors de chirurgies à haut risque de saignements.

Le carprofène est le seul AINS connu pour causer une toxicité idiosyncratique chez le chien, même si cette toxicité est très rarement observée, un autre AINS pourrait être préféré en cas de troubles hépatiques.

Pour les effets secondaires rénaux et digestifs, peu de données existent pour comparer de manière fiable les AINS aujourd'hui utilisés en France chez les carnivores domestiques. Il faut donc se baser sur les connaissances disponibles sur l'innocuité de chaque molécule

démontrée séparément des autres. Les molécules possédant le meilleur niveau de preuves de leur bonne innocuité, de part le nombre d'études ayant étudié leurs effets secondaires et la qualité de ces études, et dont l'utilisation pourrait donc être justifiée par leur bonne innocuité sont le méloxicam, le firocoxib et le carprofène.<sup>13</sup> On peut également ajouter le grapiprant pour lequel seules deux études de très haute qualité existent<sup>46,74</sup>.

#### E. Comparaison des AINS étudiés selon d'autres critères :

D'autres critères peuvent également être pris en compte pour choisir un AINS parmi les autres, parmi lesquels la voie d'administration, la posologie et le coût.

Chien	Voie d'administration et posologie	Coût (HT pour le vétérinaire)*
Kétoprofène	<b>Voie orale :</b> 1 mg/kg SID avec repas en comprimé <b>Injectable :</b> 2 mg/kg SID en IV, IM ou SC	Non disponible
Carprofène	<b>Voie orale :</b> 4 mg/kg SID ou 2 mg/kg BID en comprimé <b>Injectable :</b> 4 mg/kg en IV ou SC	<b>Voie orale :</b> 0,37-0,55€/j <b>Injectable :</b> 2,02-2,54€/j
Méloxicam	<b>Voie orale :</b> 0,2 mg/kg SID J1 puis 0,1 mg/kg SID <b>en comprimé ou en solution buvable</b> <b>Injectable :</b> 0,2 mg/kg SID IV ou SC (puis relai 0,1 mg/kg SID)	<b>Voie orale :</b> En buvable : 0,22-0,3€/j Et en comprimé : 0,87-1,47€/j (dose à l'entretien) <b>Injectable :</b> 0,66-2,10€/j (0,2mg/kg)
Grapiprant	<b>Voie orale :</b> 2 mg/kg SID en comprimé minimum 1h avant le repas	<b>Voie orale :</b> 1,79€/j
Firocoxib	<b>Voie orale :</b> 5 mg/kg SID en comprimé	<b>Voie orale :</b> 0,56€/j
Cimicoxib	<b>Voie orale :</b> 2 mg/kg SID en comprimé	<b>Voie orale :</b> 0,46€/j
Mavacoxib	<b>Voie orale :</b> 2 mg/kg en comprimé avec repas, 2 prises à 14 j d'intervalle puis tous les mois	<b>Voie orale :</b> 1,08€/j le 1 <sup>er</sup> mois puis 0,54€/j à l'entretien
Robénacoxib	<b>Voie orale :</b> 2 mg/kg SID en comprimé à 30min du repas <b>Injectable :</b> 2 mg/kg SID en SC	<b>Voie orale :</b> 1,11€/j <b>Injectable :</b> 3,37€/j
Acide tolfénamique	<b>Voie orale :</b> 4 mg/kg SID en comprimé pendant le repas <b>Injectable :</b> 4 mg/kg SID en IM et SC	<b>Voie orale :</b> 1€/j <b>Injectable :</b> 1,06-2,32€/j

Phénylbutazone	Injectable : 13 mg/kg SID en IV ou IM	Injectable : 0,32€/j
----------------	---------------------------------------	----------------------

Tableau VI : Comparaison des voies d'administration, posologies et coûts des AINS disponibles chez le chien

\*prix HT d'achat auprès de la centrale Alcyon d'un jour de traitement pour un chien de 20 kg à dose thérapeutique, les intervalles correspondent à la gamme de prix possible selon le laboratoire. Des écarts de prix peuvent exister selon les centrales d'achat ou par achat en plus petite ou plus grande quantité

La voie d'administration est un paramètre important selon les conditions d'utilisation. La voie injectable est indispensable dans le cadre d'un protocole anesthésique permettant de limiter les douleurs et l'inflammation pendant et dans les heures suivants la chirurgie, et permet également d'obtenir une action plus rapidement sur un animal vigile très douloureux. A l'inverse la voie orale est indispensable pour mettre en place un traitement sur plusieurs jours, semaines ou mois, que le propriétaire du patient devra administrer lui-même. Si la plupart des molécules sont disponibles sous les deux formes, on notera que le grapiprant et les coxibs (sauf le robénacoxib) ne sont administrables que par voie orale sous forme de comprimés (cf Tableau VI) ce qui restreint leur utilisation à l'indication pour laquelle ils ont été développé, c'est-à-dire l'arthrose. En effet le traitement de cette pathologie chronique est administré exclusivement par le propriétaire et ne nécessite pas une rapidité d'action particulière. A l'inverse la phénylbutazone est uniquement utilisé pour une prise en charge rapide de douleurs et d'inflammation d'apparitions aiguës.

L'administration par voie orale se fait majoritairement par l'intermédiaire de comprimés chez les carnivores domestiques mais des préparations sous forme liquide existent également. Pour les AINS, seul le méloxicam est disponible sous cette forme ce qui représente un avantage considérable pour son administration (cf Tableaux VI et VII). En effet, faire avaler un comprimé tous les jours à un animal peut se révéler difficile, notamment pour les chats et lors de traitement long, et l'administration d'un liquide à l'aide d'une seringue peut faciliter les choses. Par ailleurs le mélange avec la nourriture est également une pratique courante pour faciliter la prise du traitement et est plus adapté à une forme liquide qu'à un comprimé que les animaux laissent souvent de côté. De plus, la forme liquide permet un dosage beaucoup plus précis par rapport au poids de l'animal en prélevant une quantité de solution avec une pipette graduée. A l'inverse, les comprimés sont administrés en entier ou coupés en deux et on a donc généralement de légers surdosages ou sousdosages.

La posologie est très semblable pour les diverses molécules disponibles à quelques exceptions près. Malgré une assez grande variabilité des demi-vies plasmatiques, la persistance des AINS sur les sites inflammatoires, même lorsque les concentrations plasmatiques sont faibles, permet une administration quotidienne pour l'ensemble des molécules. Seul le RCP du carprofène signale qu'une administration en deux fois par jour est possible car une perte d'efficacité est parfois notée avec une prise quotidienne unique (cf Tableau VI). Le mavacoxib est le seul AINS dont la demi-vie plasmatique se détache nettement, permettant une action pendant plusieurs semaines après l'administration (cf Tableau VI). Cette différence constitue un avantage important pour le traitement d'animaux pour qui l'administration de médicaments est difficile et apporte également un confort aux propriétaires ne souhaitant pas donner un traitement quotidiennement. Ceci en fait donc une

molécule très intéressante pour le chat chez qui l'administration de comprimés est plus compliquée et qui peut régulièrement passer plusieurs jours sans contact rapproché avec le propriétaire (lorsque le chat vit beaucoup dehors), rendant le respect d'un traitement quotidien difficile. Malheureusement, il n'existe pas d'AMM pour le mavacoxib pour le chat, ni d'étude ayant évalué ses efficacité et innocuité. A l'inverse le mavacoxib n'est pas du tout adapté au traitement d'une affection aigue qui ne nécessiterait que quelques jours d'AINS.

Tableau VII : Comparaison des voies d'administration, posologies et coûts des AINS disponibles chez le chat

Chat	Voie d'administration et posologie	Coût*
Kétoprofène	Voie orale : 1 mg/kg SID avec repas en comprimé Injectable : 2 mg/kg SID en SC	Non disponible
Carprofène	Injectable : 4 mg/kg SID en IV ou SC	Injectable : 0,5-0,63€/j
Méloxicam	Voie orale : 0,1 mg/kg SID J1 puis 0,05 mg/kg SID en solution buvable Injectable : 0,1-0,3 mg/kg SID SC (puis relai 0,05 mg/kg SID)	Voie orale : buvable : 0,26-0,36€/j à l'entretien Injectable : 0,27-0,78€/j (à 0,3 mg/kg)
Grapiprant	-	-
Firocoxib	-	-
Cimicoxib	-	-
Mavacoxib	-	-
Robénacoxib	Voie orale : 1 mg/kg SID en comprimé à 30min du repas** Injectable : 2 mg/kg SID en SC	Voie orale : 0,53€/j Injectable : 0,84€/j
Acide tolfénamique	Voie orale : 4 mg/kg SID en comprimé Injectable : 4 mg/kg SID en SC	Voie orale : 0,39€/j Injectable : 0,27-0,58€/j
Phénylbutazone	-	-

\*prix HT d'achat auprès de la centrale Alcyon d'un jour de traitement pour un chat de 5 kg à dose thérapeutique, les intervalles correspondent à la gamme de prix possible selon le laboratoire. Des écarts de prix peuvent exister selon les centrales d'achat ou par achat en plus petite ou plus grande quantité

\*\*l'administration d'un tiers de la ration quotidienne avec les comprimés de robénacoxib ne perturbe pas sa pharmacocinétique, on peut donc administrer les comprimés avec de la nourriture pour faciliter leur administration

Dans la pratique le coût représente un critère de choix important pour le vétérinaire qui doit s'adapter aux moyens financiers des propriétaires. Cela est particulièrement vrai lors de traitements longs et donc pour des pathologies chroniques comme l'arthrose.

Chez le chien, le grapiprant est de loin la molécule la plus onéreuse ce qui en fait un frein pour son utilisation. Ensuite par voie orale, l'acide tolfénamique, le robénacoxib et le méloxicam en comprimé sont nettement plus chers que l'ensemble des autres molécules, la moins chère étant le méloxicam en suspension buvable. En injectable, la phénylbutazone est la moins onéreuse mais ses indications sont restreintes et aucune présentation par voie orale n'est disponible pour poursuivre le traitement. Le méloxicam et l'acide tolfénamique sont ensuite les plus abordables, suivis du carprofène puis du robénacoxib qui est de loin la molécule la plus chère en injectable (cf Tableau VI).

Chez le chat, le méloxicam puis l'acide tolfénamique sont les molécules les moins onéreuses par voie orale et le robénacoxib est nettement plus cher. En voie injectable, le méloxicam est encore une fois le moins cher, suivi de l'acide tolfénamique, du carprofène et enfin du robénacoxib qui est à nouveau la molécule la plus chère (cf Tableau VII).

Pour conclure, chez les deux espèces le méloxicam est donc généralement la molécule la moins onéreuse, en plus de l'avantage d'être la seule à être disponible en suspension buvable. A noter tout de même que les comprimés de méloxicam sont beaucoup plus chers, même par rapport à d'autres molécules, et qu'il semble donc que ce soit cette galénique qui permette, en plus d'une administration facile, un meilleur prix.

Le mavacoxib possède un avantage important avec sa posologie beaucoup moins contraignante pour les traitements à long terme. Des études évaluant son efficacité et son innocuité chez le chat permettrait d'offrir une possibilité intéressante de traitement à long terme facilité pour une espèce souvent difficile à médicaliser.



## IV. Avis clinique des vétérinaires

### A. Sondage transmis et sélection des cibles

Le sondage est constitué de 6 questions pour le chien et de 6 questions pour le chat, soit en tous 12 questions. Les 6 questions pour chaque espèce sont les mêmes et sont réparties en 3 blocs de 2 questions. Chaque bloc porte sur le choix de l'AINS pour une de leurs indications majeures, par exemple pour l'arthrose on a :

Quelle molécule utilisez-vous le plus souvent lors du traitement de l'arthrose chez le chien ?

- Méloxicam
- Acide tolfénamique
- Carprofène
- Kétoprofène
- Phénylbutazone
- Cimicoxib
- Firocoxib
- Mavacoxib
- Robénacoxib
- Grapiprant

Pour la molécule prioritairement utilisée, quels critères motivent votre choix ?

- ✓ meilleure efficacité d'après votre expérience personnelle
- ✓ meilleure efficacité selon la littérature scientifique
- ✓ meilleure innocuité d'après votre expérience personnelle
- ✓ meilleure innocuité selon la littérature scientifique
- ✓ meilleure palatabilité
- ✓ par habitude
- ✓ meilleur prix
- ✓ autres raisons : lesquelles ?

Ainsi ce bloc de 2 questions est répété pour les 3 indications majeures des AINS pour leur effet anti-inflammatoire et analgésique, à savoir la gestion des douleurs et des inflammations per et post-opératoires, arthrosiques et musculosquelettiques / ostéoarticulaires aiguës, et pour les deux espèces.

On obtient donc pour chacune des 3 indications chez le chat et chez le chien, la molécule utilisée par le vétérinaire, ainsi que la justification de son choix.

Le sondage a été transmis à des vétérinaires diplômés français par l'intermédiaire de 5 groupes Facebook fermés administrés par des vétérinaires et composés de plusieurs milliers de vétérinaires. 101 réponses ont été sélectionnées pour le questionnaire en général.

## B. Résultats du sondage

L'analyse statistique des résultats a été réalisée par calcul de barres d'erreur placées sur les histogrammes. Elles correspondent à l'erreur standard, dépendant de l'écart type de la série et de son effectif. L'intervalle couvert par la barre d'erreur correspond à la valeur trouvée +/- l'écart-type divisé par la racine carrée de l'effectif. Les résultats figurant ci-dessous sont ceux concernant les séries présentant les effectifs les plus importants et permettant la visualisation de résultats significatifs. Les réponses trop peu nombreuses pour les molécules peu utilisées ne figurent donc pas et ne sont pas interprétables.

### 1. Gestion des douleurs et de l'inflammation per et post-opératoires chez le chien

La première interrogation portait sur le choix de l'AINS utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation per et post-opératoire chez le chien ainsi que sur les raisons motivant ce choix. 100 réponses ont été étudiées car une réponse présentait 3 molécules différentes et donc n'était pas interprétable.

Les résultats sont présentés dans les tableaux VIII, IX et X. Le méloxicam apparaît comme significativement plus utilisé, aucune différence significative n'est présente concernant l'utilisation des autres molécules (Tableau VIII).

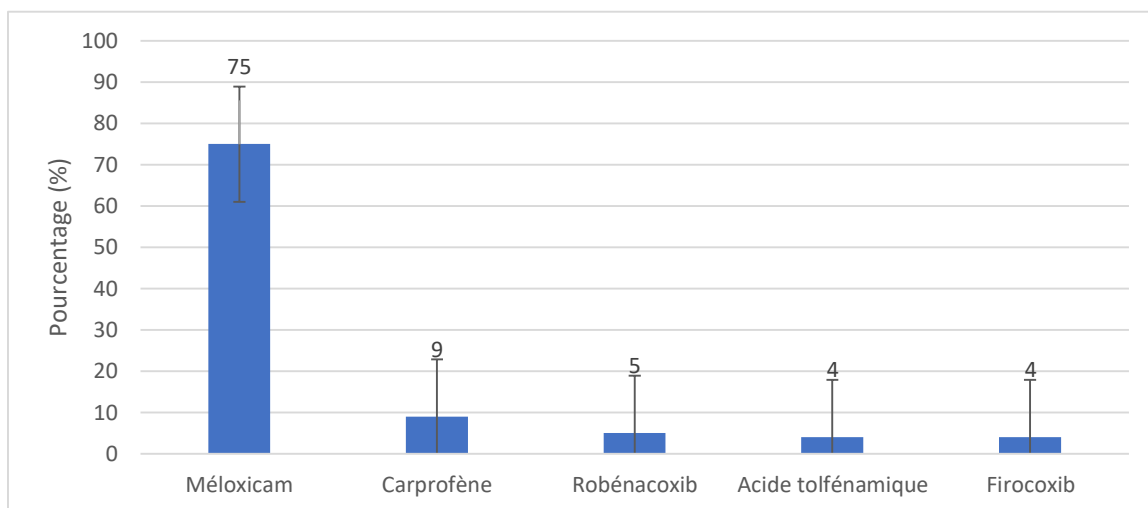


Figure 20 : AINS les plus utilisés dans la gestion de l'inflammation et des douleurs per et post-opératoires chez le chien (n=100)

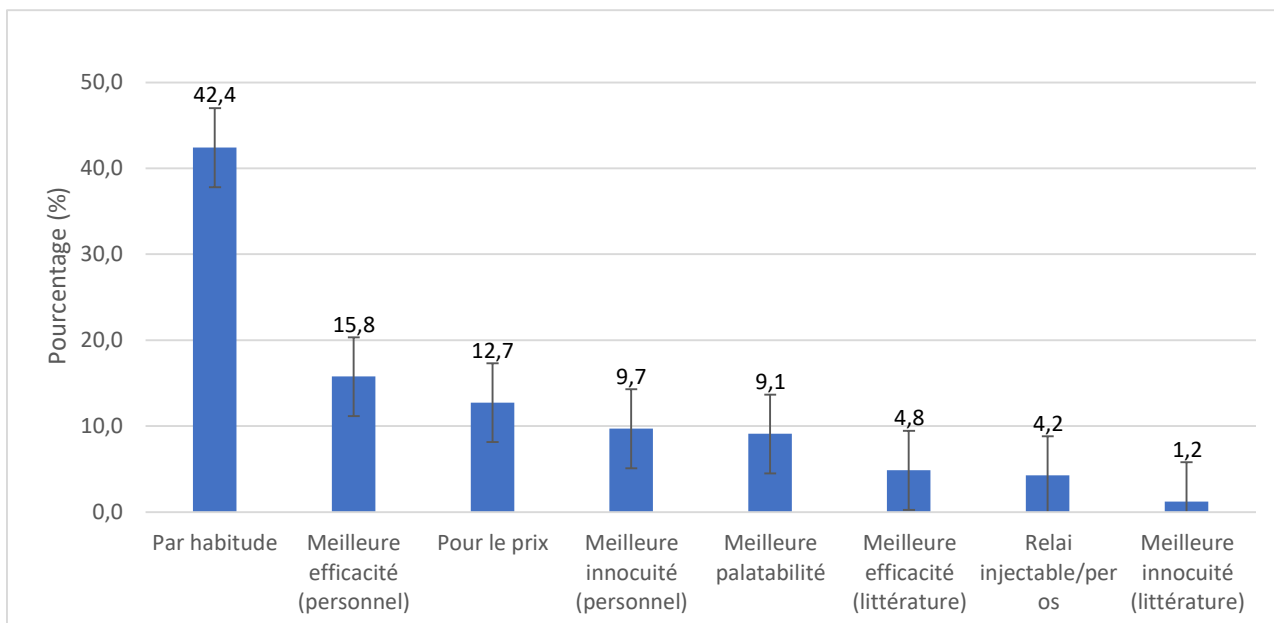


Figure 21: Justification du choix de l'AINS, concernant l'inflammation et les douleurs per et post-opératoires chez le chien (n=100)

La molécule prioritairement utilisée, quelle qu'elle soit, pour cette indication est majoritairement employée par habitude. Le choix est significativement plus justifié par une meilleure efficacité de la molécule selon l'expérience du praticien que par une efficacité supérieure selon la littérature, la disponibilité en formes injectable et orale et une meilleure innocuité selon la littérature (cf Tableau VIII).

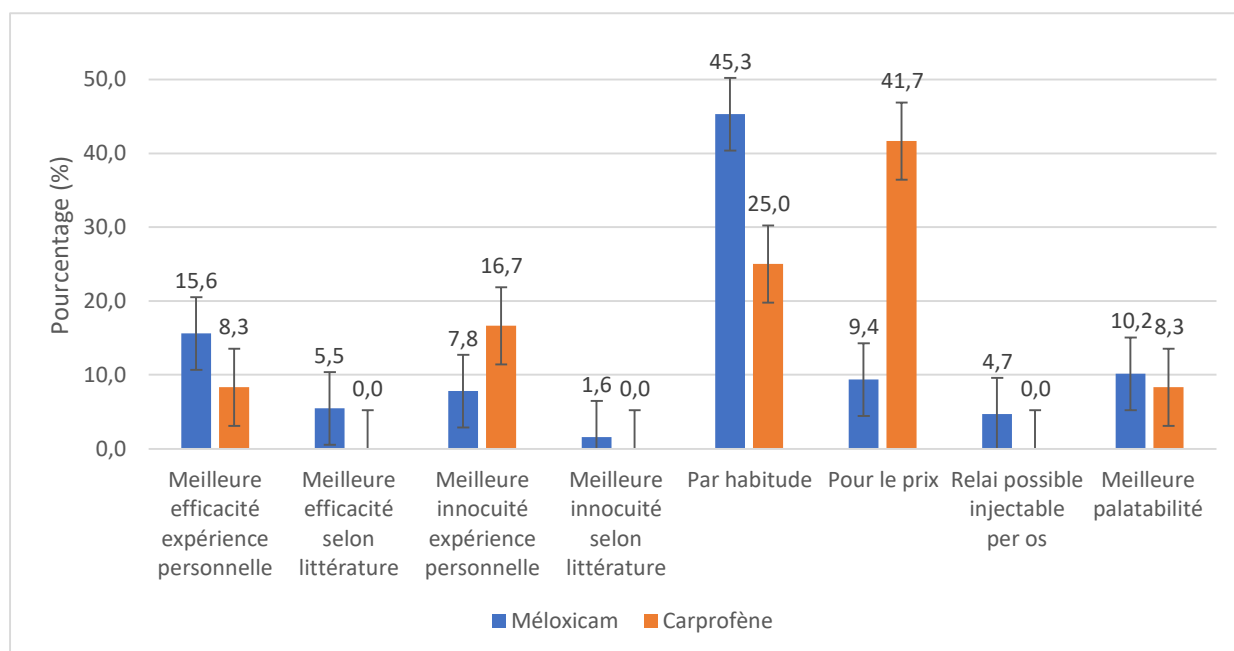


Figure 22: Justification du choix selon la molécule, pour les douleurs et l'inflammation per et post opératoires (chien) n=100

On observe que les vétérinaires ayant choisi le méloxicam en choix n°1 pour cette indication justifie davantage leur choix par une habitude que ceux qui ont choisi le carprofène.

De plus, les vétérinaires ayant choisi le carprofène justifient davantage leur choix par un meilleur prix par rapport aux autres molécules disponibles (cf Tableau X).

## 2. Gestion des douleurs et de l'inflammation arthrosiques chez le chien

La deuxième interrogation portait sur le choix de l'AINS utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation arthrosiques chez le chien ainsi que sur les raisons motivant ce choix. 99 réponses ont été analysées car deux réponses donnaient 2 molécules donc n'étaient pas interprétables.

Les résultats sont présentés dans les tableaux XI, XII et XIII. Le méloxicam est la molécule la plus utilisée pour cette indication, le firocoxib est cependant significativement plus utilisé que le robénacoxib, le kétoprofène, la phénylbutazone, l'acide tolfénamique, le mavacoxib et le grapiprant pour cette indication. Aucune différence significative n'est observée concernant l'utilisation des autres molécules (cf Tableau XI).

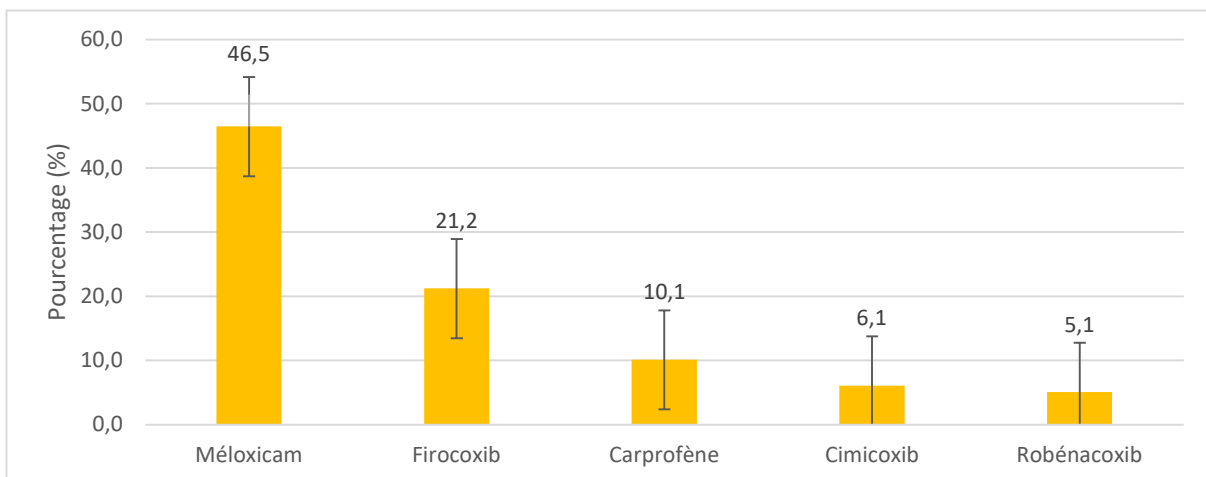


Figure 23 : AINS les plus utilisés dans la gestion de l'inflammation et des douleurs arthrosiques chez le chien (n=99)

Les deux justifications principales pour le choix de l'AINS pour la gestion de l'arthrose chez le chien sont une meilleure efficacité de la molécule et une utilisation par habitude. Les autres critères sont significativement moins retenus pour le choix de la molécule (cf Tableau XII).

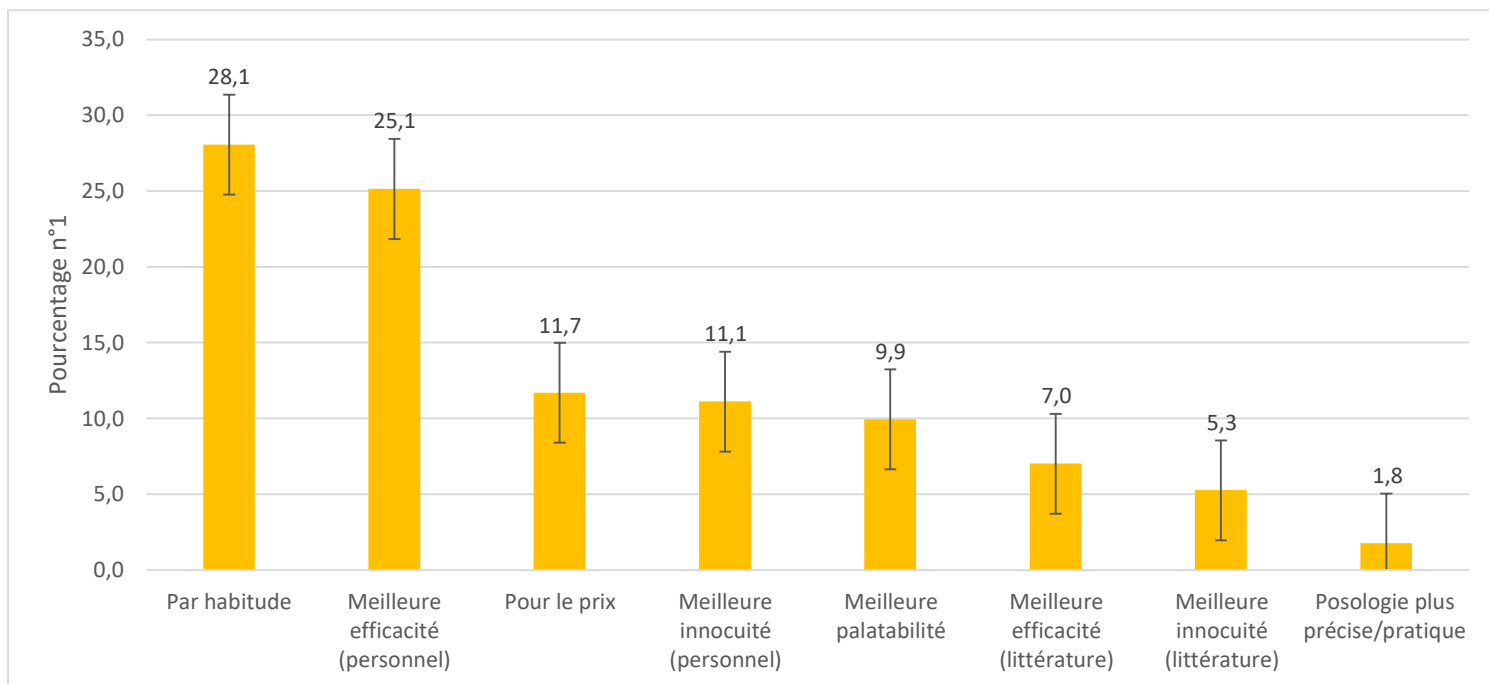


Figure 25 : Justification du choix de l'AINS, concernant l'arthrose du chien (n=99)

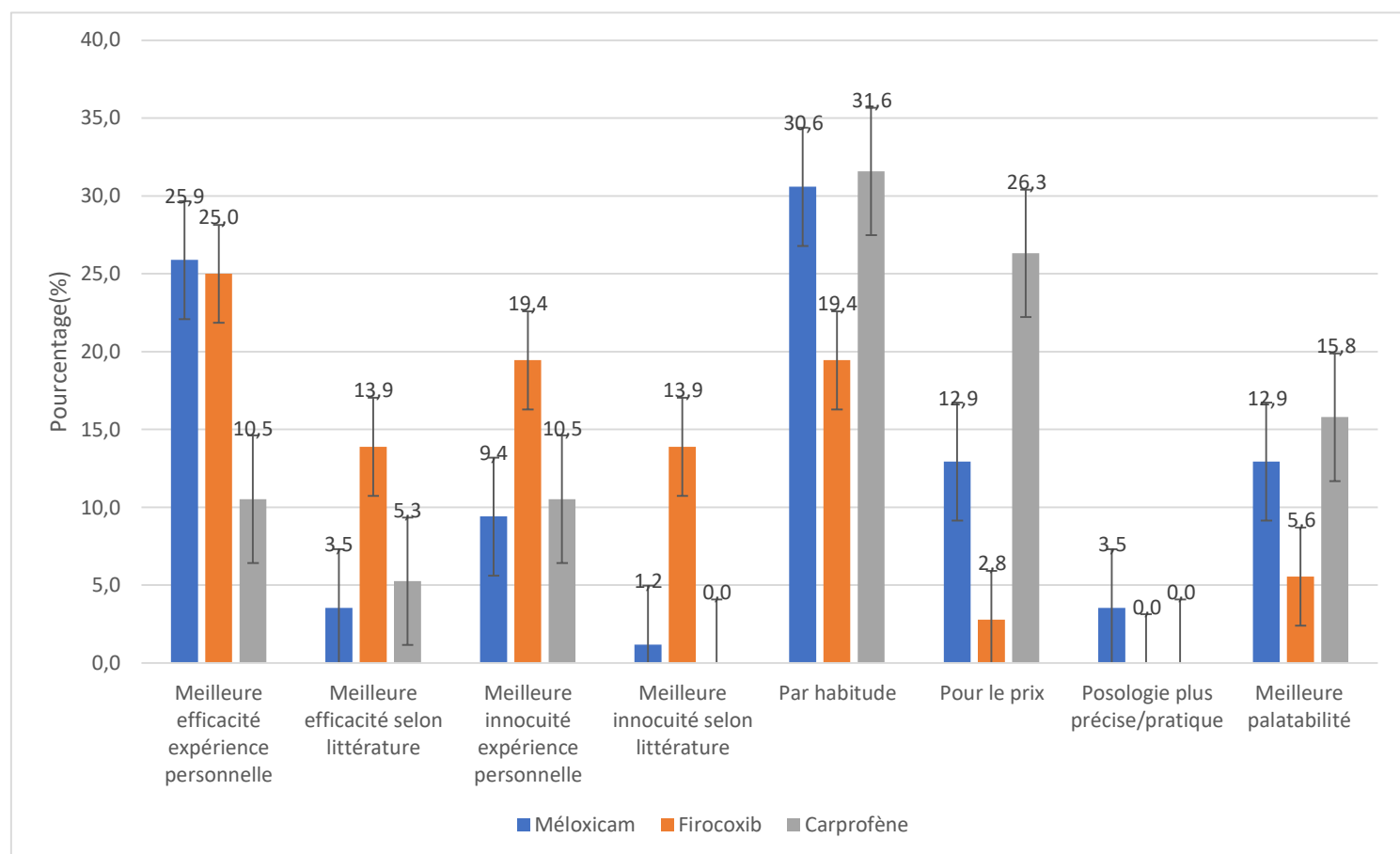


Figure 24 : Justification du choix selon la molécule, concernant l'arthrose du chien (n=99)

On observe que le firocoxib est utilisé en choix n°1 en raison d'une meilleure efficacité selon la littérature scientifique et d'une meilleure innocuité selon l'expérience du praticien et la littérature scientifique par rapport au méloxicam et au carprofène, mais également qu'il est moins employé par habitude que ces deux molécules. La palatabilité du firocoxib est moins un critère de choix que pour les deux autres AINS (cf Tableau XIII).

Les vétérinaires employant le carprofène justifient leur choix par un meilleur prix par rapport au méloxicam et au firocoxib, le méloxicam étant également significativement plus choisi pour son prix que le firocoxib. L'efficacité du carprofène selon le praticien est également moins rapportée que pour le firocoxib et le méloxicam (cf Tableau XIII).

### 3. Gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aigues chez le chien :

La troisième interrogation portait sur le choix de l'AINS utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation musculosquelettiques aigues chez le chien ainsi que sur les raisons motivant ce choix. 101 réponses ont été analysées.

Les résultats sont présentés dans les tableaux XIV, XV et XVI. Le méloxicam est aussi la molécule la plus utilisée pour cette indication. Les autres molécules n'ont pas de fréquences d'utilisation significativement différentes (cf Tableau XIV).

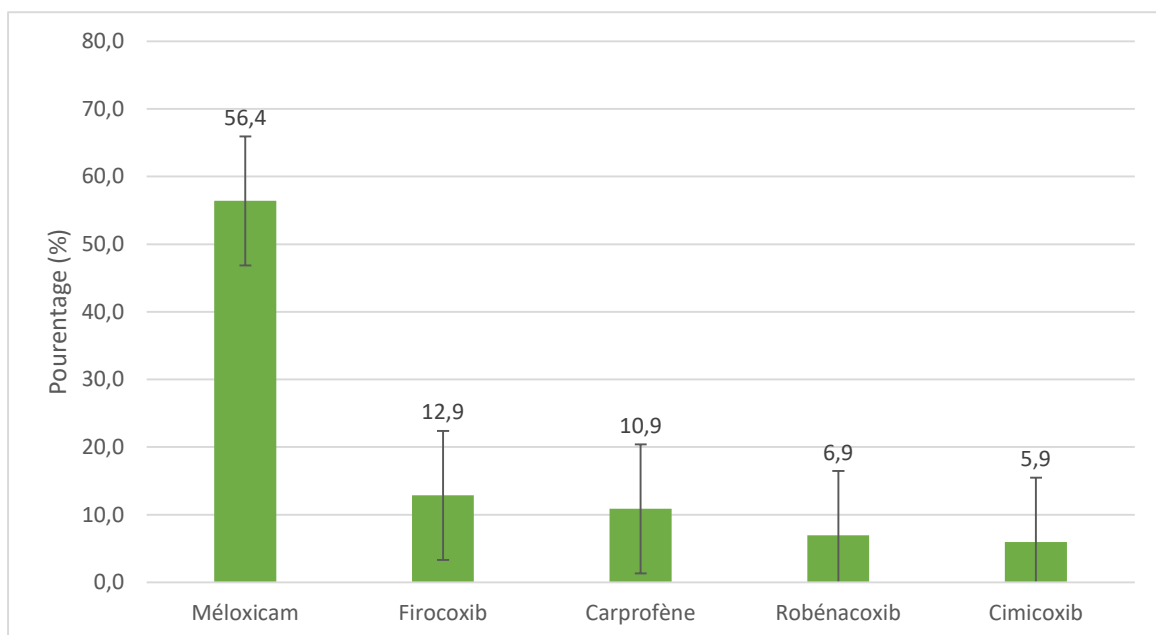


Figure 26 : AINS les plus utilisés pour la gestion de l'inflammation et des douleurs musculosquelettiques aigues chez le chien (n=101)

Le choix de la molécule se fait significativement plus par habitude pour la gestion des inflammations musculosquelettiques aiguës chez le chien. Le deuxième critère est une meilleure efficacité selon l'expérience du praticien, significativement plus mentionné que les critères restants. Le prix est également significativement plus présent comme critère de choix que l'efficacité ou l'innocuité selon la littérature scientifique et la précision de la posologie (cf Tableau XV).

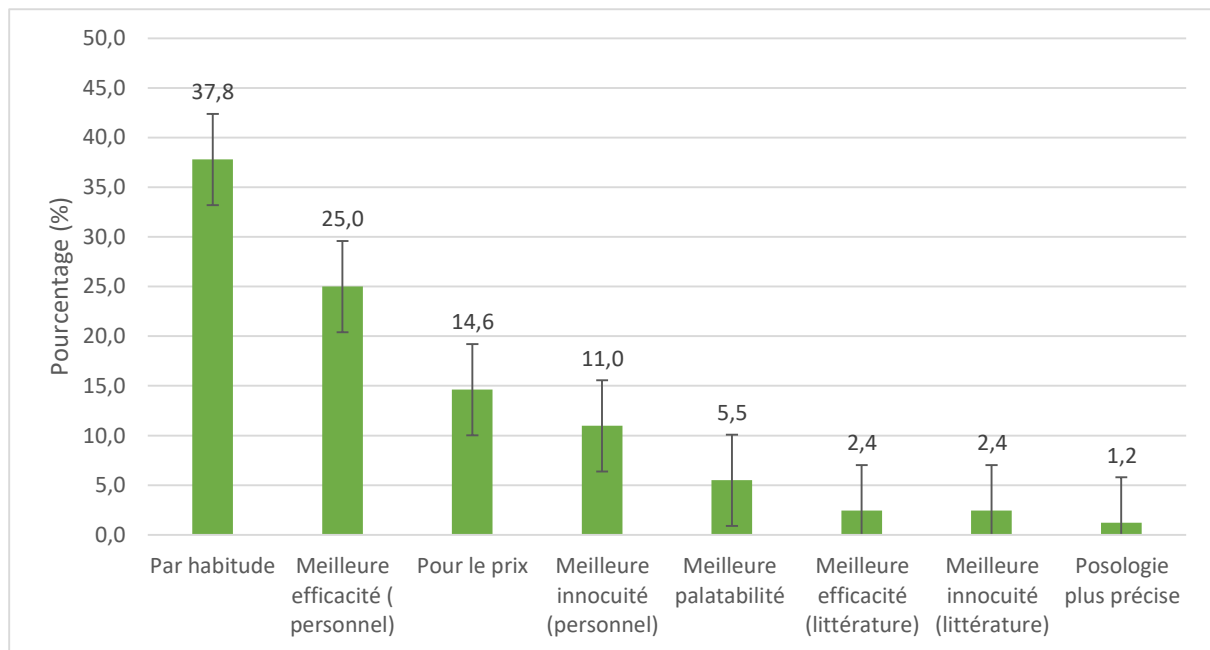


Figure 27 : Justification du choix de l'AINS, concernant la gestion des affections musculosquelettiques chez le chien (n=101)

Le choix du firocoxib se fait une nouvelle fois davantage pour une meilleure innocuité selon la littérature et l'expérience du praticien par rapport au méloxicam et au carprofène. Cependant, pour les inflammations aiguës, une meilleure efficacité d'après le vétérinaire est moins souvent invoquée pour le firocoxib que pour le méloxicam. De plus, le carprofène est davantage choisi pour son prix que le méloxicam et le firocoxib (cf Tableau XVI).

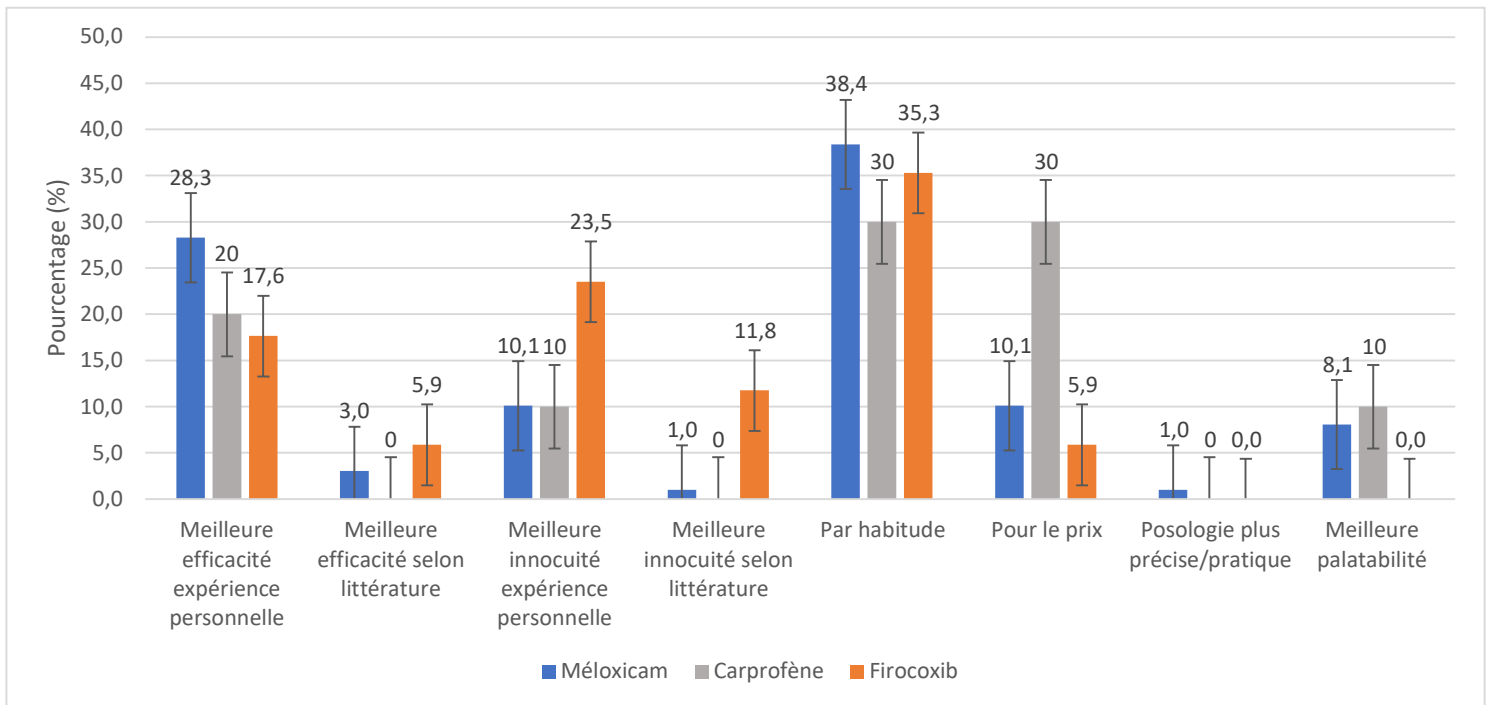


Figure 28 : Justification du choix selon la molécule, concernant les affections musculosquelettiques chez le chien (n=101)

#### 4. Gestion des douleurs et de l'inflammation per et post-opératoires chez le chat :

La quatrième interrogation portait sur le choix de l'AINS utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation per et post-opératoires chez le chat ainsi que sur les raisons motivant ce choix. 101 réponses ont été analysées.

Les résultats figurent dans les tableaux XVII, XVIII et XIX. Le méloxicam est significativement plus utilisé pour cette indication que les autres molécules. Aucune différence significative n'est observée entre les autres molécules (cf Tableau XVII).



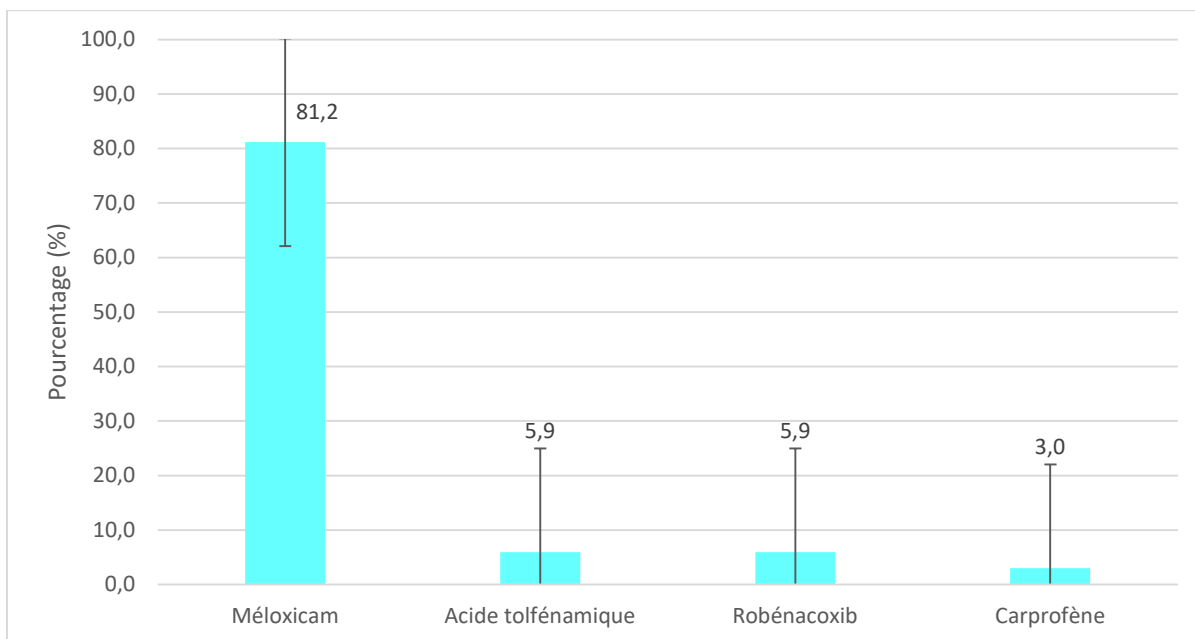


Figure 29 : AINS les plus utilisés dans la gestion des douleurs et de l'inflammation per et post-opératoires chez le chat (n=101)

Le choix de la molécule se fait significativement plus par habitude, une meilleure efficacité observée par le praticien est un critère de choix plus fréquent que le prix, l'efficacité ou l'innocuité selon la littérature scientifique et la disponibilité en formes injectable et orale. Une meilleure palatabilité est également significativement plus avancée que l'efficacité ou l'innocuité selon la littérature et la disponibilité en formes injectable et orale (cf Tableau XVIII).

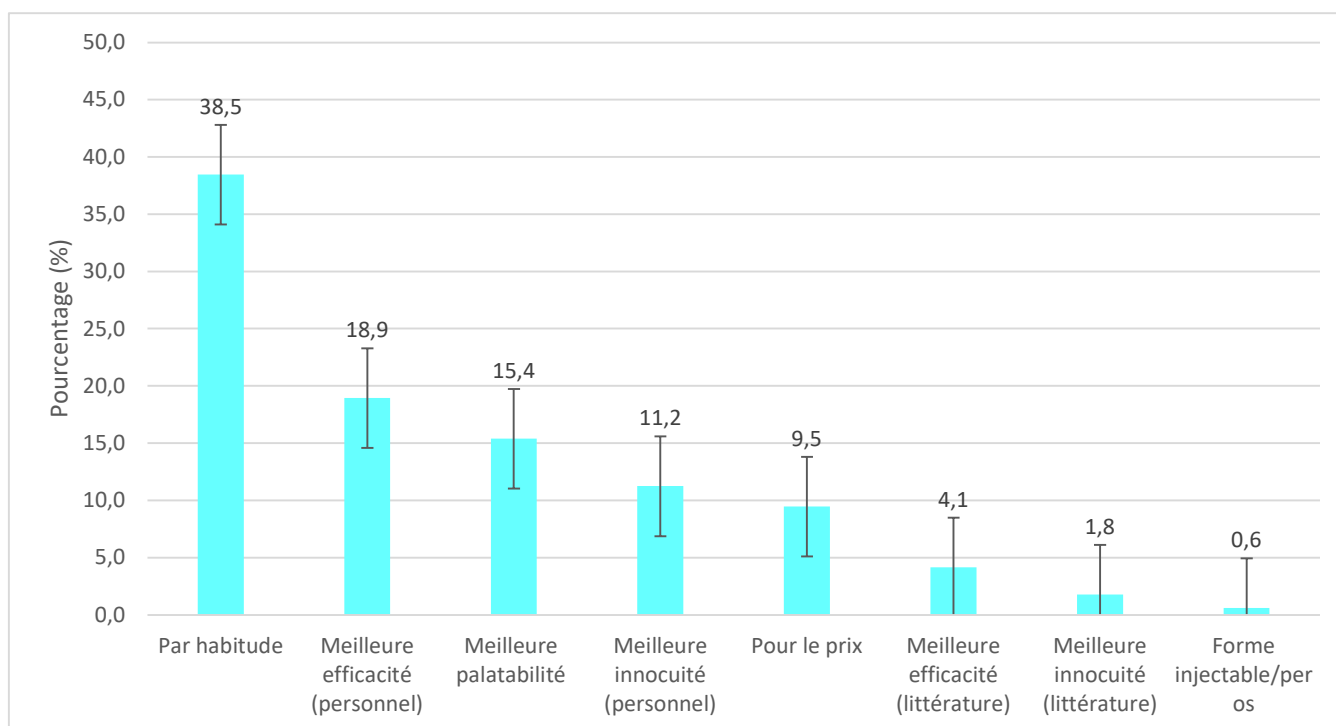


Figure 30 : Justification du choix de la molécule, concernant le post et per-opératoire chez le chat (n=101)

On observe que l'acide tolfénamique est davantage choisi par habitude que le méloxicam, lui-même plus utilisé par habitude que le robénacoxib. Il est également plus choisi pour son prix que le robénacoxib. Ce dernier est préféré au méloxicam et à l'acide tolfénamique pour son efficacité selon l'expérience du praticien, et préféré au méloxicam pour son innocuité à nouveau selon l'expérience du vétérinaire. De plus, la palatabilité est un critère privilégié pour le méloxicam par rapport à l'acide tolfénamique (cf Tableau XIX).

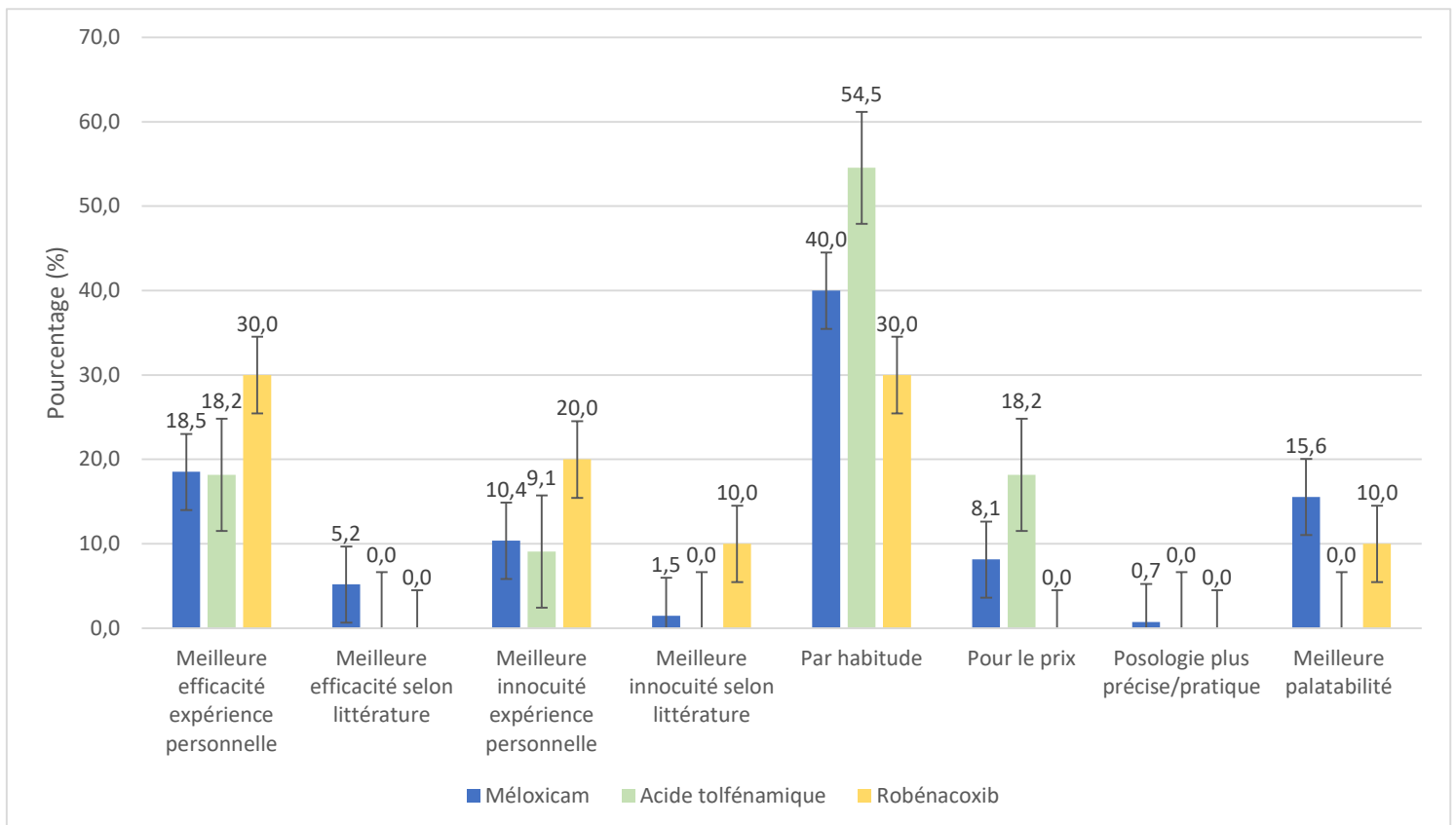


Figure 31: Justification du choix selon la molécule, concernant les douleurs et l'inflammation per et post-opératoire chez le chat (n=101)

## 5. Gestion des douleurs et de l'inflammation arthrosique chez le chat :

La cinquième interrogation portait sur le choix de l'AINS utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation arthrosiques chez le chat ainsi que sur les raisons motivant ce choix. 97 réponses ont été analysées, car 4 questionnaires étaient sans réponse à cette question.

Les résultats figurent dans les tableaux XX à XXII. Le méloxicam est significativement plus utilisé pour cette indication que les autres molécules. Aucune différence significative n'est observée pour les fréquences d'utilisation des autres molécules (cf Tableau XXII).

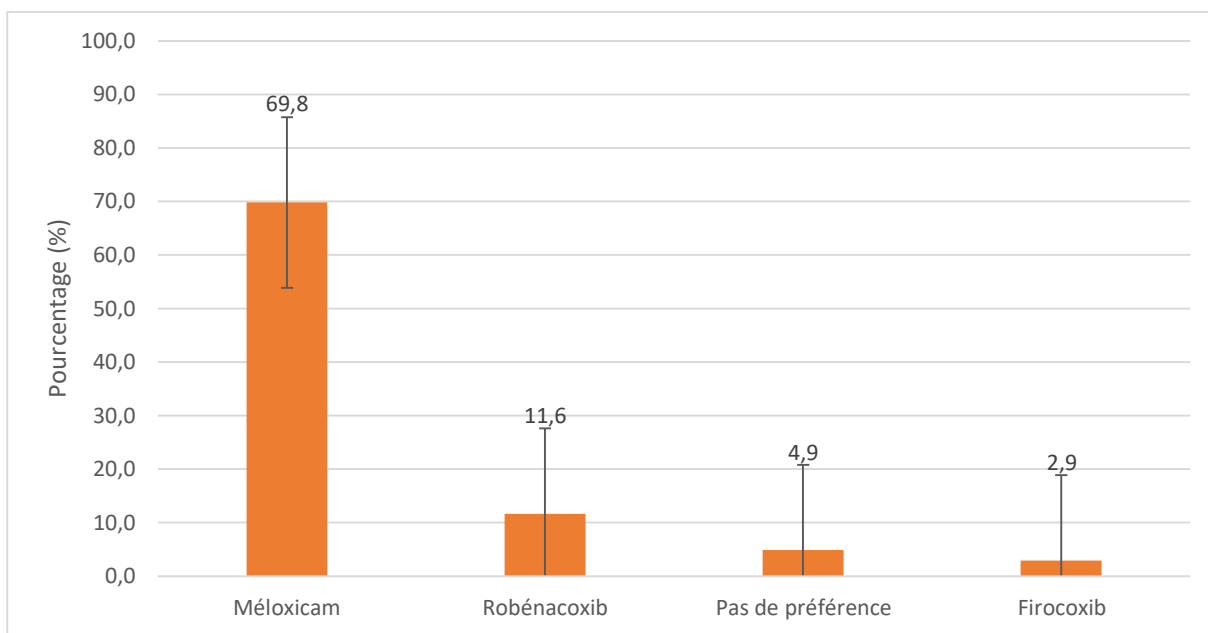


Figure 32 : AINS les plus utilisés dans la gestion des douleurs et de l'inflammation arthrosiques chez le chat (n=97)

La molécule prioritairement utilisée est employée majoritairement par habitude. Une meilleure palatabilité et efficacité selon l'expérience du praticien sont également des critères davantage retenus pour le choix de la molécule que le prix, l'efficacité ou l'innocuité selon la littérature scientifique et une posologie plus précise (cf Tableau XXI).

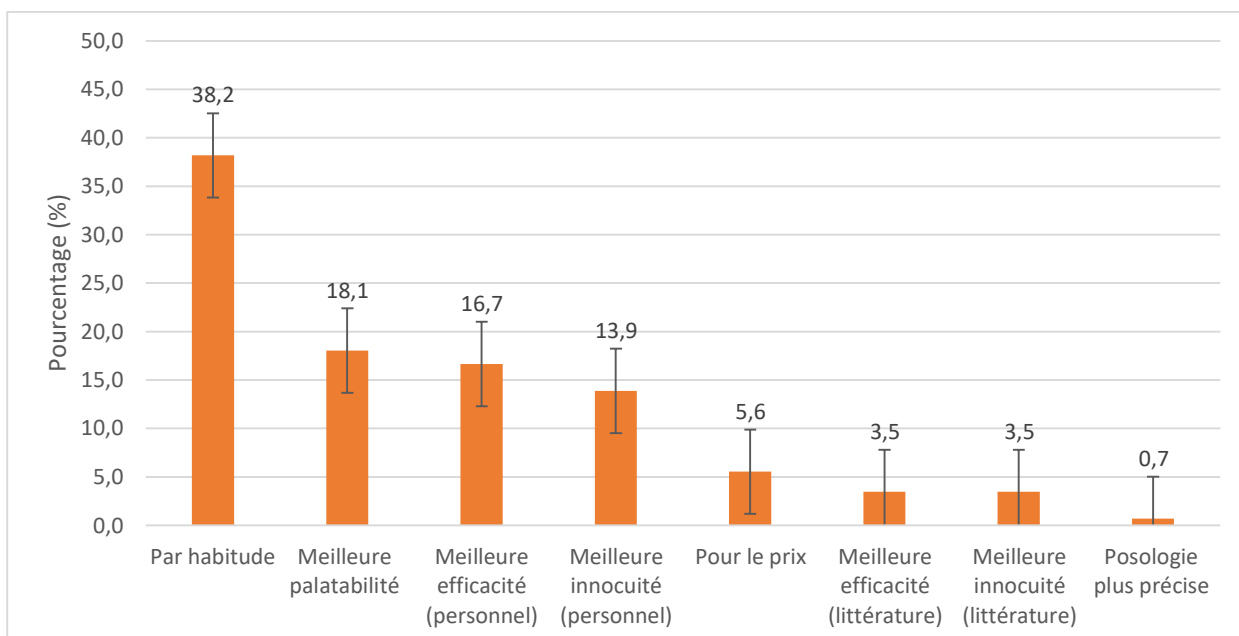


Figure 33 : Justification du choix de la molécule, concernant l'arthrose du chat (n=97)

Les vétérinaires questionnés justifient davantage leur choix par l'observation d'une meilleure innocuité pour le robénacoxib que pour le méloxicam. De plus, la palatabilité est un critère de choix plus fréquent pour le méloxicam que pour le robénacoxib (cf Tableau XXII).

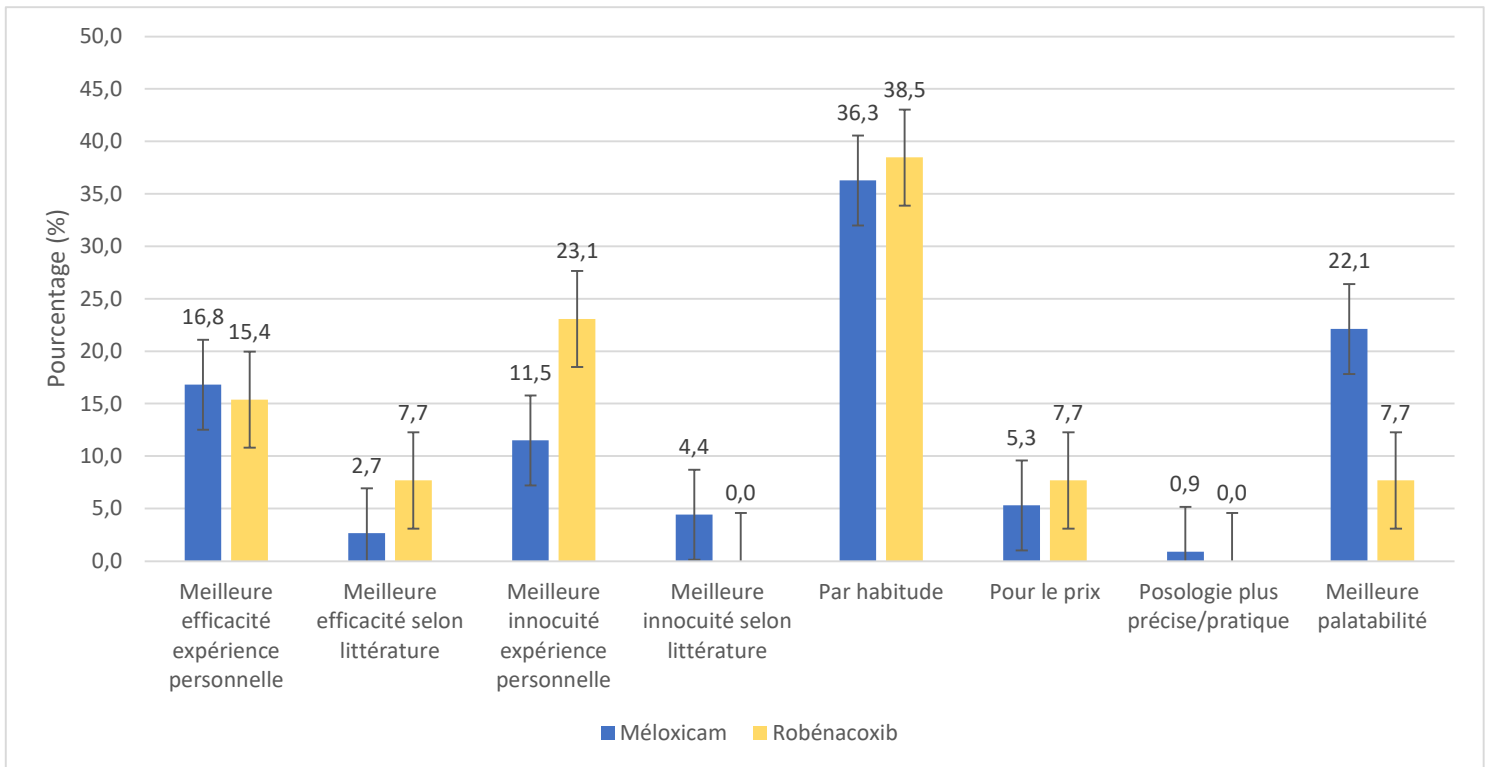


Figure 34 : Justification du choix selon la molécule, concernant l'arthrose du chat (n=97)

## 6. Gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës chez le chat :

La sixième interrogation portait sur le choix de l'AINS utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation musculosquelettiques aiguës chez le chat ainsi que sur les raisons motivant ce choix. 99 réponses ont été analysées, car 2 questionnaires ne donnaient pas de réponse à cette question.

Les résultats sont présentés dans les tableaux XXIII à XXV. Le méloxicam est significativement plus utilisé pour cette indication que les autres AINS. Aucune différence significative n'a été observée entre les fréquences d'utilisation des autres molécules (cf Tableau XXIII).

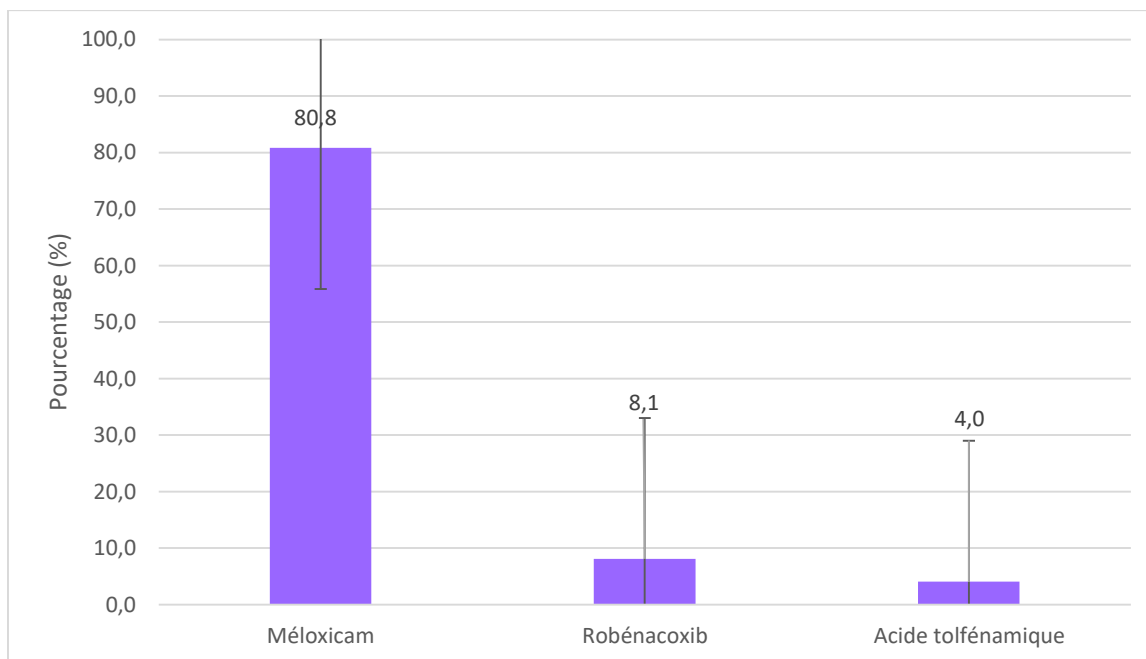


Figure 35 : AINS les plus utilisés pour la gestion des douleurs et de l'inflammation musculosquelettiques aiguës chez le chat (n=99)

La molécule utilisée en choix n°1 est majoritairement utilisée par habitude. Une meilleure efficacité selon le praticien et une meilleure palatabilité sont des critères significativement plus mentionnés pour le choix de l'AINS que le prix et une meilleure efficacité ou innocuité de la molécule selon la littérature scientifique (cf Tableau XXIV).

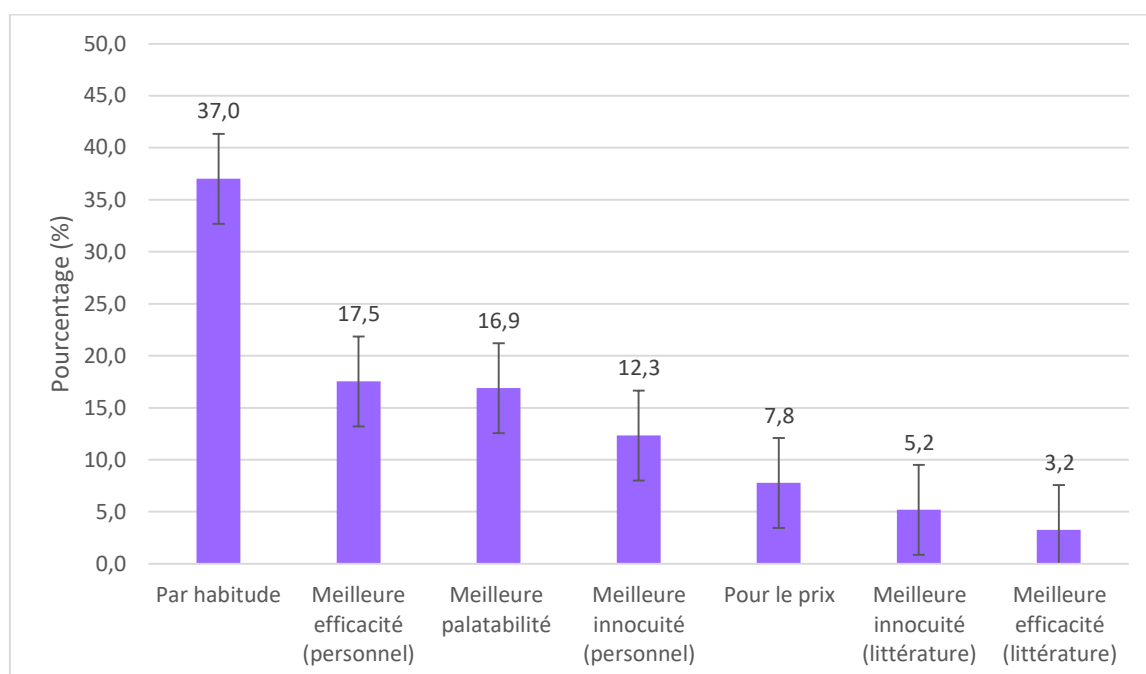


Figure 36 : Justification du choix de l'AINS, concernant les affections musculosquelettiques aiguës chez le chat (n=99)

L'emploi du méloxicam est davantage justifié par sa palatabilité que celui du robénacoxib, l'emploi du robénacoxib est lui plus justifié par son prix que le méloxicam (cf Tableau XXV).

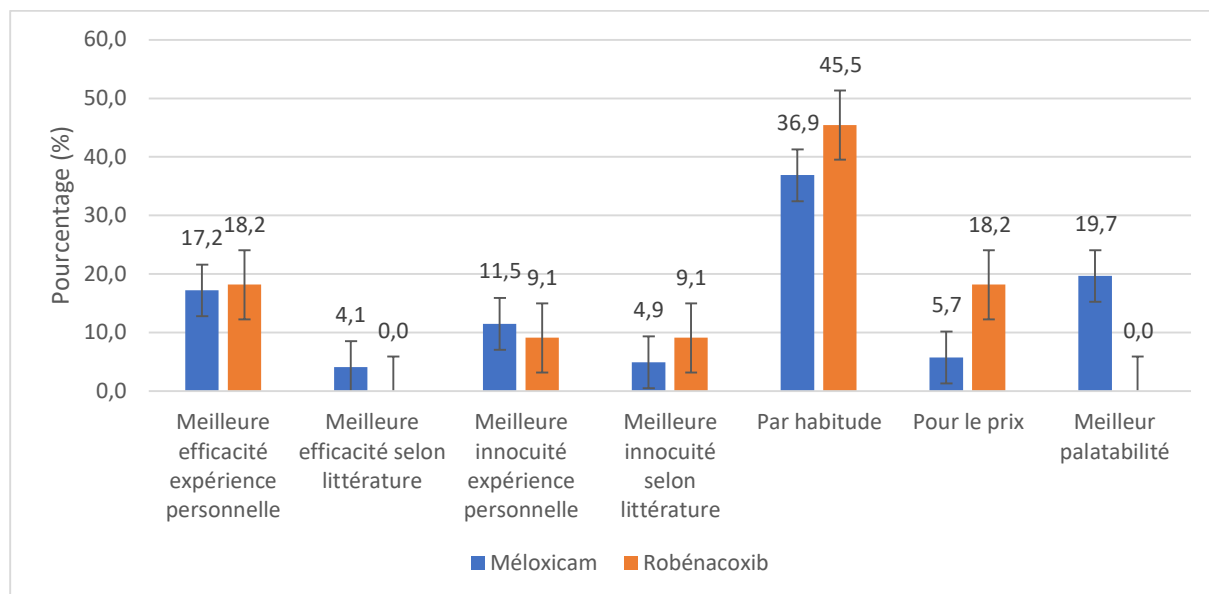


Figure 37 : Justification du choix selon la molécule, concernant les affections musculosquelettiques aiguës chez le chat (n=99)

## C. Critique et analyse des résultats

### 1. Critique :

Ce sondage a été réalisé auprès d'un nombre restreint de vétérinaires, soit environ une centaine parmi plusieurs dizaines de milliers de praticiens en France. Les résultats ne représentent donc pas fidèlement les pratiques de l'ensemble des vétérinaires français, un biais statistique est ici inévitable.

Les vétérinaires ayant répondu au sondage l'ont fait de leur plein gré, et on peut se demander si leur intérêt pour le sujet du questionnaire est un facteur important sur leur décision de remplir le questionnaire. Si tel est le cas, il s'agit donc d'un groupe de vétérinaire dont les pratiques ne sont probablement pas les mêmes que ceux n'ayant aucune curiosité pour les AINS.

De plus, le sondage a été majoritairement transmis par l'intermédiaire de groupes vétérinaires sur Facebook. Or la population de vétérinaires présent sur ce réseau social possède probablement des caractéristiques différentes et notamment une moyenne d'âge inférieure à celle de l'ensemble des vétérinaires français. Les pratiques et les avis étant variable selon l'ancienneté des vétérinaires et leur ouverture aux nouveautés (dans le

domaine médical comme en dehors), les réponses données dans ce sondage peuvent être différentes du vétérinaire français moyen.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée par calcul de barres d'erreur placées sur les histogrammes. Elles correspondent à l'erreur standard, dépendant de l'écart type de la série et de son effectif. Les résultats figurant dans la partie précédente sont ceux concernant les séries présentant les effectifs les plus importants et permettant la visualisation de résultats significatifs. Les réponses trop peu nombreuses pour les molécules peu utilisées ne figurent donc pas et ne sont pas interprétables.

## 2. Analyse des résultats :

Le premier élément très clair mis évidence par ce sondage est l'utilisation massive de méloxicam par rapport aux autres molécules quel que soit l'indication et l'espèce. Il s'agit de la molécule majoritairement utilisée en premier choix, notamment chez le chat. La domination encore plus marquée chez le chat s'explique par le nombre réduit de molécules possédant une AMM pour le chat comparativement au chien. Avec moins de choix possibles, la proportion de vétérinaires utilisant le méloxicam augmente. Le méloxicam semble donc répondre aux attentes des vétérinaires questionnés, et mieux que les autres AINS.

Cela est étonnant si on compare ces données aux études comparatives présentées. En effet, aucune preuve n'indique la supériorité, en termes d'efficacité ou d'innocuité, du méloxicam sur d'autres AINS comme le firocoxib. (cf Partie III)

De plus, la justification majoritaire de l'utilisation d'un AINS est la prise d'une habitude par le vétérinaire, sauf pour la gestion de l'arthrose du chien où l'efficacité de la molécule par expérience personnelle est autant invoquée que l'habitude. Ceci indique que les vétérinaires interrogés tendent à continuer à utiliser une molécule, malgré l'apparition de nouveaux AINS ou de nouvelles données dans la littérature scientifique. Cela est probablement également dû au manque de données claires sur la supériorité de certains sur AINS sur d'autres parmi les nombreuses molécules disponibles, empêchant un consensus sur quelle molécule utiliser.

Chez les deux espèces, les justifications du choix d'une molécule sont plus souvent basées sur l'expérience personnelle du vétérinaire que sur la littérature scientifique. Cela est à nouveau cohérent avec le manque de données sur la supériorité d'un AINS par rapport à un autre de façon générale dans la littérature, ce qui pousse les praticiens à trancher selon leur propre expérience. De plus, cela pourrait indiquer une méconnaissance des études existantes, puisqu'il existe davantage de données sur certaines molécules que d'autres et que l'utilisation de ces molécules est donc plus soutenue que pour d'autres, même si rien ne permet d'affirmer leur supériorité.

Cependant, on remarque que pour le firocoxib, les justifications avancées par les praticiens sont plus fréquemment basées sur leur connaissance de la littérature scientifique. La bonne innocuité de la molécule démontrée par la littérature est notamment mise en avant pour le traitement de l'arthrose et des inflammations musculosquelettiques aiguës chez le

chien. De plus, une meilleure innocuité selon l'expérience du vétérinaire est également plus fréquemment mentionnée que pour les autres molécules les plus utilisées pour ces indications. On peut donc supposer que les vétérinaires ont connaissance des avantages que peuvent apporter des COX-2 spécifiques et notamment du firocoxib qui figure dans davantage d'études que d'autres coxibs et dont la bonne innocuité est donc plus solidement documentée. Un rôle de la publicité massive réalisée des laboratoires pour les COX-2 spécifiques au début de leur commercialisation, et notamment pour firocoxib, peut également être en cause.

De même, chez le chat, le choix du robénacoxib est plus fréquemment justifié pour sa bonne innocuité par expérience personnelle du praticien que ne l'est le méloxicam.

Chez le chat, la palatabilité semble être un critère privilégié, après la simple habitude, pour choisir un AINS. Pour la gestion de l'arthrose et des affections musculosquelettiques aiguës, ce critère est davantage mentionné pour le méloxicam que pour la deuxième molécule fréquemment utilisée, le robénacoxib. Cela est à mettre en lien avec sa disponibilité en forme buvable, qui est plus facile à administrer. Or, comme expliquer précédemment, le chat est plus difficile à médicaliser que le chien et l'observance du traitement est souvent moins bonne. L'administration de comprimé est parfois impossible et une solution buvable est une bonne alternative pour beaucoup de vétérinaires interrogés.

Le prix de la molécule n'est pas un critère majoritaire mais il est régulièrement mentionné par les vétérinaires ayant répondu au sondage. Leurs avis ne sont à plusieurs reprises pas cohérents avec les prix des molécules mentionnés précédemment. Le carprofène est indiqué comme plus intéressant au niveau du prix que le méloxicam, ce qui n'est en moyenne pas le cas selon les chiffres de la centrale Alcyon.

Une explication peut être une variation des prix selon la centrale d'achat et également l'existence de contrats entre certains vétérinaires et certains laboratoires permettant la réduction des prix de certaines molécules fréquemment utilisées. La large gamme de prix pour le méloxicam en est une autre. En effet, le carprofène peut être moins cher que le méloxicam même selon les prix affichés ici, si on prend la présentation la plus chère du méloxicam (en comprimés), le prix sera plus élevé. La solution buvable est moins onéreuse.

Des critères intéressants mais minoritaires ont été mentionnés par les vétérinaires ayant participé au sondage. Parmi eux, la précision du dosage permise par la forme liquide du méloxicam par rapport au comprimé semble particulièrement pertinente. En effet, les comprimés sont presque toujours sécables mais souvent bisécables, rarement quadrisécables et jamais davantage. Ainsi le dosage reste approximatif après le calcul de la dose recommandée pour un patient en milligramme de principe actif par kilogramme de poids vif. A l'inverse, la solution permet le prélèvement à l'aide d'une pipette graduée d'une quantité plus précise du principe actif par rapport au poids du patient.

Un sondage sur une population plus large de vétérinaires, sélectionnée différemment, pourraient amener de nouvelles informations pertinentes et venir confirmer ou infirmer les résultats présentés ici.



## Conclusion

Les AINS sont souvent incontournables pour lutter contre l'inflammation et la douleur en médecine vétérinaire comme en médecine humaine et la diversité des molécules disponibles appelle à une réflexion pour choisir la plus adaptée dans une situation donnée en prenant en compte toutes ses particularités. Nous avons ici synthétisé les données permettant de faire ce choix le plus rationnellement possible avec toutes les connaissances disponibles aujourd'hui.

La littérature scientifique est limitée, notamment lorsqu'il s'agit de comparer une molécule à une autre, ce qui ne nous permet pas en général d'affirmer une nette différence d'efficacité ou d'innocuité entre molécules. Cependant, pour toutes les molécules, il existe des études évaluant de façon précise leur efficacité, et pour certaines d'entre elles, il existe des données en quantités suffisantes pour affirmer une bonne innocuité ce qui doit être un argument solide pour leur prescription. Si l'on n'obtient pas de résultat franc en comparant les AINS sur ces critères, on observe des résultats plus nets lorsqu'on compare les AINS selon d'autres critères, qui semblent moins importants d'un point de vue médical mais qui le sont tout autant dans la pratique. En effet, le méloxicam est nettement moins cher que la plupart des autres molécules et propose une galénique en solution buvable qu'aucune autre molécule ne permet. Chez les carnivores domestiques où l'observance du traitement est parfois mauvaise en raison de difficultés d'administration, cette galénique présente un avantage immense pour le praticien et le propriétaire, et donc pour l'animal. Cela explique probablement en grande partie pourquoi elle est aujourd'hui, et de loin, la molécule la plus utilisée par les vétérinaires français, comme le suggère également le sondage réalisé

## Bibliographie

- (1) Laurence BRUNTON, Bruce CHABNER, Bjorn KNOLLMAN. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Edition*, 12th ed.; McGraw-Hill: New York, 2011, 2048 p.
- (2) Mallem, Y.; Gogny, M. Anti-Inflammatoires En Médecine Vétérinaire. *EMC Vét.* **2014**, *11* (1), 13 p. [https://doi.org/10.1016/S1283-0828\(13\)35976-6](https://doi.org/10.1016/S1283-0828(13)35976-6).
- (3) Patrignani, P.; Panara, M. R.; Greco, A.; Fusco, O.; Natoli, C.; Iacobelli, S.; Cipollone, F.; Ganci, A.; Créminon, C.; Maclouf, J. Biochemical and Pharmacological Characterization of the Cyclooxygenase Activity of Human Blood Prostaglandin Endoperoxide Synthases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271* (3), 1705–1712.
- (4) Streppa, H. K.; Jones, C. J.; Budsberg, S. C. Cyclooxygenase Selectivity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Canine Blood. *Am. J. Vet. Res.* **2002**, *63* (1), 91–94.
- (5) King, J. N.; Rudaz, C.; Borer, L.; Jung, M.; Seewald, W.; Lees, P. In Vitro and Ex Vivo Inhibition of Canine Cyclooxygenase Isoforms by Robenacoxib: A Comparative Study. *Res. Vet. Sci.* **2010**, *88* (3), 497–506. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.11.002>.
- (6) Lees, P.; Pelligand, L.; Elliott, J.; Toutain, P.-L.; Michels, G.; Stegemann, M. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Toxicology and Therapeutics of Mavacoxib in the Dog: A Review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2015**, *38* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/jvp.12185>.
- (7) McCann, M. E.; Andersen, D. R.; Zhang, D.; Brideau, C.; Black, W. C.; Hanson, P. D.; Hickey, G. J. In Vitro Effects and in Vivo Efficacy of a Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor in Dogs with Experimentally Induced Synovitis. *Am. J. Vet. Res.* **2004**, *65* (4), 503–512. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.503>.
- (8) Pelligand, L.; King, J. N.; Hormazabal, V.; Toutain, P. L.; Elliott, J.; Lees, P. Differential Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of Robenacoxib and Ketoprofen in a Feline Model of Inflammation. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2014**, *37* (4), 354–366. <https://doi.org/10.1111/jvp.12107>.
- (9) Schmid, V. B.; Seewald, W.; Lees, P.; King, J. N. In Vitro and Ex Vivo Inhibition of COX Isoforms by Robenacoxib in the Cat: A Comparative Study. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2010**, *33* (5), 444–452. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01166.x>.
- (10) McCann, M. E.; Rickes, E. L.; Hora, D. F.; Cunningham, P. K.; Zhang, D.; Brideau, C.; Black, W. C.; Hickey, G. J. In Vitro Effects and in Vivo Efficacy of a Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor in Cats with Lipopolysaccharide-Induced Pyrexia. *Am. J. Vet. Res.* **2005**, *66* (7), 1278–1284. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1278>.
- (11) Clark, T. P. The Clinical Pharmacology of Cyclooxygenase-2-Selective and Dual Inhibitors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **2006**, *36* (5), 1061–1085, vii. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.07.001>.
- (12) S. Etcheparborde, S. Utilisation Raisonnée Des Anti-Inflammatoires En Rhumatologie. *PratiqueVet* **2021**, No. 56, 199–202.
- (13) Monteiro-Steagall, B. P.; Steagall, P. V. M.; Lascelles, B. D. X. Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **2013**, *27* (5), 1011–1019. <https://doi.org/10.1111/jvim.12127>.
- (14) Surdyk, K. K.; Sloan, D. L.; Brown, S. A. Renal Effects of Carprofen and Etodolac in Euvolemic and Volume-Depleted Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2012**, *73* (9), 1485–1490. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.9.1485>.
- (15) Crandell, D. E.; Mathews, K. A.; Dyson, D. H. Effect of Meloxicam and Carprofen on Renal Function When Administered to Healthy Dogs Prior to Anesthesia and Painful Stimulation. *Am. J. Vet. Res.* **2004**, *65* (10), 1384–1390. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1384>.

- (16) Frenidin, J. H. M.; Boström, I. M.; Kampa, N.; Eksell, P.; Häggström, J. U.; Nyman, G. C. Effects of Carprofen on Renal Function during Medetomidine-Propofol-Isflurane Anesthesia in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2006**, *67* (12), 1967–1973. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.12.1967>.
- (17) Boström, I. M.; Nyman, G. C.; Lord, P. E.; Häggström, J.; Jones, B. E. V.; Bohlin, H. P. Effects of Carprofen on Renal Function and Results of Serum Biochemical and Hematologic Analyses in Anesthetized Dogs That Had Low Blood Pressure during Anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* **2002**, *63* (5), 712–721. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.712>.
- (18) Ko, J. C. H.; Miyabiyashi, T.; Mandsager, R. E.; Heaton-Jones, T. G.; Mauragis, D. F. Renal Effects of Carprofen Administered to Healthy Dogs Anesthetized with Propofol and Isoflurane. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2000**, *217* (3), 346–349. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.346>.
- (19) MacPhail, C. M.; Lappin, M. R.; Meyer, D. J.; Smith, S. G.; Webster, C. R.; Armstrong, P. J. Hepatocellular Toxicosis Associated with Administration of Carprofen in 21 Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1998**, *212* (12), 1895–1901.
- (20) Hikiji, H.; Takato, T.; Shimizu, T.; Ishii, S. The Roles of Prostanoids, Leukotrienes, and Platelet-Activating Factor in Bone Metabolism and Disease. *Prog. Lipid Res.* **2008**, *47* (2), 107–126. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.12.003>.
- (21) Inal, S.; Kabay, S.; Cayci, M. K.; Kuru, H. I.; Altikat, S.; Akkas, G.; Deger, A. Comparison of the Effects of Dexketoprofen Trometamol, Meloxicam and Diclofenac Sodium on Fibular Fracture Healing, Kidney and Liver: An Experimental Rat Model. *Injury* **2014**, *45* (3), 494–500. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.10.002>.
- (22) Ochi, H.; Hara, Y.; Asou, Y.; Harada, Y.; Nezu, Y.; Yogo, T.; Shinomiya, K.; Tagawa, M. Effects of Long-Term Administration of Carprofen on Healing of a Tibial Osteotomy in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2011**, *72* (5), 634–641. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.634>.
- (23) Liesegang, A.; Limacher, S.; Sobek, A. The Effect of Carprofen on Selected Markers of Bone Metabolism in Dogs with Chronic Osteoarthritis. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* **2007**, *149* (8), 353–362. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.149.8.353>.
- (24) Medvet, ANMV.ANSES.
- (25) Med'Vet - Médicament TOLFÉDINE® 4 % Solution injectable <https://www.med-vet.fr/medicament-tolfedine-4-solution-injectable-p59> (visité le 2021 -03 -30).
- (26) Med'Vet - Médicament TOLFÉDINE® 120 mg Comprimés chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-tolfedine-120-mg-comprimés-chiens-p61> (visité le 2021 -03 -29).
- (27) Med'Vet - Médicament PHÉNYLARTHRITE® Injectable <https://www.med-vet.fr/medicament-phenylarthrite-injectable-p112> (accessed 2021 -09 -30).
- (28) Montoya, L.; Ambros, L.; Kreil, V.; Bonafine, R.; Albarellos, G.; Hallu, R.; Soraci, A. A Pharmacokinetic Comparison of Meloxicam and Ketoprofen Following Oral Administration to Healthy Dogs. *Vet. Res. Commun.* **2004**, *28* (5), 415–428.
- (29) Med'Vet - Médicament CARPRODYL QUADRI® 50 mg Comprimés pour chiens CARPRODYL QUADRI® 120 mg Comprimé à croquer pour chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-carprodyl-quadri-50-mg-comprimés-chiens-p419> (visité le 2021 -03 -30).
- (30) Med'Vet - Médicament CARPROX VET® 50 mg/mL Solution injectable pour chiens et chats <https://www.med-vet.fr/medicament-carprox-vet-50-mg-ml-nbsp-solution-injectable-p2623> (accessed 2021 -09 -30).
- (31) Messenger, K. M.; Wofford, J. A.; Papich, M. G. Carprofen Pharmacokinetics in Plasma and in Control and Inflamed Canine Tissue Fluid Using in Vivo Ultrafiltration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2016**, *39* (1), 32–39. <https://doi.org/10.1111/jvp.12233>.
- (32) Med'Vet - Médicament METACAM® 5 mg/mL Solution injectable pour chiens et chats <https://www.med-vet.fr/medicament-metacam-5-mg-ml-solution-injectable-chiens-p555> (visité le 2021 -03 -28).
- (33) Med'Vet - Médicament METACAM® 1,5 mg/mL Suspension orale pour chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-metacam-1-5-mg-ml-suspension-orale-chiens-p551> (visité le 2021 -03 -30).

- (34) Med'Vet - Médicament METACAM® 0,5 mg/mL Suspension orale pour chats et cochons d'Inde <https://www.med-vet.fr/medicament-metacam-0-5-mg-ml-suspension-orale-chats-p553> (visité le 2021 -03 -30).
- (35) Phuwapattanachart, P.; Thengchaisri, N. Analgesic Efficacy of Oral Firocoxib in Ovariohysterectomized Cats. *J. Vet. Sci.* **2017**, *18* (2), 175–182. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.2.175>.
- (36) Med'Vet - Médicament PREVICOX® 57 mg PREVICOX® 227 mg <https://www.med-vet.fr/medicament-previcox-57-mg-p2132> (visité le 2021 -03 -28).
- (37) Med'Vet - Médicament ONSIOR™ 5 mg Comprimés pour chiens ONSIOR™ 10 mg Comprimés pour chiens ONSIOR™ 20 mg Comprimés pour chiens ONSIOR™ 40 mg Comprimés pour chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-onsior-5-mg-comprimes-chiens-p950> (visité le 2021 -03 -28).
- (38) Giraudel, J. M.; Toutain, P.-L.; King, J. N.; Lees, P. Differential Inhibition of Cyclooxygenase Isoenzymes in the Cat by the NSAID Robenacoxib. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2009**, *32* (1), 31–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.01031.x>.
- (39) Med'Vet - Médicament ONSIOR™ 6 mg Comprimés pour chats <https://www.med-vet.fr/medicament-onsior-6-mg-nbsp-comprimes-chats-p951> (visité le 2021 -03 -30).
- (40) Med'Vet - Médicament ONSIOR™ 20 mg/mL Solution injectable pour chiens et chats <https://www.med-vet.fr/medicament-onsior-20-mg-ml-solution-injectable-chiens-p952> (visité le 2021 -03 -30).
- (41) Med'Vet - Médicament TROCOXIL® 6 mg Comprimés à croquer pour chiens TROCOXIL® 20 mg Comprimés à croquer pour chiens TROCOXIL® 30 mg Comprimés à croquer pour chiens TROCOXIL® 75 mg Comprimés à croquer pour chiens TROCOXIL® 95 mg Comprimés à croquer pour chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-trocoxil-6-mg-comprimes-croquer-chiens-p1215> (visité le 2021 -03 -30).
- (42) Cox, S. R.; Liao, S.; Payne-Johnson, M.; Zielinski, R. J.; Stegemann, M. R. Population Pharmacokinetics of Mavacoxib in Osteoarthritic Dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2011**, *34* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01183.x>.
- (43) Med'Vet - Médicament CIMALGEX® 8 mg Comprimés à croquer pour chiens CIMALGEX® 30 mg Comprimés à croquer pour chiens CIMALGEX® 80 mg Comprimés à croquer pour chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-cimalgex-8-mg-nbsp-comprimes-croquer-p1008> (visité le 2021 -03 -28).
- (44) Med'Vet - Médicament GALLIPRANT™ 20 mg Comprimés pour chiens GALLIPRANT™ 60 mg Comprimés pour chiens GALLIPRANT™ 100 mg Comprimés pour chiens <https://www.med-vet.fr/medicament-galliprant-20-nbsp-mg-comprimes-chiens-p4074> (visité le 2021 -03 -28).
- (45) Lebkowska-Wieruszewska, B.; De Vito, V.; Owen, H.; Poapholatep, A.; Giorgi, M. Pharmacokinetics of Grapiprant, a Selective EP4 Prostaglandin PGE2 Receptor Antagonist, after 2 Mg/Kg Oral and i.v. Administrations in Cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2017**, *40* (6), e11–e15. <https://doi.org/10.1111/jvp.12414>.
- (46) Rausch-Derra, L. C.; Rhodes, L. Safety and Toxicokinetic Profiles Associated with Daily Oral Administration of Grapiprant, a Selective Antagonist of the Prostaglandin E2 EP4 Receptor, to Cats. *Am. J. Vet. Res.* **2016**, *77* (7), 688–692. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.7.688>.
- (47) Lascelles, B. D. X.; Court, M. H.; Hardie, E. M.; Robertson, S. A. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Cats: A Review. *Vet. Anaesth. Analg.* **2007**, *34* (4), 228–250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x>.
- (48) Schmid, V. B.; Spreng, D. E.; Seewald, W.; Jung, M.; Lees, P.; King, J. N. Analgesic and Anti-Inflammatory Actions of Robenacoxib in Acute Joint Inflammation in Dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2010**, *33* (2), 118–131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01117.x>.
- (49) Hazewinkel, H. A. W.; van den Brom, W. E.; Theyse, L. F. H.; Pollmeier, M.; Hanson, P. D. Comparison of the Effects of Firocoxib, Carprofen and Vedaprofen in a Sodium Urate Crystal Induced Synovitis Model of Arthritis in Dogs. *Res. Vet. Sci.* **2008**, *84* (1), 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.02.005>.

- (50) Borer, L. R.; Peel, J. E.; Seewald, W.; Schawalder, P.; Spreng, D. E. Effect of Carprofen, Etodolac, Meloxicam, or Butorphanol in Dogs with Induced Acute Synovitis. *Am. J. Vet. Res.* **2003**, *64* (11), 1429–1437. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.1429>.
- (51) Laredo, F. G.; Belda, E.; Murciano, J.; Escobar, M.; Navarro, A.; Robinson, K. J.; Jones, R. S. Comparison of the Analgesic Effects of Meloxicam and Carprofen Administered Preoperatively to Dogs Undergoing Orthopaedic Surgery. *Vet. Rec.* **2004**, *155* (21), 667–671.
- (52) Gutiérrez-Bautista, Á. J.; Morgaz, J.; Granados, M. D. M.; Gómez-Villamandos, R. J.; Dominguez, J. M.; Fernandez-Sarmiento, J. A.; Aguilar-García, D.; Navarrete-Calvo, R. Evaluation and Comparison of Postoperative Analgesic Effects of Dexketoprofen and Methadone in Dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **2018**, *45* (6), 820–830. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.06.016>.
- (53) Gordon-Evans, W. J.; Dunning, D.; Johnson, A. L.; Knap, K. E. Effect of the Use of Carprofen in Dogs Undergoing Intense Rehabilitation after Lateral Fabellar Suture Stabilization. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2011**, *239* (1), 75–80. <https://doi.org/10.2460/javma.239.1.75>.
- (54) Möllenhoff, A.; Nolte, I.; Kramer, S. Anti-Nociceptive Efficacy of Carprofen, Levomethadone and Buprenorphine for Pain Relief in Cats Following Major Orthopaedic Surgery. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* **2005**, *52* (4), 186–198. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2005.00710.x>.
- (55) Speranza, C.; Schmid, V.; Giraudel, J. M.; Seewald, W.; King, J. N. Robenacoxib versus Meloxicam for the Control of Peri-Operative Pain and Inflammation Associated with Orthopaedic Surgery in Cats: A Randomised Clinical Trial. *BMC Vet. Res.* **2015**, *11*, 79. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0391-z>.
- (56) Sano, T.; King, J. N.; Seewald, W.; Sakakibara, N.; Okumura, M. Comparison of Oral Robenacoxib and Ketoprofen for the Treatment of Acute Pain and Inflammation Associated with Musculoskeletal Disorders in Cats: A Randomised Clinical Trial. *Vet. J. Lond. Engl. 1997* **2012**, *193* (2), 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.008>.
- (57) Giraudel, J. M.; Gruet, P.; Alexander, D. G.; Seewald, W.; King, J. N. Evaluation of Orally Administered Robenacoxib versus Ketoprofen for Treatment of Acute Pain and Inflammation Associated with Musculoskeletal Disorders in Cats. *Am. J. Vet. Res.* **2010**, *71* (7), 710–719. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.7.710>.
- (58) Moreau, M.; Dupuis, J.; Bonneau, N. H.; Desnoyers, M. Clinical Evaluation of a Nutraceutical, Carprofen and Meloxicam for the Treatment of Dogs with Osteoarthritis. *Vet. Rec.* **2003**, *152* (11), 323–329.
- (59) Walton, M. B.; Cowderoy, E. C.; Wustefeld-Janssens, B.; Lascelles, B. D. X.; Innes, J. F. Mavacoxib and Meloxicam for Canine Osteoarthritis: A Randomised Clinical Comparator Trial. *Vet. Rec.* **2014**, *175* (11), 280. <https://doi.org/10.1136/vr.102435>.
- (60) Pollmeier, M.; Toulemonde, C.; Fleishman, C.; Hanson, P. D. Clinical Evaluation of Firocoxib and Carprofen for the Treatment of Dogs with Osteoarthritis. *Vet. Rec.* **2006**, *159* (17), 547–551.
- (61) Gruet, P.; Seewald, W.; King, J. N. Robenacoxib versus Meloxicam for the Management of Pain and Inflammation Associated with Soft Tissue Surgery in Dogs: A Randomized, Non-Inferiority Clinical Trial. *BMC Vet. Res.* **2013**, *9*, 92. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-92>.
- (62) Kamata, M.; King, J. N.; Seewald, W.; Sakakibara, N.; Yamashita, K.; Nishimura, R. Comparison of Injectable Robenacoxib versus Meloxicam for Peri-Operative Use in Cats: Results of a Randomised Clinical Trial. *Vet. J. Lond. Engl. 1997* **2012**, *193* (1), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.026>.
- (63) Gilmour, M. A.; Lehenbauer, T. W. Comparison of Tepoxalin, Carprofen, and Meloxicam for Reducing Intraocular Inflammation in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2009**, *70* (7), 902–907. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.7.902>.
- (64) Gilmour, M. A.; Payton, M. E. Comparison of the Effects of IV Administration of Meloxicam, Carprofen, and Flunixin Meglumine on Prostaglandin E(2) Concentration in Aqueous Humor of

- Dogs with Aqueocentesis-Induced Anterior Uveitis. *Am. J. Vet. Res.* **2012**, *73* (5), 698–703. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.5.698>.
- (65) Baltoyiannis, G.; Christodoulos, N.; Mitsis, M.; Stephanou, D.; Ioannou, H.; Nousias, V.; Kappas, A. M. A Comparative Experimental Study of the Effects of Diclofenac and Ketoprofen on the Small-Bowel Mucosa of Canines. *Res. Exp. Med. Z. Gesamte Exp. Med. Einschl. Exp. Chir.* **2001**, *200* (2), 125–135.
- (66) Brainard, B. M.; Meredith, C. P.; Callan, M. B.; Budsberg, S. C.; Shofer, F. S.; Driessen, B.; Otto, C. M. Changes in Platelet Function, Hemostasis, and Prostaglandin Expression after Treatment with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Various Cyclooxygenase Selectivities in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2007**, *68* (3), 251–257. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.251>.
- (67) Ferreira, X.; Lambert, L.; Leblond, A.; Troncy, E. Comparison of Analgesia and Perioperative Problems Associated with the Preoperative Use of Ketoprofen and Nimesulide in Dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **2001**, *28* (4), 207. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2987.2001.00064.x-i6>.
- (68) Gaál, T.; Halmay, D.; Kocsis, R.; Abonyi-Tóth, Z. Evaluation of the Effect of Ketoprofen and Carprofen on Platelet Function in Dogs Studied by PFA-100 Point-of-Care Analyser. *Acta Vet. Hung.* **2007**, *55* (3), 287–294. <https://doi.org/10.1556/AVet.55.2007.3.2>.
- (69) Grisneaux, E.; Pibarot, P.; Dupuis, J.; Blais, D. Comparison of Ketoprofen and Carprofen Administered Prior to Orthopedic Surgery for Control of Postoperative Pain in Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1999**, *215* (8), 1105–1110.
- (70) Lemke, K. A.; Runyon, C. L.; Horney, B. S. Effects of Preoperative Administration of Ketoprofen on Whole Blood Platelet Aggregation, Buccal Mucosal Bleeding Time, and Hematologic Indices in Dogs Undergoing Elective Ovariohysterectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2002**, *220* (12), 1818–1822.
- (71) Wooten, J. G.; Blikslager, A. T.; Ryan, K. A.; Marks, S. L.; Law, J. M.; Lascelles, B. D. X. Cyclooxygenase Expression and Prostanoid Production in Pyloric and Duodenal Mucosae in Dogs after Administration of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am. J. Vet. Res.* **2008**, *69* (4), 457–464. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.4.457>.
- (72) Lobetti, R. G.; Joubert, K. E. Effect of Administration of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs before Surgery on Renal Function in Clinically Normal Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2000**, *61* (12), 1501–1507.
- (73) Forsyth, S. F.; Guilford, W. G.; Pfeiffer, D. U. Effect of NSAID Administration on Creatinine Clearance in Healthy Dogs Undergoing Anaesthesia and Surgery. *J. Small Anim. Pract.* **2000**, *41* (12), 547–550.
- (74) Rausch-Derra, L. C.; Huebner, M.; Rhodes, L. Evaluation of the Safety of Long-Term, Daily Oral Administration of Grapiprant, a Novel Drug for Treatment of Osteoarthritic Pain and Inflammation, in Healthy Dogs. *Am. J. Vet. Res.* **2015**, *76* (10), 853–859. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.10.853>.
- (75) Autefage, A.; Palissier, F. M.; Asimus, E.; Pepin-Richard, C. Long-Term Efficacy and Safety of Firocoxib in the Treatment of Dogs with Osteoarthritis. *Vet. Rec.* **2011**, *168* (23), 617. <https://doi.org/10.1136/vr.d1456>.
- (76) Lascelles, B. D. X.; Blikslager, A. T.; Fox, S. M.; Reece, D. Gastrointestinal Tract Perforation in Dogs Treated with a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor: 29 Cases (2002-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2005**, *227* (7), 1112–1117. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1112>.
- (77) Narita, T.; Sato, R.; Motoishi, K.; Tani, K.; Naito, Y.; Hara, S. The Interaction between Orally Administered Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Prednisolone in Healthy Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **2007**, *69* (4), 353–363.

# **THERAPEUTIQUE ANTI-INFLAMMATOIRE COMPARATIVE PAR LES AINS CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES**

*Auteur*

---

*PLANCHON Louis*

*Résumé*

---

Les AINS figurent parmi les médicaments les plus utilisées en médecine vétérinaire, ils regroupent de nombreuses molécules dont les mécanismes d'actions sont souvent similaires. Ainsi, le choix de la molécule dans une situation donnée n'est pas toujours facile. Le but de cette thèse est de synthétiser les données disponibles aujourd'hui permettant de faire ce choix le plus rationnellement possible selon les conditions de l'utilisation d'un AINS. Peu d'études comparent l'efficacité ou l'innocuité de deux AINS en médecine vétérinaire, ce qui ne nous permet pas en général d'affirmer une nette différence d'efficacité ou d'innocuité entre molécules et ne nous permet pas d'affirmer la nette supériorité d'une molécule par rapport aux autres. Néanmoins, pour toutes les molécules, il existe des études évaluant de façon précise leur efficacité, et pour certaines d'entre elles, il existe des données en quantités suffisantes pour affirmer une bonne innocuité ce qui doit être un argument solide pour leur prescription. Si l'on n'obtient pas de résultat franc en comparant les AINS sur ces critères, on observe des résultats plus nets lorsqu'on compare les AINS selon d'autres critères, qui semblent moins importants d'un point de vue médical mais qui le sont tout autant dans la pratique. En effet, le prix et surtout la galénique des molécules disponibles semblent avoir une grande importance. Chez les carnivores domestiques où l'observance du traitement est parfois mauvaise en raison de difficultés d'administration, la forme buvable présente un avantage clair pour pallier ces difficultés. Cela explique probablement en grande partie pourquoi le méloxicam, moins cher et seule molécule disponible en suspension buvable, est aujourd'hui la molécule la plus utilisée par les vétérinaires français, comme le suggère également le sondage réalisé pour clôturer cette thèse.

*Mots-clés*

---

*AINS, Comparaison, chien, chat, thérapeutique, inflammation*

*Jury*

---

*Président du jury* : **Pr SOUQUET Jean-Christophe**

*Directeur de thèse* : **Pr BERNY Philippe**

*Assesseur* : **Dr VICTONI Tatiana**