ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 2004

UTILISATIONS, TOXICITE ET EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS : ACTUALITES

THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Sandrine GOLDMAN-MOTTET

Née le 27 Août 1969 à COLMAR (Haut-Rhin)

JURY

Président : M.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres
Directeur : Madame KOLF-CLAUW
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Assesseur : Madame COMBRISSON
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger,BUSSIERAS Jean,LE BARS Henri, MILHAUD Guy,ROZIER Jacques,THERET Marcel,VUILLAUME Robert

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES
Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur*
M. DEGUEURCE Christophe, Professeur
Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences
M. CHATEAU Henri, AERC

-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE
Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*
M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur
Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences

-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE
M. BRUGERE Henri, Professeur *
Mme COMBRISSON Hélène, Professeur
M. TIRET Laurent, Maître de conférences

-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE
Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur *
Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel
M. TISSIER Renaud, Maître de conférences

- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE
M. CRESPEAU François, Professeur *
M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur
Mme BERNEX Florence, Maître de conférences
Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences

-UNITE DE BIOCHIMIE
M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences*
M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences

- UNITE DE VIROLOGIE
M. ELOIT Marc, Professeur *
Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel

-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES
M. MOUTHON Gilbert, Professeur

-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE
Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel

-DISCIPLINE : ETHOLOGIE
M. DEPUTTE Bertrand, Professeur

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur

-UNITE DE MEDECINE
M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur*
M. CLERC Bernard, Professeur
Mme CHETBOUL Valérie, Professeur
M. MORAILLON Robert, Professeur
M. BLOT Stéphane, Maître de conférences
M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel
Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel

- UNITE DE CLINIQUE EQUINE
M. DENOIX Jean-Marie, Professeur *
M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel
M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences
Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel

-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE
M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP)
M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP)
M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences
M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)
Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)

- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE
M. FAYOLLE Pascal, Professeur *
M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences
M. MOISSONNIER Pierre, Professeur
Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences
M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences
Mlle RAVARY Bérangère, AERC (rattachée au DPASP)
M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel
M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel

- UNITE DE RADIOLOGIE
Mme BEGON Dominique, Professeur*
M. RUEL Yannick, AERC

- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES
M. CHERMETTE René, Professeur *
M. POLACK Bruno, Maître de conférences
M. GUILLOT Jacques, Professeur
Melle MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel

M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC)
M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES
M. TOMA Bernard, Professeur
M. BENET Jean-Jacques, Professeur*
Mme HADDAD H0ANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel
M. SANAA Moez, Maître de conférences

-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE
M. BOLNOT François, Maître de conférences *
M. CARLIER Vincent, Professeur
M. CERF Olivier, Professeur
Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences
M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences

- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE
M. BOSSE Philippe, Professeur
M. COURREAU Jean-François, Professeur*
Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences
Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences
M. ARNE Pascal, Maître de conférences
M. PONTER Andrew, Maître de conférences

- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR
Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur
M.MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé
M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences*
M. ADJOU Karim, Maître de conférences

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :
Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais
Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A notre Président de thèse :

M. le Professeur
de la Faculté de Médecine de Créteil

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A notre jury de thèse :

Mme KOLF-CLAUW
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qui a été l'instigateur de ce travail et nous a fait bénéficier de ses conseils.

Sincères remerciements.

Mme COMBRISSON
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

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

Sincères remerciements.

A mes parents, pour leur soutien et leur amour depuis toujours,

A toi, l'homme de ma vie que j'aime si fort,

A mes deux poussins qui sont ma joie de vivre,

A Steven pour son aide précieuse et son amitié,

A Nadia et Emilie pour leur aide technique,

A tous mes amis pour les bons et moins bons moments passés ensemble.

UTILISATIONS, TOXICITE ET EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS : ACTUALITES

NOM et Prénom : GOLDMAN-MOTTET Sandrine

Résumé :

Les AINS, malgré une grande diversité chimique, ont la propriété commune de bloquer la cyclo-oxygénase (COX), enzyme responsable de la formation de prostaglandines. Celles-ci, outre leur rôle pro-inflammatoire, ont un rôle physiologique important et leur inhibition est à l'origine de la plupart des effets indésirables des AINS. Ceux-ci sont principalement digestifs et rénaux mais également hématologiques, hépatiques et génitaux. Il faut également souligner la toxicité potentielle des AINS et des antalgiques en particulier chez le chat, qui du fait d'une glucuronoconjugaison déficiente, est extrêmement sensible au paracétamol et à l'acide flufénamique. La découverte de 2 isoformes de la cyclo-oxygénase (COX1 : synthèse de prostaglandines à rôles physiologiques et COX2 : synthèse de prostaglandines à rôles pro-inflammatoires), a permis le développement de molécules inhibant préférentiellement (voire uniquement) la COX2 et dont les effets indésirables sont réduits. Parallèlement, la découverte de substances, les "doubles inhibiteurs", capables d'inhiber à la fois la COX et la 5-LOX (responsable de la formation de leucotriènes, pro-inflammatoires), est à l'origine du développement de nouveaux AINS qui semblent allier efficacité et grande sécurité d'emploi. Une bonne connaissance du mode d'action associée à un emploi raisonné de ces molécules va permettre une utilisation plus sécurisante dans de nombreuses indications : affections ostéo-articulaires, chirurgie, pneumologie, ophtalmologie.

Mots clés:
- AINS
- COX1
- COX2
- Doubles inhibiteurs
- Effets indésirables
- Toxicité

Jury :
- Président : Pr.
- Directeur : Pr. KOLF-CLAUW
- Assesseur : Pr. COMBRISSON

Adresse de l'auteur : 59, Avenue Victor Hugo
95250 BEAUCHAMP
FRANCE

UTILISATION, TOXICITY AND ADVERSE REACTIONS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS : UPDATE

SURNAME and given name : GOLDMAN-MOTTET Sandrine

Summary:

NSAIDs, despite a great chemical variety, have the same propertie blocking the cyclo-oxygenase (COX), the enzyme which induces prostaglandin synthesis. These compounds serve as mediators of inflammation but also have an important physiological role and their inhibition is the cause of most NSAIDs-adverse reactions. These are principally gastro-intestinal effects but also hematologic, hepatic and genital effects. It's important to note the potential toxicity of NSAIDs and antalgic drugs, particularly for the cat which, due to its deficient glucuronoconjugaison, is extremly sensitive to acetaminophen and flufenamic acid. The discovery of 2 isoforms for cyclo-oxygenase (COX1: synthesis of prostaglandin with physiological roles and COX2 : synthesis of prostaglandin with pro-inflammatory roles) has allowed the developpement of molecules which preferentially (or only) inhibit the COX2 and therefore have reduced side effects. At the same time, the discovery of the "dual inhibitors", which inhibit both COX and 5-LOX (responsable for leukotriens synthesis, mediators of inflammation), permits the developpement of new NSAIDs which are efficacy and safety. A good knowledge of the mode of action associated with a reasoned administration of these molecules, will permit a safer utilisation in several indications : osteo-articulary diseases, surgery, pneumology, ophtalmology.

Keywords : - NSAIDs
- COX1
- COX2
- Dual inhibitors
- Adverse reactions
- Toxicity

Jury : - Président : Pr.
- Director : Pr. KOLF-CLAUW
- Assessor : Pr. COMBRISSON

Author’s address : 59, Avenue Victor Hugo
95250 BEAUCHAMP
FRANCE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....11

PARTIE I : ETUDE GENERALE.....13

I – CLASSIFICATION.....13

A - SALICYLES.....13
B - FENAMATES.....14
C - LES ACIDES ARYL PROPIONIQUES ET APPARENTES.....14
D - LE NIMESULIDE.....15
E - LES PYRAZOLES ET DERIVES.....15
F - LES DERIVES INDOLIQUES.....16
G - LES DERIVES PHENOTHIAZINIQUES ET OXICAM.....16
H - LES DERIVES DE L'ANILINE.....16
I - LES INHIBITEURS SELECTIFS COX2.....17

II - MECANISMES D'ACTION.....17

A - RAPPEL SUR LA REACTION INFLAMMATOIRE.....17
B - MECANISME D'ACTION MAJEUR : L'INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROSTAGLANDINES.....20
1 - Biosynthèse des prostaglandines.....20
2 - Rôles des prostaglandines et du thromboxane.....20
3 - Rôles des leucotriènes.....23
C - AUTRES MECANISMES D'ACTION.....23
1 - Inhibition des autres enzymes.....23
2 - Antagonisme compétitif des prostaglandines.....23
3 - Inhibition de la migration des leucocytes.....23
4 - Stabilisation des membranes.....23
5 - Interférence avec le système des kinines.....25
6 - Interférence avec la sécrétion de cortisol.....25
7 - Captation des radicaux libres oxygénés.....25

D - NOUVEAUTES DANS LA COMPREHENSION DU MECANISME D'ACTION : CONSEQUENCES....25
1 - La cyclo-oxygénase 1....25
2 - La cyclo-oxygénase 2....25
3 - La 5 lipo-oxygénase....27
4 - Conséquences....27
E - ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES....27
1 - Activité anti-inflammatoire....27
2 - Activité analgésique....29
3 - Activité antipyrétique....29
4 - Pouvoir anticoagulant....29
5 - Intérêt dans le traitement des états de choc....30
F - FACTEURS DE VARIATION....30
1 - Liés à l'espèce....30
2 - Liés à la molécule....30
3 - Liés à la dose et aux modalités d'administration....34

III - INDICATIONS THERAPEUTIQUES....34

A - INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE....34
1 - Arthrose....34
2 - Arthrites....34
3 - Affections aiguës de l'appareil locomoteur et du rachis....35
B - INDICATIONS EN OPHTALMOLOGIE....35
C - PNEUMOLOGIE - ORL....36
D - CHOCS ENDOTOXINIQUES ET SEPTICEMIE....36
E - CHIRURGIE....36
F - AFFECTIONS GENITO-URINAIRE....36
G - ANGIOPHLEBOLOGIE....37

PARTIE II : TOXICITE ET EFFETS INDÉSIRABLES....39

I – EFFETS INDESIRABLES....39

A - EFFETS DIGESTIFS....39
1 - Physiopathologie....39
2 - Facteurs de risques....41

3 - Prévention et traitement.....41

B - EFFETS RENAUX.....43

1 - Rôle des prostaglandines dans la fonction rénale.....43

a) Contrôle de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal.....43

b) Prostaglandines et libération de rénine.....43

c) Prostaglandines et excrétion rénale de chlorure de sodium et d'eau.....43

2 - Classification des effets indésirables rénaux et mécanismes d'apparition.....43

a) Les insuffisances rénales aiguës.....43

b) Les nécroses papillaires.....45

c) La rétention hydrosodée.....45

3 - Facteurs de risques.....45

4 - Traitement.....46

C - TROUBLES HEMATOLOGIQUES.....46

1 - Inhibition de l'agrégation plaquettaire.....46

a) Salicylés.....46

b) Pyrazolés.....46

c) Autres AINS.....48

2 - Hypoplasie médullaire.....48

a) Salicylés.....48

b) Phénylbutazone.....48

c) Autres AINS.....48

D - TROUBLES DIVERS.....48

1 - Hépatiques.....48

2 - Effets cutanéo-muqueux et allergiques.....50

3 - Effets sur la reproduction.....50

a) Gestation et mise bas.....50

b) Fertilité des mâles.....50

4 - Tolérance locale.....50

II - TOXICITE AIGUË.....52

A - ETUDE GENERALE.....52

1 - Circonstances d'apparition.....52

2 - Toxicité expérimentale : la DL50.....52

3 - Particularité chez le chat.....55

4 – Traitement.....55

B - ETUDE SPECIFIQUE DES INTOXICATIONS.....57

1 - Intoxication par les salicylés.....57

a) Pathogénie.....57

b) Symptômes et lésions.....57

c) Traitement.....57

2 - Intoxication par le paracétamol.....57

a) Pathogénie.....57

b) Symptômes et lésions.....60

c) Particularité du chat.....60

d) Traitement spécifique.....61

3 - Autres AINS.....61

a) Cas de l'acide flufénamique.....61

b) Autres AINS.....61

PARTIE III : RAPPORT TOLERANCE ET EFFICACITE : CONSEQUENCES SUR L'UTILISATION PRATIQUE.....63

I – TOLERANCE ET EFFICACITE.....63

A - IMPORTANCE DU MECANISME D'ACTION DES AINS.....63

1 - Inhibition des cyclo-oxygénases (COX).....63

a) Rappel du rôle des COX.....63

b) Mesure de l'inhibition des COX2.....63

c) Conséquences.....65

2 - Inhibition de la 5-lipo-oxygénase (5-LOX).....65

a) Rappel du rôle de la 5-LOX.....65

b) Mesure de l'inhibition de la lipo-oxygénase.....65

3 - Conclusion.....65

B - METHODES D'EVALUATION.....65

1 - Evaluation de l'efficacité.....65

a) Méthodes d'appréciation de l'activité anti-inflammatoire.....65

b) Appréciation de l'activité antalgique.....67

c) Appréciation de l'activité antipyrétique.....68

d) Autres méthodes.....68

2 - Evaluation des effets indésirables.....68

a) Chez l'homme.....68

b) Chez l'animal....69

C - RESULTATS....71

1 - Efficacité des AINS....71

a) Résultats expérimentaux....71

b) Etudes de terrain....74

2 - Tolérance des AINS....74

a) Résultats expérimentaux....74

b) Etudes de terrain....79

D - DISCUSSION....83

1 - Les inhibiteurs préférentiels COX2....83

2 - Les doubles inhibiteurs....84

II – CHOIX D'UN ANTI-INFLAMMATOIRE....86

A - UTILISATION DES PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTALGIQUE...86

1 - Affections ostéo-articulaires et musculo-squelettiques....86

a) Arthrose....86

b) Arthrite....89

c) Autres affections aiguës de l'appareil locomoteur ou du rachis....89

2 - Affections respiratoires et ORL....89

3 - Ophtalmologie....90

4 - Affections génito-urinaire....91

5 - Utilisation en chirurgie....93

B - UTILISATION EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE : EFFET ANTIPYRETIQUE....93

1 - Cas particulier de la fièvre d'origine inconnue (FOI) du chat....93

2 - Discussion : intérêt de la lutte contre la fièvre....94

C - UTILISATION LORS DE CHOC ENDOTOXINIQUE....94

D - UTILISATION DES PROPRIETES ANTI-AGREGATION PLAQUETTAIRES....95

1 - Cas de la thrombose aortique féline....95

2 - Autres maladies....97

III - UTILISATION PRATIQUE....97

A - POSOLOGIES ET ADMINISTRATIONS....97

1 – Salycilés....97

a) Chez le chien : posologies de l'aspirine....98

b) Chez le chat : posologies de l'aspirine....98

2 - Fénamates.....99
3 - Acides arylpropioniques.....100
4 - Le nimésulide.....100
5 - Les pyrazolés et dérivés.....101
6 - Les dérivés indolés.....102
7 - Les oxicams.....102
8 - Les dérivés de l'aniline : le paracétamol.....102
9 - Formes galéniques.....102

B - CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.....103
1 – Contre-indications.....103
2 - Précautions d'emploi.....103

C - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....103

CONCLUSION.....107

BIBLIOGRAPHIE.....109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Tableau récapitulatif des AINS disponibles sur le marché français (exemples de spécialités humaines et vétérinaires).	Page 18
Tableau II :	Rôles des prostaglandines et du thromboxane.	Page 24
Tableau III :	Comparaison entre COX1 et COX 2.	Page 28
Tableau IV :	Propriétés pharmacologiques des AINS.	Page 32
Tableau V :	Paramètres pharmacocinétiques de l'aspirine et du kétoprofène chez le chat et le chien : variations.	Page 33
Tableau VI :	Effets des prostaglandines et de leur inhibition par les AINS sur les composants de la barrière mucus-bicarbonates.	Page 40
Tableau VII :	Risque relatif d'érosion gastro-intestinale chez des patients présentant un facteur de risque par rapport au reste de la population.	Page 42
Tableau VIII :	Effets anti-agrégants de l'acide acétylsalicylique.	Page 47
Tableau IX :	Effet anti-agrégant de la phénylbutazone chez le chien.	Page 47
Tableau X :	Effets de la phénylbutazone sur la moëlle osseuse en fonction de la dose chez le chien et le chat.	Page 49
Tableau XI :	Principaux risques d'effets indésirables chez le chien.	Page 51
Tableau XIIa :	Evolution des suspicions d'intoxications par les AINS de 1991 à 1999 chez le chien et le chat.	Page 53
Tableau XIIb :	Les différents AINS rencontrés lors des appels au CNITV concernant les carnivores domestiques de 1991 à 1999.	Page 54
Tableau XIII :	DL 50 de différentes molécules d'AINS.	Page 56
Tableau XIV :	Variabilité des ratios COX1/COX 2.	Page 64
Tableau XV :	Classification de divers AINS selon leurs affinités pour COX1 ou COX 2.	Page 66
Tableau XVI :	Classification endoscopique des stades de gastropathies aux AINS chez le chien.	Page 70
Tableau XVIIa :	Dose efficace 50 (ED 50) de différents AINS d'après les tests pharmacologiques évaluant l'action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique.	Page 72
Tableau XVIIb :	Efficacité anti-inflammatoire de différents AINS administrés par voie orale chez le rat.	Page 73
Tableau XVIII :	Activité comparée de quelques AINS par rapport à la phénylbutazone.	Page 75

Tableau XIX :	Dose ulcérogène de trois AINS chez le rat (mg/kg).	Page 76
Tableau XX :	Classification des AINS en fonction de leur pouvoir ulcérogène chez le rat.	Page 77
Tableau XXI :	Valeurs de quelques index thérapeutiques.	Page 78
Tableau XXII :	Réactions sérieuses gastro-intestinales et autres (foie, rein, peau et sang) chez l'homme exprimées pour 1 million de prescriptions pendant les 5 premières années de mise sur le marché.	Page 80
Tableau XXIII :	Classification de quelques AINS selon le risque de saignements digestifs chez l'homme.	Page 81
Tableau XXIV :	Classification de quelques AINS selon la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux chez l'homme (calculés pour un million de prescriptions).	Page 82
Tableau XXV :	Résultats de l'étude comparée du védaprofène et du méloxicam dans deux groupes de chiens traités pour des pathologies musculo-squelettiques aigües ou chroniques.	Page 88
Tableau XXVI :	Durée moyenne des traitements en jours dans chacun des deux groupes.	Page 88
Tableau XXVII :	Conditions d'utilisation des AINS en ophtalmologie chez les carnivores domestiques.	Page 92
Tableau XXVIII :	Principales intéractions médicamenteuses.	Page 105

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma général simplifié de la réaction inflammatoire. Page 19

Figure 2a : Action principale des AINS : le blocage de la synthèse des prostaglandines. Page 21

Figure 2b : Localisation et description de la Prostaglandine H2 Synthétase (PGHS) Page 22

Figure 3 : Ensemble des mécanismes d'action des AINS. Page 26

Figure 4 : Action des AINS sur les prostacyclines et le thromboxane. Page 31

Figure 5 : Place et effets des AINS dans la régulation des affections hémodynamiques. Page 44

Figure 6 : Pathogénie de l'intoxication par les salicylés. Page 58

Figure 7 : Métabolisme du paracétamol. Page 59

Figure 8 : Structure chimique de différentes molécules en cours de développement. Page 85

Figure 9 : Représentation de la thrombose aortique expérimentale. Page 96

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très fréquemment utilisés en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. Dans la majorité des cas, ces molécules sont utilisées pour lutter contre une fièvre ou des douleurs diverses. L'éventail des produits disponibles s'est considérablement élargi ces dernières années, en liaison avec de récentes découvertes dans le domaine du mécanisme d'action de ces molécules. Leur utilisation n'est cependant pas sans danger et peut, dans certains cas assez fréquents, être à l'origine d'effets indésirables parfois graves.

L'objectif de ce travail bibliographique est de présenter les connaissances actuelles dans ce domaine chez les carnivores domestiques.

Dans une première partie, nous aborderons une étude générale des AINS, rappelant leur classification, mécanismes d'action et principales utilisations. La deuxième partie sera consacrée à la toxicité et aux effets indésirables de ces molécules. Enfin, dans une troisième partie, nous verrons comment les dernières recherches permettent de comprendre en grande partie les effets indésirables des AINS et de les utiliser de façon optimale chez les carnivores domestiques.

PARTIE I : ETUDE GENERALE

I-CLASSIFICATION.

Les molécules étudiées ici possèdent toutes une propriété commune : elles inhibent, à divers degrés, la cyclo-oxygénase, et par conséquent, la biosynthèse des prostaglandines.

Elles sont toutes, selon leurs propriétés pharmacologiques, pourvues d'une activité anti-inflammatoire, d'une activité analgésique et d'une activité antipyrétique.

Une exception doit cependant être soulignée en ce qui concerne les dérivés de l'aniline (phénacétine, paracétamol) qui ne se caractérisent que par une activité analgésique. Compte tenu de leur importante utilisation et des risques liés à celle-ci, ces molécules seront incluses dans notre étude parallèlement aux AINS.

La classification que nous allons envisager est établie selon la nature chimique des molécules et souligne quelques-unes unes des principales caractéristiques pharmacodynamiques de celles-ci.

A-SALICYLES.

L'acide salicylique est surtout utilisé dans des préparations à usage externe, le plus souvent pour ses propriétés kératolytiques.

Ses dérivés sont obtenus par substitution sur le groupe carboxyl (ex : salycilamide) ou sur le groupe hydroxyl (ex : acide acétylsalicylique). Ces différentes substitutions modifient l'activité et la toxicité du composé.

Les molécules les plus employées sont l'acide acétylsalicylique (aspirine) et ses dérivés (sels et esters : acétylsalicylate de lysine, sels sodiques…).

De nombreuses spécialités ont été élaborées dans le but d'améliorer l'activité, la tolérance gastrique, grâce à une meilleure solubilité (aspirine micronisée, effervescente, sèche tamponnée…) ou grâce à une libération retardée dans l'intestin grêle (aspirine retard) (7).

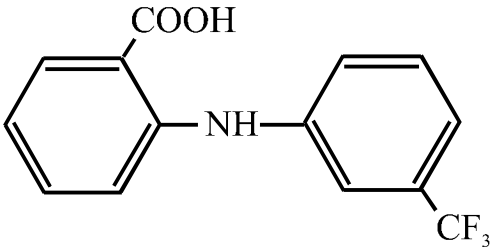
Le temps de demi-vie des salicylés est de 8,6 heures chez le chie…).

ps ds d(m)8.3((-vie ép(ene de a doste utiliées chez ls( )]TJT*0.0006 Tc0.6904 Tw[canivor(es : ell pourperom407).

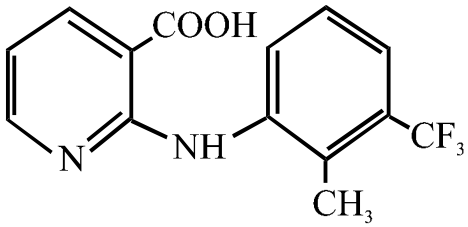
B-FENAMATES (79).

Dérivés de l'acide anthranilique : acide flufénamique, acide méclofénamique, acide tolfénamique.

Dérivés phenylaminonicotiniques : flunixine



Acide flufénamique

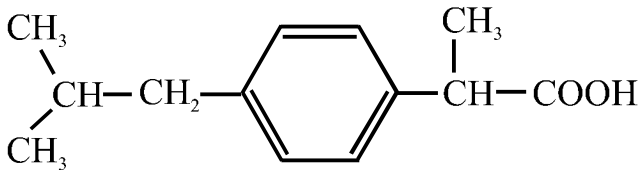


Acide niflumique
Flunixine (utilisée sous forme de sel de Méglumine)

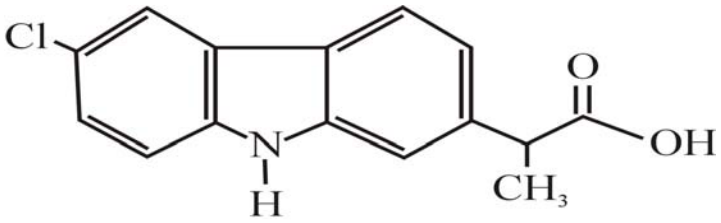
L'acide tolfénamique et la flunixine ne sont disponibles qu'en médecine vétérinaire.

C-LES ACIDES ARYL PROPIONIQUES ET APPARENTES (79).

Ils sont essentiellement représentés par : l'acide tiaprofénique, le kétoprofène, le flurbiprofène, le naproxène, le carprofène, l'ibuprofène et le diclofénac.



Ibuprofène

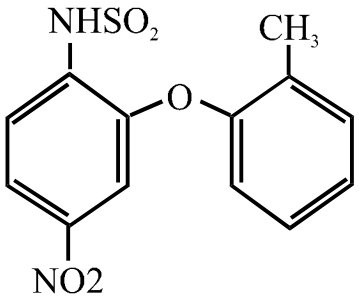


Carprofène

L'ibuprofène est restée longtemps la seule molécule faisant l'objet d'une spécialité vétérinaire en France.

Le kétoprofène, le védaprofène puis plus récemment le carprofène ont fait leur apparition sur le marché vétérinaire français.

D-LE NIMESULIDE (79).

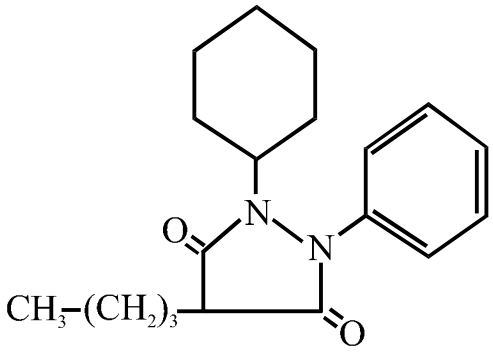


Nimésulide

Présent en France uniquement sur le marché vétérinaire.

E-LES PYRAZOLES ET DERIVES.

- Pyrazolidines :

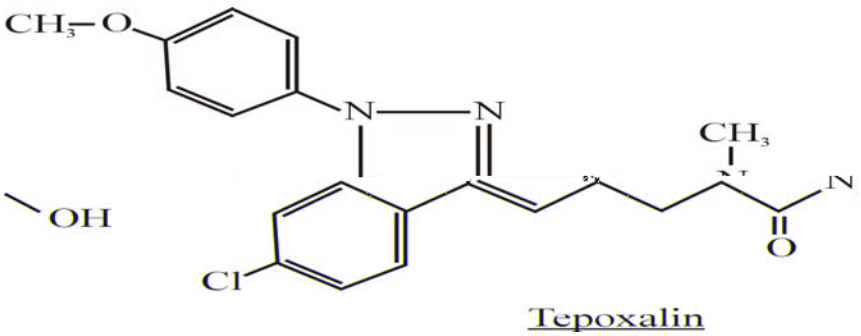


Phénylbutazone

Les pyrazolés sont fortement liés aux protéines (99%) et peuvent pour cette raison favoriser la libération d'autres substances ayant la même propriété (112). L'élimination chez le chien est très rapide : le temps de demi-vie est de 2,5 heures (112).

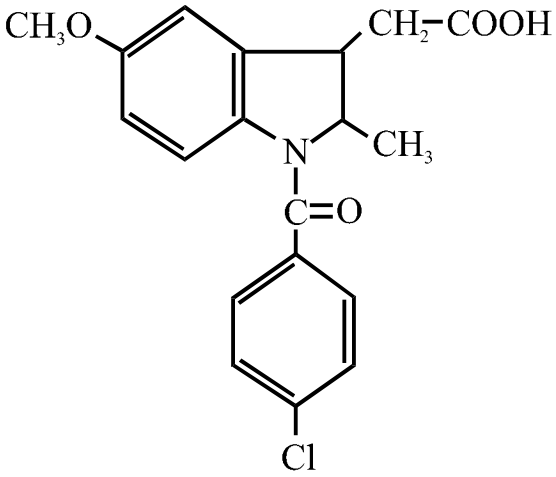
- Antipyrine et amidopyrine et leurs dérivés : noramidopyrine.

- Très récemment, un nouveau dérivé pyrazolé a fait son apparition en médecine vétérinaire : le tépoxalin.



Tepoxalin

F-LES DERIVES INDOLIQUES.



Indométacine

Ils sont essentiellement représentés par : le sulindac, le benzydamine et l'indométacine.

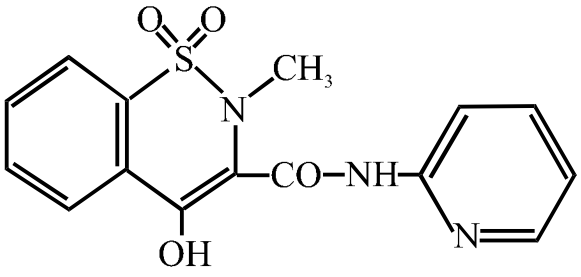
La forte toxicité gastro-intestinale ne permet pas l'usage de ces molécules en médecine vétérinaire (112).

G-LES DERIVES PHENOTHIAZINIQUES ET OXICAM.

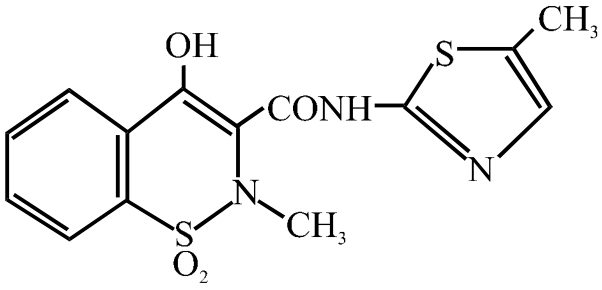
- Dérivés phénothiaziniques : -acide métiazinique
  -acide protizinique

Ces composés ne sont pas commercialisés en France.

- Oxicams : -piroxicam
  -ténoxicam
  -méloxicam



Piroxicam

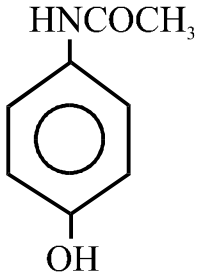


Méloxicam

H-LES DERIVES DE L'ANILINE.

Ils sont représentés par l'acétanilide, la phénacétine et leur métabolite actif : le paracétamol.

Le paracétamol n'est pas disponible en médecine vétérinaire (sa tolérance est très mauvaise chez le chat). Il est en revanche très employé en médecine humaine (7).



Paracétamol

I-LES INHIBITEURS SELECTIFS COX2.

Ce sont des molécules très récemment disponibles en médecine humaine uniquement. Elles sont représentées par le rofécoxib et le célécoxib.

Le Tableau I donne quelques exemples de molécules disponibles sur le marché français. Nous remarquons que si plusieurs principes actifs sont communs à la médecine humaine et vétérinaire (aspirine, acide niflumique, kétoprofène ibuprofène, phénylbutazone, nimésulide, méloxicam), toutes les autres molécules ne sont disponibles que pour l'une ou l'autre des disciplines. Ceci est à mettre en relation avec une sensibilité très variable selon les différentes espèces vis à vis des AINS.

II-MECANISMES D'ACTION.

A-RAPPEL SUR LA REACTION INFLAMMATOIRE (20)(119).

L'inflammation est un phénomène fréquent mais cependant complexe. Elle peut revêtir des aspects morphologiques variés selon la nature de l'agression et selon le tissu lésé, mais elle obéit à un mécanisme constitué de différentes phases successives et interdépendantes.

Les différentes phases de la réaction inflammatoire sont illustrées par la Figure 1.

-Phase vasculaire :

Les réactions vasculaires sont les premières à apparaître, induites par les médiateurs vaso-actifs d'origine tissulaire ou plasmatique.

Ces médiateurs provoquent une vasodilatation et un écartement des cellules endothéliales entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire avec fuite de plasma et formation d'œdème local.

-Phase cellulaire :

Elle est constituée par la diapédèse de cellules poly et mononucléées, diapédèse sanguine favorisée par l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les cellules sont attirées sur le lieu de l'inflammation par chimiotactisme.

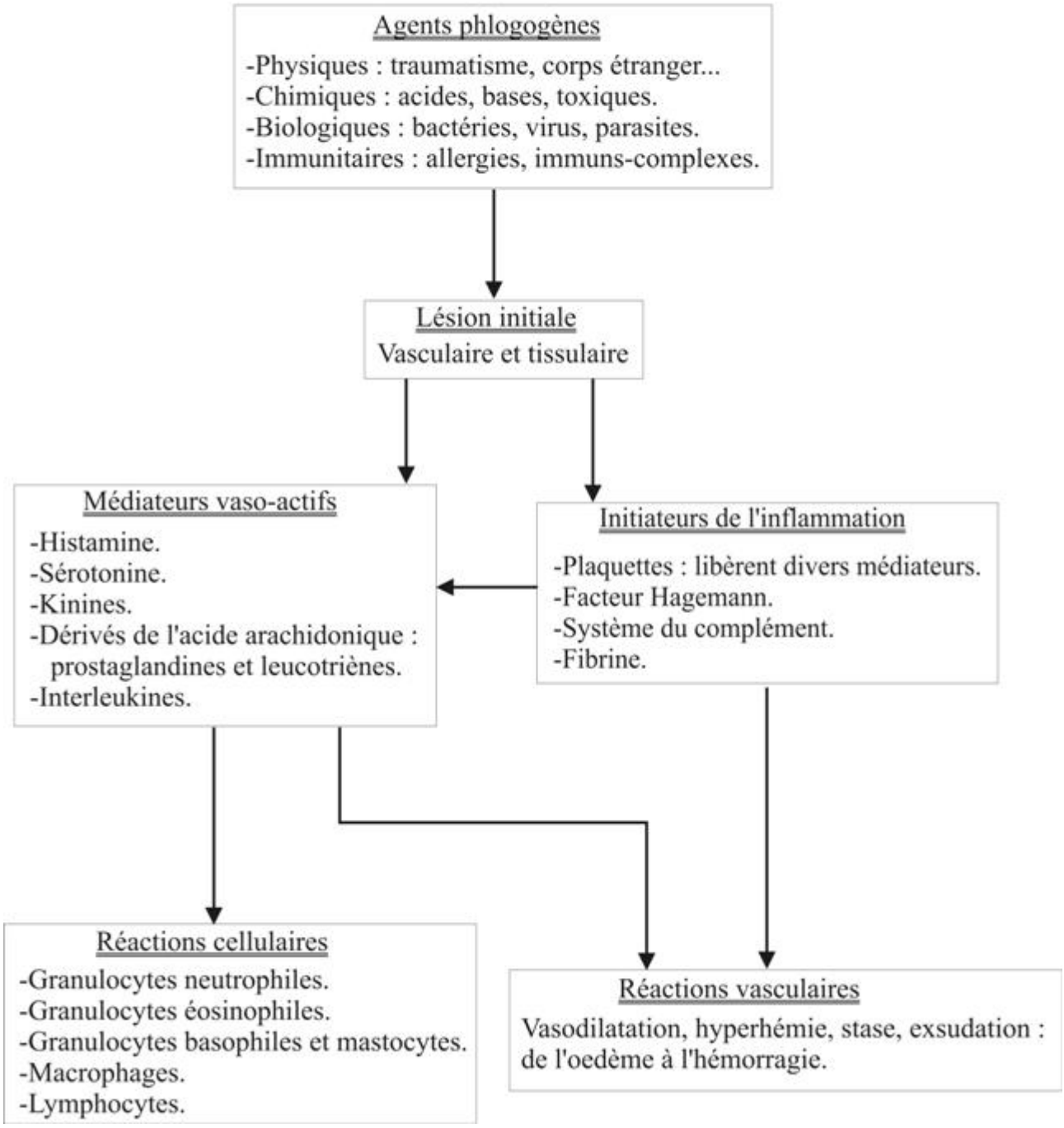
-Phase de nettoyage :

Elle est due à l'activité phagocytaire et lytique des polynucléaires, complétée par celle des macrophages.

Tableau I : Tableau récapitulatif des AINS disponibles sur le marché français (exemples de spécialités humaines et vétérinaires) (44)(153)

Famille chimique	Molécule	Dénomination commerciale en médecine humaine	Dénomination commerciale en médecine vétérinaire
Salicylés	Acide Acétylsalicylique	ASPIRINE (Upsa)	ASPIRINE 50 COOPHAVET (Coophavet)
	Acétylsalicylate de lysine	ASPEGIC (Sanofi-synthélabo OTC)	VETALGINE (Ceva santé animale)
Fénamates	Acide niflumique	NIFLURIL (Upsa)	FELALGYL (Sepval)
	Flunixine (sel de méglumine)		FINADYNE (Schering-Plough)
	Acide tolfénamique		TOLFEDINE (Vétoquinol)
Acides aryl propioniques et apparentés	Kétoprofène	PROFENID (Aventis) KETUM gélule & gel (Menarini France)	KETOFEN (Mérial)
	Ibuprofène	BRUFEN (Knoll France) ADVIL (Whitehall)	MOTRICIT (Virbac)
	Naproxène	APRANAX (Roche)	
	Flurbiprofène	CEBUTID (Shire France) OCUFEN Collyre (Allergan France SAS)	
	Fénoprofène	NALGESIC (Lilly France SA)	
	Védaprofène		QUADRISOL (Intervet)
	Carprofène		RIMADYL (Pfizer)
	Acide tiaprofénique	SURGAM (Aventis)	
	Etodolac	LODINE (Fornet)	
	Alminoprofène	MINALFENE (Bouchara-recordati)	
	Diclofénac Diclofénac + misoprostol	VOLTARENE (Novartis Pharma SA) VOLTARENE Collyre 0,1% (Norvatis ophtalmics SA) ARTOTEC (Pharmacia SAS)	
Nimésulide	Nimésulide	NEXEN (Therabel Lucien Pharma)	SULIDENE (Virbac)
Pyrazolés et dérivés	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE (Novartis Pharma SA)	PHENYLARTHRITE injectable & crème (Vétoquinol)
	Noramidopyrine	NOVALGINE (Aventis) AVAFORTAN (Thérabel Lucien Pharma)	CALMAGINE (Vétoquinol) ESTOCELAN (Boehringer)
	Tepoxalin		ZUBRIN (Shering-plough)
Dérivés indoliques	Sulindac	ARTHROCINE (Merck Sharp et Dohme Chibret)	
	Indométacine	INDOCID (gélule ou suppositoire) (Merck Sharp et Dohme Chibret) Indocollyre Collyre (Allergan France SAS)	
Dérivés phénothiaziniques et oxicams	Meloxicam	MOBIC (Boehringer Ingelheim)	METACAM (Boehringer)
	Piroxicam	FELDENE (Pfizer)	
	Tenoxicam	TILCOTIL (Roche)	
Dérivés de l'aniline	Paracétamol	EFFERALGAN (Upsa)	
Inhibiteurs sélectifs COX2	Rofécoxib Célécoxib	VIOXX (Pharmacia) CELEBREX (Mosanto France sa)	

Figure 1 : Schéma général simplifié de la réaction inflammatoire (34)(76).



-Phase de cicatrisation :

Elle débute par la formation d'un tissu de granulation qui peut évoluer vers la sclérose si la perte de substance a été importante.

B-MECANISME D'ACTION MAJEUR : L'INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROSTAGLANDINES (13)(64).

1-Biosynthèse des prostaglandines.

L'acide arachidonique est présent dans les phospholipides constituant les membranes cellulaires. C'est un acide gras insaturé à 20 atomes de carbone. Il est à l'origine de la formation de nombreux médiateurs : les prostaglandines et les leucotriènes, dont les rôles sont d'une importance capitale, aussi bien sur le plan physiologique que sur le plan pathologique.

Lorsque la membrane cellulaire est altérée, les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase A2, libérant ainsi l'acide arachidonique. Cet acide va lui-même être transformé selon deux voies :

-Un premier groupe d'enzyme, la Prostaglandine H_2 Synthétase (PGHS) le transforme en prostaglandine et thromboxane (cf. fig. 2a et 2b). Le processus se fait en deux étapes :

- Une première étape se fait au niveau du site cyclo-oxygénase de la PGHS et aboutit à la formation d'endoperoxydes PGG2.
- Une deuxième étape se fait au niveau du site peroxydase et transforme l'endoperoxyde PGG2 en endoperoxyde PGH2.

-Un deuxième groupe d'enzyme, la lipo-oxygénase, aboutit à la formation des leucotriènes.

La plupart des AINS agissent en bloquant la PGHS principalement au niveau du site cyclo-oxygénase et donc en bloquant la synthèse des prostaglandines.

Il a été décrit plusieurs types d'inhibitions de la cyclo-oxygénase :

Les AINS se fixent sur le site catalytique hydrophobe de l'acide arachidonique de façon compétitive et réversible et bloquent donc son catabolisme. C'est par exemple le cas de l'ibuprofène, l'acide mefénamique, l'indométacine (141)(150).

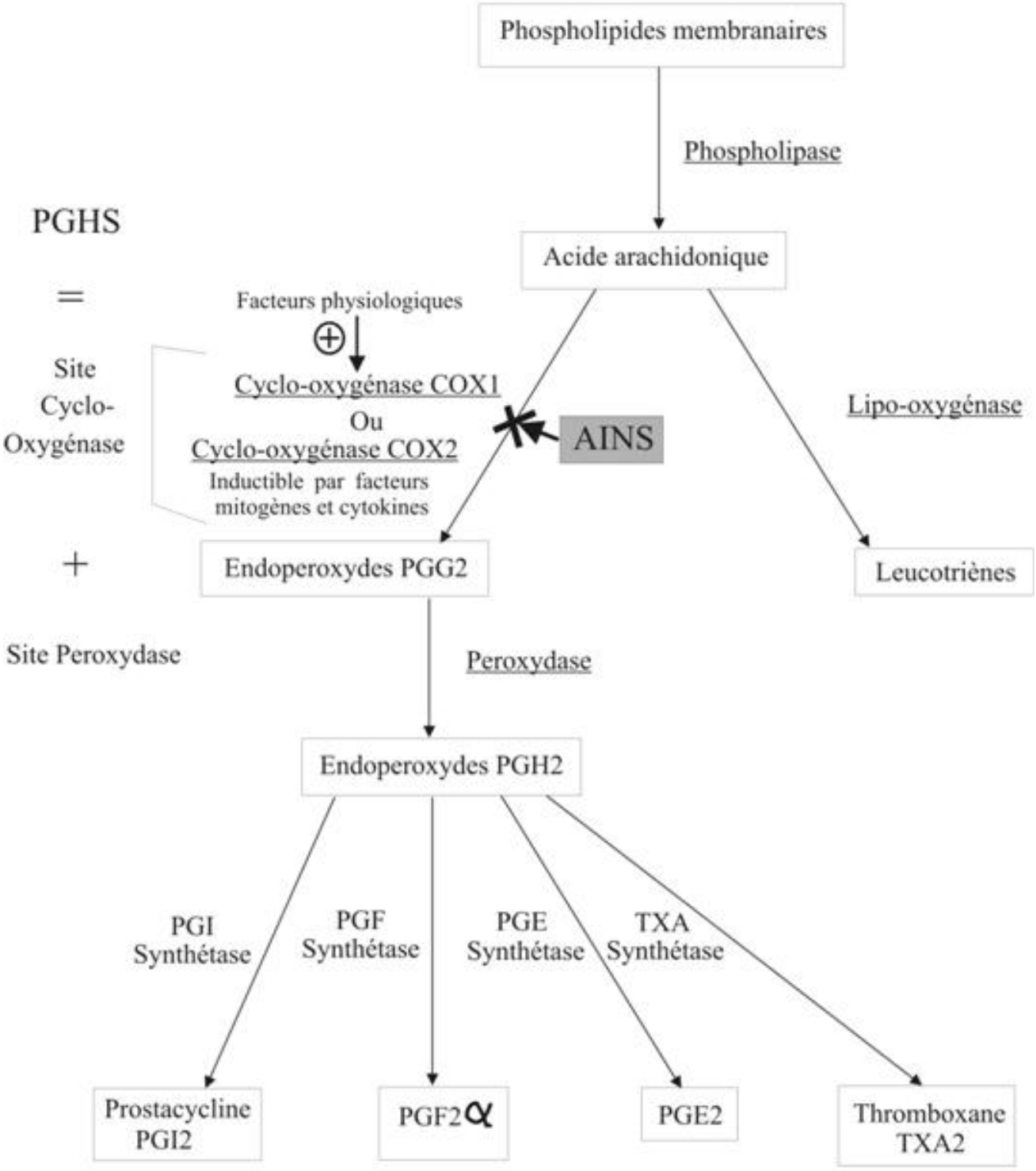
D'autres AINS, comme par exemple l'aspirine, la phénylbutazone et la flunixine, sont à l'origine d'une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase. Ainsi, l'aspirine acétyle la serine de la cyclo-oxygénase et bloque de cette façon son activité de façon irréversible, même après disparition de l'AINS (129)(150).

En plus du blocage de la cyclo-oxygénase, certains anti-inflammatoires semblent pouvoir agir à un autre niveau de la formation des prostaglandines. Par exemple, la phénylbutazone agit sur l'endoperoxyde isomérase, bloquant la transformation des endoperoxydes en prostaglandines.

2-Rôles des prostaglandines et du thromboxane.

Comme nous l'avons signalé précédemment, les prostaglandines interviennent dans la réaction inflammatoire, mais ont également un rôle dans la régulation de processus physiologiques très importants. On a également montré une action synergique des prostaglandines avec les autres médiateurs tels que l'histamine ou la bradykinine (141).

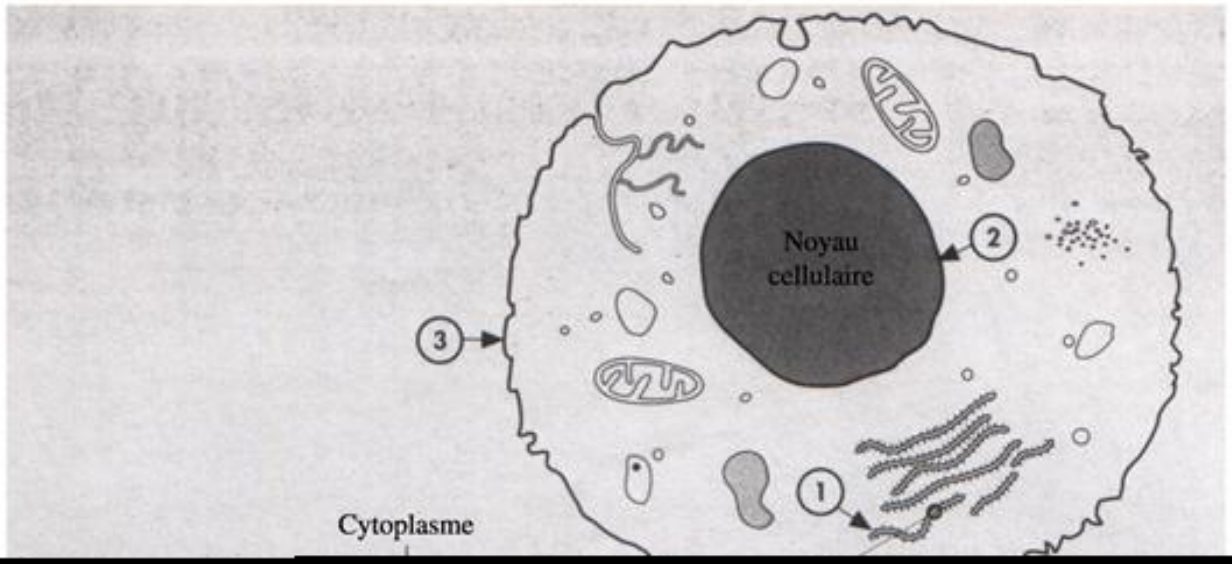
Figure 2a : Action principale des AINS : le blocage de la synthèse des prostaglandines.



PGHS = Prostaglandine H2 Synthétase

✝ = Site d'action principal des AINS

Figure 2b : Localisation et description de la Prostaglandine H2 Synthétase (PGHS)(13)



[redacted]

Ce rôle régulateur des prostaglandines est à l'origine de la majeure partie des effets indésirables des AINS (cf. Tableau II). Nous verrons plus en détail dans la partie II comment l'inhibition des prostaglandines et donc de ses rôles physiologiques peut être à l'origine d'effets indésirables.

3-Rôles des leucotriènes (11)(30).

Les produits engendrés par la voie de la lipo-oxygénase (leucotriènes LTB4, LTC4, LTD4, LTE4) sont également très importants dans l'inflammation. En effet, les leucotriènes augmentent la perméabilité microvasculaire et sont de puissants agents chimiotactiques (attirent les éosinophiles, les neutrophiles et les monocytes).
L'inhibition de la 5 lipo-oxygénase réduit l'expression du Tumor Nécrosis Factor α (TNFα : cytokine qui joue un rôle clé dans l'inflammation).

De plus, il apparaît que les leucotriènes participent de façon significative à l'atteinte de la muqueuse gastrique, en particulier quand ces composés représentent les principaux dérivés de l'acide arachidonique présents au niveau de la muqueuse gastrique après inhibition de la production de prostaglandines.

C-AUTRES MECANISMES D'ACTION (64)(123).

1-Inhibition des autres enzymes.

Certains AINS (acide méclofénamique, acide tolfénamique, diclofénac, kétoprofène) inhiberaient, outre la cyclo-oxygénase, la 5 lipo-oxygénase responsable de la formation de leucotriènes, mais cet effet semble n'avoir qu'une importance réduite in vivo (36)(68)(82)(92)(101).

En revanche, le tépoxalin, disponible très récemment, est une molécule dont le mode d'action est basée autant sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase que sur l'inhibition de la 5 lipo-oxygénase (double inhibiteur). Ce double mécanisme est donc à l'origine de l'inhibition non seulement de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane mais également de la synthèse des leucotriènes (11)(30).

2-Antagonisme compétitif des prostaglandines.

Certains AINS (fénamates, kétoprofène, indométacine) seraient susceptibles d'occuper les récepteurs de quelques médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine, bradykinine,…). Cette hypothèse se base sur des études cristallographiques et des études structure/activité.

3-Inhibition de la migration des leucocytes.

La migration des leucocytes et des macrophages consomme de l'ATP. Les AINS, en découplant la phosphorylation oxydative ou en modifiant les propriétés membranaires de ces cellules, inhiberaient leur déplacement (64)(71)(95).

4-Stabilisation des membranes.

La dégradation des membranes cellulaires et lysosomiales dans un foyer inflammatoire aboutit à la libération de nombreuses enzymes destructrices (phosphatases, glucuronidase). Certains AINS (aspirine, phénylbutazone) in vitro, empêchent cette libération, de façon indirecte par le biais des transferts calciques membranaires et/ou des stocks d'AMPc (64).

Tableau II : Rôles des prostaglandines et du thromboxane (95)

	PGD2	PGE2	PGF2	PGI2	TXA2
Inflammation					
Sensibilisation des nocirécepteurs périphériques et centraux	+	+++	+	+++	+
Augmentation de la température de référence du centre de la thermorégulation	+	+++	+	+	+
Système cardio-vasculaire					
Vasoconstriction			+		+++
Vasodilatation	+	+++		+++	
Tachycardie		+			
Bradycardie			+		
Fonction plaquettaire					
Agrégation					+++
Inhibition de l'agrégation				+++	
Système respiratoire					
Bronchoconstriction	+		+		++
Bronchodilatation		+		+	
Système gastro-intestinal					
Stimulation de la sécrétion de mucus et de bicarbonates		++		++	
Inhibition de la sécrétion de pepsine et d'HCl		++		++	
Stimulation de la contraction des muscles lisses longitudinaux		+	+		
Stimulation de la contractions des muscles lisses circulaires			+		
Inhibition de la contraction des muscles lisses circulaires		+			
Effet protecteur	+	+	+	+	+
Stimulation des sécrétions intestinales		+	+		
Inhibition des sécrétions intestinales	+			+	
Système reproducteur					
Lutéolyse			+++		
Contraction des muscles utérins		+	+++		
Effet lutéotropique		+			
Fonction rénale					
Augmentation du débit sanguin rénal		+		+	
Stimulation de la libération de rénine		+		+	
Action natriurétique		+			

5-Interférence avec le système des kinines.

Certains AINS (phénylbutazone, ibuprofène…) semblent capables de diminuer la production de bradykinine dans un foyer inflammatoire, mais cette voie n'a pas encore à l'heure actuelle été précisée (64).

6-Interférence avec la sécrétion de cortisol.

Certains AINS augmentent la cortisolémie par une action "CRH like" (salicylés). D'autres, par leur compétition sur les sites de transport, augmentent la concentration de cortisol libre (1)(64).

Ces mécanismes sont toutefois d'importance mineure.

7-Captation de radicaux libres oxygénés.

Ces derniers peuvent être responsables de phénomènes inflammatoires et lésionnels. Leur destruction pourrait donc inhiber certains aspects de la réaction inflammatoire. Le paracétamol et la phénylbutazone semblent capables de capturer ces radicaux libres.

L'ensemble des mécanismes d'action des AINS et leur place dans la réaction inflammatoire sont résumés dans la Figure 3 (123).

D-NOUVEAUTES DANS LA COMPREHENSION DU MECANISME D'ACTION : CONSEQUENCES (4)(13)(150).

Deux formes de cyclo-oxygénases ont été découvertes : la cyclo-oxygénase 1 (COX1) et la cyclo-oxygénase 2 (COX2) ce qui, comme nous allons le voir, ouvre de grandes perspectives dans le domaine de la thérapeutique et de la prévention de la toxicité.

1-La cyclo-oxygénase 1.

La présence de COX1 est physiologique dans la plupart des tissus à des concentrations à peu près constantes : on la trouve dans les thrombocytes, les cellules endothéliales des vaisseaux, les tubules rénaux, la muqueuse gastrique.

La concentration enzymatique peut, après stimulation par des facteurs de croissance ou par des hormones, augmenter dans des proportions de 2 à 4 fois la concentration normale.

L'action physiologique de la COX1 conduit à la production de PGI2 (prostacycline), de PGE2 et de thromboxane A2.

Comme nous l'avons vu au paragraphe B-2, ces prostaglandines ont une action cyto-protectrice sur les reins, la muqueuse gastrique et les vaisseaux sanguins.

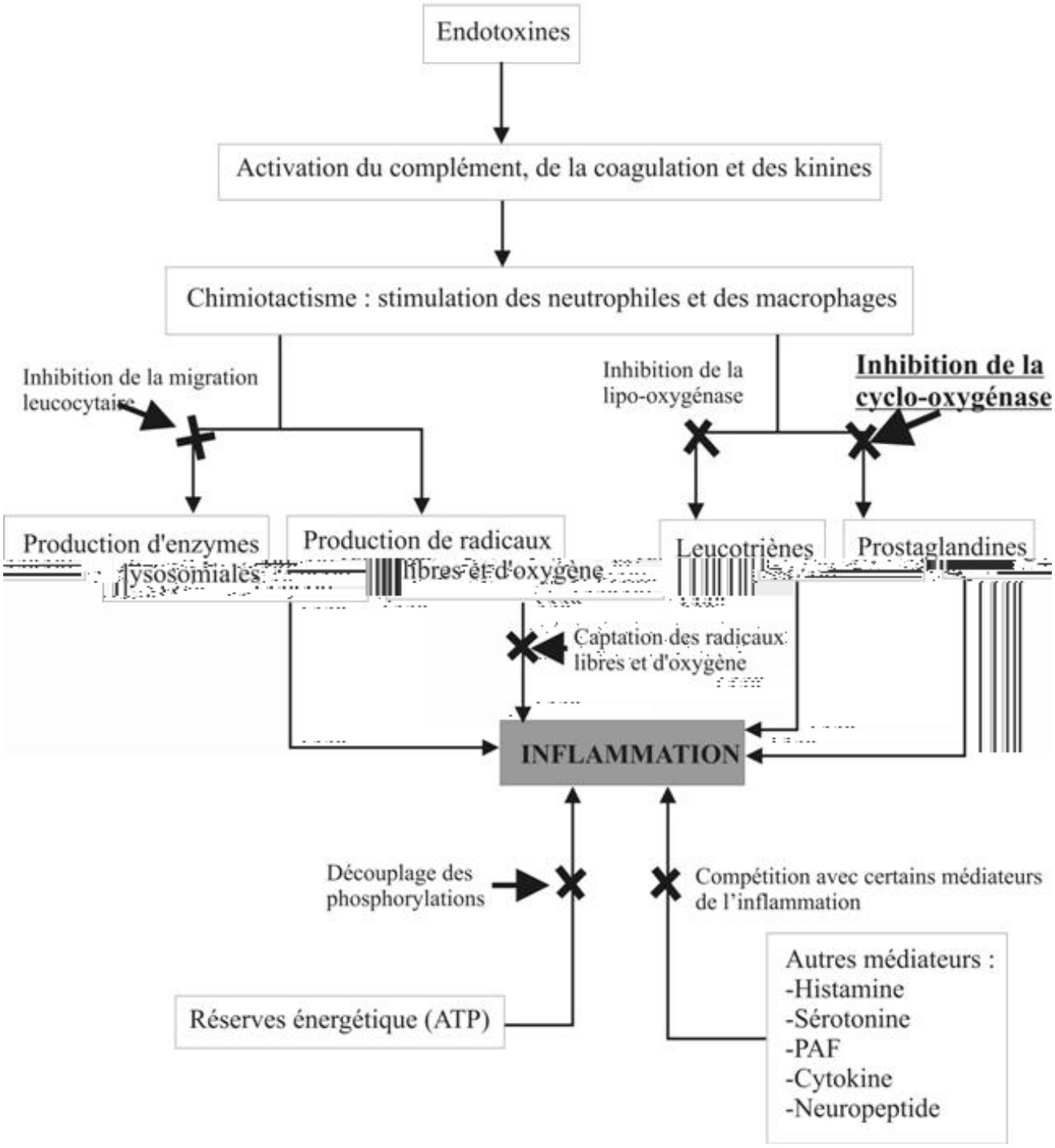
La COX1 participe donc à la régulation des fonctions rénales et gastriques et à la coagulation sanguine.

2-La cyclo-oxygénase 2.

La COX2 a été identifiée au début des années 90 comme une enzyme autonome. La concentration physiologique de COX2 est très faible dans la plupart des tissus et est la plupart du temps indécelable (la prostate, l'utérus, le cerveau, les testicules et les poumons constituent des exceptions).

Lors d'inflammation, le taux de COX2 peut être multiplié par 80. Cette enzyme conduit à la formation de prostaglandines pro-inflammatoires qui participent au développement de l'inflammation.

Figure 3 : Ensemble des mécanismes d'action des AINS (95).



La synthèse de COX2 peut être induite dans presque tous les tissus par une stimulation appropriée (cytokines, facteurs de croissance, hormones…) (159).

Le Tableau III résume les analogies et les différences entre COX1 et COX2.

3-La 5 lipo-oxygénase (11).

Les produits engendrés par la voie de la 5 lipo-oxygénase, les leucotriènes, jouent un rôle important dans la cascade des évènements qui initient et perpétuent l'inflammation. L'inhibition de leur synthèse présente donc un grand intérêt.

4-Conséquences.

On savait déjà que les AINS agissaient en inhibant la cyclo-oxygénase donc la formation de prostaglandines.

A la lumière de ces nouvelles découvertes, il ressort que :

-les effets thérapeutiques souhaités reposeraient sur l'inhibition de la COX2.

-les effets indésirables seraient à imputer à l'inhibition de la COX1.

Des recherches sur l'activité inhibitrice des différents AINS envers la COX1 ou la COX2 ont alors été engagées.

Il ressort que les anti-inflammatoires présentent des affinités différentes pour l'une ou l'autre des cyclo-oxygénases.

Ces recherches seront présentées plus en détail dans la troisième partie mais on peut déjà insister sur l'importance considérable que revêt la découverte de ces deux isoformes pour le développement de nouveaux AINS.

Cependant, un certain nombre d'études récentes ont soulevé de sérieuses questions quant à cette dualité COX1 / COX2. En effet, il semblerait que la COX2 joue aussi un rôle physiologique dans plusieurs fonctions de l'organisme :

Maintient de la fonction rénale chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose hépatique ou d'insuffisance rénale. Des données plus récentes prouvent que la COX2 est induite pendant la phase de résolution d'une réponse anti-inflammatoire et à ce moment, elle produit des prostaglandines anti-inflammatoires (PGD2 et PGF2α) mais pas pro-inflammatoires (PGE2). Son inhibition serait alors à l'origine d'une persistance de l'inflammation (11)(30).

L'inhibition simultanée des cyclo-oxygénases et de la 5 lipo-oxygénase assure une efficacité anti-inflammatoire élevée et prévient les effets pro-inflammatoires et gastro-intestinaux nuisibles des leucotriènes. Ces constatations sont à l'origine du développement des doubles inhibiteurs dont le tépoxalin, première molécule disponible sur le marché (usage vétérinaire).

E-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES.

1-Activité anti-inflammatoire (64)(95)(141).

Les propriétés anti-inflammatoires résultent directement du pouvoir que possèdent ces molécules d'inhiber les prostaglandines.

Les prostaglandines PGE2 et PGI2 jouent un rôle important dans le stade précoce de la réaction inflammatoire. Elles sont responsables de la vasodilatation artériolaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. L'effet majeur des AINS est donc une réduction de l'œdème inflammatoire. On comprend donc facilement l'effet notable et précoce sur les inflammations aiguës et la récupération fonctionnelle qu'ils autorisent.

Tableau III : Comparaison entre COX1 et COX2 (11)

	COX1	COX2
Similitude structurelle	Seulement 60% d'homologie dans la séquence d'acides aminés (COX1 et COX2 sont codées par des gènes différents). Le site actif de COX2 est plus grand que celui de COX1.	
Régulation	Présence physiologique, multiplication possible de la concentration par un facteur deux à quatre.	Formation induite lors d'inflammation (synthèse multipliée par 10 à 80 en cas de stimulation appropriée : inflammation, hormones).
Localisation tissulaire	Présente dans la plupart des tissus, particulièrement abondante dans les thrombocytes, les cellules endothéliales, l'estomac, les reins et les muscles lisses.	Présente physiologiquement dans la prostate, l'utérus, les testicules et les poumons. Présente dans tous les tissus après induction.
Fonction de l'enzyme	Production de prostaglandines à fonctions protectrices, régulant le fonctionnement rénal, la fonction digestive et la coagulation sanguine.	Activée par une inflammation qu'elle aggrave par la production de prostaglandines pro-inflammatoires. Toutefois, rôle physiologique non négligeable pour le maintient de diverses fonctions vitales ?

Par contre, les AINS ont peu d'effet sur l'infiltration locale par les cellules sanguines et la libération ultérieure de médiateurs. Cette action chimiotactique est surtout due aux leucotriènes dont la synthèse est bloquée par les corticoïdes et les doubles inhibiteurs.

Lors d'inflammation chronique, l'effet bénéfique des AINS est moins prononcé et nécessite des administrations prolongées.

2-Activité analgésique (64)(68)(95)(141).

L'analgésie est surtout périphérique et s'exerce directement au niveau du foyer douloureux. Comme nous l'avons vu précédemment (Tableau II), les prostaglandines (surtout PGE2 et PGI2) ont la capacité d'abaisser le seuil d'excitation des nocirécepteurs des fibres C. Ils sensibilisent donc ces récepteurs de la douleur aux stimuli mécaniques et chimiques, soit directement, soit via d'autres médiateurs comme la bradykinine et l'histamine. C'est ce qui explique le fort pouvoir analgésique des AINS sur les douleurs d'origine inflammatoires ou lésionnelles ainsi que leur action bénéfique sur les douleurs post-opératoires sans qu'il y ait une incidence sur la cicatrisation.

Certains AINS ont une action centrale en inhibant plus spécifiquement la synthèse de prostaglandines dans le système nerveux central : les salicylés, le paracétamol, la glafénine et ses analogues. Ceci serait lié à une affinité supérieure de ces AINS pour des iso-enzymes cyclo-oxygénases cérébrales. D'autres mécanismes ont été suggérés afin d'expliquer l'action analgésique centrale de certains AINS (diclofénac, indométacine, kétoprofène) :

-Une interaction directe ou indirecte avec le système morphinique.

-Une diminution des taux de sérotonine dans le tronc cérébral et dans la moelle épinière.

-Une inhibition des récepteurs aux acides aminés comme le N méthyl D aspartate qui jouent un rôle important dans le phénomène de sensibilisation centrale (68).

Enfin, l'activité antalgique des AINS sur les douleurs coliques pourrait s'expliquer en partie par l'inhibition des spasmes des muscles lisses induits par certaines prostaglandines.

Notons cependant que les AINS restent peu efficaces lors de douleurs sévères d'origine somatique ou viscérale notamment celles associées par exemple aux distensions viscérales ou aux torsions (129).

3-Activité antipyrétique (10)(64)(95)(129).

Les substances pyrogènes générées par diverses maladies (infection, tumeur…) peuvent induire directement ou indirectement via l'interleukine 1 ou la cachectine la synthèse de PGE2 et PGI2 par des cyclo-oxygénases de l'hypothalamus ce qui entraîne un dérèglement du thermostat hypothalamique.

On comprend donc l'activité antipyrétique des AINS qui bloquent le processus végétatif déclenchant la fièvre sans provoquer d'hypothermie chez un animal sain (en cas de stress ou d'exercice intense par exemple). Tous les AINS n'ont pas le même pouvoir antipyrétique en fonction de leur capacité à passer la barrière hémato-méningée et à inhiber les cyclo-oxygénases hypothalamiques : les acétanilides sont les plus puissantes (paracétamol).

4-Pouvoir anticoagulant (64)(95).

En inhibant la synthèse de thromboxane, les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et donc induisent une prolongation du temps de saignement.

Cet effet anti-agrégant plaquettaire peut être recherché dans la prévention de certaines affections (thrombo-embolies du chat, CIVD…) mais peut également s'avérer dangereux chez

certains animaux prédisposés aux hémorragies (chirurgie, anomalie de la coagulation, ulcères digestifs…).

L'intensité et la durée de cette action anti-plaquettaire varie selon le type d'AINS. Elle est essentiellement provoquée par les salicylés. En effet, l'aspirine induit un blocage irréversible de la coagulation des plaquettes avec comme conséquence une inhibition de l'agrégation plaquettaire durant plusieurs jours (une semaine) après administration d'une dose unique (136).

Il est à noter que les prostacyclines dont l'effet est inverse par rapport au thromboxane sont 10 à 250 fois moins sensibles aux AINS (cf. Figure 4).

5-Intérêt dans le traitement des états de choc (64)(129).

Les recherches effectuées depuis quelques années semblent démontrer l'intérêt des AINS dans la thérapeutique des états de choc, notamment lors de chocs septiques.

Les concentrations circulantes de thromboxane B2 (métabolite du TXA2) et du 6 cétoPGF1α (métabolite de la prostacycline) sont élevées chez le chien, le chat ou le cheval dans de nombreux modèles de chocs.

Par exemple, la flunixine permet de réduire les transferts liquidiens, l'hypovolémie et la chute de pression artérielle associés à l'administration par voie intra-veineuse d'endotoxine chez le cheval.

Le Tableau IV résume et compare les différentes propriétés pharmacologiques des AINS.

F-FACTEURS DE VARIATION.

1-Liés à l'espèce (64)(145).

L'activité des AINS est très variable selon les différentes espèces animales. Ceci est lié d'une part à une pharmacocinétique qui peut varier de façon importante d'une espèce à l'autre, mais également à une sensibilité différente des cyclo-oxygénases (cf. Tableau V).

Il est donc important de noter le danger que peut représenter l'extrapolation des posologies données pour une espèce à une autre d'autant plus que, comme nous le verrons, les effets indésirables peuvent être directement fonction de la puissance anti-inflammatoire.

2-Liés à la molécule (64).

La puissance d'action des différents AINS varie beaucoup selon la nature de la molécule, mais les comparaisons restent difficiles à établir. En effet, l'évaluation de l'activité d'une molécule varie beaucoup en fonction du modèle expérimental utilisé, étant donné les variations de sensibilité des différentes cyclo-oxygénases tissulaires et la variabilité de distribution des molécules selon les tissus (cf. Tableau V).

D'autre part, les nombreux aspects possibles que puisse revêtir l'inflammation en clinique rend cette évaluation encore plus difficile.

Précisons de plus que l'index thérapeutique (rapport entre efficacité et toxicité) qui sera évoqué plus en détail ultérieurement, est une valeur beaucoup plus significative que la puissance anti-inflammatoire.

Figure 4 : Action des AINS sur les prostacyclines et le thromboxane.

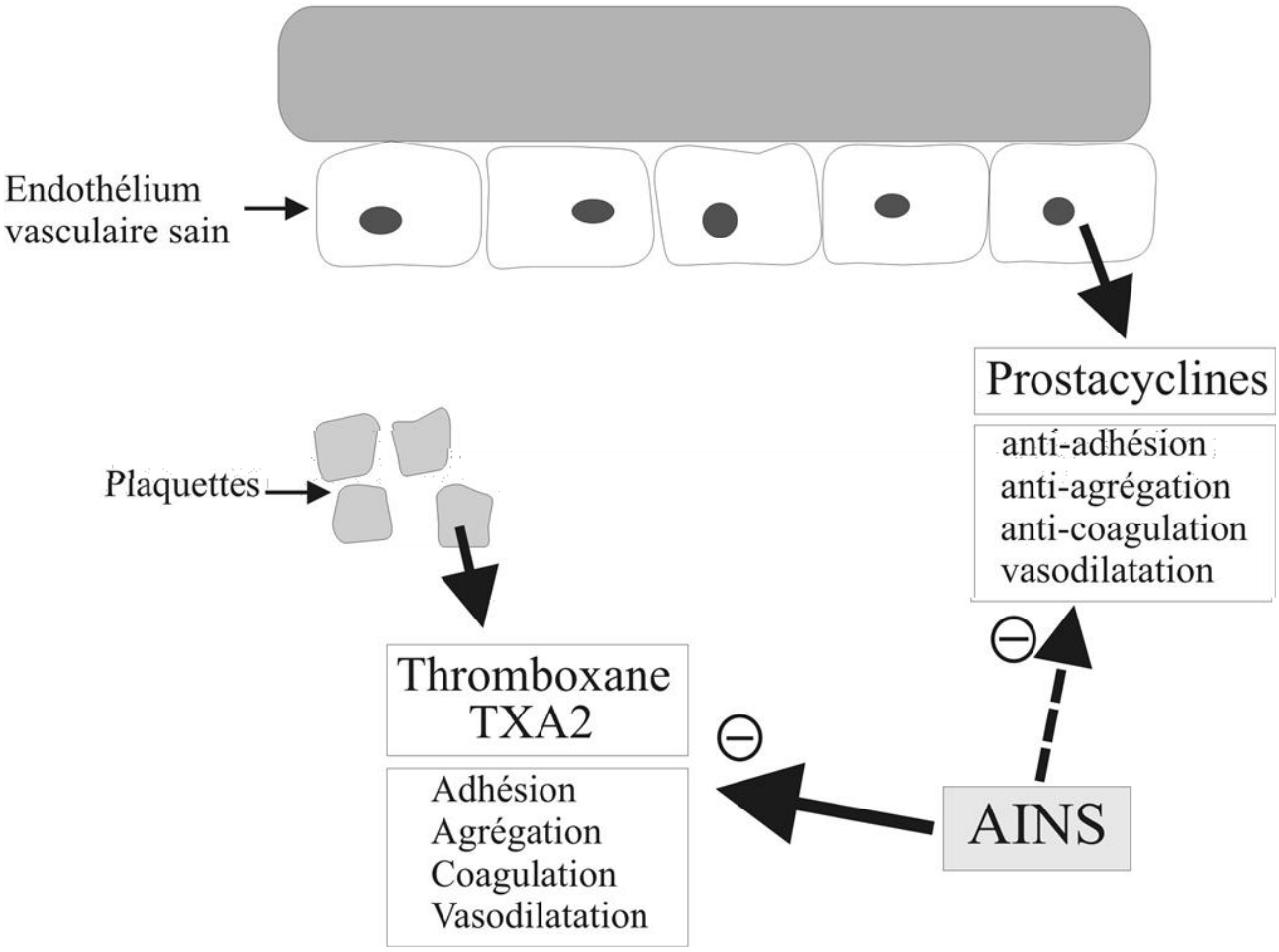


Tableau IV : Propriétés pharmacologiques des AINS (7)(139)

	Action anti-inflammatoire	Action antalgique	Action antipyrétique
Salicylés	++	+++	+++
Pyrazolés	+++	+	++
Noramidopyrine	+/-	+++	+++
Fenamates	++	++	+
Glafénine	+/-	+++	-
Indométacine	+++	+	+++
Paracétamol	-	+++	+++
Carprofène	+++	++	+++

Tableau V : Paramètres pharmacocinétiques de l'aspirine et du kétoprofène chez le chat et le chien : variations (145)

		Voie	Posologie	Vc	Cl	T½	F	C_{max}
Aspirine	Chien	IV	39 mg/kg	0.19		8.6		
			50 mg/kg	0.154	0.072	6.13		
		PO	25 mg/kg/8h (comprimé)					91-119
			25 mg/kg/8h (tamponnée)					73-105
			25 mg/kg/8h (gastro résistante)					60-130
			30-40 mg/kg			133		
			30-40 mg/kg (forme gastro résistante)			41-117		
	Chat	IV	39 mg/kg	0.2		37.6		
		PO	5 mg/kg			21.8		
			12.5 mg/kg			26.8		
			25 mg/kg			44.6		
Kétoprofène	Chien	IV	1 mg/kg	0.098	0.062	4.07		
		PO	1 mg/kg				89	2.47
			1 mg/kg (5 fois à 24 h)			3.42	80	2.41
	Chat	IV	1 mg/kg	0.058	0.149	1.13		
		PO	1 mg/kg (5 fois à 24 h)			1.22	69	

Vc : Volume du compartiment central (en l/kg).

Cl : Clairance corporelle (en l/kg/h).

T½ : Temps de demi-vie plasmatique (en h).

F : Biodisponibilité (en %).

C_{max} : Pic des concentrations plasmatiques (en µg/ml).

3-Liés à la dose et aux modalités d'administration (64).

Les nombreuses études de pharmacocinétique ainsi que l'amélioration des modèles permettant d'évaluer l'activité au sein d'une même espèce ont permis de mieux cerner l'importance des modalités d'administration des AINS.

C'est pourquoi les posologies usuelles sont fréquemment revues à la baisse. Par contre, il existe encore à l'heure actuelle peu de données cliniques sur l'adaptation de la posologie et de l'administration en fonction de l'activité recherchée : anti-inflammatoire, antipyrétique, analgésique…

III-INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

A-INDICATIONS EN RHUMATOLOGIE.

La rhumatologie constitue une des principales indications pour l'utilisation des AINS chez les carnivores domestiques.

1-Arthrose.

L'arthrose est définie comme une dégénérescence des cartilages articulaires associée à des lésions prolifératives du tissu osseux adjacent sans signe clinique ou biologique d'inflammation. C'est une affection chronique qui représente un motif de consultation extrêmement fréquent (111).

L'intérêt majeur des AINS est de lutter contre les épisodes douloureux ; ils ne constituent alors qu'une thérapeutique symptomatique. Toutefois, il semblerait que certaines molécules (carprofène) posséderaient une activité directe sur le métabolisme des chondrocytes en augmentant la synthèse de glycosaminoglycanes (6)(103).

L'incidence des AINS sur le cartilage peut être cependant variable. En effet, il semblerait que certaines molécules accélèrent le processus dégénératif (aspirine) alors que d'autres (acide tiaprofénique) semblent être chondroprotecteurs (96). Cependant les données sont à l'heure actuelle encore insuffisantes sur les carnivores. Les études actuelles concernent des lignées de souris génétiquement prédisposées à l'arthrose et d'après ce modèle trois catégories d'AINS peuvent être retenues :

-l'aspirine, la phénylbutazone, l'indométacine, l'ibuprofène et le naproxène aggravent l'arthrose.

-le diclofénac semble chondroprotecteur.

-le piroxicam et le méloxicam semblent sans effet sur les chondrocytes (115).

2-Arthrites.

Ce sont des inflammations articulaires dont les origines peuvent être multiples chez les carnivores :

-origine infectieuse (arthrite septique).

-origine non infectieuse (arthrite aseptique).

- immunes :
  - ⇨ non érosives : LED, poly-arthrite post-infectieuse, poly-arthrite idiopathique
  - ⇨ érosives : poly-arthrite rhumatoïde.
- non-immunes : arthrites à cristaux, hémarthrose chronique.

C'est lors d'arthrites septiques ou aseptiques non immunes que les AINS trouvent tout leur intérêt en associant l'effet anti-inflammatoire sans l'effet immunosuppresseur. Il est à

noter que dans un modèle expérimental chez le rat présentant une arthrite induite, le méloxicam semble jouer un rôle protecteur vis à vis de l'os et du cartilage dans le processus inflammatoire (50).

Cependant, lors d'affection à médiation immunitaire, les anti-inflammatoires stéroïdiens, par leur rôle immuno-modulateur seront préférentiellement utilisés (7).

3-Affections aiguës de l'appareil locomoteur et du rachis.

Ces affections sont multiples et variées (tendinites aiguës, myosites, traumatismes, cervicalgies, lombalgies) et les AINS sont les molécules de choix pour réduire la douleur de ces épisodes aigus.

B-INDICATIONS EN OPHTALMOLOGIE.

Les inflammations oculaires sont extrêmement fréquentes en ophtalmologie vétérinaire. Bien que destinée à limiter une agression, l'inflammation peut rapidement nuire à un milieu oculaire fragile comme la rétine. Il est donc important de limiter rapidement les effets néfastes de ce phénomène.

On distingue deux types d'inflammations :

-les inflammations externes : blépharites, conjonctivites, kératites superficielles. Ce sont les affections les plus bénignes.

-les inflammations internes : kératites profondes, cyclites, rétinites, choriorétinites, névrites optiques.

Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans les mécanismes de l'inflammation oculaire (128). Par leur action sur la vasodilatation et la perméabilité vasculaire ainsi que par leur action sur les muscles lisses, elles sont à l'origine d'hyperhémie conjonctivale, de trouble de l'humeur aqueuse, de myosis et de douleur oculaire.

Les AINS sont donc efficaces pour contrôler l'inflammation sans s'opposer à la cicatrisation (42). Ils seront donc plus utilisés que les corticoïdes en cas de plaie.

De plus, par leurs effets analgésiques, ils permettent de limiter les complications liées au grattage par l'animal (112). Les AINS sont également très efficaces lors de traumatismes du globe et dans la préparation à la chirurgie oculaire. En effet, les prostaglandines ont un rôle capital dans le développement d'une réaction inflammatoire post-chirurgicale intempestive. Les AINS permettent également de diminuer les concentrations en protéines de l'humeur aqueuse.

Les AINS sont utilisés par voie locale et par voie générale, mais leur utilisation pratique sera évoquée beaucoup plus en détail ultérieurement.

Ainsi, bien que les corticoïdes représentent toujours les molécules anti-inflammatoires les plus utilisées en ophtalmologie vétérinaire, les AINS utilisés seuls ou en association permettent d'élargir l'arsenal thérapeutique lors d'affection oculaire.

C-PNEUMOLOGIE - ORL (83).

La réaction inflammatoire est dominante au cours de la pathogénie des affections broncho-pulmonaires des carnivores. Une thérapie associant une antibiothérapie et une action anti-inflammatoire permet donc d'optimiser les chances de succès (par rapport aux corticoïdes) lors des traitements de ces maladies. Les AINS présentent de plus l'avantage de ne pas diminuer l'immunité des patients.

Certaines spécialités vétérinaires associent d'ailleurs les deux types de molécules AINS et antibiotique (FINOXALINE® : oxytétracycline + flunixine).

De la même manière ces associations trouvent de nombreuses indications dans certaines affections de la sphère ORL (rhinite, gingivite…).

D-CHOCS ENDOTOXINIQUES ET SEPTICEMIE.

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides produits et libérés principalement par les bactéries de type Gram négatif. Elles agissent sur les cellules blanches circulantes qui libèrent alors des médiateurs vaso-actifs. Les endothéliums vasculaires sont perturbés d'une part par l'action directe de ces endotoxines, d'autre part par les médiateurs vaso-actifs. Il y a alors production de prostacycline et thromboxanes selon le mécanisme évoqué antérieurement (93).

Les thromboxanes (surtout B2, métabolite stable de l'A2) qui sont libérés plus précocement et surtout dans le tissu pulmonaire provoquent une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et une diminution du flux sanguin dans cet organe (112)(129).

Les prostacyclines (F1α métabolite stable des prostacyclines) libérées dans les endothéliums vasculaires du tube digestif, pancréas et de la peau entraînent une vasodilatation massive avec hypotension et état de choc (112)(129). D'importantes modifications hémodynamiques sont ainsi associées à l'état de choc : hypotension portale, chute de la pression veineuse centrale, du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Plusieurs études ont montré un rôle bénéfique des AINS lors de chocs endotoxiniques ou de septicémies : augmentation de la pression centrale, diminution de l'acidose métabolique, augmentation du débit cardiaque, amélioration des fonctions respiratoires et diminution de l'hémoconcentration. Ces données sont expérimentales et concernent essentiellement le pronostic vital à court terme. Il semble cependant que l'effet bénéfique est d'autant plus marqué que l'administration est précoce (112)(129).

E-CHIRURGIE.

L'utilisation des AINS est souvent indiquée lors d'intervention chirurgicale car ils diminuent la douleur et l'inflammation sans retarder la cicatrisation et sans présenter d'activité pro-infectieuse (57).

Dans un domaine plus particulier, rappelons comme nous l'avons vu précédemment que les AINS sont employés avec succès en ophtalmologie chez le chien en phase préopératoire (flunixine méglumine) afin de diminuer les risques d'inflammation per et post opératoire (cyclocryothérapie, phako exérèse) (128).

F-AFFECTIONS GENITO-URINAIRES.

Les AINS peuvent être utilisés pour les propriétés anti-inflammatoires et antalgiques dans le traitement du prostatisme, des syndromes inflammatoires douloureux des voies

urinaires basses (urolithiases) ou de la mamelle (tarissement brutal ou lactation de pseudo gestation).

G-ANGIOPHLEBOLOGIE.

Signalons tout d'abord que de par leurs propriétés anti-inflammatoires, les AINS peuvent être utilisés dans le traitement des phlébites et des lymphangites (7). De plus, les propriétés anti-agrégant plaquettaires des AINS sont utilisées en médecine dans un certain nombre d'affections telles que les maladies thrombo-emboliques, la CIVD, la thrombo-embolie associée aux cardio-myopathies félines et la dirofilariose canine (129).

Les AINS représentent un ensemble de molécules issus de familles chimiques variées. Leurs modes d'action principaux sont cependant pratiquement constant : inhiber la synthèse des prostaglandines et du thromboxane. Rappelons toutefois dès maintenant la nouveauté du mode d'action du tépoxalin qui inhibe à la fois la cyclo-oxygénase (synthèse de prostaglandine et les thromboxane) mais également la 5 lipo-oxygénase (à l'origine de la synthèse des leucotriènes). Ces molécules occupent une place importante dans la pharmacie du praticien car elles ont de multiples indications et sont utilisées pour des thérapeutiques préventives et symptomatiques.

PARTIE II : TOXICITE ET EFFETS INDÉSIRABLES

Les AINS sont des molécules qui ne sont pas dépourvues d'effets indésirables, que ce soit dans les conditions normales d'utilisation ou lors d'ingestion accidentelle. Nous verrons également que certaines espèces doivent faire l'objet d'une attention particulière lors d'administration d'AINS.

I-EFFETS INDESIRABLES.

Nous définirons ici les effets apparaissant aux doses thérapeutiques ou à des doses proches dans des conditions normales d'utilisation.

A-EFFETS DIGESTIFS.

Les effets digestifs sont de loin les plus fréquents et la sévérité des lésions est extrêmement variable : de la simple irritation de la muqueuse digestive jusqu'à l'ulcère perforant dans les cas les plus graves (48)(62)(65).

1-Physiopathologie.

-Caractère acide des AINS :

D'une manière générale, les AINS sont des acides faibles. Cette propriété est liée à la présence d'un groupement acide carboxylique (aspirine, fénamates...) ou à la présence d'une fonction enol (oxicams) (79).

En raison du pH acide de l'estomac, ils restent sous forme non ionisée, ce qui leur permet de pénétrer dans les cellules grâce à leur liposolubilité. Là, ils s'ionisent et s'accumulent (piégeage intracellulaire) ce qui perturbe le fonctionnement normal des cellules épithéliales (63)(130).

Ce mécanisme d'action n'est valable que pour les formes orales mais d'autres modes d'action sont à l'origine des troubles digestifs ce qui explique la toxicité des autres formes d'administration.

-Rôle des prostaglandines (63) :

Les prostaglandines ont un rôle primordial dans la protection de la muqueuse stomacale vis à vis de sa propre sécrétion acide (cf. Tableau II et VI).

Elles stimulent (108)(155) :

- -la synthèse de mucus insoluble.
- -la synthèse de surfactant.
- -la diffusion des ions bicarbonates.
- -la régénération cellulaire et la migration des cellules.
- -le flux sanguin intra-muqueux.

En inhibant la synthèse des prostaglandines, les AINS diminuent fortement l'efficacité de la barrière mucus bicarbonate.

De plus, dans les cellules bordantes, les prostaglandines PGE2 et PGI2 participent au rétro-contrôle inhibiteur que les protons exercent sur leur propre sécrétion. L'inhibition de ces prostaglandines entraîne une augmentation de la sécrétion acide. Cependant ce mode d'action semble peu important aux doses normales d'emploi.

Tableau VI : Effets des prostaglandines et de leur inhibition par les AINS sur les composants de la barrière mucus-bicarbonates (125)

		Prostaglandines		AINS	
		Effet	**Conséquence**	**Effet**	**Conséquence**
Mucus	**Synthèse**	Stimulée	Lubrification et protection contre la pepsine	Inhibée	Lubrification et protection diminuée
	Epaisseur	Augmentée	Formation d'un gradient de pH (cellule : pH7, lumière pH2)	Diminuée	Baisse du gradient de pH lumière-muqueuse
	Composition	Peu soluble	Visqueux, imperméable aux protons	Soluble	Perméabilité aux protons
Surfactant	**Synthèse**	Stimulée	Participe à l'imperméabilité	Inhibée	Perméabilité aux protons accrue
HCO3-	**Sécrétion**	Stimulée	Neutralisation des protons contre la muqueuse	Inhibée	Baisse du gradient de pH lumière-muqueuse
Flux sanguin muqueux	**Perfusion et oxygénation**	Augmentée	Apport de substrat et d'oxygène, transport des ions retro-diffusés	Diminuée	Baisse des transports ioniques retrodiffusés, renouvellement cellulaire amoindri, microthrombi
Renouvellement cellulaire	**Multiplication, différenciation, migration**	Stimulée	Réparation permanente	Inhibée	Turn-over diminué

-Autres effets :

Comme nous l'avons vu précédemment, les AINS semblent dévier le métabolisme de l'acide arachidonique vers la synthèse de leucotriènes en plus grande quantité. Ces leucotriènes sont responsables de vasoconstriction, augmentation de la perméabilité et stimulation de l'activité leucocytaire (92). Ils favorisent ainsi l'apparition de zones d'ischémie et libèrent des anions super oxydes ce qui participe à l'action corrosive (15). De plus, en diminuant l'agrégation plaquettaire, les AINS augmentent le temps de saignement et favorisent les pertes de sang digestives au niveau des lésions de la muqueuse.

2-Facteurs de risques (63).

De nombreuses études statistiques chez l'homme ont permis de dégager un certain nombre de facteurs influant sur les risques digestifs. Le Tableau VII donne le risque relatif moyen d'érosion gastro-duodénale chez des patients présentant un facteur de risque par rapport au reste de la population.

Chez les carnivores domestiques, de telles études n'ont pas encore été menées, mais de nombreux facteurs ont une influence marquée (84) : l'âge (animaux très jeunes ou très âgés), la préexistence de lésions digestives, la tendance individuelle à l'ulcère liée à la sensibilité des médiateurs endogènes (acétylcholine, histamine...).

3-Prévention et traitement.

▪ Prévention (63)(101)(154) :

-Les pansements gastro-intestinaux classiques (phosphate d'aluminium : PHOSPHALUGELND) sont intéressants lors du traitement des lésions, mais peu actifs dans la prévention. De plus, ils modifient la biodisponibilité des AINS.

-Les agents dits "couvrants" (sucralfate ULCARND) ont une action préventive sur les ulcères mais à court terme. La posologie est de 0.5 à 1 g deux à trois fois par jour *per os*.

-Les analogues des PGE2 (misoprostol CYTOTECND) semblent donner d'excellents résultats en prévention. La posologie est de 3 à 7.5 µg/kg trois à quatre fois par jour pendant trois à quatre semaines.

Une spécialité à usage humain ARTOTECND (Laboratoires Pharmacia) associe d'ailleurs un AINS (Diclofénac) et du misoprostol.

-Plusieurs laboratoires proposent d'effectuer des "fenêtres thérapeutiques" : l'AINS est administré trois jours puis l'administration est suspendue quatre jours etc. Ceci éviterait toute accumulation du produit dans l'organisme tout en maintenant une efficacité continue lors de l'intervalle d'administration grâce à la persistance des effets anti-inflammatoires (63)(92)(143).

▪ Traitement (85)(154) :

-Suspension de l'administration du médicament.

-Diète complète de 12 heures avec réintroduction progressive de l'eau sur 12-24 heures.

-Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazol MOPRALND) à la posologie de 0.5 à 1 mg une fois par jour *per os* pendant trois à quatre semaines.

-En cas de suspicion d'ulcère (vomissements sanguinolents avec baisse de l'état général), anti-histaminique tel que cimétidine (TAGAMETND) à la posologie de 5 mg/kg trois fois par jour ou ranitidine (RANIPLEXND) à la posologie de 2 mg/kg deux à trois fois par jour *per os* chez le chien ou 3.5 mg/kg deux fois par jour *per os* chez le chat.

Tableau VII : Risque relatif d'érosion gastro-intestinale chez des patients présentant un facteur de risque par rapport au reste de la population (63)

Facteurs de risque chez l'homme	Risque relatif
Age (supérieur à 60 ans)	x 4-5
Sexe (mâle)	x 2-3
Antécédents d'ulcère	x 5-10
Alcool	x 1,5-2
Tabac	x 1,3-1,5
Prise d'AINS	x 4-5*
Anticoagulants	x 2-4
Corticoïdes	x 1,5-2

* : Risque accru en cas d'association de plusieurs AINS et lorsque la dose est augmentée.

-Pansements gastriques (PHOSPHALUGELND, SMECTAND).
-Anti-émétiques (MOTILIUMND, PRIMPERANND).
-Correction des déséquilibres hydro-électriques en cas de vomissements importants.

B-EFFETS RENAUX.

Les effets indésirables rénaux sont les plus importants après les effets digestifs, non seulement par leur fréquence, mais également par leur gravité.

Ils sont essentiellement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

1-Rôle des prostaglandines dans la fonction rénale.

a) Contrôle de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal.

Les PGE2 et les PGI2, par leur action vasodilatatrice (cf. Tableau II) jouent un rôle primordial dans le maintien de la filtration glomérulaire en augmentant le débit sanguin de l'artériole afférente (63).

Les prostaglandines cependant n'auraient qu'un rôle très limité voire inexistant chez l'animal sain (7)(58)(87) et ne prendraient leur importance que dans certaines conditions pathophysiologiques telles que l'hémorragie, l'anesthésie générale (3), la cirrhose, l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale chronique.

b) Prostaglandines et libération de rénine.

PGE2 et PGI2 sont également capables de stimuler la libération de rénine en cas d'hypotension rénale (58) donc d'agir sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et par voie de conséquence, de modifier l'excrétion urinaire de potassium (celle-ci étant dépendante de l'aldostérone) (63).

c) Prostaglandines et excrétion rénale de chlorure de sodium et d'eau.

Les prostaglandines ont un effet inhibiteur sur la réabsorption tubulaire du sodium et du chlore dans l'anse de Henlé et le tube collecteur et sur les mouvements d'eau dépendants de l'ADH (augmentation de la diurèse). En résumé, chez l'animal sain, les prostaglandines augmentent l'excrétion rénale de sodium, de chlore et d'eau (7)(58)(63)(87).

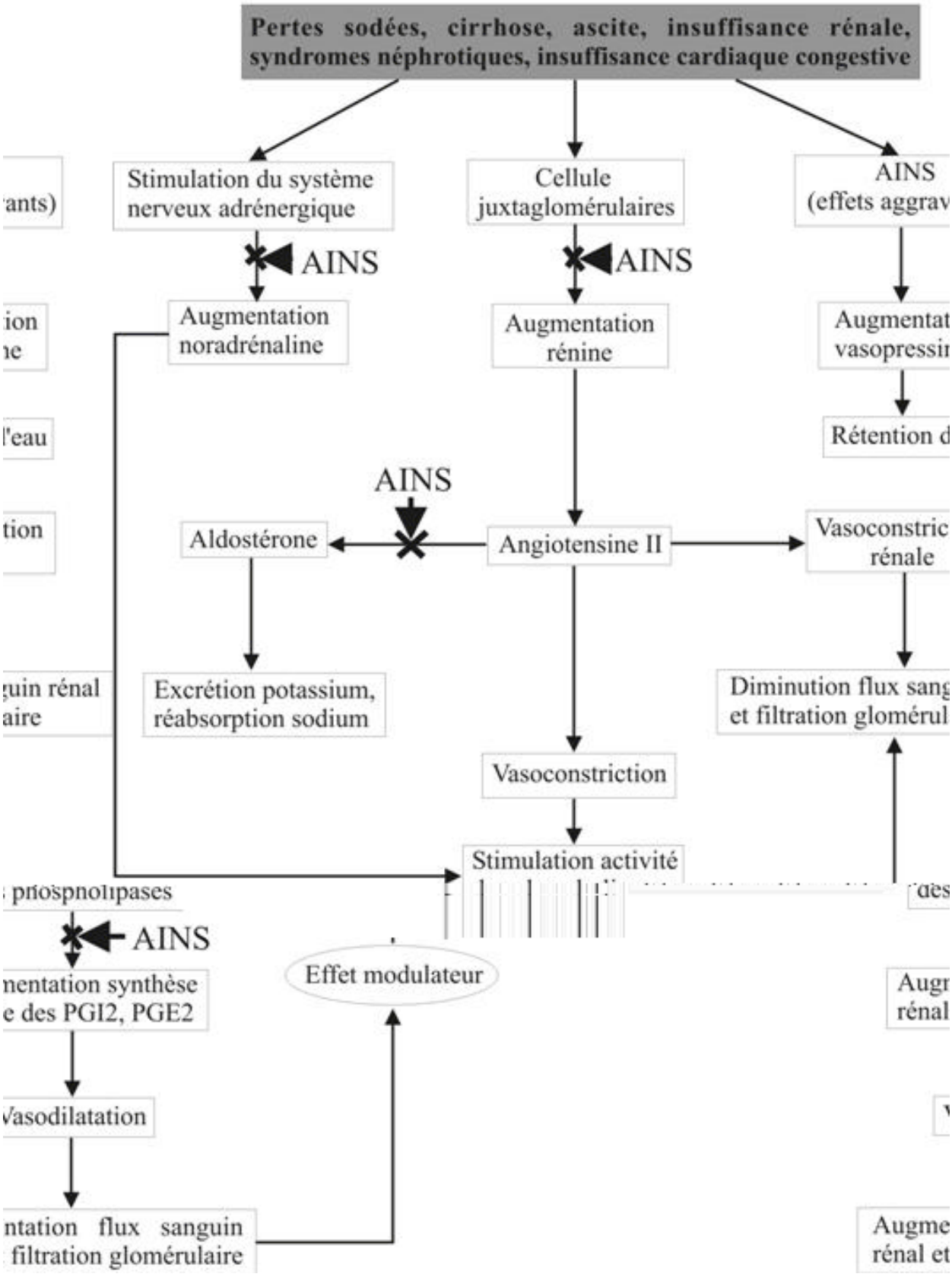
2-Classification des effets indésirables rénaux et mécanismes d'apparition.

a) Les insuffisances rénales aiguës.

-Les insuffisances rénales aiguës fonctionnelles ou hémodynamiques :

Elles apparaissent lorsque la perfusion rénale est compromise comme c'est le cas dans les situations pathologiques citées au paragraphe I-B-1a (insuffisance rénale préexistante, insuffisance cardiaque, déshydratation...) (17)(96). En bloquant la synthèse de prostaglandines, les AINS s'opposent aux effets modulateurs de ces dernières sur le flux sanguin rénal et sur la filtration glomérulaire (cf.Figure 5). Ce type d'insuffisance rénale aiguë peut apparaître aux doses thérapeutiques, dans un délai bref, et est réversible à l'arrêt du traitement (7)(84).

Figure 5 : Place et effets des AINS dans la régulation des affections hémodynamiques (58)



-Les néphrites interstitielles aiguës :

Elles surviennent généralement plusieurs mois après le début du traitement et s'accompagnent parfois de manifestations d'hypersensibilité. Il ne s'agit cependant pas de néphrites interstitielles aiguës allergiques. L'insuffisance rénale est grave et les séquelles ne sont pas rares. A l'examen histologique on observe des infiltrats lymphocytaires avec parfois des éosinophiles.

La physiopathologie reste obscure : l'inhibition de la cyclo-oxygénase orienterait le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie de la lipo-oxygénase suscitant une réaction d'hypersensibilité retardée avec infiltration lymphocytaire T dans l'interstitium rénal et une augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire glomérulaire (59)(87).

Cet effet indésirable a été rapporté en médecine humaine avec le fénoprofène dans plus de la moitié des cas mais également avec le naproxène, le sulindac et l'indométacine. La flunixine méglumine a également été rapportée comme étant à l'origine de néphrite tubulo-interstitielle aiguë plus particulièrement en cas d'utilisation sur des animaux anesthésiés (47)(107) surtout en cas d'utilisation du méthoxyflurane comme anesthésique, celui ci se révélant même seul potentiellement néphrotoxique (99).

Les néphrites interstitielles aiguës sont cependant d'un diagnostic difficile chez les carnivores puisqu'il nécessite une biopsie rénale et qu'elles ne surviennent le plus souvent qu'après des traitements de longues durées rares en médecine vétérinaire.

-Les nécroses tubulaires aiguës :

Elles seraient liées à une néphrotoxicité propre des AINS et pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

b) Les nécroses papillaires.

Une diminution chronique du flux sanguin médullaire ajouté à la baisse du débit sanguin rénal peut aussi entraîner une ischémie médullaire qui s'exprime à long terme par une nécrose papillaire (63)(96). Cette affection apparaît le plus souvent suite à des traitements prolongés et elle semble favorisée par l'existence d'une maladie sous jacente (infection urinaire, lupus érythémateux disséminé) (7)(84)(117).

En médecine vétérinaire elle a plusieurs fois été décrite chez le cheval ayant reçu de la phénylbutazone (32)(55)(58)(87)(129).

Le piroxicam a également été suspecté de provoquer une nécrose papillaire à la posologie de 1 mg/kg/j chez le chien (32)(140).

c) La rétention hydrosodée.

Elle a deux origines :

-L'effet anti-prostaglandine qui est comme nous l'avons vu précédemment diurétique et natriurétique.

-Un effet aldostérone-like des AINS qui a été mis en évidence chez le chat parfois même aux doses thérapeutiques notamment pour la phénylbutazone et l'aspirine (7)(54)(84).

3-Facteurs de risques.

Les facteurs de risque chez l'animal ne sont pas encore déterminés de façon exhaustive. Il est cependant établi que le risque est très significativement augmenté au cours d'hypoperfusion rénale préexistante ou concomitante : déshydratation, état de choc, insuffisance cardiaque, anesthésie, ainsi que lors d'insuffisance rénale préexistante.

De plus, le chat apparaît comme beaucoup plus sensible que le chien à ce type de complication. Cela s'explique d'une part grâce à des particularités pharmacocinétiques et métaboliques mais aussi par une physiologie rénale particulière qui le prédispose à l'insuffisance rénale (84)(124).

La phénylbutazone semble être l'AINS le plus néphrotoxique mais des atteintes rénales ont également été observées avec le nimésulide, la flunixine méglumine (47).

Il faut cependant souligner que les effets indésirables rénaux sont beaucoup moins fréquents que les effets indésirables digestifs, mais beaucoup plus graves : on estime qu'une érosion digestive est fatale dans 5% des cas alors qu'elle est mortelle dans 48% des cas lors d'insuffisance rénale aiguë (63).

4-Traitement.

Un certain nombre d'insuffisances rénales aiguës sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres, comme la nécrose papillaire, sont généralement irréversibles.

Le traitement est celui de l'insuffisance rénale aiguë associant perfusion, correction des déséquilibres hydroélectriques. L'emploi de la dopamine et/ou de la dobutamine peut réduire la gravité de l'insuffisance rénale. La dialyse péritonéale peut s'avérer nécessaire si une insuffisance rénale oligurique ou anurique apparaît (87).

C-TROUBLES HEMATOLOGIQUES.

1-Inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Les AINS en inhibant la biosynthèse de la thromboxane A2, agent agrégant plaquettaire, peuvent être responsables d'un allongement du temps de saignement, même aux doses thérapeutiques. Ceci peut présenter un risque surtout sur des animaux prédisposés comme par exemple ceux atteints de la maladie de Von Willebrand ou d'autres pathologies de la coagulation ainsi que ceux atteints d'ulcères gastro-intestinaux.

a) Salicylés.

L'acide acétyl salicylique est un des AINS qui présente l'activité anti-agrégante la plus marquée. Cependant, à forte dose, l'acide acétyl salicylique inhibe aussi la synthèse des prostacyclines, facteurs anti-agrégants et dans ce cas, il n'y a pas d'effet global anti-agrégant (cf. Tableau VIII).

La concentration nécessaire pour inhiber la formation de thromboxane A2 est de dix fois inférieure à celle diminuant la synthèse de prostacycline (7).

Chez les carnivores, l'acide acétyl salicylique possède des propriétés anti-agrégantes aux posologies de 10 mg/kg/j chez le chien et de 30 mg/kg deux fois par semaine chez le chat (33).

L'effet anti-agrégant persiste plus de quatre jours après arrêt du traitement, ce qui est nettement plus important que pour les autres AINS (moins de 24 heures) (7).

b) Pyrazolés.

La phénylbutazone est anti-agrégante à la posologie de 30 mg/kg chez le chien en une seule prise et peut persister pendant 12 heures (cf. Tableau IX) (78).

Tableau VIII : Effets anti-agrégant de l'acide acétyl salicylique (7)

	Synthèse de thromboxane	Synthèse de prostacycline	Résultante
Faible dose	Inhibée	Non affectée	Effet anti-agrégant
Forte dose	Inhibée	Inhibée	Pas d'effet anti-agrégant

Tableau IX : Effet anti-agrégant de la phénylbutazone chez le chien (78)

Dose	Unique 3,3 mg/kg	Unique 30 mg/kg	Répétée 6,6 mg/kg en deux PQ 7 jours	Répétée 26 mg/kg
Agrégation plaquettaire	Inchangée	Diminuée de T0+1,5h à T0+12h Inchangée à T0 + 24 h	Inchangée	Inchangée

c) Autres AINS.

Les autres AINS augmentent légèrement le temps de saignement mais sans traduction significative en clinique.
On a pu toutefois noter quelques cas d'hémorragies oculaires suite à l'application locale de topique à base d'AINS (128). Mc Kellar et al. (106) ont montré chez le chien qu'à la dose de 4mg/kg par voie orale, le carprofène n'inhibait pas significativement le thromboxane A2.

2-Hypoplasie médullaire.

a) Salicylés.

Penny et coll. cités par (7) ont montré que l'aspirine à la dose de 110 mg/kg/j chez le chat (soit cinq fois la dose thérapeutique) pendant sept jours est à l'origine d'une hypoplasie médullaire. Les mêmes auteurs ont observé des troubles hématopoïétiques chez le chat pour des posologies d'aspirine de 50 mg/kg/j pendant 10 jours. Le chat semble ici encore présenter une sensibilité particulière.

b) Phénylbutazone.

La phénylbutazone a été pratiquement retirée de la thérapeutique humaine pour ses risques d'aplasie médullaire, probablement d'origine immuno-allergique (84)(153).
Les différentes études menées sur cette molécule chez les carnivores domestiques sont résumées dans le Tableau X (2). On remarque que chez les carnivores domestiques, à la différence de l'homme, les troubles hématologiques peuvent être réversibles et sont liés à la dose.

c) Autres AINS.

Aux doses thérapeutiques, les autres AINS ne semblent pas entraîner de troubles hématologiques importants. Il s'agit le plus souvent d'anémie régénérative ou de diminution de la concentration sanguine en hémoglobine du fait des pertes sanguines digestives. On observe aussi parfois une leucocytose. Ces troubles rétrocèdent à l'arrêt du traitement (1).

D-TROUBLES DIVERS.

1-Hépatiques.

Les lésions hépatiques observées chez les carnivores sont principalement une dégénérescence graisseuse, mais ne concernent essentiellement que les intoxications massives (114) et n'apparaissent pas aux doses thérapeutiques.
Une augmentation des constantes biochimiques hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines) sans répercussions cliniques a pu être observée lors d'utilisation de flunixine chez le chat à la posologie de 1 mg/kg (142).
Les atteintes hépatiques de type cytolytique, rencontrées chez l'homme, relèvent probablement plus d'un mécanisme immuno-allergique que toxique. Cependant des hépatites toxiques idiosyncrasiques ont été décrites chez des labradors traités avec du carprofène (113).

Tableau X : Effets de la phénylbutazone sur la moelle osseuse en fonction de la dose chez le chien et le chat

	Posologie	Durée, symptômes, lésions	Auteurs
Chien	50 mg/kg/j	4 mois : Epistaxis, purpura, pancytopénie réversible	Baclame et coll. cité par (7)
	60 mg/kg/j (8 chiennes)	3 mois : Anémie, leucocytose, thrombopénie. Retour à la normale en 2 mois sans signes cliniques.	Abdou et coll. cité par (7)
Chat	44 mg/kg/j	21 jours : Anémie, leucocytose, hypoplasie médullaire.	Carlisle et coll. (27)

2-Effets cutanéo-muqueux et allergiques.

En médecine humaine, on peut observer, lors de l'emploi de certains AINS, des phénomènes allergiques avec urticaire, érythème, prurit, purpura et pétéchies pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke (153).

Il faut également noter que chez l'homme, l'utilisation de certains AINS (aspirine, fénamates) peut déclencher des crises d'asthme (153).

Ces effets indésirables sont jusqu'à présent très peu documentés en médecine vétérinaire, mais restent néanmoins possibles. Ils ont été décrits avec le carprofène à la posologie habituelle (121). Leur importance parait cependant moindre par rapport aux autres effets secondaires.

3-Effets sur la reproduction.

a) Gestation et mise bas.

Les AINS augmentent la durée de gestation en inhibant la synthèse des prostaglandines nécessaires à l'activité contractile de l'utérus et au déclenchement de la mise bas (7)(84). Ils risquent d'induire une fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus et favoriseraient les hémorragies post-partum du nouveau-né (153). Plusieurs cas d'insuffisances rénales sévères parfois irréversibles ont été décrits chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu un traitement à base d'indométacine durant la grossesse (37).

Ces observations restent peu documentées en médecine vétérinaire, mais des études menées sur la souris, le rat et le lapin ont montré que des doses élevées d'aspirine (500 à 1200 mg/kg) sont à l'origine d'une forte incidence de morts nés, de résorptions fœtales et d'anomalies du squelette (123). Cependant des études récentes en médecine humaine montrent que l'absorption d'aspirine durant le premier trimestre de la grossesse n'augmente pas de façon significative les risques de malformation congénitale (mais une augmentation des cas de gastroschisis est cependant observée)(38)(88).

b) Fertilité des mâles (74).

Une étude menée sur des rats mâles ayant reçu *per os* soit du diclofénac, soit du kétoprofène et soit du pirprofène à des posologies respectives de 1, 2, 7, 5 et 15 mg durant 65 jours successifs a montré une baisse du poids des testicules, de la prostate, une baisse de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution du taux plasmatique de testostérone. L'examen histopathologique a révélé des modifications dégénératives au niveau des testicules, des vésicules séminales et de la prostate. Ces données ne concernent à l'heure actuelle que les rongeurs.

4-Tolérance locale (84).

Comme de nombreux médicaments, l'administration par voie parentérale d'AINS est susceptible de déclencher des intolérances locales liées au caractère caustique de certains sels (sel sodique de phénylbutazone qui développe en solution un pH fortement basique : sel d'acide faible et base forte). Ces réactions sont bien connues en thérapeutique équine notamment lors d'injection par voie intra-veineuse avec possibilité de phlébites.

Les formes chimiquement neutres dans lesquelles l'AINS est associé à une base faible de type acide aminé (acétyl salicylate de lysine, flunixine méglumine...) sont plus intéressantes car mieux tolérées.

Le Tableau XI permet de résumer les principaux risques d'effets indésirables chez le chien.

Tableau XI : Principaux risques d'effets indésirables chez le chien (7)

Effets	Digestifs	Rénaux	Hépatiques	Agrégation plaquettaire	Hématopoïèse
Aspirine	+++	+	++	+++	++
Phénylbutazone	++	+++	++	+	+++
Indométacine	++++	+	+	+	+
Sulindac	++	+	+	+	+
Flunixine	++	+	+	+	+
Acide tolfénamique	++	+	+	+	+
Ibuprofène	+++	+	+	+	+
Ketoprofène	++	+	+	+	+
Naproxène	++	+	**ND**	**ND**	**ND**
Nimésulide	++	++	+	+	+
Piroxicam	++	+	+	+	+
Diclofénac	++	+	+	+	+
Paracétamol	+	+	+++	0	++

ND : non documenté

II-TOXICITE AIGUE.

A-ETUDE GENERALE.

1-Circonstances d'apparition.

Entre 1991 et 1999, 11389 appels concernant l'absorption de médicaments ont été recensés au CNITV (Centre National d'Information Toxicologique Vétérinaire). Les AINS sont eux-mêmes à l'origine de 1111 appels, soit 9,4% et arrivent en seconde position, après la catégorie anxiolytiques/neuroleptiques. Les antalgiques et antipyrétiques représentent 8,2% des appels et se situent en 3ème position (152).

Les tableaux XIIa et XIIb montrent l'évolution du nombre de ces intoxications au cours des années, ainsi que les molécules concernées. Il est à noter que le nombre d'intoxications annuelles recensées dues aux AINS est en constante augmentation depuis 1991.

Les circonstances d'apparition sont variées, mais peuvent cependant être classées selon trois dominantes (85) :

-Ingestion accidentelle : elle existe surtout chez le chien (et en particulier chez le jeune chien) de par sa tendance à ingérer facilement ce qui se trouve à sa portée et par conséquent les médicaments de ses propriétaires.

Le nombre de comprimés ingérés étant souvent important, le surdosage est souvent massif de l'ordre de 100 à 200 mg/kg.

-Extrapolation d'une médication humaine à un carnivore par le propriétaire ce qui, en raison d'une sensibilité très variable aux différentes molécules, peut être à l'origine d'intoxications importantes. Ceci est vrai chez le chien mais tout particulièrement chez le chat comme nous allons le préciser.

Les deux AINS les plus fréquemment incriminés lors d'intoxications sont l'ibuprofène et l'aspirine (cf. tableau XIIb). Ce sont deux principes actifs utilisés couramment en médication familiale, et leur vente n'est pas soumise à une prescription médicale (sauf l'ibuprofène lorsqu'il est dosé à 400 mg. par comprimé). Leur présence étant courante dans l'environnement du carnivore domestique, il n'est pas surprenant qu'un grand nombre d'appels au CNITV les concerne (152).

-Sensibilité du chat à certaines molécules en particulier les salicylés, le paracétamol. Il est fréquent que les propriétaires administrent l'un ou l'autre à un chat « fiévreux » se fiant à la bonne tolérance de ces produits chez l'enfant.

Le chat présente également une sensibilité particulière vis à vis de l'acide flufénamique (28). Cette sensibilité particulière du chat vis à vis de certains AINS est, comme nous le verrons un peu plus tard, directement liée à une déficience de la glucuronoconjugaison dans cette espèce.

2-Toxicité expérimentale : la DL50 (23).

La DL50 (dose létale 50) est la valeur représentative de la toxicité aiguë. Elle ne peut pas être considérée comme la seule valeur de référence mais a cependant l'avantage de quantifier la dose létale dans l'éventualité d'un surdosage volontaire ou non.

Tableau XIIa : Evolution des suspicions d'intoxications par les AINS de 1991 à 1999 chez le chien et le chat (152)

Années	Nombre d'intoxications annuelles	Pourcentage (par rapport aux 1111 notifications)
1991	38	3,4
1992	72	6,5
1993	89	8
1994	85	7,6
1995	110	9,9
1996	133	11,9
1997	144	13
1998	208	18,7
1999	231	20,8

Tableau XIIb : les différents AINS rencontrés lors des appels au CNITV concernant les carnivores domestiques de 1991 à 1999 (152)

AINS	Nombre d'appels	Valeur en pourcentage (par rapport aux 1111 notifications)
IBUPROFENE	370	32,8
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	302	26,2
DICLOFENAC	101	8,8
PIROXICAM	65	5,6
PARACETAMOL	50	4,3
FLURBIPROFENE	40	3,5
KETOPROFENE	38	3,3
ACIDE NIFLUMIQUE	37	3,2
ACIDE MEFENAMIQUE	30	2,6
NAPROXENE	29	2,5
ACIDE TIAPROFENIQUE	20	1,7
AINS NON PRECISES	13	1,1
TENOXICAM	12	1,0
FENOPROFENE	11	0,9
SULFASALAZINE	9	0,8
INDOMETACINE	9	0,8
ETODOLAC	5	0,4
MELOXICAM	4	0,3
PHENYLBUTAZONE	3	0,2
NIMESULIDE	3	0,2
ACIDE SALICYLIQUE	1	0,1
ACIDE TOLFENAMIQUE	1	0,1

Les manifestations lors d'intoxication massive traduisent en réalité une anoxie du système nerveux et des nécroses tissulaires.

Les valeurs de DL50 des différents AINS sont présentées dans le Tableau XIII.

3-Particularité chez le chat (40)(43).

Après une absorption au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, 60% de l'acide acétyl salicylique est hydrolysé en acide salicylique lors d'un premier passage dans le foie. Ce métabolite actif (responsable en grande partie de l'activité analgésique et anti-inflammatoire) est ensuite distribué dans tous les tissus et subit des transformations dans les hépatocytes avant d'être éliminé dans les urines.

Ainsi, l'aspirine est éliminée principalement sous forme d'un glycuronoconjugué, d'acide salicylique et dans une moindre proportion sous forme d'acide salicylinique. La glycuronoconjugaison fait intervenir différentes réactions au niveau des hépatocytes (124) :

ATP + UDP → UTP + ADP
UTP + glucose1phosphate → UDP-glucose + PP
UDP-glucose + NADH → UDP-acide glycuronique
UDP-acide glycuronique + acide salicylique → UDP + glycuronoconjugué
UDP glycuronyl transférase

La conjugaison de l'acide salicylique avec l'acide glycuronique nécessite la présence d'une enzyme, l'uridine 5' diphosphate glycuronyl transférase. Or cette enzyme est déficiente chez le chat d'où une excrétion beaucoup plus lente et une accumulation d'acide salicylique.

Ceci est à l'origine d'une demi-vie plasmatique beaucoup plus élevée : 8,6 heures chez le chien et 37,6 heures chez le chat après administration d'une dose thérapeutique.

Il est donc aisé de comprendre la grande sensibilité du chat vis à vis de l'aspirine et la nécessité d'adapter la posologie et le rythme d'administration pour cette espèce.

4-Traitement.

En cas d'intervention rapide (moins d'une heure après ingestion), on peut tenter l'élimination du toxique par vomissements provoqués (apomorphine chez le chien, xylazine chez le chat). Un lavage gastrique peut être effectué à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium à 3 à 5% (123). Enfin, l'absorption peut être diminuée grâce à l'administration *per os* de charbon activé à la posologie de 1 à 2 g/kg (33)(72).

En cas d'apparition d'effet toxique, on peut préconiser le traitement suivant (7)(33)(72)(154) :

-Correction de l'acidose métabolique par administration de bicarbonate de sodium par voie intra-veineuse (1 à 4 mEq/kg toutes les 15 minutes) ce qui de plus alcalinise les urines et améliore donc l'élimination de salicylés en diminuant sa réabsorption tubulaire (du fait de l'augmentation de la forme ionisée).

-Favoriser l'élimination urinaire par la perfusion de Ringer lactate ou de glucose (40 à 50 ml/kg/j en continu) et par administration de diurétiques (furosémide 5 mg/kg par voie intra-veineuse toutes les 6 heures ou mannitol 1 à 2 mg/kg/heure par voie intra-veineuse).

-Lutter contre les convulsions avec du phénobarbital (GARDENALND : 2 à 4 mg/kg) ou du diazépam (VALIUMND : 2,5 à 5 mg/kg).

Tableau XIII : DL50 de différentes molécules d'AINS (7)(14)(105)(110)(120)(136)(160)

			DL50 en mg/kg		
	Substance	**Espèce**	**Voie orale**	**Voie IV**	**Voie IP**
Salicylés	Aspirine	Souris	2600	1425	
Pyrazolés et dérivés	Phénylbutazone	Souris	905	165	
		Chien		121	
	Noramidopyrine	Souris			900
Fenamates	Acide flufénamique	Souris	750		
		Chat		50	
	Acide méclofénamique	Souris	372		
	Acide méfénamique	Souris	630		
	Acide tolfénamique	Souris	670		
	Flunixine méglumine	Chien		75	
	Glafénine	Souris	>2000		
Dérivés indoliques	Indométacine	Souris	50		
		Chien	60		
	Sulindac	Souris	567		
		Chien	>1600		
Dérivés phénothiaziniques et oxicams	Acide métiazinique	Souris	800		
		Chien	2000		
	Méloxicam	Souris	470		391
		Rat	>200 (♂)	125-200	48
		Lapin	320		
		Miniporc	1600		
Acides aryl propioniques et apparentés	Ibuprofène	Souris	800		
	Kétoprofène	Souris	360		
	Fenbufène	Rat	300		
	Flurbiprofène	Rat	140		
	Suprofène	Souris	590		
		Chien	160		
	Védaprofène	Rat	270	48	126
		Souris	460	42	91
	Carprofène	Rat	149+/- 28		169+/-46
		Souris	282+/-55		184+/-18
Nimésulide	Nimésulide	Chien		75 (dose minimale létale)	
Dérivés de l'aniline	Paracétamol	Souris	338		
Inhibiteurs sélectifs COX 2	Rofecoxib	Souris	>2000		>2000

-Assistance respiratoire, lutte contre l'hyperthermie (glace, LARGACTILND).

-Une transfusion sanguine peut être nécessaire lors d'anémie sévère en liaison avec des hémorragies ou des aplasies médullaires.

B-ETUDE SPECIFIQUE DES INTOXICATIONS.

1-Intoxication par les salicylés.

a) Pathogénie.

L'intoxication aiguë est due à une stimulation du centre bulbaire respiratoire à l'origine d'une hyper ventilation et donc d'une alcalose respiratoire. Le découplage des phosphorylations oxydatives est à l'origine de l'hyperthermie et de l'acidose métabolique. Au stade terminal une dépression respiratoire (par paralysie du centre respiratoire) entraîne l'acidose respiratoire.

Les différents mécanismes de la toxicité des salicylés sont présentés dans la Figure 6.

b) Symptômes et lésions (84)(85).

-Symptômes digestifs : une anorexie, des vomissements, une gastro-entérite avec parfois des saignements digestifs sont décrits chez le chien et le chat.

-Troubles généraux : ils sont dominés par des symptômes nerveux avec dépression, ataxie, nystagmus, hyperesthésie, convulsions et, pour des doses supérieures à dix fois la dose thérapeutique, une phase de coma précédent la mort de l'animal. D'autres manifestations comme l'hyperthermie (supérieure à 40°C) et la polypnée sont fréquemment rapportées.

-Néphrotoxicité : moins fréquente, elle se traduit par une oligurie voir une anurie avec augmentation importante de l'urémie. Des nécroses papillaires ont été décrites chez les carnivores domestiques (1).

-Toxicité hépatique : elle se manifeste par une dégénérescence graisseuse du foie. Une hypoprothrombinémie est décrite en liaison avec l'hépatite toxique (72)(89).

c) Traitement.

Il n'y a pas de traitement spécifique, un traitement symptomatique (voir **partie II** : II-A-4) doit être mis en œuvre le plus tôt possible.

2-Intoxication par le paracétamol.

a) Pathogénie.

La toxicité du paracétamol s'explique en détaillant son métabolisme (Figure 7). Elle est liée à ses propriétés oxydantes à l'origine de la formation de méthémoglobine. Cette méthémoglobinémie est responsable de la cyanose, de l'augmentation de la fréquence respiratoire et cardiaque (qui ont pour but de compenser l'hypoxie).

Les oedèmes seraient dus à l'anoxie et à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoqués par la méthémoglobinémie.

L'anémie, l'ictère et l'hémoglobinurie sont liés à l'hémolyse intravasculaire qui fait suite à l'oxydation et à la fragilisation des membranes des globules rouges.

Figure 6 : Pathogénie de l'intoxication par les salicylés (7)(84)(123).

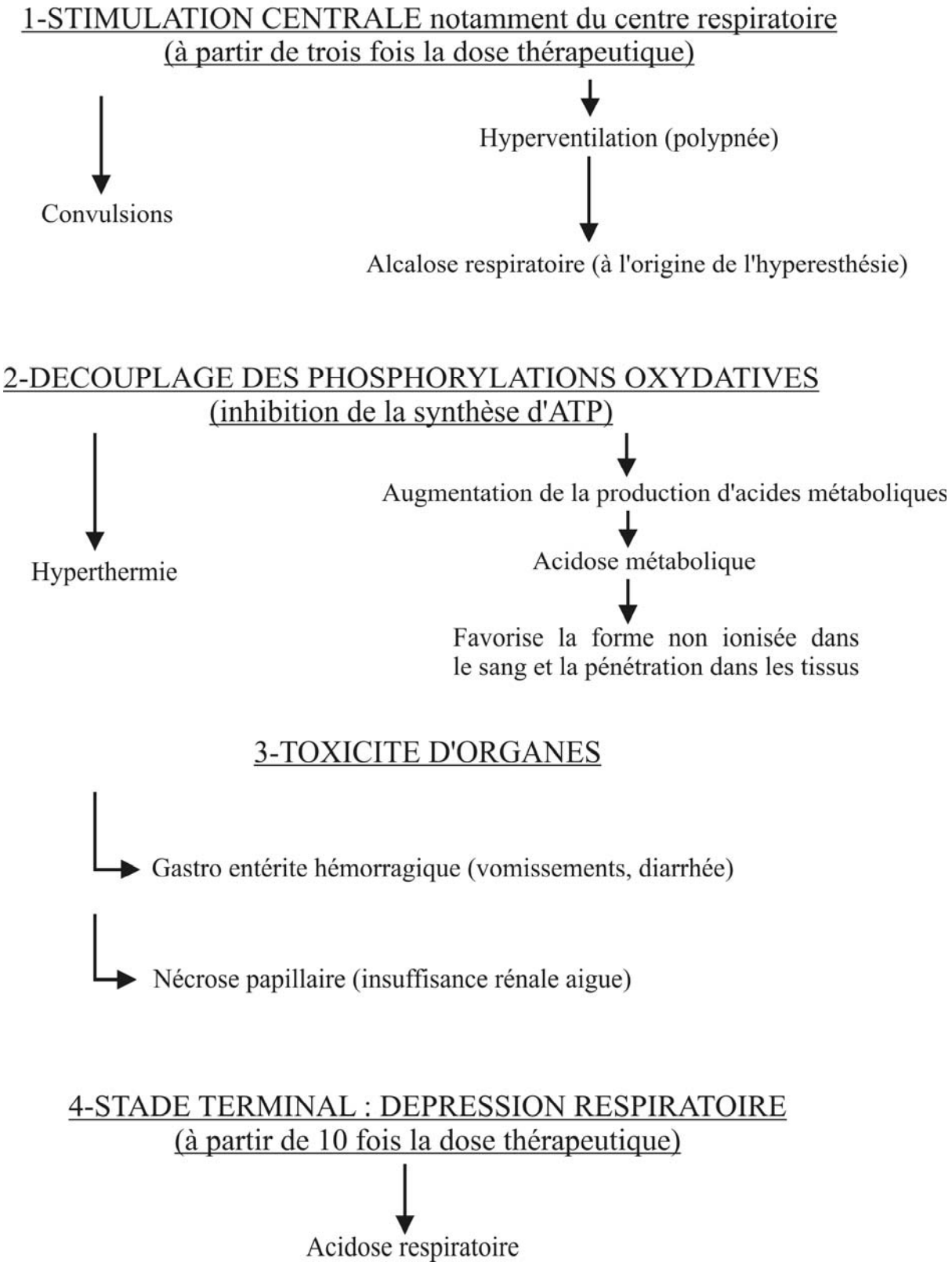
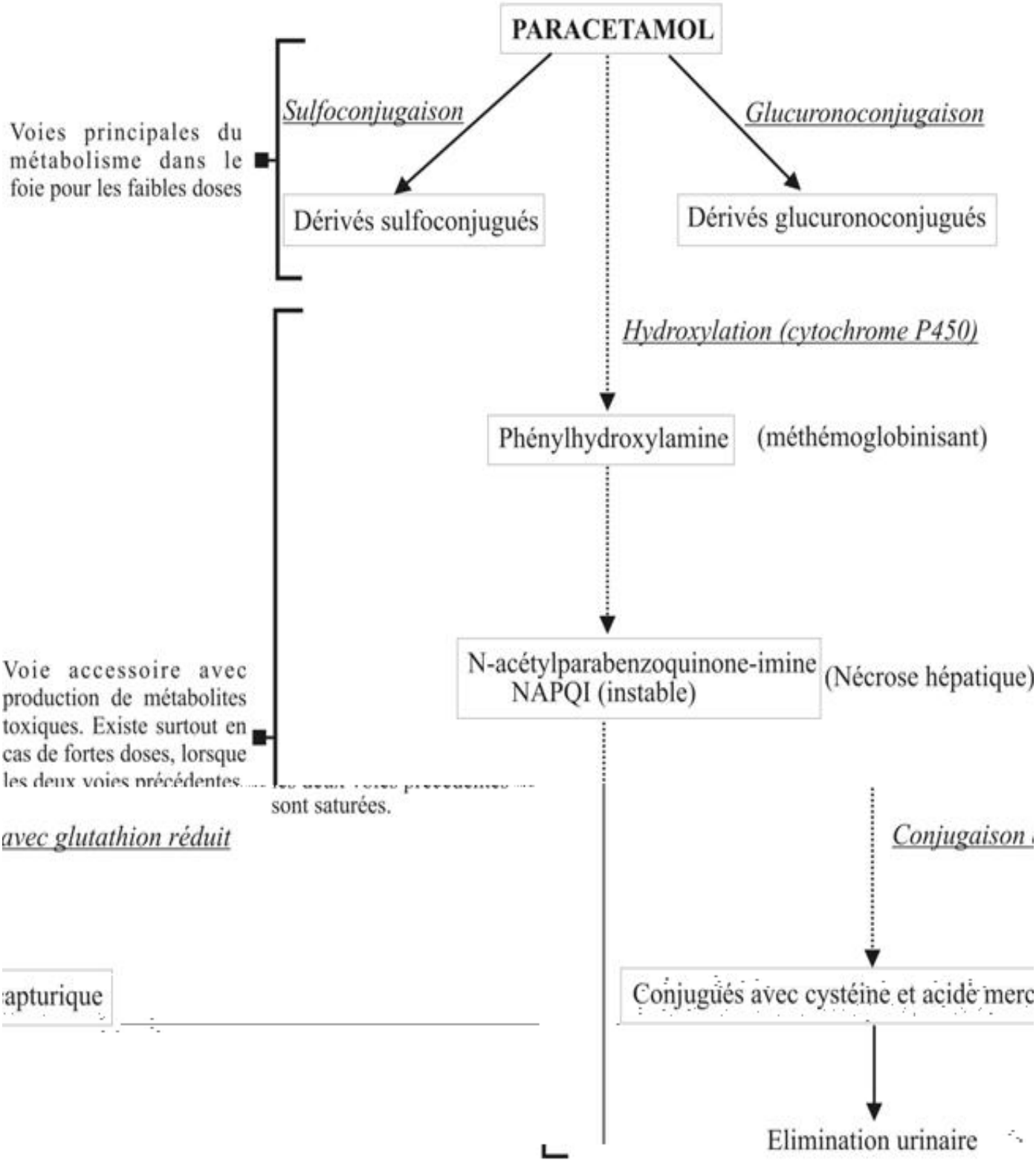


Figure 7 : Métabolisme du paracétamol.



Lorsque les deux voies principales du métabolisme sont saturées par surdosage, il y a formation en quantité excessive de N acétylparabenzoquinone-imine qui exerce un effet toxique direct. De plus, la consommation de glutathion, réducteur physiologique, aggrave la méthémoglobinémie.

Quand les réserves en glutathion du foie sont épuisées, la N acétylparabenzoquinone-imine n'est plus conjuguée et se fixe de façon irréversible aux macromolécules des cellules hépatiques ce qui entraîne la nécrose de l'organe.

b) Symptômes et lésions.

Les symptômes observés sont très semblables quelle que soit la dose et apparaissent rapidement (une à quatre heures après ingestion).

Sont observés :

- Une cyanose : c'est un des signes les plus précoces. Elle est observée 2 à 4 heures après administration de 120 mg/kg de paracétamol chez des chats adultes (122)(123).
- Une dépression, une anorexie et une prostration (97)(123)(131)(133).
- Parfois une ataxie (24)(41).
- Des vomissements et une hypersalivation.
- Des oedèmes de la face et des pattes d'apparition rapide.
- Un ictère (inconstant) avec hématurie et hémoglobinurie et augmentation des SGPT (56) qui apparaît secondairement 24 à 48 heures après administration (122).
- Une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire.
- Parfois une déshydratation ou une hyperesthésie précédant la mort.
- Une hyperthermie ou une hypothermie (24).
- Des troubles hématologiques avec une méthémoglobinémie, la présence de corps de Heinz (qui peuvent atteindre 78% des globules rouges en deux jours avec 143 mg/kg de paracétamol chez le chat). On observe également une baisse de l'hématocrite en relation avec l'hémolyse.

Les lésions observées post mortem révèlent une dégénérescence hépatique (nécrose centrolobulaire) et rénale (81)(105).

Des oedèmes de la rate sont rapportés (97)(133).

Les lésions hépatiques sont plus fréquentes chez le chien que chez le chat car chez ce dernier la mort survient généralement avant la toxicité hépatique.

c) Particularité du chat.

Chez le chat, la glycuronoconjugaison est déficiente comme nous l'avons vu précédemment et la sulfoconjugaison est limitée en capacité (ceci serait du à une faible disponibilité du sulfate inorganique requis pour la synthèse de l'adénosine 3' phosphate 5' diphosphate intervenant dans cette réaction) (123).

La troisième voie à l'origine de métabolites toxiques devient donc prédominante.

La glycuronoconjugaison intervient pour 75% dans l'élimination du paracétamol chez le chien alors qu'elle est inférieure à 20% chez le chat. Le chat est donc plus sensible que le chien à la toxicité du paracétamol. Celle-ci apparaît à partir de 45 mg/kg chez le chat au lieu de 100 mg/kg chez le chien (86)(122).

Outre ses particularités métaboliques, le chat présente également une sensibilité inhabituelle des hématies à former des corps de Heinz, de la méthémoglobine ou à subir des hémolyses en présence de certains composés oxydatifs. Ceci est à relier en partie à une activité plus faible que chez d'autres espèces de la réductase responsable de la régénération de l'hémoglobine à partir de la méthémoglobine. En outre, l'hémoglobine féline contient un plus

grand nombre de groupements sulfhydryl (8 groupes au lieu de 4 chez la plupart des espèces) ce qui la rend plus apte à l'oxydation (60).

d) Traitement spécifique.

En plus du traitement symptomatique décrit précédemment, il existe un traitement spécifique à base de N acétyl L cystéine et d'acide ascorbique. La N acétyl L cystéine est hydrolysée en L cystéine qui sert de précurseur à la synthèse du glutathion. Elle peut également être oxydée en sulfate dans le foie permettant alors la synthèse de l'adénosine 3' phosphosulfate qui intervient dans la sulfoconjugaison du paracétamol.

L'administration de N acétyl L cystéine doit se faire quelque soit le délai écoulé depuis l'ingestion. La dose recommandée est de 140 mg/kg par voie orale (MUCOMYSTND) ou mieux par voie intra-veineuse (FLUIMICILND) puis 70 mg/kg toutes les six heures pendant au moins 48 heures (84)(105).

La réponse au traitement dépend du délai entre l'ingestion de paracétamol et la mise en place de la thérapeutique spécifique ainsi que de la quantité de toxique ingéré.

Ainsi, pour des chats ayant reçu 650 mg de paracétamol, on a observé 100% de guérison après administration de N acétyl L cystéine. Ce taux de guérison est passé à 50% pour une dose initiale de paracétamol de 1300 mg (131).

L'acide ascorbique est utilisé en tant que réducteur de la méthémoglobine, mais son action est lente. Il ne peut donc être employé qu'en association avec la N acétyl L cystéine. Il est administré *per os* ou par voie parentérale à la posologie de 30 mg/kg toutes les six heures pendant 48 heures (39).

La cimétidine, inhibiteur puissant des enzymes microsomiales, a aussi été proposé pour prévenir la formation des métabolites toxiques du paracétamol à condition d'être administré suffisamment tôt (19).

L'usage du bleu de méthylène, parfois préconisé, est cependant très controversé car susceptible d'aggraver, surtout chez le chat, les phénomènes oxydatifs (7).

3-Autres AINS.

a) Cas de l'acide flufénamique.

Une étude menée chez le chat par Carlisle en 1983 a montré la toxicité de cette molécule pour cette espèce (28).

En effet, l'acide flufénamique est transformé en dérivés phénoliques par oxydation puis il subit une glycuronoconjugaison hépatique. Le déficit enzymatique précédemment décrit chez le chat ainsi que sa sensibilité aux dérivés phénoliques expliquent la toxicité de l'acide flufénamique dans cette espèce.

Les symptômes apparaissent dès 5 mg/kg/j et regroupent vomissements, diarrhée, dépression, inappétence, ataxie, coma.

Cet AINS, relativement bien toléré chez le chien, est donc à proscrire chez le chat.

b) Autres AINS.

Le tableau clinique des intoxications aiguës est semblable à celui des salicylés.

On peut citer principalement (33) :

- des troubles nerveux : abattement, convulsions, coma, ataxie.
- des troubles digestifs : vomissements, diarrhée, hémorragies digestives.
- des troubles rénaux : insuffisance rénale aiguë.

Les autopsies montrent des ulcérations digestives, des lésions de nécrose papillaire rénales et des dégénérescences graisseuses hépatiques. Une nécrose papillaire rénale mortelle a été décrite chez un chat suite à une injection de kétoprofène à dose toxique (34mg/kg)(117).

Les effets indésirables des AINS peuvent apparaître en cas d'administration de doses toxiques mais également aux doses thérapeutiques (principalement pour les effets digestifs et rénaux). Il est important de noter la sensibilité particulière du chat vis à vis de certaines molécules, en particulier les salicylés et le paracétamol.

PARTIE III : RAPPORT TOLERANCE ET EFFICACITE : CONSEQUENCES SUR L'UTILISATION PRATIQUE

Les deux premières parties ayant permis d'expliquer le mécanisme d'action des AINS ainsi que la pathogénie de leurs effets indésirables, cette troisième partie va nous permettre de comprendre comment évaluer non seulement l'efficacité mais également la toxicité des différentes molécules. L'interprétation des ces données permettra de tirer quelques conclusions quant à l'utilisation pratique de ces substances.

I-TOLERANCE ET EFFICACITE.

A-IMPORTANCE DU MECANISME D'ACTION DES AINS.

1-Inhibition des cyclo-oxygénases (COX).

a) rappel du rôle des COX.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, un des mécanismes d'action majeure des AINS est l'inhibition de la cyclo-oxygénase avec comme conséquence le blocage de la synthèse de prostaglandines. Ces molécules interviennent dans le processus inflammatoire mais possèdent également un rôle de régulation physiologique très important. La découverte des 2 isoformes de la cyclo-oxygénase (COX1 et COX2) a montré que l'effet thérapeutique recherché est basé sur l'inhibition de la COX2 alors que les effets indésirables sont liés à l'inhibition de la COX1.

b) mesure de l'inhibition des cyclo-oxygénases (51)(69)(118)(150).

Il est tout d'abord nécessaire de définir la CI50 (concentration inhibitrice 50). Cette valeur représente la concentration d'un AINS donné nécessaire pour réduire de 50% l'activité d'une cyclo-oxygénase (c'est à dire la synthèse de prostaglandines). Cette valeur permet d'estimer l'affinité d'une molécule pour la COX1 ou la COX2 grâce au ratio COX1/COX2 c'est à dire la CI50 pour la COX1 divisé par la CI50 pour la COX2.

Cependant, les valeurs de la CI50 varient énormément selon le modèle utilisé. En effet, les études sont menées sur différentes cellules (cellules endothéliales, macrophages…), de différentes espèces (bovins, cochons d'Inde, cellules humaines) avec des temps d'incubation différents (15 minutes, 4 heures, 24 heures…). Les modèles utilisés sont également différents : enzymes purifiés, cellules isolées, fragments cellulaires, cellules intactes.

Les recherches sur cellules intactes reflètent probablement le mieux les situations physiologiques et physiopathologiques chez l'animal vivant. Ceci parce que dans ce type de système de test, les membranes conservent leur intégrité. En cas d'utilisation d'homogénats cellulaires, elles sont détruites et avec les enzymes purifiées, elles sont totalement absentes.

Le Tableau XIV donne un aperçu de la grande variabilité des valeurs des ratios COX1/COX2.

Il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des valeurs trouvées et de ne les comparer entre elles que lorsque la méthode utilisée pour le test est la même.

Une étude menée chez le chien semble cependant confirmer que même si les valeurs absolues varient selon les différents modèles utilisés, l'affinité d'une molécule pour l'un des 2 isoformes reste stable que ce soit par des tests in vivo ou in vitro (80).

Tableau XIV : Variabilité des ratios COX1/COX2* (150)

	Enzymes purifiées	Broyats de cellules	Cellule entière
Aspirine	5/210	8/200	0,3/50,0
Indométacine	0,1/5,0	0,01/0,4	0,01/0,6
Ibuprofène	1/46	3/160	1/15

*CI50 pour la COX1 / CI50 pour la COX2

Les enzymes purifiées sont issues de vésicules séminales ovines (COX1) et de placenta ovin (COX2).

Les broyats de cellules et les cellules entières proviennent de cellules endothéliales aortiques bovines (COX1) et de macrophages humains (COX2).

c) conséquences.

Il paraît donc intéressant, afin de disposer de substances présentant un minimum d'effets indésirables, de rechercher des molécules capables de bloquer la COX2 libérée dans un foyer inflammatoire tout en respectant la COX1.
Le Tableau XV permet de classer les molécules selon trois critères :

-celles qui présentent une affinité supérieure pour COX2.
-celles dont l'action est équivalente sur les deux isoformes.
-celles qui inhibent surtout la COX1.

On remarque, au regard de ces différentes études, que malgré des ratios qui peuvent être très différents en valeurs absolues (en fonction des différents modèles et protocoles expérimentaux), l'affinité des différentes molécules pour les deux isoformes reste cohérente quelque soit le modèle expérimental.

Ainsi, nimésulide, méloxicam, célécoxib et diclofénac inhibent plutôt la COX2, l'aspirine, le piroxicam, l'indométacine plutôt la COX1 et les autres molécules semblent avoir une action équivalente. Deux exceptions cependant sont à souligner : le sulindac est inhibiteur préférentiel de COX1 dans l'étude de VANE (150) et inhibiteur préférentiel de COX2 dans celle de GROSMAN (69), l'ibuprofène est inhibiteur préférentiel de COX1 dans l'étude de CHURCHILL (31) et semble équivalent pour COX1 et COX2 dans l'étude de MITCHELL (cité par (49)).

2-Inhibition de la 5-lipo-oxygénase (5-LOX).

a) rappel du rôle de la 5-LOX.

L'acide arachidonique, outre sa transformation par la COX, peut également être transformé par la lipo-oxygénase et aboutir à la formation des leucotriènes qui jouent un rôle important dans l'inflammation (voir **partie I** : pII-B).

b) mesure de l'inhibition de la lipo-oxygénase (11)(149).

Cette mesure a été réalisée pour le tépoxalin qui, comme nous l'avons vu, est un double inhibiteur (COX et 5-LOX). La CI50 pour la 5-LOX a donc été évaluée en mesurant la synthèse de leucotriènes.

3-Conclusion.

La connaissance de ces modes d'action ainsi que l'évaluation pour différentes molécules de l'enzyme concerné par l'inhibition (COX1, COX2, LOX) va permettre d'évaluer l'efficacité et surtout les effets secondaires indésirables des AINS.

B-METHODES D'EVALUATION.

1-Evaluation de l'efficacité.

a) Méthodes d'appréciation de l'activité anti-inflammatoire (12)(16)(102)(123).

Les tests les plus fréquemment utilisés sont les suivants :

- Abcès à la carragénine chez le rat : la formation de l'abcès est provoquée par l'injection par voie sous-cutanée de 0,5 ml de carragénine en solution à 2%. La molécule à tester est alors administrée par voie orale ou sous-cutanée à T0 puis à T plus 6 heures.

Tableau XV : Classification de divers AINS selon leurs affinités pour COX1 ou COX2

Auteurs	COX2>COX1	COX2=COX1	COX1>COX2
ENGLEHARDT et al. (51)	Méloxicam Diclofénac	Ténoxicam	Piroxicam Indométacine
VANE (150)	Méloxicam Diclofénac	Acide tolfénamique Ibuprofène Paracétamol	Piroxicam Aspirine Sulindac Indométacine
MITCHELL et al. (cité par (49))	Diclofénac	Ibuprofène	Indométacine Aspirine
GROSMAN et al. (69)	Nimésulide Diclofénac Sulindac	Acide niflumique Naproxène Piroxicam	Kétoprofène Indométacine Phénylbutazone Flurbiprofène
CHURCHILL et al. (31)	Méloxicam Diclofénac Nimésulide	Indométacine	Ibuprofène Aspirine
RICKETTES et al. (127)	Carprofène Nimésulide Acide tolfénamique Meloxicam	Flunixine Etodolac	Ketoprofène Aspirine
LOREN LAINE et al. (90)	Rofecoxib Celecoxib		
BRIDEAU et al. (22)	Méloxicam Celecoxib Carprofène	Indométacine Diclofénac	Phénylbutazone Ketoprofène

24 heures après l'injection de carragénine, les animaux sont sacrifiés afin d'évaluer et de peser les abcès formés. La DE 50 évalue la dose du produit étudié qui permet une diminution de 30% du poids de l'abcès par rapport aux témoins chez 50% des animaux.

▪ Œdème à la carragénine chez le rat : on administre tout d'abord les molécules à étudier. A T0 plus une heure, une injection de 0,05 ml de carragénine (solution à 1%) est réalisée par voie sous-cutanée sur une patte postérieure. Trois heures après, l'œdème formé est mesuré et comparé à celui d'animaux témoins.

▪ Inflammation au kaolin chez le rat : on administre le produit à tester puis, trente minutes plus tard, on réalise une injection de 0.1 ml d'une suspension de kaolin à 10%. L'œdème est mesuré et comparé à celui des animaux témoins.

Ces trois tests concernent des inflammations aiguës locales, au cours desquelles l'histamine et les prostaglandines jouent un rôle important.

▪ Granulome aux pellets de coton chez le rat : on administre d'abord le produit à tester par voie orale. Quatre pellets de coton stérile sont ensuite insérés sous la peau du dos après anesthésie. Le produit à tester est administré pendant cinq jours puis les animaux sont sacrifiés. Les granulomes formés sont ensuite pesés et comparés à ceux des animaux témoins.

Ce test fait intervenir phase tardive et prolongée dominée par la prolifération des fibroblastes.

▪ Polyarthrite par adjuvant de Freund : la polyarthrite est provoquée par l'injection sous plantaire d'une suspension constituée de *Mycobacterium butyricum* tué et d'une émulsion aqueuse d'huile de vaseline. Il se forme en 24 heures un premier œdème qui régresse tandis qu'un deuxième œdème apparaît 10 à 13 jours plus tard. Se développent en même temps des lésions de polyarthrites sur les autres pattes et des nodules inflammatoires sur la queue et les oreilles.

L'administration du produit à étudier commence le jour de l'injection de la suspension et se poursuit pendant trois semaines à raison de deux injections par jour. Des indices permettent d'étudier l'évolution des différentes lésions et de les comparer aux animaux témoins.

Ce dernier test correspond à des inflammations multifocales et évolutives, qui résultent de l'action de facteurs immunologiques (123).

b) appréciation de l'activité antalgique.

▪ Douleur viscérale par injection intra-péritonéale de phénylbenzoquinone chez la souris. L'injection de 0.25 ml d'une solution de phénylbenzoquinone à 0.02% provoque en moins de 10 minutes des contractions de l'abdomen sous l'effet de la douleur avec des mouvements de torsion. Le produit à étudier est alors administré par voie orale et les animaux sont observés pendant cinq minutes toutes les 15 minutes. La DE50 correspond à la dose qui permet la suppression des manifestations de la douleur chez 50% des animaux.

▪ Douleur viscérale par injection intra-péritonéale de bradykinine chez la souris. Le test commence avec l'administration du produit à étudier. 10 minutes après a lieu l'injection de 1 ml d'une solution de bradykinine à 2.5microg/ml qui provoque des contractions de l'abdomen dès l'injection puis 20 à 30 minutes après. Les souris sont observées pendant une durée de 10 minutes, et ce 20 minutes après l'injection, et on considère qu'il existe un effet antalgique s'il n'apparaît pas de contractions dans ce laps de temps.

Ces tests qui font appel à des stimuli chimiques permettent d'évaluer l'action antalgique périphérique, généralement seule envisagée pour les AINS.

c) appréciation de l'activité antipyrétique (16).

Hyperthermie par injection par voie sous-cutanée de 10 ml/kg d'une suspension à 15% de levure de bière chez le rat. Cette injection est suivie, 4 heures plus tard, par l'administration par voie orale du produit à étudier. La température rectale des animaux est notée toutes les heures pendant 8 heures et comparée à celle des animaux témoins.

d) autres méthodes.

▪ Création d'une inflammation chez le chien : Plusieurs modèles ont été mis au point afin de créer un état inflammatoire chez le chien, principalement au niveau des articulations. Citons en particulier la synovite aiguë induite par injection intra-articulaire de cristaux d'urate de sodium (35). Un autre modèle, à l'origine d'une inflammation aiguë mais locale et transitoire, se base sur l'injection intra-articulaire d'un agent de contraste, l'urographine. Ce protocole présente l'avantage de ne créer qu'une douleur et une détresse modérée chez l'animal (148).

▪ Evaluation de l'effet anti-inflammatoire : Elle peut être subjective et basée sur l'observation et la manipulation des animaux. Les manipulateurs se basent alors sur des échelles d'évaluation variables selon les expériences. Les critères de jugement sont généralement en liaison avec l'observation de la mobilité de l'animal, son expression de la douleur (boiterie, plaintes vocales), son état général, la réaction à la palpation… Une note est alors attribuée selon les observations (10)(35)(57)(101)(115).

L'évaluation de l'effet anti-inflammatoire peut également se baser sur des mesures plus objectives. Citons par exemple, dans le cas de l'arthrite induite par injection d'urographine, la mesure du volume de fluide synovial, le comptage des cellules de la lignée blanche, des protéines, de la LDH, de l'acide hyaluronique et de la viscosité du liquide synovial (148).

Il est également possible, à l'aide de mesures biomécaniques faites par un ordinateur relié à une plate-forme de marche de mesurer divers paramètres de locomotion tels que l'impulsion, la propulsion… (35).

Les diverses mesures effectuées sont ensuite comparées à celles des animaux témoins et traitées par statistique afin de déterminer si un produit est significativement efficace sur l'inflammation.

▪ Des essais cliniques de terrain permettent également de collecter des données concernant l'amélioration clinique perçue par les propriétaires des animaux traités.

2-Evaluation des effets indésirables.

a) chez l'homme.

La sensibilité de l'homme aux AINS est très différente de celle des carnivores mais nous permet de dégager des idées générales.

▪ De nombreuses études de pharmacovigilance sont menées sur de très grands effectifs de patients traités aux AINS. Ces études concernent plusieurs milliers de personnes et les données recueillies sont ensuite traitées de manière statistique de façon à évaluer les facteurs de risque.

C'est ainsi que le CSM (Commitee on the Safety of Medicines) au Royaume-Uni, a pu établir diverses classifications des différentes molécules d'AINS en fonction de leur risque d'effets indésirables (intestinaux ou autres) (5).

▪ Pour chacune des molécules, l'étude chez l'homme peut se faire avec la collaboration de volontaires sains. Les divers effets indésirables évoqués dans la deuxième partie sont évalués, après administration du produit, par endoscopie (pour la tolérance gastro-intestinale), biochimie, hématologie.

b) chez l'animal.

▪ L'étude de la toxicité chez l'animal de laboratoire peut partiellement être évaluée par le calcul de la DL50. Mais d'autres paramètres permettent une approche plus précise. On peut citer par exemple la dose ulcérogène UD50 (dose provoquant un ulcère chez 50% des animaux) et la dose perforative 50 DP50 (dose provoquant un ulcère perforant chez 50% des animaux) (102). Ces index, comparés à la DE50, permettent de proposer une marge de sécurité quant à l'utilisation des produits.

Les données relatives à la toxicité des AINS sur les animaux de laboratoire doivent être prises avec précaution lors de l'extrapolation aux autres espèces, ceci en raison d'une pharmacologie et d'une pharmacodynamie souvent très différentes. C'est pourquoi de nouvelles études visent à étudier l'efficacité et la toxicité d'une substance directement sur l'espèce cible afin d'utiliser les données recueillies avec le minimum d'extrapolations (136).

▪ Les études sur les carnivores :

-Les études épidémiologiques à grande échelle comme chez l'homme ne sont pas encore réalisées à l'heure actuelle chez les carnivores. Les données recueillies par exemple par le CNITV, le GAPIC (Georgia Animal Poison Information Center) ou le VMD (Veterinary Medicine Directorate) permettent également une évaluation des risques liés à l'administration des différentes molécules. Les résultats de ces études aussi bien chez l'homme que chez l'animal seront détaillés au paragraphe suivant.

-L'évaluation de la toxicité d'un produit pour les carnivores domestiques se fait, comme chez l'homme, par utilisation de l'endoscopie pour évaluer les effets indésirables digestifs. Par exemple, une étude menée sur la tolérance gastrique de l'acide tolfénamique administré au chien pendant cinq semaines a utilisé une méthode de gradation des lésions gastriques (cf. Tableau XVI)(92).

Cette technique permet d'illustrer objectivement l'existence et l'étendue des lésions caractérisant une gastropathie due aux AINS.

Une méthode non invasive permettant la détection de gastropathies est actuellement en plein développement (108). Cette méthode est basée sur l'évaluation de la perméabilité gastro-intestinale. En effet, une augmentation de cette perméabilité est caractéristique d'un processus pathologique ayant pour conséquence une atteinte épithéliale.

Afin d'évaluer les lésions gastriques, le saccharose semble être une molécule de choix. En effet, il n'est normalement pas absorbé par une muqueuse intacte et subit rapidement, au niveau de l'intestin proximal une dégradation en glucose et fructose.

Une augmentation de l'excrétion urinaire du saccharose intact après son administration par voie orale est donc caractéristique de dégâts au niveau du tractus gastro-intestinal proximal et plus particulièrement au niveau gastrique. La comparaison de l'excrétion urinaire du saccharose et des résultats des endoscopies a montré une bonne corrélation. Il semble même que le taux d'excrétion urinaire du saccharose soit directement lié à la gravité des lésions plutôt qu'à leur aspect. En effet, ce taux diminue de façon importante après traitement des ulcères alors que ceux ci restent bien visibles à l'endoscopie. De la même manière, l'excrétion de saccharose peut être significativement augmentée alors même que les lésions endoscopiques semblent mineures.

Tableau XVI : Classification endoscopique des stades de gastropathies aux AINS chez le chien (92)

Stade 0	Absence de lésions ou légère congestion de la muqueuse
Stade 1	Une suffusion hémorragique sous muqueuse ou "pétéchies"
Stade 2	Plusieurs suffusions hémorragiques sous muqueuse ou une érosion
Stade 3	Plusieurs érosions ou une ulcération
Stade 4	Plusieurs ulcérations

Cette méthode, bien que présentant certains inconvénients (saccharose administré par gavage, collecte des urines durant 5 heures) ouvre de nombreuses perspectives dans le suivi des animaux traités par les AINS afin de détecter d'éventuels effets indésirables gastro-intestinaux sans avoir recours à l'endoscopie ou à la radiographie dont les résultats sont parfois difficiles à interpréter (29).

-De la même manière que chez l'homme, les données biochimiques (urée, créatinine, SGPT, PAL, bilirubine) et hématologiques (numération formule, ponction de moelle osseuse) permettent d'évaluer de façon objective la toxicité rénale, hépatique, hématologique d'une molécule.

-L'évaluation d'une éventuelle néphrotoxicité, outre la biochimie, peut également s'effectuer grâce à des biopsies rénales sur les animaux anesthésiés. Il est ainsi possible d'effectuer jusqu'à 20 biopsies successives sur le même animal à intervalles quotidiens ou hebdomadaires. Cette procédure permet de suivre le développement de modifications rénales lors d'administration d'AINS à hautes doses. Le poids des reins (absolu et rapporté au poids corporel) ainsi que l'observation macroscopique et histologique lors d'autopsie sont également de bons indicateurs de la néphrotoxicité (102)(117).

-Il est intéressant de souligner les difficultés que ces différentes méthodes représentent lors de leur application sur le chat (124). En effet, les collectes des échantillons sanguins sont plus difficiles car les veines plus fragiles et le volume recueilli plus faible. La manipulation et la contention sont également plus délicates, de plus, le chat stressé refuse rapidement de s'alimenter et le jeûne peut avoir de nombreuses conséquences non seulement sur le résultat des analyses (déshydratation) mais également dans le mécanisme de la toxicité lui-même (tolérance digestive de l'AINS diminuée).

C-RESULTATS.

1-L'efficacité des AINS.

a) résultats expérimentaux.

Le Tableau XVIIa donne les valeurs correspondant aux différents tests expérimentaux décrits au paragraphe B-1. On remarque que l'activité anti-inflammatoire de la phényl butazone est supérieure à celle de l'aspirine mais inférieure à celle de l'indométacine.

En revanche, pour l'activité analgésique, si l'indométacine reste la plus efficace, la phénylbutazone, elle, est inférieure à l'aspirine. Enfin, pour l'activité antipyrétique, l'aspirine est la plus efficace devant l'indométacine puis la phénylbutazone. Le kétoprofène possède une activité anti-inflammatoire supérieure à la phénylbutazone mais inférieure au nimésulide et à l'indométacine. Par contre son activité analgésique et antipyrétique semble comparable à celle de l'indométacine.

Selon NOBLE, le méloxicam semble présenter une activité anti-inflammatoire supérieure au piroxicam, à l'indométacine, au diclofénac, au naproxène et à l'aspirine (115). Une autre étude de ENGELHART et al. (52) semble confirmer cette conclusion. Le tableau XVIIb regroupe les résultats de cette étude visant à comparer efficacité anti-inflammatoire et anti-pyrétique du méloxicam et du piroxicam, du diclofénac et du naproxène. L'activité anti-inflammatoire mesurée par le test de la polyarthrite par adjuvant montre une plus grande efficacité du méloxicam comparé aux autres AINS testés. Ce test correspond à des inflammations multifocales et évolutives qui mettent en jeu des facteurs immunologiques. Il est, par plusieurs aspects, un modèle représentatif de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme. Le méloxicam, déjà étudié par (50) en 1987, avait déjà montré son efficacité anti-inflammatoire pour ce test.

Tableau XVIIa : Doses efficaces 50 (ED50) de différents AINS d'après les tests pharmacologiques évaluant l'action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique (11)(102)(123)

	Analgésie [Phénylbenzo-quinone] (souris) ED50 (mg/kg PO)	**Action antipyrétique [Levure] (rat) ED50 (mg/kg PO)**	**Œdème [Carragénine] (rat) ED50 (mg/kg PO)**	**Arthrite [Adjuvant] (rat) ED50 (mg/kg PO)**	**Synthèse prostaglandines [vésicules séminales mouton] ED50 (mg/kg PO)**
Indométacine	1,9-3,7	0,9-1,4	2,7-5,2	0,2-1,5	0,4-10
Diclofénac	2,3-4	0,5	2,1-3,5	0,2-1,5	0,3
Naproxène	16-24	75-150	20-29	4-8	4,7-6,1
Flurbiprofène	Non rapporté	Non rapporté	0,8-3,4	1,5-3,5	0,07-1,2
Ibuprofène	38-51	24	23-45	<100	1,5-2,8
Phénylbutazone	75-115	35	28-50	13-50	12,6-58
Sudoxicam	10	120	18-30	0,4-1,8	7
Nimésulide	5	1	1	0,2	
Aspirine	50-75	1	120	200	
Kétoprofène	2-4	2	9	10	
Tépoxalin				3	

Tableau XVIIb : Efficacité anti-inflammatoire et antipyrétique de différents AINS administrés par voie orale chez le rat (52)

	Arthrite [Adjuvant] ID50 (mg/kg/j PO)*		**Inflammation au kaolin ID35 (mg/kg PO)****	**Action antipyrétique [Levure] $ID_{-1°C}$ (mg/kg PO)*****
	Réaction primaire	**Réaction retardée**		
Méloxicam	0,17	0,12	3,35	9,01
Piroxicam	0,61	0,67	2,71	4,54
Diclofénac	0,97	1,24	4,03	1,99
Naproxène	14,3	11,8	6,25	8,18

* ID50 : Dose journalière permettant une réduction de 50% de l'oedème (administration PO pendant 21 jours).

** ID35 : Dose permettant une diminution de l'abcès de 35% après administration PO unique.

*** $ID_{-1°C}$: Dose permettant une baisse de la température corporelle de 1°C en 2 heures après administration PO unique.

Le test de l'inflammation au kaolin montre une activité anti-inflammatoire comparable du méloxicam, du piroxicam et du diclofénac mais le naproxène semble moins puissant.

L'action antipyrétique du méloxicam semble par contre moins élevée que celle du piroxicam et du diclofénac.

Une autre étude de WAX et al. citée par (7) et (146) permet de donner une classification des différents AINS selon leur activité anti-inflammatoire en prenant comme référence la phénylbutazone (cf. Tableau XVIII). C'est pour l'indométacine, le carprofène et le piroxicam qu'elle est la plus élevée.

Selon les résultats expérimentaux de plusieurs études, le méloxicam, le carprofène et le kétoprofène, molécules utilisables en médecine vétérinaire, semblent posséder une bonne efficacité anti-inflammatoire.

b) les études de terrain.

Une étude récente visant à comparer l'efficacité clinique du méloxicam et du carprofène sur 71 chiens atteints d'arthrose montre que les 2 molécules améliorent significativement les données biomécaniques (testées sur plate-forme de marche) des animaux traités. Cependant seul le méloxicam à permis un retour à la normale des mesures effectuées pour certains chiens de l'étude (113).

Deux études de terrain ont été menées sur 637 chiens atteints d'arthrose, de dysplasie coxo-fémorale et de spondylose afin de comparer l'efficacité clinique du tépoxalin avec celles du carprofène et du méloxicam. Les scores obtenus, sur les critères fonctionnels comme sur la douleur, sont comparables (149).

Une étude chez 784 patients humains arthrosiques a montré une efficacité comparable du diclofénac et du rofécoxib (159).

Une autre étude portant sur 8076 patients humains a montré une efficacité équivalente du rofécoxib et du naproxène pour la polyarthrite rhumatoïde (158).

Il est intéressant de noter que le paracétamol possède une action antipyrétique et analgésique, mais une faible activité anti-inflammatoire. Sa capacité à inhiber les cyclo-oxygénases in vitro est très faible bien qu'il soit à l'origine d'une forte diminution de la synthèse des prostaglandines du cerveau. C'est pourquoi il a été émis l'hypothèse de l'existence d'une troisième cyclo-oxygénase (COX3) dont la réalité reste encore à démontrer (150).

2-Tolérance des AINS.

a) résultats expérimentaux.

La DU50 de 3 AINS est donnée dans le tableau XIX. L'indométacine apparaît comme la molécule la plus ulcérogène. Le tableau XX donne une classification des différents AINS en fonction de leur pouvoir ulcérogène chez le rat.

Il faut noter que cette classification ne tient que partiellement compte des doses thérapeutiques puisque les AINS ont été étudiés à la dose de 100 mg/kg sauf les salicylés (200 mg/kg), le sulindac l'indométacine et le diclofénac (20 mg/kg). Ainsi kétoprofène et ibuprofène ont été tous deux étudiés à la dose de 100 mg/kg alors que chez le chien on utilise le kétoprofène à des doses 5 à 10 fois inférieures à celles de l'ibuprofène (7).

Le méloxicam, le carprofène, le tépoxalin sont parmi les AINS les moins ulcérogènes. La phénylbutazone, l'acide niflumique ont un pouvoir ulcérogène moyen alors que l'indométacine, l'aspirine et le diclofénac sont parmi les molécules les plus ulcérogènes.

Il est intéressant également de citer pour quelques AINS, l'index thérapeutique. Ce ratio, déterminé expérimentalement chez le rat, est défini comme étant le rapport de la dose ulcérogène 50 sur la dose anti-inflammatoire efficace 50, permet d'évaluer la marge de sécurité lors de l'utilisation de certains AINS (cf. Tableau XXI). C'est pour le méloxicam, le carprofène et le tépoxalin qu'elle est la plus importante.

Tableau XVIII : Activité comparée de quelques AINS par rapport à la phénylbutazone (Test à la carragénine chez le rat) (121) (146)

Activité anti-inflammatoire (référence : Phénylbutazone)	
Indométacine **Carprofène** **Piroxicam**	31
Acide méclofénamique	14
Naproxène	9,1
Acide flufénamique	5,3
Fénaprofène	1,7
Acide niflumique	1
Phénylbutazone	1
Clonixine	0,84
Acide méfénamique	0,81
Ibuprofène	0,45
Diflunidone	0,35
Tolmétine	0,34
Aspirine	0,079

Tableau XIX : Dose ulcérogène de trois AINS chez le rat (mg/kg) (102)

	Phénylbutazone		**Indométacine**		**Ibuprofène**	
	Estomac	**Intestin**	**Estomac**	**Intestin**	**Estomac**	**Intestin**
DU50 voie IV	80	120	9	7	210	172
DU50 voie PO	75	120	7	11	70	88
Ratio IV/PO	1,1	1	1,3	0,8	3	1,9

Tableau XX : Classification des AINS en fonction de leur pouvoir ulcérogène chez le rat (11)(102)(115)(121)

Pouvoir ulcérigène faible	Pouvoir ulcérigène moyen	Pouvoir ulcérigène élevé
Nimésulide		
Fenclofénac		

Tableau XXI : Valeurs de quelques index thérapeutiques (11)(52)(115)(121)

AINS	Index thérapeutique (DU50/DE50)
Tepoxalin	58
Carprofène	32
Méloxicam	20
Indométacine	3,5
Diclofénac	2,2
Piroxicam	1,4
Naproxène	0,9
Acide acétyl-salicylique	0,16

Les index sont calculés en divisant la dose orale d'AINS provoquant un ulcère de l'estomac chez 50% des rats par la dose donnant 50% d'inhibition de l'œdème des coussinets induit chez le rat.

b) les études de terrain.

Le Tableau XXII résume le résultat d'une enquête de pharmacovigilance du CSM. Il montre le nombre de réactions secondaires sérieuses gastro-intestinales et autres chez l'homme pour un million de prescriptions de divers AINS. C'est pour l'azapropazone, le piroxicam et le fenbufène que les réactions gastro-intestinales les plus fréquentes et les plus graves ont été observées. Le kétoprofène, le flurbiprofène et l'ibuprofène ont été mieux tolérés.

Une étude pharmaco-épidémiologique menée sur 1144 patients a permis à LANGMAN et al. de calculer un facteur de risque concernant les saignements digestifs pour quelques AINS (49). Les résultats sont présentés dans le Tableau XXIII. Ici encore, l'azapropazone apparaît comme le plus risqué en ce qui concerne les saignements digestifs alors que l'ibuprofène présente plus de sécurité. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données de ce type pour les carnivores

Le tableau XXIV donne une classification des AINS selon l'importance des effets indésirables gastro-intestinaux chez l'homme. L'azapropazone et le piroxicam apparaissent ici encore comme les molécules les moins bien tolérées alors que le diclofénac et l'ibuprofène sont à l'origine de moins d'effets secondaires. Des études menées chez des patients humains atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose font apparaître que le méloxicam présente une tolérance gastro-intestinale significativement supérieure à celle du piroxicam, du diclofénac (115). Cette conclusion semble se confirmer avec l'étude de DISTEL et al. (45) : le méloxicam (utilisé chez 4175 patients) a été comparé au piroxicam (906 patients), au diclofénac (324 patients) et au naproxène (243 patients) pour les effets indésirables digestifs. Les complications gastro-intestinales ont été significativement moindres avec le méloxicam qu'avec toutes les autres molécules pour des études en double aveugle dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Ceci s'est vérifié aussi bien pour les complications bénignes (dyspepsies, nausées, diarrhées) que pour les complications graves (perforations, ulcérations, hémorragies).

Bombardier et al. (15) ont montré (8076 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) que les effets indésirables gastro-intestinaux sont significativement moins importants avec le traitement par le rofécoxib comparativement au traitement par le naproxène.

Une autre étude de Laine et al. (90) portant sur 742 patients arthrosiques a montré que le taux de fréquence des ulcères gastroduodénaux a été significativement plus faible chez les personnes traitées au rofécoxib comparativement à celles traitées avec l'ibuprofène.

Des essais de tolérance chez le chien du tépoxalin (5 essais à fortes posologies sur 7 jours, sur 1, 3 ou 6 mois ou même sur un an) montrent une quasi-absence d'ulcérations digestives (sauf pour 3 chiens traités à 30 fois la dose thérapeutique pendant 6 mois). La fonction rénale (urémie et créatinemie) n'a pas été modifiée (94).

Une étude à long terme (60 jours) menée sur 71 chiens traités pour arthrose avec un placebo, du méloxicam et du carprofène n'a montré aucune différence significative concernant les effets indésirables dans les différents groupes (113).

Les conclusions des études de terrain confirment donc les résultats expérimentaux :

Parmi les molécules disponibles en médecine humaine, le méloxicam et le rofécoxib semblent présenter une bonne sécurité d'emploi sur le plan digestif.

En médecine vétérinaire, le méloxicam, le carprofène et le tépoxalin sont parmi les AINS les mieux tolérés.

Tableau XXII : Réactions sérieuses gastro-intestinales et autres (foie, rein, peau et sang) chez l'homme exprimées pour un million de prescriptions pendant les 5 premières années de mise sur le marché (les chiffres entre parenthèse font référence aux décès) (5)

	Réactions gastro-intestinales sérieuses	Autres réactions sérieuses	Total des réactions	Rang
Ibuprofène	6.6 (0.5)	6.6 (0.2)	13.2 (0.7)	12
Diclofénac	20.9 (2.8)	18.5 (0.3)	39.4 (3.1)	9
Sulindac	23.9 (3.6)	30.4 (1.4)	54.3 (5.1)	5
Flurbiprofène	27.4 (2.1)	8.4 (1.2)	35.8 (3.3)	11
Fénoprofène	32.3 (4.2)	11.4 (2.4)	43.7 (6.6)	7
Naproxène	32.8 (4.1)	8.4 (1.5)	41.1 (5.6)	8
Kétoprofène	33.2 (1.6)	5.3 (0)	38.6 (1.6)	10
Diflunisal	33.5 (2.6)	13.7 (1)	47.2 (3.5)	6
Fenbufène	35.7 (1.9)	33.8 (2.5)	69.4 (4.5)	2
Tolmétine	41.7 (0)	25.0 (0)	66.7 (0)	4
Piroxicam	58.7 (5.2)	9.4 (1)	68.1 (6.2)	3
Azopropazine	67.0 (7.7)	20.9 (2.2)	87.9 (9.9)	1

Tableau XXIII : Classification de quelques AINS selon le risque de saignements digestifs chez l'homme (49)

Risque le plus faible	Risque moyen	Risque le plus élevé
Ibuprofène Diclofénac	Indométacine Naproxène Piroxicam	Azapropazone Kétoprofène

Tableau XXIV : Classification de quelques AINS selon la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux chez l'homme (calculés pour un million de prescription) (5)(150)

	Peu fréquents	**Modérément fréquents**	**Fréquents**
Effets indésirables gastro-intestinaux sérieux	Ibuprofène Diclofénac Sulindac Flurbiprofène	Fénoprofène Naproxène Kétoprofène Diflunisal	Tolmétine Piroxicam Azapropazone

D-DISCUSSION.

1-Les inhibiteurs préférentiels COX2.

En comparant la sélectivité pour COX2 in vitro avec l'incidence des problèmes gastro-intestinaux secondaires à l'utilisation des AINS (Tableau XXII) ainsi qu'avec les index thérapeutiques (Tableau XXI), il apparaît une relation assez nette entre ces deux facteurs.

- Les inhibiteurs sélectifs de COX1 semblent être à l'origine de problèmes gastro-intestinaux beaucoup plus fréquents. C'est le cas du piroxicam, de l'aspirine, de l'indométacine (ces deux derniers sont comme nous l'avons vu dans le tableau XXII fortement ulcérogènes chez le rat).

- Les inhibiteurs sélectifs de COX2, au contraire (diclofénac, nimésulide, méloxicam, carprofène, rofécoxib, célécoxib) semblent être beaucoup mieux tolérés.

- L'ibuprofène, cependant, semble être l'exception. En effet, aux doses utilisées en clinique, cette molécule n'entraîne que peu d'effets secondaires. Elle présente cependant une sélectivité COX1/COX2 intermédiaire, voir préférentielle pour la COX1. Ceci s'explique par les faibles doses d'ibuprofène utilisées en clinique (<1500 mg/j). Lorsque des doses plus élevées sont utilisées, le risque gastro-intestinal est fortement accru (5)(118).

Risque relatif : ibuprofène < 1500 mg : 2.1 (1.1-4.1)
ibuprofène > 1500 mg : 6.5 (2.6-16.4)

Les données expérimentales sur les rôles de la COX1 et de la COX2 semblent donc se confirmer en pratique. Cependant, il est nécessaire d'attendre une standardisation des méthodes pour le calcul du ratio COX1/COX2 et ce, pour chaque espèce cible dans la mesure du possible. Plusieurs études comparatives visant à évaluer l'efficacité anti-inflammatoire et la toxicité du rofécoxib (un inhibiteur sélectif COX2 commercialisé en médecine humaine) par rapport aux autres AINS montrent une activité comparable aux autres molécules testées (ibuprofène, diclofénac, naproxène) pour l'arthrose, avec cependant, une tolérance gastro-intestinale beaucoup plus importante (15)(26)(90). Ces données tendent donc à confirmer l'importance de la sélectivité COX1/COX2 dans la toxicité des AINS, mais des études à grande échelle sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions définitives.

De plus, comme nous l'avons vu dans la première partie, de nouvelles données concernant un éventuel rôle physiologique protecteur de la COX2 nous amènent à moduler ces observations.

La découverte de l'isoforme COX2 revêt une importance considérable pour le développement de nouveaux AINS. Un certain nombre de molécules ont été décrites comme des inhibiteurs sélectifs COX2 (118)(150).

On peut dégager deux catégories de substances :

▪ Celles qui ont été initialement sélectionnées par les laboratoires pharmaceutiques grâce à leurs bons résultats pharmacologiques aux tests pratiqués sur les modèles animaux. Ces produits se sont par la suite avérés être des inhibiteurs préférentiels de la COX2. Cette catégorie regroupe le méloxicam, le CGP28238 (Flosulide : Ciba Geigy Corp), le NS-398 (Taisho Pharmac. Co.), le DUP697 (Dupont Co.).

Bien que le développement de certaines de ces molécules soit arrêté, les résultats pharmacologiques publiés sont utiles afin d'analyser la relation entre l'inhibition de COX2 in vitro et l'amélioration des effets toxiques.

▪ Une autre catégorie de molécules est représentée par celles sélectionnées selon le ratio COX2/COX1. Il s'agit du L-745.337 (Merck Frosst) et du SC 58125 (Searle Monsanto). Ces molécules sont actuellement en cours de développement. La Figure 8 montre les différentes structures chimiques de ces molécules.

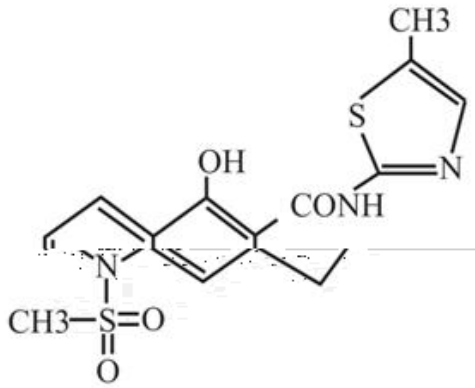
2-Les doubles inhibiteurs COX/LOX.

La nouvelle reconnaissance du rôle des autres dérivés de l'acide arachidonique, les leucotriènes, dans la production et le maintien de l'inflammation a généré un intérêt considérable pour les médicaments capables de provoquer une inhibition de la 5-Lipo-oxygénase , qui est l'enzyme clé initiale de la voie des leucotriènes. Des produits capables de bloquer aussi bien la COX que la 5-LOX ont été développés et le tépoxalin est la première molécule de ce type mise sur le marché. Son niveau élevé d'innocuité gastro-intestinale est principalement dû à son mode d'action : en effet, grâce à sa double inhibition, il bloque le détournement de la cascade inflammatoire vers la voie de la LOX (donc la formation de leucotriènes B4 qui participent fortement à l'apparition de lésions sur la muqueuse digestive (cf **Partie I** : II-B-1 et II-B-3) (149).

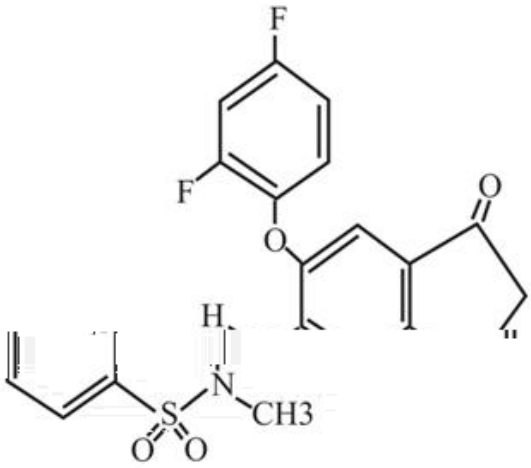
Le tépoxalin est presque exclusivement éliminé par les fecès. Il y a moins de risques d'accumulation du médicament chez les chiens insuffisants rénaux.

De plus, les médicaments anti-inflammatoires qui possèdent une activité anti-5LOX et antiCOX, pourraient être à l'avenir les produits de choix pour le traitement des inflammations. Le profil pharmacologique de ces molécules (une seule disponible sur le marché, mais de nombreuses autres sont à l'essai) montre une efficacité anti-inflammatoire à large spectre : le tépoxalin obtient aux tests comparatifs un score comparable aux AINS de référence (dont le carprofène) pour la douleur et la mobilité. Ces produits semblent de plus être dépourvus de la plupart des effets indésirables les plus néfastes imputables aux AINS classiques (11)(30)(149).

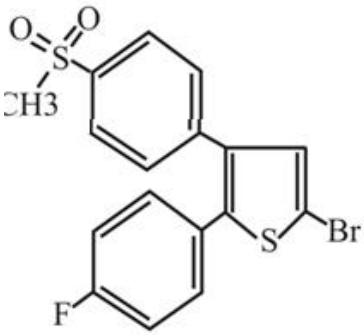
Figure 8 : Structure chimique de différentes molécules en cours de développement (118).



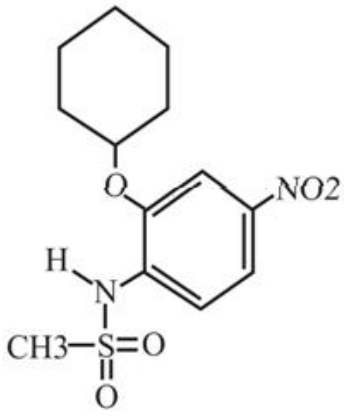
GP 28238 (Ciba Geigy Corp.)



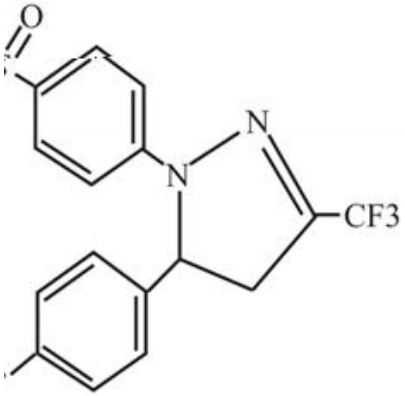
Méloxicam (Boehringer Ingelheim)



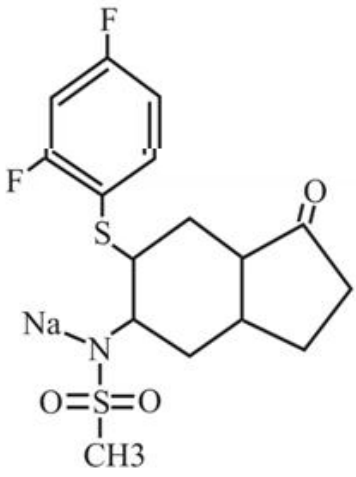
DUP 697 (Dupont Co.)



NS 398 (Taisho PharmaceuticalCo.)



58125 (Searle Monsanto Co.)



L 745,337 (Merck Frosst)

II-CHOIX D'UN ANTI-INFLAMMATOIRE.

A-UTILISATION DES PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTALGIQUES.

1-Affections ostéo-articulaires et musculo-squelettiques.

Elles constituent les principales indications des anti-inflammatoires en médecine vétérinaire.

a) arthrose :

Cette affection dégénérative est chronique et s'accompagne de douleurs parfois importantes chez l'animal. C'est un motif de consultation extrêmement fréquent et les objectifs du traitement peuvent se résumer à :

- Diminuer l'inflammation : ceci se fait principalement au niveau des tissus mous associés (93).
- Diminuer la douleur et améliorer de façon significative la qualité de vie de l'animal.
- Etre bien toléré.
- Pouvoir être utilisé lors de traitement à long terme compte tenu du caractère irréversible et chronique de la pathologie.
- Ne pas nuire, voire améliorer le cartilage en influant sur la synthèse des protéoglycanes (cf **Partie I** : III-A-1).

La plupart des produits disponibles sur le marché font mention de l'arthrose dans leurs principales indications. Il paraît cependant possible de dégager certaines molécules dont l'effet semble particulièrement intéressant.

TEPOXALIN (ZUBRINND

tapis roulant). De plus, des études ont montré la bonne tolérance du produit puisque aucune différence significative n'est à noter entre les groupes traités et les groupes placebo. Une étude de la toxicité chronique a montré que l'administration quotidienne de 1,75 fois la dose recommandée pendant 12 mois n'a entraîné aucun signe clinique pouvant être attribué au RIMADYLND (121). Rappelons, de plus, que comme nous l'avons vu dans la première partie, (cf **Partie I** : III-A-1), le carprofène posséderait une activité bénéfique sur la matrice cartilagineuse, en augmentant la synthèse de glycosaminoglycanes (6)(103).
RIMADYLND semble donc être un AINS efficace sur la douleur et l'inflammation, tout en étant d'une grande sûreté d'emploi.

MELOXICAM (METACAMND Boehringer Ingelheim)

C'est un des premiers AINS à avoir été mis sur le marché avec comme indication spécifique le traitement à long terme des affections chroniques du système locomoteur du chien (75)(113).

Des études à long terme (jusqu'à 18 mois) ont montré que d'une part METACAMND réduisait significativement la douleur tout en améliorant la mobilité et la qualité de vie, mais également présentait une très bonne tolérance chez les animaux traités. Sur 45 chiens traités avec METACAMND pendant 90 jours, une bonne ou très bonne tolérance a été observée dans plus de 93% des cas (14).

De plus, il semble que le METACAMND agisse comme un agent protecteur de l'os et du cartilage dans le processus inflammatoire. Dans un modèle expérimental chez le rat présentant une arthrite induite on a mis en place un traitement de 21 jours avec METACAMND. Un système de notation spécifique par évaluation radiographique a permis de contrôler la destruction de l'os et du cartilage dans les articulations atteintes (147). Le METACAMND a prévenu l'œdème inflammatoire et comparativement aux témoins non traités, il a été observé une diminution de la destruction de l'os et du cartilage.

Le méloxicam, récemment mis sur le marché vétérinaire semble répondre à priori aux principaux objectifs de traitement précédemment évoqués et semble être une molécule de choix pour le traitement des pathologies chroniques musculo-squelettiques du chien.

VEDAPROFENE (QUADRISOLND Intervet SA)(77).

Cette molécule, récente également sur le marché vétérinaire, semble aussi être pourvue de nombreuses qualités dans le traitement de pathologies chroniques.

Des essais cliniques ont montré une bonne efficacité du produit sur l'inflammation et la douleur (8).

Une étude comparative avec le méloxicam a été menée sur 210 chiens atteints de pathologies musculo-squelettiques aiguës ou chroniques (10).
103 chiens (dont 68 présentaient une pathologie chronique) ont été traités avec du védaprofène et 107 (dont 70 avec pathologie chronique) ont été traités avec du méloxicam.

La durée maximale du traitement était de 56 jours mais pouvait être réduite si l'état clinique le justifiait. Les investigateurs ont évalué l'amélioration clinique selon une échelle et classé les patients selon cinq critères :

- Guéris.
- Nettement améliorés.
- Modérément améliorés.
- Non amélioré.
- Etat aggravé.

Les Tableaux XXV et XXVI résument les résultats obtenus.

L'efficacité clinique des deux produits est comparable mais d'autres essais comparatifs seraient nécessaires pour confirmer ces données.

Tableau XXV : Résultat de l'étude comparée du védaprofène et du meloxicam dans deux groupes de chiens traités pour des pathologies musculo-squelettiques aiguës ou chroniques (10)

	Védaprofène		Meloxicam	
Pathologie	**Aiguë**	**chronique**	**aiguë**	**Chronique**
Guéris	22 (63%)	17 (25%)	21 (57%)	11 (16%)
Nettement améliorés	9 (26%)	32 (47%)	11 (30%)	34 (49%)
Modérement améliorés	1 (3%)	10 (15%)	1 (3%)	15 (21%)
Non améliorés	1 (3%)	8 (12%)	2 (5%)	8 (11%)
Etat aggravé	2 (6%)	1 (1%)	2 (5%)	2 (3%)

Tableau XXVI : Durée moyenne des traitements en jours dans chacun des 2 groupes (10)

	Védaprofène		Meloxicam	
Pathologie	**aiguë**	**chronique**	**aiguë**	**Chronique**
Durée	14,1+/-10,4	38,0+/-18,0	17,4+/-15,0	38,7+/-18,0

Le védaprofène semble également présenter une bonne tolérance. D'après les essais d'innocuité, le produit est bien toléré lors d'administration durant 90 jours à une fois, trois fois et cinq fois la dose recommandée. Des symptômes légers et réversibles sous forme de vomissements ne sont apparus qu'à cinq fois la dose (9). Le traitement, selon le laboratoire, peut ainsi se prolonger jusqu'à 28 jours si nécessaire.

AUTRES MOLECULES

De nombreuses molécules sont également préconisées pour le traitement de ce type d'affection. Un certain nombre d'entre elles (salicylés, acide tolfénamique, acide niflumique, phénylbutazone, ibuprofène, kétoprofène, nimésulide) ont l'avantage de pouvoir être utilisées chez le chat.

Cependant, comme nous l'avons vu dans la Partie II, un traitement prolongé peut facilement être à l'origine d'effets secondaires néfastes. Cette toxicité limite l'emploi de ces produits à des cas cliniques ne nécessitant que 3 à 5 jours de traitement (75)(158).

b) arthrite :

Relatives à une inflammation de la membrane synoviale, elle peut être provoquée par une infection de l'articulation (arthrite septique) survenant à la suite d'un traumatisme (surtout chez le chat), d'une inoculation de voisinage ou d'une septicémie.

Elles peuvent être bactériennes (staphylocoques, colibacilles, pasteurelles…), mycoplasmiques (en relation avec une infection des systèmes respiratoires et oculaires ou virale). Les AINS sont dans ce cas fortement conseillés et en particulier les pyrazolés (phénylbutazone) (33)(123). Ils sont en général associés à des antibiotiques.

Rappelons, comme nous l'avons vu en Partie I, que lors d'arthrite d'origine immunologique, les corticoïdes sont préférentiellement employés.

c) autres affections aiguës de l'appareil locomoteur ou du rachis :

La plupart des AINS sont très utiles lors de tendinites, myosite, traumatisme, cervicalgie et lombalgie. Ces affections ne nécessitant généralement qu'une administration de courte durée, la majorité des molécules conviendra sous réserve d'une utilisation correcte. En effet, les objectifs du traitement sont ici beaucoup moins restrictifs que ceux décrits pour l'arthrose et se limitent à une bonne analgésie accompagnée d'une réduction de l'inflammation.

On peut noter que la phénylbutazone peut être utilisée en application locale (LINIZONEND) en cas d'inflammation superficielle.

2-Affections respiratoires et ORL.

Les AINS permettent de combattre l'inflammation des tissus causée par des virus ou des bactéries. Ils permettraient aux antibactériens d'atteindre plus facilement les foyers infectieux (83).

On peut citer ici l'exemple du coryza félin, caractérisé par la présence de symptômes inflammatoires à la fois oculaires (blépharite, conjonctivite) et nasaux (rhinite, éternuements, jetage). Cette infection est due, en premier lieu à une association Herpes virus, Calicivirus et/ou Réovirus mais se complique assez fréquemment de surinfections bactériennes. Le traitement, outre les fluidifiants des voies respiratoires et les antiseptiques locaux, doit donc faire appel à des antibiotiques par voie locale (collyres) et générale (124).

Les AINS trouvent ici tout leur intérêt en association avec l'arsenal thérapeutique précédemment cité.

Une étude menée par le laboratoire Vétoquinol et l'ENVN a entrepris de justifier l'emploi d'un AINS dans cette maladie extrêmement fréquente en pratique vétérinaire (70).

Deux groupes de chats atteints de coryza ont été étudiés :

- Le premier groupe n'a reçu qu'un traitement antibiotique : amoxiciline (CLAMOXYL LAND) accompagné d'un placebo.
- Le deuxième groupe a reçu CLAMOXYL LAND avec des injections d'acide tolfénamique (TOLFEDINEND).

Les critères d'observation, notés à l'aide de score ont été :

- Une estimation de l'appétit et de l'état général.
- Une évaluation de la nature et de l'importance du jetage et de l'inflammation conjonctivale.

L'étude montre avec une différence significative que les chats qui ont reçu l'AINS retrouvent l'appétit et un meilleur état plus rapidement. Pour les deux autres critères (jetage et inflammation conjonctivale), l'amélioration n'est pas significative dans le groupe ayant reçu la TOLFEDINEND. Ces observations permettent néanmoins d'affirmer l'intérêt de ce type de molécule dans le traitement du coryza félin aigu. Lors de coryza chronique, les AINS (principalement l'acide niflumique et l'acide tolfénamique) semblent également présenter un intérêt (44)(70).

D'autres AINS sont indiqués dans les affections ORL et pulmonaires : traitement des amygdalites, des broncho-pneumonies et des bronchites aiguës. On peut ainsi citer le nimésulide, l'acide niflumique, la flunixine méglumine.

De plus, la phénylbutazone a été citée comme étant efficace dans le traitement de l'inflammation qui accompagne les pleurésies (18).

3-Ophtalmologie.

Lors d'inflammation oculaire, les prostaglandines sont responsables de l'hyperhémie conjonctivale et de la congestion des vaisseaux de l'iris. Les AINS sont donc utiles afin de lutter contre ces mécanismes, s'opposer à l'ouverture de la "barrière hémato-oculaire" et de limiter le passage des protéines dans l'humeur aqueuse (105)(128).

Les AINS sont également utilisés pour leur activité analgésique.

Ils peuvent être utilisés sous deux formes : par voie locale (topiques) et par voie générale.

▪ Voie locale :

- Indométacine : elle existe en France sous forme de collyre (INDOCOLLYREND). C'est la seule forme utilisable chez les carnivores domestiques en raison de la grande toxicité gastrique de la molécule. Elle est utilisée en cas d'uvéite (en association avec un traitement à base d'atropine et un anti-inflammatoire par voie générale), en cas de blépharospasme lié à une douleur oculaire ou pour prévenir les manifestations inflammatoires liées aux actes chirurgicaux. On peut par exemple l'employer avant une intervention de cataracte (105)(123)(126).

- Flurbiprofène : plusieurs études ont montré que cet AINS limite significativement l'ouverture de la barrière hémato-oculaire chez l'homme et les carnivores, notamment après une intervention de cataracte (105)(156). Ces mêmes observations ont été faites avec l'utilisation de diclofénac et de surprofène par voie locale alors que la tolmétine s'est révélée peu efficace (157).

La tolérance locale des AINS est très bonne. Les rares complications décrites se limitent à une irritation locale ou à de rarissimes hémorragies oculaires (98).

▪ Voie générale (19)(123)(128) :

- Aspirine : ce médicament diminue le passage des protéines dans l'humeur aqueuse mais n'a pas d'effet sur le myosis et le tonus oculaire. On obtient le maximum d'effets en l'employant préventivement, c'est à dire avant que les prostaglandines ne soient produites, par exemple en traitement préopératoire. Elle peut cependant être employée en cas d'uvéite, de douleur oculaire, et elle est tout particulièrement indiquée en cas d'occlusion des vaisseaux rétiniens (123).

Certains auteurs préconisent l'aspirine pour lutter contre la douleur en cas de glaucome plutôt que l'utilisation de corticoïdes qui peuvent favoriser l'augmentation de la pression oculaire.

- Flunixine méglumine : elle diminue également le passage des protéines dans l'humeur aqueuse et se montre efficace en phase préopératoire. Chez le chien, elle permet de calmer efficacement la douleur en cas de traumatisme du globe. Son effet semble maximal lors d'administration préventive (pré-opératoire) (129).

- Phénylbutazone : outre son action bénéfique sur la plupart des douleurs oculaires, elle est tout particulièrement indiquée en cas d'uvéite, de sclérite et d'épisclérite.

- Acide tolfénamique : cet AINS est efficace sur les inflammations intra-oculaires (uvéite antérieure et postérieure). Il semblerait que la forme injectable soit plus efficace que la forme orale.

Le Tableau XXVII résume les possibilités d'utilisation des AINS en ophtalmologie.

Les AINS peuvent également être associés aux corticoïdes lorsque les structures oculaires sont plus gravement lésées.

Ainsi, l'association acide tolfénamique et de la prednisone par voie générale semble donner une efficacité maximale notamment lors d'opacification du vitré d'origine hémorragique ou liée à une uvéite sévère (112)(123)(128).

De même l'administration préopératoire de l'association dexaméthasone et de flunixine méglumine est citée comme étant bénéfique pour la réduction de l'inflammation oculaire post-chirurgicale (21). L'auteur précise cependant qu'une administration préopératoire de cimétidine par voie intra-veineuse et de sucralfate per os en post-opératoire permet de réduire le risque d'effets indésirables.

L'avantage de cette association est de réduire considérablement les risques d'effets secondaires des corticoïdes dans les traitements de longue durée.

Pour conclure, notons que si les corticoïdes restent encore à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées en ophtalmologie vétérinaire, les AINS constituent une gamme de médicaments efficaces soit en tant que palliatifs lors de contre indication des AIS, soit en complément de traitement.

4-Affections génito-urinaires.

Les AINS permettent de combattre l'inflammation, l'œdème et la douleur lors d'affections urinaires telles que les urétérites, les urétrites, les cystites. Ils sont le plus souvent dans ce cas, associés à des antispasmodiques. Ils peuvent également se révéler utiles lors d'affections génitales telles que les métrites. Le nimésulide (SULIDENEND) et l'acide niflumique (FELALGYLND) mentionnent ces indications dans leur notice d'emploi.

La noramidopyrine (CALMAGINEND) est indiquée en cas de douleurs associées aux contractions utérines, spasmes du col utérin ou lors d'efforts expulsifs post partum.

On peut noter également la bonne efficacité de la flunixine méglumine (FINADYNEND) dans les inflammations de la sphère uro-génitale (cystite, prostatite, urétrite).

Tableau XXVII : Conditions d'utilisation des AINS en ophtalmologie chez les carnivores domestiques (112), d'après Vestre WA, Krohne SE)

Lésions	Dérivés de l'acide propionique	Aspirine	Phényl-butazone	Flunixine méglumine	Indométhacine
Conjonctivite allergique, trauma, chémosis	T S	S	S	S	S
Brulure thermique ou chimique de la cornée	T S	S	S	S	S
Rejet et réactions aux greffes de cornée	-	-	-	-	S
Néovascularisation cornéenne	T	-	-	-	-
Ulcération de la cornée	S	S T	S	S	S T
Sclérite, épisclérite	-	-	S	-	S
Uvéite	S T	S	S	S	S
Uvéite récidivante	S	S	S	S	S
Atteinte des corps ciliaires	S T	S	S	S SC	S T
Choriorétinite	S	S	S	S	S
Endophtalmie ou panophtalmie	S	S	S	S	S
Trauma du globe oculaire	S T	S	S	S I	T S

T : Traitement local

S : Traitement par voie systémique

SC : Injection sous conjonctivale

I : Utilisation locale en investigation

- : Non recommandé

Le piroxicam (FELDENEND) est également cité comme un anti-inflammatoire efficace sur les maladies des voies urinaires basses (cystite, urétrite), mais doit être utilisé avec précaution compte tenu des effets indésirables digestifs qu'il est susceptible de provoquer (100)(101)(137)(140).

Les AINS s'emploient également en application locale lors d'inflammation de la mamelle en cas de lactation de pseudo gestation ou de tarissement. Des présentations à base de phénylbutazone sont disponibles sur le marché : LINIZONEND, MAMMICINEND.

5-Utilisation en chirurgie.

L'effet analgésique de certains AINS est particulièrement efficace après des interventions chirurgicales orthopédiques chez les carnivores domestiques. On peut également les utiliser lors de chirurgie des tissus mous mais en évitant les cas où les risques d'hémorragies sont importants. Il est intéressant de noter que l'analgésie préventive, c'est à dire l'utilisation d'AINS avant tout trauma tissulaire, permet au patient de ressentir moins de douleur dans la période post-opératoire que lorsque l'intervention analgésique a lieu au réveil, pour traiter une douleur déjà existante (68)(73)(126).

B-UTILISATION EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE : EFFET ANTIPYRETIQUE.

1-Cas particulier de la fièvre d'origine inconnue (FOI) du chat.

Ce type de fièvre est défini par une persistance de l'hyperthermie durant plus de trois semaines avec une amplitude de plus de 1.5°C au-dessus de la moyenne qui est de 38°C à 39°C (46).

C'est une cause de consultation assez fréquente en pratique canine. On considère que la majorité de ces FOI est d'origine infectieuse (53). L'infection peut être d'origine virale (FeLV, FIV, PIF) ou bactérienne (abcès, plaie cutanée, infection urinaire…). Les FOI peuvent également avoir une origine tumorale, immunologique ou parasitaire (toxoplasmose).

Quelle que soit l'origine, les AINS sont dans ce cas utilisés pour leur action antipyrétique (précisons tout de même que lors de maladies d'origine immunologique, les corticoïdes seront préférentiellement utilisés). En effet, la fièvre prolongée, surtout chez le chat, est à l'origine de nombreux effets néfastes : anorexie, maigreur, déshydratation, anémie. Le traitement à base d'AINS doit cependant être complété par des antibiotiques voire, si nécessaire, par des thérapies de soutien (solutés hydroélectriques, stimulants de l'appétit…).

Une étude de THOMAS et al. a montré l'intérêt de l'utilisation de l'acide tolfénamique dans le traitement des fièvres du chat (144). 99 chats présentant une fièvre (T°>39.8°C) associée à une anorexie ont été répartis en quatre groupes :

- Etude 1 : - 20 chats ont été traités avec l'acide tolfénamique à 4 mg/kg/j de la façon suivante : une injection le premier jour relayée par trois jours de comprimés.
  - 16 chats (groupe témoin) ont reçu l'excipient des produits dans les mêmes conditions.

- Etude 2 : - 31 chats ont été traités avec l'acide tolfénamique à 4 mg/kg/j uniquement en comprimé pendant trois jours.
  - 32 chats (groupe témoin) ont reçu l'excipient du produit.

Chaque animal a également reçu une antibiothérapie standardisée (amoxiciline à la posologie de 30 mg/kg/48h pendant 6 jours).

L'état clinique a été apprécié selon deux paramètres : la température rectale et l'appétit.

L'analyse des résultats a montré un effet significatif de l'acide tolfénamique sur la réduction de la température, les effets les plus nets ayant été observés sur les fièvres non dues

à un abcès. De plus, le schéma associant injectable et comprimé a montré les résultats les plus marqués sur l'appétit. Les chats traités à l'acide tolfénamique ont retrouvé significativement plus vite l'appétit que les chats témoins. Aucun effet indésirable sérieux (ayant nécessité l'arrêt du suivi) n'a été observé chez les chats traités quel que soit le schéma thérapeutique utilisé.

L'acide tolfénamique semble donc être un anti-inflammatoire de choix pour le traitement des fièvres du chat.

L'aspirine est également un bon antipyrétique pour lutter contre les affections fébriles du chat mais nécessite de grandes précautions d'emploi compte tenu de sa potentielle toxicité (cf **partie II** : I-C-1-a et II-B-1).

2-Discussion : intérêt de la lutte contre la fièvre.

La fièvre est une réaction utile de l'organisme. En effet, la multiplication bactérienne et particulièrement la réplication virale sont inhibées par l'élévation de la température corporelle.

Une température inférieure à 41°C ne représente pas une grosse menace pour la santé de l'animal. On peut de plus se demander si les fluctuations de la température corporelle ne sont pas plus inconfortables pour l'animal qu'une hyperthermie constante (18). De plus, les variations de la température corporelle produites en cas d'infection permettent de suivre l'évolution et l'efficacité d'un traitement anti-infectieux mis en place chez l'animal. L'élimination de la fièvre peut rendre l'évaluation clinique de la thérapie plus difficile.

Cependant, lors de fièvre intense ou persistante, l'organisme peut s'épuiser rapidement et les effets secondaires précédemment décrits (anorexie, déshydratation, anémie…) se révèlent alors nuisibles. Certaines hyperthermies prononcées peuvent même être à l'origine de perturbations du système nerveux central allant jusqu'à des crises convulsives (64).

C'est surtout dans cette optique qu'un traitement à base d'antipyrétique sera envisagé.

C-UTILISATION LORS DE CHOC ENDOTOXINIQUE.

Les mécanismes physiologiques du choc endotoxinique ainsi que la place des AINS dans la physiopathologie ayant été étudiés au paragraphe III-D de la Partie I, nous ne verrons dans cette partie que l'utilisation pratique des diverses molécules concernées.

Une étude menée par BRYAN et al. a permis d'étudier l'effet de la flunixine méglumine sur une endotoxémie induite (138).

- Un premier groupe de 4 chiens a reçu des endotoxines d'E. coli par voie intra veineuse et a été traité avec la flunixine méglumine (1.1 mg/kg).
- Un deuxième groupe de 4 chiens a reçu les endotoxines seules sans traitement.
- Un troisième groupe de 4 chiens a reçu le traitement seul.

Les chiens ont été suivis cliniquement durant 72 heures et des échantillons de sérum (dosage de l'ALP, ALT, urée, créatinine, protéines totales) et d'urine ont été collectés à intervalles réguliers. Les animaux survivants ont été euthanasiés après 72 heures et autopsiés.

▪ Résultats :

-Tous les chiens du groupe 1 ont survécu 72 heures mais montraient cependant une insuffisance rénale prérénale, des lésions hépatocellulaires, une entérite hémorragique et des ulcérations gastriques.

-Trois chiens sur quatre dans le groupe 2 sont morts avant 72 heures. Les lésions observées étaient les mêmes que dans le groupe 1, à la différence que ces derniers ne présentaient pas d'ulcérations gastriques.

-Tous les chiens du groupe 3 ont survécu et n'ont présenté que peu de modifications physiologiques et hématologiques.

▪ Conclusion :

Cette étude suggère donc que la flunixine méglumine permet donc d'améliorer l'issue fatale de l'endotoxémie chez le chien mais également que le médicament (administré à cette dose) associé à la présence des endotoxines est responsable d'ulcères gastriques. Il est intéressant de souligner que la flunixine méglumine à la même dose sur des chiens sains ne provoque pas de lésions gastriques.

D'autres études semblent confirmer l'efficacité de la flunixine méglumine dans le traitement du choc endotoxinique (93)(108)(116)(129).

Expérimentalement, l'aspirine (notamment chez le chat), la phénylbutazone, l'indométacine et l'acide tolfénamique semblent également exercer une action bénéfique sur ce type de choc mais cependant avec une efficacité moindre que la flunixine méglumine (67)(104)(129).

Rappelons également que l'effet semble d'autant plus bénéfique que l'administration est précoce. Les animaux traités pour ce type de choc avec des AINS doivent cependant bénéficier d'une surveillance accrue de la fonction rénale et d'éventuelles hémorragies digestives.

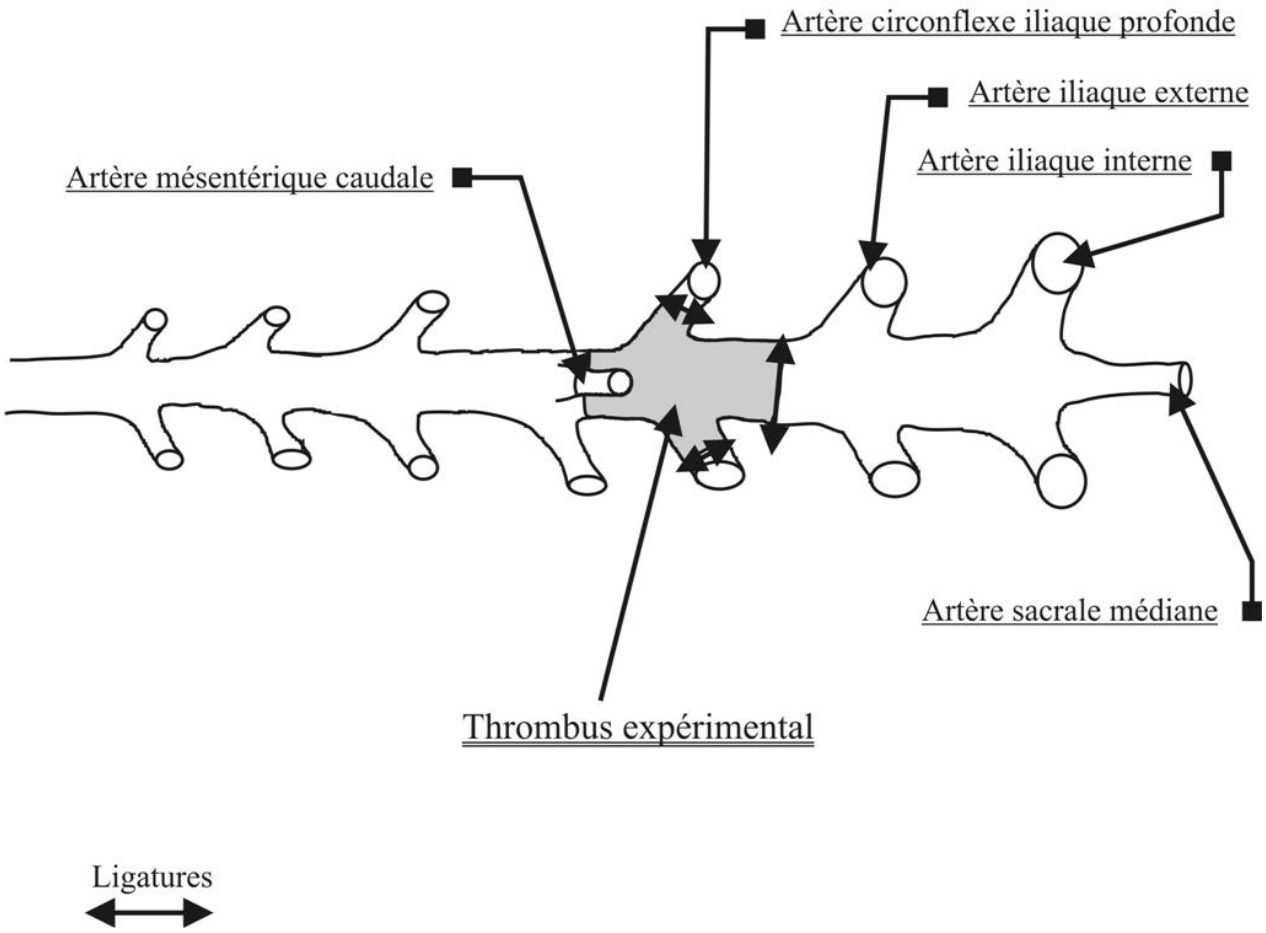
L'intérêt des AINS est encore controversé car ils n'ont pas été étudiés en dehors des conditions expérimentales. Cependant, de nombreux praticiens utilisent la flunixine méglumine chez les chiens atteints de parvovirose. Le traitement doit de toute façon toujours être associé à une antibiothérapie massive et à une fluidothérapie adaptée.

D-UTILISATION DES PROPRIETES ANTI-AGREGATION PLAQUETTAIRE.

1-Cas de la thrombose aortique féline.

Cette affection est liée à une cardiomyopathie. Un thrombus qui se forme dans l'oreillette gauche vient obstruer l'aorte au niveau de la quadrifurcation terminale. La thrombogénèse peut se produire dans une cavité cardiaque lorsqu'une lésion de l'endocarde expose de façon subséquente le collagène sous endothélial. Celui ci est un inducteur de

Figure 9 : Représentation de la thrombose aortique expérimentale (134).



Il a été noté une diminution significative du nombre de plaquettes circulantes trois heures après la mise en place du thrombus seulement chez les chats non traités (37% de diminution contre 3% chez les chats traités).

Les angiographies réalisées ont de plus montré une reprise de la circulation sanguine plus rapide dans les artères iliaques des animaux ayant reçu de l'aspirine. La synthèse du thromboxane A2 par les plaquettes sanguines du thrombus provoque donc effectivement une vasoconstriction et la formation de microthrombus dans les autres artères iliaques. Cette synthèse est inhibée par l'aspirine (134).

Une autre étude menée par GRUNE a montré qu'une dose de 25 mg/kg était efficace pendant 3 à 5 jours (67). Cette posologie a été confirmée par d'autres auteurs (33)(105)(132).

L'aspirine est donc une molécule intéressante dans la prophylaxie des thromboses liées aux myocardiopathies. Cependant, il a été montré que la plupart des chats qui guérissaient d'une affection thrombo-embolique présentaient à nouveau ce type de problème dans les deux à six mois malgré l'utilisation préventive d'aspirine (132).

2-Autres maladies.

- CIVD : La propriété anti-agrégation plaquettaire des AINS est également utilisée lors de coagulation intra-vasculaire disséminée. L'aspirine, ici encore, est la molécule de choix (18)(129).

- Dirofilariose : Une autre des indications de l'aspirine est l'affection parasitaire appelée dirofilariose (Dirofilaria immitis). Les vers adultes sont responsables de lésions de l'endothélium des artères pulmonaires. En conséquence de ces dommages, les plaquettes sont activées et il en résulte un thrombo-embolisme massif avec une réduction du flux sanguin dans les lobes pulmonaires caudal et accessoire. Un traitement à base d'aspirine permet de réduire ces effets délétères par le biais de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et par la diminution de la synthèse du TXA2. L'aspirine est recommandée dans les 7 à 14 jours avant et 21 à 28 jours après une thérapie adulticide (129)(33)(18).

III-UTILISATION PRATIQUE.

A-POSOLOGIES ET ADMINISTRATIONS.

1-Salicylés.

La posologie et le mode d'administration varient en fonction de l'effet thérapeutique recherché.

a) chez le chien : posologie de l'aspirine.

Effets recherchés	Posologie	Fréquence	Voie	Source
Anti-inflammatoire	10-20 mg/kg	2 fois/24 heures	PO	(33)(61)
	25 mg/kg	3 fois/24 heures	PO	(112)(129)
	40 mg/kg	1 fois/24 heures	PO	(19)(114)
Analgésique, antipyrétique	10 mg/kg	2 fois/24 heures	PO	(19)(33) (61)
Anti-agrégation plaquettaire	3 mg/kg	Tous les 6 jours	PO	(19)(33)
Anti-thrombotique (dirofilariose)	10 mg/kg	1 fois/24 heures (1 mois)	PO	(19)(33)
Préopératoire chirurgie oculaire	25-35 mg/kg	1 fois/24 heures	PO	(33)
	30 mg/kg	3 fois/24 heures (5 administrations maximums)	PO	(19)
Traitement uvéite	10 mg/kg	Non déterminé	PO	(19)

b) chez le chat : posologie de l'aspirine.

Effets recherchés	Posologie	Fréquence	Voie	Source
Anti-inflammatoire	25 mg/kg	1 fois/24 heures	PO	(112)(129)
	42 mg/kg	toutes les 72 heures	PO	(19)
	10 mg/kg	1 fois/24 heures	PO	(33)
Anti-pyrétique	10 mg/kg	1 fois/48 heures	PO	(33)
Antalgique	10-20 mg/kg	1 fois/48 heures	PO	(19)
	25 mg/kg	1 fois/24 heures	PO	(129)
Anti-agrégant plaquettaire	25 mg/kg	2 fois/semaine	PO	(129)
	30 mg/kg	2 fois/semaine	PO	(33)
	75 mg/chat	toutes les 48 heures	PO	(19)
Préopératoire chirurgie oculaire	15 mg/kg	Toutes les 72 heures	PO	(19)(33)

2-Fenamates.

AINS	Posologie	Voie	Source	Observations
Acide tolfénamique	**Chien :** 4 mg/kg/jour 3-6 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours, en deux prises quotidiennes **Chat :** 4 mg/kg/jour 3-6 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours en deux prises	SC, IM PO SC, IM PO	(44)	Une injection suivie 24-48 heures après par la prise de comprimés.
Acide niflumique	**Chien :** 5-10 mg/kg/jour en deux prises, si poids inférieur à 5 kg 12.5-25 mg/kg/jour en deux prises, si poids supérieur à 5 kg **Chat :** 2-5 mg/kg/jour en deux prises	PO PO PO	(44)	Chat : 3 à 5 jours pour les affections aiguës, 10 à 15 jours pour les affections chroniques.
Flunixine méglumine	**Chien :** 1 mg/kg/jour en deux prises 0.25 mg/kg/jour **Chat :** non recommandé	IV, PO IV	(19)(129) (19)(33) (101)	Activité analgésique (maximum trois prises) Uvéite (5 administrations) Fièvre (1 dose, peut être répétée à 24 heures si nécessaire)

3-Les acides aryl propioniques.

AINS	Posologie	Voie	Source	Observations
Carprofène	**Chien :** 4 mg/kg/j en une prise	PO	(121)	Traitement préconisé de 5 jours, mais pouvant être étendu.
		IV ou SC	(44)	Indication pour la réduction de la douleur et de l'inflammation post-chirurgicale.
Ibuprofène	**Chien :** 20 mg/kg/j en deux prises	PO	(44)(112)	5 jours maximums, au-delà réduire à 5 mg/kg/j.
	10 mg/kg/j	PO	(19)	
	Chat : 50 mg/chat en deux prises	PO	(44)	A utiliser avec précaution chez le chat.
Kétoprofène	**Chien :** 2 mg/kg/j	IV, SC, IM	(100)(101)	Indication pour les douleurs chirurgicales (administration pré ou post opératoire).
	1 mg/kg/j	PO	(100)(101)(112)	
	Chat : 2 mg/kg/j	SC	(100)(101)	
	1 mg/kg/j	PO	(100)(101)(112)	Douleurs chroniques.
Védaprofène	**Chien :** 0.5 mg/kg/j en une prise pendant 7 jours	PO	(44)	Traitement peut être prolongé jusqu'à 28 jours.
	Chat : pas d'utilisation autorisée			

4-Le nimésulide.

AINS	Posologie	Voie	Source	Observations
Nimésulide	**Chien :** 4 mg/kg/j	SC, IM	(7)	Une injection toutes les 48 heures, traitement de 3 à 5 jours.
	7 mg/kg/j en une prise	PO		
	Chat : 4 mg/kg/j	SC, IM		Une injection par semaine, comprimés déconseillés chez le chat

5-Les pyrazolés et dérivés.

AINS	Posologie	Voie	Source	Observations
Phénylbutazone	**Chien :** 14 mg/kg en trois prises quotidienne (maximum : 800 mg/j)	PO	(100)	Administrer moins de deux jours ou poursuivre per os si nécessaire.
	10-15 mg/kg en deux prises quotidienne	IV		
	22 mg/kg en trois prises quotidienne (maximum 800 mg/j)	PO	(33)(112)(129)	
	Chat : non recommandé	PO, IV lente	(129)	
	6-12 mg/kg/j		(27)	
Noramidopyrine	**Chien :** 100-200 mg/kg/j	IM, IV	(44)	Indications : douleurs associées aux contractions utérines, états fébriles et inflammations, spasmes du col utérin.
	Chat : 100-200 mg/kg/j	IM, IV		
	Chien : 300 mg en une à deux prises quotidiennes	Suppositoire	(44)	Associé dans cette spécialité avec la N-butylhyoscine. (parasympatholytique) Indications : gastrites, entérites, iléus, coprostases, spasmes urogénitaux.
	Chat : 250-500 mg	SC stricte		
Tépoxalin	**Chien :** 10 mg/kg en une prise	PO (lyophilisat)	(94)	A administrer avec un repas ou au cours des deux heures suivantes. Indication dans la douleur et l'inflam-mation dues à des troubles musculo-squelettiques.

6-Les dérivés indolés.

L'indométacine, fortement ulcérogène et toxique n'est pas utilisé chez les carnivores.

7-Les oxicams.

AINS	Posologie	Voie	Source	Observations
Piroxicam	**Chien :** 0.3 mg/kg/j pendant deux jours puis ensuite tous les deux jours	PO	(100)(101)	Inflammation des voies urinaires basses.
	0.1 mg/kg/j pendant 7 jours puis arrêt 3 jours	PO	(140)	Pour les inflammations chroniques à long terme sur des animaux sans pathologie digestive ou rénale préexistante.
	Chat : non recommandé			
Méloxicam	**Chien :** 0.2 mg/kg le premier jour de traitement	SC, PO	(14)	Indication pour les douleurs & inflammation aiguës musculo-squelettiques et ostéo-articulaires et les affections locomotrices chroniques.
	0.1 mg/kg/j en une prise quotidienne les six jours suivants	PO		
		IV, SC	(44)	Réduction de la douleur postopératoire en injection préopératoire.
	Chat : pas d'AMM, mais semble être bien toléré à 0.3 mg/kg puis 0.1 mg/kg pendant 4 jours	PO	(91)	

8-Les dérivés de l'aniline : le paracétamol.

Formellement contre indiqué chez le chat, il peut être utilisé avec prudence chez le chien pour ses propriétés antipyrétiques et antalgiques à la dose de 20 mg/kg en deux prises (33).

9-Formes galéniques

De nombreuses formes galéniques sont utilisables :
- par voie orale : comprimés, gélules, suspensions, lyophilisats ;
- par voie injectable : voies IM, SC, IV.
- Localement : on trouve des collyres (spécialités humaines) , des gels….
- Les suppositoires sont disponibles en spécialités humaines et vétérinaires.

B-CONTRE INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.

1-Contre indications.

Les contre indications les plus souvent mentionnées sont (44) :

- les ulcères gastroduodénaux.
- les gastrites aiguës ou chroniques.
- les insuffisances rénales.
- les insuffisances hépatiques.
- les insuffisances cardiaques.
- les troubles de la coagulation.

Des contre-indications absolues sont à retenir (100)(101) :

Les AINS ne peuvent en aucun cas être administrés à des patients souffrant d'une insuffisance rénale préexistante (créatinine > 120 µmol/l), d'une déshydratation, d'une hypotension, de maladies associées à une "réduction du volume circulant" (insuffisance cardiaque congestive, ascite…).

Certaines anomalies de la coagulation (thrombocytopénies, maladie de Von Willebrand) sont également des contre-indications majeures.

De plus, précisons que les AINS peuvent aggraver des pathologies pulmonaires modérées (par action des PGE2 et prostacyclines) et doivent être évités dans ce cas (sauf indication particulière).

2-Précautions d'emploi.

Outre les sujets présentant une des affections décrites précédemment, d'autres précautions d'emploi doivent être prises, notamment liées à l'espèce. Comme nous l'avons vu dans la Partie II, l'extrapolation d'une espèce à l'autre est risquée et souvent à l'origine d'effets indésirables non négligeables. Une attention toute particulière doit également être accordée aux animaux très jeunes ou très âgés (66).

Il faut également éviter l'administration d'AINS durant la deuxième moitié de la gestation (risque de retard du part et de fermeture prématurée du canal artériel) (7).

C-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

Seules les interactions les plus fréquentes seront évoquées ici.

-Deux AINS administrés conjointement ont des effets toxiques (et thérapeutiques) qui s'additionnent voire qui agissent en synergie. Les doses des deux composés doivent dans ce cas être réduites.

-Il en est de même pour l'association d'un AINS et d'un corticoïde (25)(109).

-Les risques d'association défavorable existent avec d'autres molécules pour des raisons pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. En effet, tous les AINS sont fixés en proportion importante aux protéines plasmatiques (95% à 99%) (145). Ils peuvent donc déplacer d'autres médicaments à forte fixation comme les anticoagulants coumariniques en augmentant ainsi leur forme libre donc active (84).

-De la même manière, l'administration d'un AINS est formellement déconseillée en cas d'intoxication par un anticoagulant. Le clinicien doit pour cette raison être attentif en cas d'hématome intra-articulaire (conséquence fréquente de ce type d'intoxication) entraînant une boiterie. Des cas d'évolution fatale sont décrits par le CNITV. L'hémorragie est survenue du fait de la potentialisation des anti-vitamine K par les AINS pour deux raisons : par compétition pour la fixation sur les protéines plasmatiques et par effet anticoagulant et anti-agrégant des AINS (85).

-D'autres interactions médicamenteuses sont à souligner comme celle associant un AINS avec des anesthésiques gazeux potentiellement néphrotoxiques tels que le méthoxyfluorane, dont le métabolisme produit des quantités significatives d'ions fluorure. Une urémie a été observée chez des chiens ayant reçu de la flunixine puis du méthoxyfluorane en relation avec une nécrose tubulaire et une nécrose de l'anse de Henlé (99).

Les principales interactions médicamenteuses sont résumées dans le Tableau XXVIII.

Les différentes études, quelles soient ou non expérimentales, confirment que l'efficacité mais surtout la toxicité sont des critères directement liés aux mécanismes d'action des AINS. Les molécules les plus récentes dont le mode d'action est basé soit sur l'inhibition préférentielle de la COX2 soit sur la double-inhibition (COX/LOX) semblent allier efficacité clinique et bonne sécurité d'emploi.

Tableau XXVIII : Principales intéractions médicamenteuses (7)

Associations	Effet
AINS entre eux	Augmentation du risque ulcérigène et hémorragique digestif (synergie additive)
AINS associés aux anticoagulants oraux (thérapeutique ou intoxication)	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale)
AINS associés aux hypertenseurs, béta bloquants, captopril	Réduction de l'effet hypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices)
AINS associés aux diurétiques	Insuffisance rénale aiguë (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines)
Salicylés associés à l'insuline	Majoration de l'effet hypoglycémiant par de forte doses d'acide acétyl salicylique
Salicylés associés aux corticoïdes	Diminution de la salicylémie pendant le traitement. Risque de surdosage à l'arrêt des corticoïdes

CONCLUSION

Les AINS sont largement représentés sur le marché du médicament humain comme sur celui du médicament vétérinaire. Très fréquemment prescrits, ils restent néanmoins à l'origine d'effets indésirables digestifs, rénaux ou hématologiques. Cela est en relation avec leur mécanisme d'action : en inhibant la cyclo-oxygénase, donc la synthèse de prostaglandines, ils s'opposent certes à l'inflammation mais également à tout un ensemble de régulations aussi bien dans le système digestif et rénal que dans le système cardio-vasculaire et le sang.

La découverte de l'existence de deux formes de cyclo-oxygénase, appelées COX1 et COX2, a permis de découvrir que seule la première était à l'origine des fonctions protectrices et régulatrices de l'organisme. La COX2, elle, n'intervient que lors d'inflammation et ne produit que des prostaglandines pro-inflammatoires. L'utilisation de molécules inhibant principalement la COX2 permet donc de réduire considérablement les risques liés à la diminution des prostaglandines physiologiques.
Le mécanisme d'action basé sur la double inhibition permet, outre l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, l'inhibition de la synthèse des leucotriènes dont le rôle dans l'inflammation n'est plus à démontrer.

De nouveaux AINS ont ainsi fait leur apparition en médecine humaine et vétérinaire (meloxicam, carprofène, tépoxalin, rofécoxib). Néanmoins, il existe toujours une toxicité aiguë liée non seulement aux absorptions massives accidentelles mais également à une sensibilité très différente des espèces vis à vis des molécules. C'est pourquoi des principes actifs bien tolérés chez l'humain vont se révéler fortement toxiques chez les carnivores domestiques, surtout chez le chat en raison d'un métabolisme particulier (déficit enzymatique).

Ainsi, un certain anthropomorphisme et une mauvaise connaissance de la toxicité de ces molécules poussent les propriétaires à soigner eux même leurs animaux avec des médicaments prescrits par leur médecin traitant ce qui peut parfois entraîner des conséquences dramatiques.

Mais les AINS restent malgré tout une classe de médicaments dont l'utilisation est très large. Ils sont préconisés en rhumatologie, ophtalmologie, pneumologie et ORL, chirurgie, angiophlébologie et se révèlent fort efficaces quand ils sont utilisés à la posologie optimale pendant des durées relativement courtes.

Soulignons enfin l’augmentation importante de l’utilisation de ces molécules comme analgésiques dans le souci permanent d’améliorer le confort des animaux de compagnie.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ALHAIDARI Z. :
Pharmacologie clinique des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les carnivores domestiques.
Thèse Doct. Vet. Toulouse 1980

(2) BADAME F.G. , VANSLYKE W. , HAYES M.A. :
Reversible phenylbutazone induced pancytopenia in a dog.
Can. Vet. J., 1984, ***25*** *: 269-270*

(3) BALMER T. :
Intra operative use of NSAIDs.
Vet. Rec., 1992, ***131*** *: 25/26, 592*

(4) BARRAGRY T. :
Development of more selective NSAIDs : COX-1 and COX-2
Ir. Vet. J., 1996, ***49 :*** *9, 553-556*

(5) BATEMAN D.N. :
Re-evaluation of gut toxicity of NSAIDs.
In VANE J.R. : Improved nonsteroidal anti-inflamatory drugs COX-2 enzyme inhibitors.
London : William Harvey Press 1996, 189-200

(6) BENTON H.P., VASSEUR P.B., BRODERICK-VILLA G.A., KOOLPE M. :
Effect of Carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes.
Am. J. Vet. Res., 1997, ***58*** *: 3, 286-292*

(7) BERGER JP :
Toxicité et effets indésirables des AINS et antalgiques mineurs chez les carnivores domestiques. Exploitation des données du CNITV.
Thèse Doct. Vet. Lyon 1990

(8) BERGMAN J.G.H.E., VAN LAAR P.H. :
A field trial and a safety trial with Quadrisol 5, an oral gel containing vedaprofen, a new non-steroidal anti-inflammatory drug.
In : 8 th annual ESVOT Congress. Munich 18-21 avril 1996, 95-96

(9) BERGMAN J.G.H.E., VAN LAAR P.H. :
Field trials with vedaprofen, a new non-steroïdal anti-inflammatory drug.
Vet. Q. 1996, ***18*** *: 20*

(10) BERGMAN J.G.H.E., VAN LAAR P.H., HOEIJMAKERS M. :
Clinical efficacy of vedaprofen in dogs suffering of disorders of the musculoskeletal system.
Vet. Q. 1997, ***19*** *: 28-29*

(11) BERTOLINI A., OTTANI A., SANDRINI M. :
Dual acting anti-inflammatory drugs : a reappraisal
Pharmacol. Res. 2001, ***44*** *: 6, 437-450*

(12) BLANCHARD J.C., BRUGERE H., JONDET A. :
Les principaux médiateurs de l'inflammation et leurs antagonistes.
Approche pharmacologique.
Ars Veterinaria : autour de la corticothérapie, Galena, Paris., 1975, 169-177

(13) BOEHRINGER INGELHEIM :
*Cox dossier.*St Ives : Pope Woodhead and Associates Ltd, 1996*,*

(14) BOEHRINGER-INGELHEIM FRANCE :
METACAM ® : dossier d'enregistrement.

(15) BOMBARDIER C., LAINE L., REICIN A. et al. :
Comparison of upper gastro-intestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis.
N. Engl. J. Med. 2000, ***343*** *: 21, 1520-1528*

(16) BONNET J.M., MEOT F. :
Anti-inflammatoires : épreuves d'activité sur animaux de laboratoire.
Rec. Med. Vet. 1992, ***168*** *: 8/9, 591-599*

(17) BONNET J.M., CADORE J.L. :
Physiopathologie de l'insuffisance rénale.
Point Vet. 1995, ***26*** *: 166, 13-24*

(18) BOOTH N.H. :
Non narcotic analgesics.
In : BOOTH N.H., Mc DONALD L.E., Veterinary Pharmacology and Therapeutics.
6th ed. Iowa State University : Press , Ames, 1988, 329-363

(19) BOOTHE D.M. :
Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflamatory drug.
Vet. Med., 1989, ***84*** *: 9,875-883*

(20) BOOTHE D.M. :
The pathogenesis and pharmacologic control of inflamation.
Vet. Med., 1989, ***84*** *: 9, 856-857 et 860-866*

(21) BOYDELL P. :
Drug combination side effects.
Vet. Rec., 1992, ***130*** *: 14, 307*

(22) BRIDEAU C., VAN STADEN C., CHUNG CHAN C. :
In vitro effects of cyclo-oxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats.
Am. j. Vet. Res., 2001, ***62*** *: 11, 1755-1760*

(23) BROMONT P., LANTZ B. :
Toxicologie officielle : les protocoles.
In : Evaluation de la sécurité d'emploi des Médicaments.
Paris : DOIN Editeur, 1989, 81-39

(24) BROWN F. :
Paracetamol poisoning in cats.
Vet. Rec., 1985, ***116*** *: 275*

(25) BUTTERWORTH S.J., WEAVER B.M.Q. :
Drug combination side effects.
Vet. Rec., 1992, ***130*** *: 12, 251-252*

(26) CANNON G.W., CALDWELL J.R., HOLT P., MAC LEAN B., et al. :
Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclo-oxygenase2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium.
Arthritis and rheumatism, 2000, ***43*** *: 978-987*

(27) CARLISLE C.H., PENNY R.H.C., PRESCOTT C.W., DAVIDSON H.A. :
Toxic effects of phenylbutazone on the cat.
Br. Vet. J., 1968, ***124*** *: 419-567*

(28) CARLISLE C.H. :
Toxicity of flufenamic acid in the cat.
J. Small Anim. Pract., 1983, ***24*** *: 653-658*

(29) CASTELLANO M.C., IDIART J.R. :
Gastrointestinal ulcerations associated with naproxen administration in a dog-a case report.
Isr. J. Vet. Med. 1993, ***48*** *: 3, 126-127*

(30) CELOTTI F., LAUFER S. :
Anti-inflammatory drugs : new multitarget compounds to face and hold problem. The dual inhibition concept.
Pharmacol. Res., 2001, ***43*** *: 5, 429-436*

(31) CHURCHILL L. , GRAHAM A.G., SHIH C.K. et al. :
Selective inhibition of human cyclo-oxygenase 2 by meloxicam.
*Inflammopharmacol., 1996, **4** : 125-135*

(32) CLAUW M. :
Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
*Point Vét., 1992, **23** : 141, 911-929*

(33) CONLON P.D. :
Non steroidal drugs used in the treatment of inflammation.
*Vet. Clin. North Am., 1988, **18** : 1115-1131*

(34) COURS anatomie pathologique.
M. Parodi : E.N.V.A. 1989

(35) CROSS A.R., BUDSBERG S.C., KEEFE T.J. :
Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dogs.
*Am. J. Vet. Res., 1997, **58** : 6, 626-631*

(36) CUNNIGHAM F.M., LEES P. :
Advances in anti-inflammatory therapy.
*Br. Vet J., 1994, **150** : 2, 115-134*

(37) CUZZOLIN L., DAL CERE M., FANOS V. :
NSAID-Induced nephrotoxicity from the fetus to the child.
*Drug Safety 2001, **24** : 1, 9-18*

(38) CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M., MOSONYI A. :
A population-based case-control teratologic study of acetylsalicylic acid treatments during pregnancy.
*Pharmacoepidem. and drug safety, 2000, **9** : 193-205*

(39) DAVIS L.E. :
Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats.
*J.Am.Vet.Med.Assoc., 1986, **188** : 9, 1065-1068*

(40) DAVIS LE and WESTFALL BA :
Species differences in biotransformation and excretions of Salicylate.
*Am J. Vet. Res., 1972, **33** : 4, 1253-1262*

(41) DAVIS M.R. :
Paracetamol poisoning in a cat.
*Vet. Rec., 1985, **116** : 223*

(42) DELANNOY I. :

Considération sur les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) en médecine vétérinaire. - 2 - stratégies thérapeutiques 3 - effets indésirables et dopage du cheval.

Bull. Soc. Vet. Prat. Fr., 1992, ***76*** *: 6/7, 309-312, 314-321*

(43) DENAT P.J. :

Effets de l'acide acétylsalicylique sur les fonctions plaquettaires du chien et du chat. Conséquences thérapeutiques.

Thèse Doc. Vet. Toulouse 1989

(44) DICTIONNAIRE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

Edition du Point Vétérinaire 2002

(45) DISTEL M., MUELLER C., BLUHMKI E., FRIES J. :

La sécurité d'emploi du méloxicam : une analyse globale d'études cliniques.

Br. J. Rheum., 1996, ***35*** *(sup1) : 68-77*

(46) DUNN J.K., GORMAN N.T. :

Fever of unknown origins in dogs and cats.

J.Small Anim. Pract., 1987, ***28*** *: 167-181*

(47) ELWOOD C. and others :

Renal failure after flunixin meglumine administration.

Vet. Rec., 1992, ***130*** *: 26, 582-583*

(48) ELWOOD CM :

What is your diagnosis ? [gastroenteritis with gastric ulcerations due to flurbiprofen toxicity]

J. *Small Anim. Pract., 1994,* ***35*** *: 2, 67, 85*

(49) EMERY P. :

Pharmacology, safety data and therapeutics of COX-2 inhibitors.

In VANE J.R. : improved nonsteroidal anti-inflamatory drugs COX-2 enzyme inhibitors.

London : William Harvey Press, 1996, 229–240

(50) ENGELHARDT G. :

Metacam-a potent inhibitor of adjuvant-induced arthritis in the rat.

Clin. Exp. Rheum., 1987, ***5*** *: 144*

(51) ENGELHARDT G. :

Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with improved safety profile through preferential inhibition of COX2.

Br. J. Rheum., 1996, ***35*** *(sup1) : 4-12*

(52) ENGELHARDT G., HOMMA D., SCHLEGEL K., UTZMANN R., SCHNITZLER C.
Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance.
Inflamm. Res., 1995, ***44*** *: 423-433*

(53) FELDMAN B.F. :
Fever of undetermined origin.
Compend. Cont. Educ. Pract. Vet., 1980, ***2*** *: 970-977*

(54) FELDMAN D., COUROPMITREE C. :
Intrinsic mineralocorticoid agonists of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
J. Clinicien Invest., 1976, ***57*** *: 1-7*

(55) FERREIRA S.H., VANE J.R. :
New aspect of the mode of action of non steroid anti-inflammatory drugs.
Am. Rev. Pharmacol., 1974, ***14*** *: 55-73*

(56) FINCO D.R., DUNCAN J.R., SCHALL W.D., PRASSE K.W. :
Acetaminophen toxicosis in the cat.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1975, ***166*** *: 5, 469-472*

(57) FOX S.M., JOHNSTON S.A. :
Use of carprofen for the treatments of pain and inflammations in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1997, ***210*** *: 10, 1493-1498*

(58) FRENIER O'NEAL S.L. :
Effects of non-steroïdal anti-inflammatory drugs on the kidney.
Canine Pract., 1993, ***18*** *: 4, 23-27*

(59) FROHLICH J.C., STICHTENOTH D.O. :
NSAID : Can renal side effects be avoided ?
In VANE J.R. : Improved nonsteroidal anti-inflamatory drugs COX-2 enzyme inhibitors.
London : William Harvey Press, 1996, 203-228

(60) GAUNT S.D. , BAKER D.C., GREEN R.A. :
Clinicopathologic evaluation of N-Acetylcysteine therapy in Acetaminophen toxicosis in the cat.
Am. J. Vet. Res., 1981, ***42*** *: 11, 1982-1984*

(61) GIOUD O. :
Intérêt des fénamates en thérapeutique canine.
Thèse Doct. Vet. Lyon 1987

(62) GODSHALK CP, ROUSH JK, FINGLAND RB, SIKKEMA D, VORHIES MW :
Gastric perforation associated with administration of Ibuprofen in a dog.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992, ***201*** *: 11, 1734-1736*

(63) GOGNY M., BIDON J.C. :
Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les carnivores.
Point Vet., 1997, ***28 :*** *171-179*

(64) GOGNY M., PUYT J.D. :
Activité thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Rec. Med. Vet., 1992, ***168*** *: 8-9, 603-608*

(65) GRAY A.K. :
Suspected adverse reaction surveillance schemes 1991 : summary of results.
Vet. Rec., 1993, ***132*** *: 1, 4-6*

(66) GRAY A.K. :
Suspected adverse reaction surveillance scheme 1992 : summary of results.
Vet. Rec., 1994, ***135*** *: 4, 77-81*

(67) GREENE C.E. :
Effects of aspirin and propanolol on feline platelet agregation.
Am. J. Vet. Res., 1985, ***46*** *: 9, 1820-1823*

(68) GRISNEAUX E., PIBAROT P. :
La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'analgésie post-opératoire.
Méd. Vet. Québec, 1998, ***28*** *: 1, 19-22*

(69) GROSSMAN C.J., WISEMAN J., LUCAS F.S. :
Inhibition of constitutive and inducible cyclo-oxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDS and COX2 inhibitors.
Inflamm. Res., 1995, ***44*** *: 253-257*

(70) GUELFI J.F., LEGEAY Y., THOMAS E., DELEFORGE J. :
Essai clinique, effets de l'acide tolfénamique dans le traitement des coryzas du chat.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 1991, ***26*** *: 4, 363-367*

(71) GUELFI J.F., VILCOT C. :
Les fonctions des polynucléaires neutrophiles du chien et leurs anomalies.
Point Vet., 1993, ***25*** *: 154, 299-307*

(72) HANDAGAMA P. :
Salicylate toxicity.
In : KIRK R.W. *Current Veterinary Therapy IX*
Philadelphia : W.B. Saunders Co., 1986, 524-527

(73) HANSEN B., HARDIE E. :
Prescription and use of analgesic in dogs and cats in a veterinary teaching hospital. : 258 cases (1983-1989)
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1993, ***202*** *: 9, 1485-1494*

(74) HASSAN A.B., SOLIMAN G.A., EL-BANNA H.A., MINA M. :
Effect of some anti-rheumatic drugs on male fertility in rats.
Assiut Vet. Med. J., 1994, ***30*** *: 59, 114-122*

(75) HENDERSON A.J. :
NSAIDs in the control of chronic arthroses in the dog.
Vet. Surg., 1993, ***15*** *: 10, 33-37*

(76) INDJIDJIAN J.L. :
Utilisation de l'acide tiaprofénique chez le chien.
Thèse Doct. Vet. Alfort 1991

(77) INTERVET : PHAM N. communication personnelle,1998.

(78) JACKSON M.L., SEARCY G.P., OLEXSON D.W. :
The effect of oral phenylbutazone on whole blood platelet agregation in the dog.
Can. J. Comp. Med., 1985, ***49*** *: 3, 271-277*

(79) JAUSSAUD P. :
Historique, structure et propriétés physico-chimiques (des AINS).
In : Le Grand Livre des AINS.
Segré : Shering-Plough Santé Animale, 1991, 21-26

(80) JONES C.J., STREPPA H.K., HARMON B.G., BUDSBERG S.C. :
In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal and synovial fluid prostanoid synthetis in dogs.
Am. J. Vet. Res., 2002, ***63*** *: 11, 1527-1531*

(81) JONES R.D., BAYNES R.E., MIMITZ C.T. :
Non steroïdal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats. : 240 cases (1989-1990).
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1992, ***201*** *: 3, 475-477*

(82) KALLINGS P. :
Non steroidal anti-inflamatory drugs.
Vet. Clin. North Am. Eq. pract., 1993, ***9*** *: 3, 523-541*

(83) KECK G. :
Les anti-inflammatoires dans la thérapeutique des affections respiratoires des carnivores domestiques.
Point Vet., 1991, ***23*** *: 140, 817-822*

(84) KECK G. :
Toxicité et effets indésirables (des AINS).
In : Le Grand Livre des AINS.
Segré : Shering-Plough Santé Animale, 1991, 131-144

(85) KECK G. :
Toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Etude des cas rapportés au CNITV.
*Rec. Med. Vet., 1992, **168** : 8-9, 615-620*

(86) KOLF-CLAUW M., KECK G. :
L'intoxication par le paracétamol chez les carnivores.
*Prat. Med .Chir. Anim. Comp., 1992, **27** : 4, 569-577*

(87) KORE A.M. :
Toxicology of non-steroidal anti-inflammatory drugs.
*Vet. Clin. North Am., 1990, **20** : 2, 419-430*

(88) KOZER E., NIKFAR S., COSTEI A., BOSKOVIC R. :
Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies : a meta-analysis.
*Am. J. Obst. Gynecol., 2002, **187** : 1623-1630*

(89) KYAVU N., ANSAY M. :
Posologie et toxicité de l'aspirine chez les animaux domestiques.
*Ann. Med. Vet., 1982, **126** : 493-497*

(90) LAINE L., HARPER S., SIMON T., BATH R., JOHANSON J.,SCHWARTZ H. et al :
A randomized trial comparing the effects of Rofecoxib, a cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis.
*Gastroent., 1999, **117** : 776-783*

(91) LASCELLES D., WATERMAN A. :
Analgesia in cats.
In Pract., 1997, 203-213

(92) LECOINDRE P., RICHARD P., DELEFORGE J., CHEVALIER M, DAVOT JL :
Tolérance gastrique de l'acide tolfénamique administré au chien pendant 5 semaines.
*Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 1995, **30** : 1,75-80*

(93) LEES P., MAY S.A., Mc KELLAR Q.A. :
Pharmacology and therapeutics of non-steroïdal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. : 1 - general pharmacology.
J.Small Anim. Pract., 1991, ***32 :*** *183-193*

(94) LEGEAY D. :
Tépoxalin, nouvel AINS : lutter à la fois contre la douleur et l'inflammation.
Action Vet., 2003, ***1651 :*** *8-12*

(95) LEKEUX P. :
Pharmacodynamie (des AINS)
In : Le Grand Livre des AINS.
Segré : Schering-Plough Santé Animale, 1991, 29-37

(96) LETOURNEL T. :
Evaluation des effets indésirables digestifs et rénaux de 3 anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien.
Thèse Doct. Vet. Nantes 1996

(97) LEYLAND A., O' MEARA A.F. :
Probable paracetamol toxicity in a cat.
Vet. Rec., 1974, ***94*** *: 104*

(98) MADDISON J.E. :
Adverse drug reactions : report of the Australian.
Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommitee, 1993
Aust. Vet. J., 1994, ***71*** *: 2, 53-56*

(99) MATHEWS K.A. DOHERTY T., DYSON D.H., WILCOCK B., VALLIANT A. :
Nephrotoxicity in dogs associated with methoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia.
Can. Vet. J., 1990, ***31 :*** *766-771*

(100) MATHEWS K.A. :
Non steroïdal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats.
Can. Vet. J., 1996, ***37*** *: 9, 539-545*

(101) MATHEWS K.A. :
Non steroïdal anti-inflammatory analgesics to manage accute pain in dogs and cats.
Compend. Cont .Educ. Prac. Vet., 1996, ***18*** *: 10, 1117-1123*

(102) MAZUE G., RICHEZ P., BERTHE J. :
Pharmacology and comparative toxicology of non-steroïdial anti-inflammatory agents.
In RUCKEBUSCH Y, TOUTAIN PL, KORITZ GD : Veterinary Pharmacology and Toxicology.
England : M.T.P. Press Limited, 1983, 321-331

(103) Mc KELLAR Q.A. , DELATOUR P., LEES P. :
Sterospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog.
*J. Vet. Pharmacol. Therap., 1994, **17** : 447-454*

(104) Mc KELLAR Q.A., GALBRAITH E.A. and SIMMONS R.D. :
Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administred the dogs by the intravenous or subcutaneous route.
*J. Small Anim. Pract., 1991, **32** : 335-340*

(105) Mc KELLAR Q.A., MAY S.A., LEES P. :
Pharmacology and therapeutics of non-steroïdal anti-inflammatory drugs in the dog and cat : 2 - Individual agents.
*J. Small Anim. Pract., 1991, **32** : 225-235*

(106) Mc KELLAR Q.A., PEARSON T., BOGAN J.A. et al. :
Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofene in the dog.
*J. Small Anim. Pract., 1990, **31** : 443-448*

(107) Mc NEIL P.E. :
Accute tubulo-intersticial nephritis in a dog after halothane anaesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethoprim-sulphadiazine.
*Vet. Rec., 1992, **131** : 7, 148-151*

(108) MEDDINGS J.B. , KIRK D., OLSON M.E. :
Noninvasive detection of nonsteroidal anti-inflamatory drug-induced gastropathy in dogs.
*Am. J. Vet. Res., 1995, **56** : 8, 977-981*

(109) MEINTJES E., HOSGOOD G., DANILOFF J. :
Pharmaceutic treatment of acute spinal cord trauma.
*Compend. Cont. Educ. Pract. Vet., 1996, **18** : 6, 625-635*

(110) MERCK SHARP et DOHME-CHIBRET :
FDA. gov. [en ligne], mise à jour le 20 mai 2003 [freedom of information], (consulté le 10 novembre 2003)

(111) MORAILLON R., LEGEAY Y., FOURRIER P., LAPEIRE C. :
Dictionnaire pratique de thérapeutique canine et féline.
4° éd. Paris : Masson, 1997, 569p.

(112) MORAILLON R. :
Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les animaux de compagnie.
In : Le Grand Livre des AINS.
Segré : Shering-Plough Santé Animale, 1991, 121-128

(113) 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*** *: 323-329*

(114) MOUNET E. :
Prévention des effets indésirables digestifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens : étude expérimentale chez le chien.
Thèse Doct. Vet. Nantes 1993

(115) NOBLE S., BALFOUR J. :
Meloxicam, profil de nouveau médicament.
Drugs, 1996, ***51*** *: 3, 424-432*

(116) ODENSWIK K., MAGNUSSON U. :
Effect of oral administration of flunixin meglumine on the inflammatory response to endotoxin in heifers.
Am. J. Vet. Res., 1996, ***57*** *: 2, 201-204*

(117) PAGES J.P., TROUILLET J.L., FABRIES L. :
Nécrose papillaire rénale chez un chat due à l'utilisation d'un AINS.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 1996, ***31*** *: 5, 423-424*

(118) PAIRET M., ENGELHARDT G. :
Differential inhibition of COX-1 and COX-2 in vitro and pharmacological profile in vivo of NSAIDs.
In : VANE J.R. : Improved nonsteroidal anti-inflamatory drugs COX-2 enzyme inhibitors. 1
London : William Harvey Press, 1996 , 103-115

(119) PARODI A.L. :
Histoire naturelle de la réaction inflammatoire.
In : Le Grand Livre des Ains.
Segré : Shering-Plough Santé Animale, 1991, 9-18

(120) PFIZER : MATHIEU E. Communication personnelle mars 2000

(121) PFIZER SANTE ANIMALE :
Rimadyl : études du dossier AMM.

(122) POLETTI V., KOLF-CLAUW M. :
Principales intoxications médicamenteuses chez les carnivores domestiques : 3- intoxications par le paracétamole.
Point Vet. 1998, ***29*** *: 195, 43-47*

(123) PROUST S.
Utilisation raisonnée des anti-inflammatoires chez le chat.
Thèse Doct. Vet. Alfort 1993.

(124) PROUST S., JOSEPH-ENRIQUEZ B. :
Recherches effectuées en vue de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chat.
Rec. Med. Vet., 1992, ***168*** *: 8-9, 661-668*

(125) RAINSFORD K.D. ;
Mechanisms of NSAID-induced ulcerogenesis :
Structural properties of drugs, focus on the microvascular factors, and novel approaches for gastro-intestinal protection.
Acta Phys. Hung., 1992, ***80*** *: 1, 4, 23-28*

(126) REGNIER A.M., DOSSIN O., CUTZACH E.E., GELATT K.N. :
Comparative effects of 2 formulations of Indomethacin eyedrops on the paracentesis-induced inflammatory response of the canine eye.
Vet. Comp. Ophtalmol., 1995, ***5*** *: 4, 242-246*

(127) RICKETTES A.P. et al. :
Evaluation of selective inhibition of canine cyclo-oxygenase 1 and 2 by carprofen and other non steroidal anti-inflammatory drugs.
Am. J. Vet. Res., 1998, ***59*** *: 11, 1-6*

(128) ROZE M. :
Les anti-inflammatoires en ophtalmologie vétérinaire, indications et limites.
Rec. Med. Vet., 1992, ***168*** *: 8/9, 701-713*

(129) RUBIN S.I., PAPICH M.G. :
Non steroïdal anti-inflammatory drugs.
In : KIRK RW. *Current veterinary therapy X.*
Philadelphia : WB Saunders, 1989, 47-54

(130) RUCKEBUSCH Y., TOUTAIN P.L. :
Non steroïdal anti-inflammatory agents : species differences in pharmacodynamics.
*Vet. Res. Commun., 1983, **7** : 359-368*

(131) SAINTOMER V., Mc KNIGHT E.D. :
Acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicosis in the cat.
*J. Am. Vet. Med. Assoc., 1980, **176** : 9, 911-913*

(132) SAVARY K., CORLOUER J.P. :
Les myocardiopathies félines et leurs complications :
A propos d'un cas de thrombo-embolie de l'artère brachiale.
Discussion sur cas cliniques de la clinique Frégis 1995. Communication personnelle.

(133) SAVIDES M.C., OEHME F.W., LEIPOLD H.W. :
Effects of various antidotal treatments of acetaminophen toxicosis and biotransformation in cats.
*Am. J. Vet. Res., 1985, **46 :** 7, 1485-1489*

(134) SCHAUB R.C., GATES K.A., ROBERTS R.E. :
Effects of aspirin on collateral blood flow after experimental thrombosis of the feline aorta.
*Am. J. Vet. Res., 1982, **43** : 9, 1647-1650*

(135) SCHERING PLOUGH VETERINAIRE :
Etudes du dossier AMM tépoxalin.

(136) SEKUT L., HAN B., BAERS P., VERGHESE M.W., SILVERSTEIN R., CLIFFTON L., DENNIS S., NUMERICK M.J., CONNOLLY K.M. :
A canine model for determination of the therapeutic index of cytokine inhibitors.
*Lab. Anim. Sci., 1995, **45** : 6, 647-651*

(137) SPELLMANN P.G. :
Gastrointestinal reaction to Piroxicam.
*Vet. Rec, 1992, **130** : 10, 211*

(138) STEGELMEIER B.L., BOTTOMS G.D. , DENICOLA D.B. & REED W.M. :
Effects of Flunixin Meglumin in dogs following experimentaly induced endotoxemia.
*Cornell Vet., 1988, **78** : 221-230*

(139) STRUB K.M. et al. :
Pharmacological properties of carprofen.
*Eur. J. Rheumatol. Inflamm., 1982, **5** : 478*

(140) SUMANO H., De VISKAYA A., BRUMBAUGH G. :
Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs.
Isr. J. Vet. Med., 1996, ***51*** *: 1, 27-29*

(141) SWAN G.E. :
Non steroïdal anti inflammatory drugs in domestic animals :
I Their classification, mechanisms of action and pharmacological effects.
J. South Afr. Vet. Med. Ass., 1991, ***62*** *: 35-38*

(142) TAYLOR P.M., WINNARD J.G., JEFFERIES R., LESS P. :
Flunixin in the cat : a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study.
Br. Vet. J., 1994, ***150*** *: 3, 253-262*

(143) THOMAS E., NAHAMA A., GRANDEMANGE E., GRUET P, LECOINDRE P. :
Efficacité d'un nouveau protocole d'utilisation de l'acide tolfénamique (TOLFEDINE®) dans le traitement des affections douloureuses chroniques du chien : résultats d'un essai terrain.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 1998, ***33*** *: 3, 219-223*

(144) THOMAS E., DELEFORGE J., DAVOT J.L., PAGES J.P., MEDAILLE C. :
Les fièvres du chat : intérêt du traitement à l'acide tolfénamique.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 1993, ***28*** *: 4, 483-489*

(145) TOUTAIN P.L., LEFEBVRE H., ALVINERIE M. :
Pharmacocinétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les animaux domestiques.
In : Le Grand Livre des AINS.
Segré : Shering-Plough Santé Animale, 1991, 41-53

(146) TROTTIER P. :
La flunixine-méglumine : utilisation chez le chien.
Thèse Doct. Vet. Toulouse 1988

(147) TRUMMLITZ G. , ENGELHARDT G., BUSCH U. :
Meloxicam.
Drugs of the future, 1989, ***14*** *: 11, 1047-1048*

(148) VAN BREE H., JUSTUS C., QUIRKE J.F. :
Preliminary observations on the effects of Meloxicam in a new model for acute intra-articular inflamation in dogs.
Vet. Res. Commun., 1994, ***18*** *: 217-224*

(149) VANDAËLE E. :
Le tépoxalin, un AINS "dual" anti-COX et anti-LOX.
Point Vet., 2002, ***33*** *: 230, 18-19*

(150) VANE J.R., BOTTING R.M. :

Overview-mechanisms of action of anti-inflamatory drugs.

In : VANE J.R. : improved nonsteroidal anti-inflamatory drugs COX-2 enzyme inhibitors.

London : William Harvey Press, 1996, 1-22

(151) VASSEUR P.B., JOHNSON A., TOOMBS J., BUDSBERG S., LINCOLN J. :

Evaluation of carprofen, a non steroïdal anti-inflammatory drug for osteoarthritis in dogs.

In : 27th annual meeting ACVS. Florida, Novembre 1992 .

Davis *: Vet. Surg., 1992,* ***21*** *: 5 , 409*

(152) VERMOREL E. :

Les intoxications des carnivores domestiques par les médicaments humains. Etude épidémiologique et toxicologique d'après les données du C.N.I.T.V. de Lyon concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol et les benzodiazépines.

Thèse Doct. Pharm. Lyon 2002

(153) VIDAL

Editions du Vidal, Paris 2002, 2083 p.

(154) VILLAR D., BUCK W.B., GONZALEZ J.M. ;

Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats.

Vet. Hum. Toxicol., 1998 , ***40*** *: 3, 156-162*

(155) WALLACE M.S. , ZAWIE P.A., GARVEY M.S. :

Gastric ulcerations in the dog to the use of nonsteroidal anti-inflamatory drugs.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1990, ***26*** *: 467-472*

(156) WARD D.A., FERGUSON D.C., WARD S.L., GREEN K., KASWAN R. :

Comparison of the blood-aqueous barrier stabilizing effects of steroidal and non-steroidal anti-inflamatory agents in the dog.

Prog. Vet. Comp. Ophtalmol., 1992, ***2*** *: 3, 117-124*

(157) WARD D.A. :

Comparative efficacy of topically applied flurbiprofen, diclofenac, tolmetin and suprofen for the treatment of experimentaly induced blood aqueous barrier disruption in dogs.

Am. J. Vet. Res., 1996, ***57*** *: 6, 875-878*

(158) WATSON A.D.J., NICHOLSON A., CHURCH D.B., PEARSON M.R.B. :

Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats.

Aust. Vet. J., 1996, ***74*** *: 3, 203-210*

(159) WILLOUGHBY D.A., TOMLINSON A., GILROY D., WILLIS D. :
Inducible enzymes with special reference to COX-2 in inflamation and apoptosis.
In : VANE J.R. : improved nonsteroidal anti-inflamatory drugs COX-2 enzyme inhibitors.
London : William Harvey Press, 1996, 67-81

(160) YABE T., HONMA M., KATSUKI S. et al. :
Oral toxicity studies of meloxicam in rats.
*Pharmacometrics 1997, **53** : 29-49*