



ECOLE  
NATIONALE  
VÉTÉRINAIRE  
TOULOUSE

ANNEE 2003 THESE : 2003 - TOU 3 - 4060

---

# AINS ET DOULEUR : ACTUALITES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

---

THESE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*Présentée et soutenue publiquement en 2003  
Devant l'Université de Paul-Sabatier de Toulouse*

*Par*

**Delphine, Véronique MARTIN**

Née, le 27 octobre 1976 à POISSY (Yvelines)

---

**Directeur de thèse : M. le docteur Patrick Verwaerde**

---

**JURY**

PRESIDENT :

**M. Jean-Michel SENARD**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

**M. Patrick Verwaerde**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



## **A notre président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean-Michel Senard**

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Pharmacologie

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Hommage respectueux.

## **A notre jury de thèse,**

**Monsieur le Docteur Patrick Verwaerde**

Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Anesthésie, Réanimation

Qui nous a encadré dans la réalisation de ce travail.  
Avec toute la reconnaissance que nous lui devons pour son enseignement.  
En témoignage de notre profonde estime et de nos sincères remerciements.

**Madame le Docteur Armelle Diquélou**

Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Pathologie médicale des équidés et des carnivores

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.  
Sincères remerciements.

**A mes parents qui m'ont toujours soutenue,**

**A mes frères Vincent et Paul,**

**A mes grand-mères et à ma grande tante Marguerite,**

**A tout le reste de ma famille,**

**A tous mes amis,**

**A la mémoire de mes grand-pères.**

**Et à ces trois mots qu'il me plaira de ne plus entendre : « Et ta thèse ? »**

# **TABLE DES MATIERES**

Remerciements	5
Table des matières	9
Sommaire des annexes	17
Liste des tableaux et figures	19
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b>21</b>
<b><u>PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR</u></b>	<b>23</b>
<b>1. LES VOIES DE LA DOULEUR PHYSIOLOGIQUE</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Les mécanismes périphériques</b>	<b>23</b>
<b>1.1.1 Nocicepteurs et fibres nerveuses périphériques</b>	<b>23</b>
<b>1.1.2 Facteurs d'activation et de sensibilisation des nocicepteurs</b>	<b>25</b>
<b>1.1.2.1 Facteurs algogènes liés directement à la lésion tissulaire</b>	<b>25</b>
<b>1.1.2.2 Facteurs liés aux processus inflammatoires</b>	<b>25</b>
<b>1.1.2.3 Facteurs libérés par les nocicepteurs</b>	<b>25</b>
<b>1.2 Les mécanismes spinaux</b>	<b>26</b>
<b>1.2.1 Connexions des fibres périphériques au système nerveux central</b>	<b>26</b>
<b>1.2.2 Les neurones de relais</b>	<b>27</b>
<b>1.2.3 Transferts spinal et supraspinal</b>	<b>27</b>
<b>1.2.3.1 Le transfert spinal</b>	<b>27</b>
<b>1.2.3.2 Le transfert supraspinal</b>	<b>28</b>
<b>1.2.3.2.1 Projections des neurones nociceptifs de relais de la corne dorsale</b>	<b>28</b>
<b>1.2.3.2.2 Projections des neurones nociceptifs de relais de la corne ventrale</b>	<b>29</b>
<b>1.3 Intégration du message nociceptif par le cerveau</b>	<b>30</b>
<b>1.3.1 Relais bulbaires</b>	<b>30</b>
<b>1.3.1.1 La formation réticulée bulbaire</b>	<b>30</b>
<b>1.3.1.2 Le noyau du tractus solitaire</b>	<b>30</b>
<b>1.3.2 Les relais ponto-mésencéphaliques</b>	<b>30</b>

<b>1.3.3 Relais thalamiques</b>	<b>31</b>
1.3.3.1 Les voies néo-spino-thalamiques	31
1.3.3.2 Les voies paléo-spino-thalamiques	31
<b>1.3.4 Relais corticaux</b>	<b>31</b>
1.3.4.1 Cortex somesthésique primaire	32
1.3.4.2 Cortex somesthésique secondaire	32
1.3.4.3 L'insula	32
1.3.4.4 Le cortex cingulaire antérieur	32
<b>1.3.5 Autres relais</b>	<b>33</b>
<b>1.4 Mécanismes de contrôle</b>	<b>33</b>
1.4.1 Contrôles segmentaires	33
1.4.2 Les contrôles d'origine supra-spinale	34
1.4.3 Les contrôles inhibiteurs diffus	36
<b>2. LA DOULEUR PATHOLOGIQUE</b>	<b>36</b>
<b>2.1 Douleur pathologique : définition</b>	<b>36</b>
<b>2.2 Origines de la douleur par excès de nociception</b>	<b>38</b>
2.2.1 La sensibilisation périphérique	38
2.2.2 La sensibilisation centrale	38
<b>2.3 La douleur pathologique aiguë ou chronique</b>	<b>39</b>
2.3.1 La douleur aiguë	39
2.3.2 La douleur chronique	39
2.3.3 Cas particulier : la douleur viscérale	40
<b>2.4 Conséquences de la douleur pathologique</b>	<b>40</b>
<b>2.4.1 Conséquences systémiques de la douleur</b>	<b>40</b>
2.4.1.1 Conséquences sur le système nerveux autonome	41
2.4.1.2 Conséquences humorales	41
<b>2.4.2 Répercussions cliniques de la douleur</b>	<b>44</b>

<b><u>DEUXIEME PARTIE : PHARMACOLOGIE DES AINS</u></b>	<b>47</b>
<b>1. MECANISME D' ACTION DES AINS</b>	<b>47</b>
<b>1.1 Les cyclo-oxygénases : présentation</b>	<b>47</b>
<b>1.1.1 Place des cyclo-oxygénases dans la synthèse des eicosanoïdes</b>	<b>47</b>
<b>1.1.2 Les cyclo-oxygénases : description moléculaire, localisation, régulation</b>	<b>48</b>
<b>1.1.2.1 Description moléculaire</b>	<b>49</b>
<b>1.1.2.2 Expression basale et localisation</b>	<b>49</b>
<b>1.1.2.3 Induction de la synthèse des COX</b>	<b>50</b>
<b>1.1.3 Cyclo-oxygénases, inflammation et nociception</b>	<b>50</b>
<b>1.2 Les AINS : inhibiteurs de l'activité cyclo-oxygénase</b>	<b>51</b>
<b>1.2.1 Généralités</b>	<b>51</b>
<b>1.2.2 Mécanisme d'action</b>	<b>51</b>
<b>1.3 Autres cibles des AINS</b>	<b>53</b>
<b>2. CLASSIFICATIONS DES AINS</b>	<b>54</b>
<b>2.1 Classification chimique des AINS</b>	<b>54</b>
<b>2.2 Classification des AINS selon leur mode d'inhibition de l'activité cyclo-oxygénase</b>	<b>55</b>
<b>2.3 Classification des AINS selon leur sélectivité pour COX-1 ou COX-2</b>	<b>56</b>
<b>3. PHARMACOCINETIQUE DES AINS</b>	<b>58</b>
<b>3.1 Généralités</b>	<b>58</b>
<b>3.2 Etudes spécifiques</b>	<b>59</b>
<b>3.2.1 Les oxicams</b>	<b>59</b>
<b>3.2.2 Les acides propioniques</b>	<b>59</b>
<b>3.2.3 Un dérivé de l'acide amino-nicotinique : la flunixinine</b>	<b>61</b>
<b>3.2.4 Un acide fénamique : l'acide tolfénamique</b>	<b>61</b>
<b>3.2.5 Le nimésulide</b>	<b>61</b>
<b>3.2.6 L'aspirine</b>	<b>62</b>
<b>3.2.7 Une pyrazolone : la phénylbutazone</b>	<b>62</b>
<b>3.2.8 L'étodolac</b>	<b>62</b>
<b>3.2.9 Un coxib : le célécoxib</b>	<b>62</b>

<b>4. EFFETS INDESIRABLES DES AINS</b>	<b>63</b>
<b>4.1 Effets indésirables gastro-intestinaux</b>	<b>63</b>
<b>4.1.1 Lésions, signes cliniques et conditions d'apparition</b>	<b>63</b>
<b>4.1.1.1 Conditions d'apparition</b>	<b>63</b>
<b>4.1.1.2 Lésions digestives et signes cliniques associés</b>	<b>64</b>
<b>4.1.2 Physiopathogénie</b>	<b>64</b>
<b>4.1.2.1 Effets locaux directs des AINS</b>	<b>64</b>
<b>4.1.2.2 Effets systémiques des AINS</b>	<b>65</b>
<b>4.1.2.2.1 Rôles physiologiques des prostanoïdes synthétisés par COX-1 dans le tube digestif</b>	<b>65</b>
<b>4.1.2.2.2 Conséquences digestives de l'inhibition de l'activité COX-1 par les AINS</b>	<b>65</b>
<b>4.1.2.2.3 Conséquences digestives de l'inhibition de l'activité COX-2 par les AINS</b>	<b>66</b>
<b>4.1.2.3 Importance du recyclage entéro-hépatique</b>	<b>66</b>
<b>4.1.2.4 Adaptation gastrique</b>	<b>66</b>
<b>4.1.3 Prophylaxie et traitement des ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS</b>	<b>66</b>
<b>4.1.3.1 Etude spécifique des protecteurs intestinaux et des anti-acides</b>	<b>67</b>
<b>4.1.3.1.1 Les protecteurs intestinaux</b>	<b>67</b>
<b>4.1.3.1.1.1 Le sucralfate</b>	<b>67</b>
<b>4.1.3.1.1.2 Le misoprostol</b>	<b>68</b>
<b>4.1.3.1.2 Les antiacides</b>	<b>69</b>
<b>4.1.3.1.2.1 Les antagonistes des récepteurs Histamine-2 (H<sub>2</sub>)</b>	<b>69</b>
<b>4.1.3.1.2.2 Les inhibiteurs de pompes à protons</b>	<b>70</b>
<b>4.1.3.2 Choix thérapeutiques</b>	<b>70</b>
<b>4.1.3.2.1 Traitement curatif</b>	<b>70</b>
<b>4.1.3.2.2 Traitement préventif</b>	<b>71</b>
<b>4.1.4 Les AINS spécifiques COX-2 sont-ils plus sûrs pour le tube digestif que les AINS traditionnels?</b>	<b>71</b>
<b>4.1.5 Les AINS donneurs de NO : les AINS de l'avenir ?</b>	<b>72</b>

<b>4.2 Effets indésirables rénaux</b>	<b>72</b>
<b>4.2.1 Physiopathogénie</b>	<b>72</b>
<b>4.2.2 Expressions anatomocliniques des effets indésirables rénaux</b>	<b>73</b>
4.2.2.1 Néphropathies fonctionnelles	73
4.2.2.2 Néphropathies organiques	73
<b>4.2.3 Facteurs de risques</b>	<b>75</b>
<b>4.2.4 L'anesthésie générale est-elle une contre-indication à l'utilisation des AINS ?</b>	<b>75</b>
<b>4.2.5 Les AINS sélectifs COX-2 sont-ils plus « sûrs » pour la fonction rénale ?</b>	<b>76</b>
<b>4.3 Effets indésirables hématologiques</b>	<b>76</b>
4.3.1 AINS et thrombopathies	76
4.3.2 AINS et anémie aplasique	77
4.3.3 Thrombopénies à médiation immune d'origine médicamenteuse	78
<b>4.4 Effets indésirables sur la fonction hépatique</b>	<b>78</b>
<b>4.5 Interactions médicamenteuses</b>	<b>79</b>
<b>4.5.1 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques</b>	<b>79</b>
4.5.1.1 Médicaments altérant la pharmacocinétique des AINS	79
4.5.1.2 Médicaments dont la pharmacocinétique est altérée par certains AINS	80
<b>4.5.2 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques</b>	<b>82</b>
<b>4.6 Autres effets indésirables</b>	<b>83</b>
4.6.1 Effets indésirables sur les articulations	83
4.6.2 Effets indésirables sur la reproduction	83
4.6.3 Effets indésirables sur le système nerveux central	84
4.6.4 Ototoxicité	84
4.6.5 Toxicité en rapport avec l'état physiologique du sujet	84
4.6.6 Aggravation de troubles respiratoires	85
4.5.7 Effets indésirables dermatologiques	85

<b><u>TROISIEME PARTIE : ANALGESIE ET AINS</u></b>	<b>87</b>
<b>1. RECONNAISSANCE ET EVALUATION DE LA DOULEUR</b>	<b>87</b>
<b>1.1 Les manifestations de la douleur</b>	<b>87</b>
<b>1.1.1 Manifestations comportementales</b>	<b>87</b>
<b>1.1.2 Manifestations physiologiques ; apport de l'examen clinique</b>	<b>89</b>
<b>1.2 Quantification de la douleur</b>	<b>90</b>
<b>1.2.1 Les échelles descriptives</b>	<b>92</b>
<b>1.2.2 L'échelle analogique visuelle (VAS)</b>	<b>92</b>
<b>1.2.3 Echelles multiparamétriques</b>	<b>92</b>
<b>2. INDICATIONS DES AINS DANS LA GESTION DE LA DOULEUR</b>	<b>93</b>
<b>2.1 AINS et méthodologie analgésique</b>	<b>93</b>
<b>2.1.1 AINS et analgésie préventive</b>	<b>93</b>
<b>2.1.1.1 Définitions</b>	<b>94</b>
<b>2.1.1.2 Chez l'être humain : des résultats peu concluants</b>	<b>94</b>
<b>2.1.1.3 Chez les carnivores domestiques : des résultats faussement encourageants</b>	<b>94</b>
<b>2.1.2 Place des AINS dans l'analgésie multimodale préventive</b>	<b>95</b>
<b>2.1.3 Notion de paliers de douleur</b>	<b>97</b>
<b>2.2 Contre-indications à l'utilisation des AINS</b>	<b>99</b>
<b>2.3 Indications analgésiques des AINS</b>	<b>99</b>
<b>2.3.1 AINS et douleur post-opératoire</b>	<b>99</b>
<b>2.3.1.1 Efficacité des AINS</b>	<b>99</b>
<b>2.3.1.2 A quel moment l'analgésie doit-elle débiter ? Quand administrer l'AINS ? Dans quelles conditions ?</b>	<b>100</b>
<b>2.3.1.3 AINS et exemples de protocoles analgésiques post-opératoires</b>	<b>102</b>
<b>2.3.2 AINS et douleur arthrosique</b>	<b>104</b>
<b>2.3.2.1 L'arthrose : pathogénie</b>	<b>104</b>
<b>2.3.2.2 Place des AINS dans le traitement de l'arthrose</b>	<b>105</b>
<b>2.3.3 AINS et douleur liée à certains états inflammatoires</b>	<b>106</b>
<b>2.3.4 AINS et douleur cancéreuse</b>	<b>107</b>

2.3.5 AINS et autres conditions d'utilisation	110
2.3.5.1 Panostéite éosinophilique	110
2.3.5.2 Ostéodystrophie hypertrophique	110
2.3.5.3 Ostéopathie crânio-mandibulaire	111
<b>3. AINS UTILISES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES</b>	<b>112</b>
3.1 AINS autorisés en France chez le chien et le chat	113
3.1.1 Le kétoprofène	113
3.1.2 L'acide tolfénamique	114
3.1.3 Le méloxicam	114
3.1.4 L'acide niflumique	116
3.1.5 Le nimésulide	116
3.1.6 L'ibuprofène	117
3.1.7 L'acide acétylsalicylique	118
3.1.8 La dipyrone	119
3.2 AINS autorisés en France chez le chien uniquement	119
3.2.1 Le carprofène	119
3.2.2 Le védaprofène	120
3.2.3 La flunixin	121
3.2.4 La phénylbutazone	122
3.2.5 Le tépoxalin	122
3.3 AINS utilisés sans autorisation en France	123
3.3.1 Le piroxicam	123
3.3.2 Le kétorolac	123
3.3.3 L'étodolac	124
3.3.4 L'acide méclofénamique	124
3.3.5 Le naproxène	124
<b><u>Conclusion</u></b>	<b>127</b>
<b><u>Bibliographie</u></b>	<b>129</b>
<b><u>Annexes</u></b>	<b>155</b>

## **SOMMAIRE DES ANNEXES**

<b><u>Tableau 4</u></b> : Doses, rythmes d'administration, noms déposés et présentations des divers médicaments disponibles pour traiter ou prévenir l'apparition d'ulcérations digestives induites par l'administration d'AINS	<b>155</b>
<b><u>Figure 8</u></b> : Grille d'évaluation de la douleur post-opératoire élaborée par l'association 4A-vet pour le chien	<b>156</b>
<b><u>Figure 9</u></b> : Grille d'évaluation de la douleur post-opératoire élaborée par l'association 4A-vet pour le chien	<b>157</b>
<b><u>Tableau 8</u></b> : Indications, doses, voies et rythmes d'administration des AINS utilisables chez le chien	<b>158</b>
<b><u>Tableau 9</u></b> : Indications, doses, voies et rythmes d'administration des AINS utilisables chez le chat	<b>159</b>

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

### **FIGURES**

<b><u>Figure 1</u></b> : Connexion des fibres périphériques afférentes aux neurones de la corne dorsale	<b>28</b>
<b><u>Figure 2</u></b> : Mécanisme simplifié de la modulation centrale de la douleur	<b>35</b>
<b><u>Figure 3</u></b> : Représentation graphique des termes d'allodynie et d'hyperalgésie	<b>37</b>
<b><u>Figure 4</u></b> : Conséquences systémiques de la douleur pathologique	<b>43</b>
<b><u>Figure 5</u></b> : Synthèse des éicosanoïdes selon la voie des cyclo-oxygénases	<b>48</b>
<b><u>Figure 6</u></b> : Représentation schématique de l'inhibition de COX-2 et de COX-1 par un AINS non sélectif COX-2	<b>52</b>
<b><u>Figure 7</u></b> : Représentation schématique de l'inhibition de COX-2 par un coxib, COX-1 restant accessible à l'acide arachidonique	<b>52</b>
<b><u>Figure 10</u></b> : Voies simplifiées de la douleur et cibles des principales classes d'analgésiques	<b>96</b>
<b><u>Figure 11</u></b> : Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé dans le traitement des douleurs cancéreuses	<b>97</b>
<b><u>Figure 12</u></b> : Utilisation pratique des paliers de douleur chez les carnivores domestiques	<b>98</b>
<b><u>Figure 13</u></b> : Ligne de conduite simplifiée pour traiter la douleur cancéreuse d'après l'OMS	

### **TABLEAUX**

<b><u>Tableau 1</u></b> : Classification chimique des AINS	<b>55</b>
<b><u>Tableau 2</u></b> : Ratios de sélectivité COX1/COX2 obtenus à partir d'essais sur sang total humain d'après Warner	<b>57</b>
<b><u>Tableau 3</u></b> : Ratios de sélectivité COX1/COX2 obtenus à partir d'essais sur sang total humain d'après Riendeau	<b>57</b>
<b><u>Tableau 4</u></b> : Ratios de sélectivité COX1/COX2, obtenus à partir d'essais sur sang total de chien et de chat d'après Brideau	<b>58</b>
<b><u>Tableau 5</u></b> : Classification des procédures chirurgicales, maladies ou lésions en fonction de l'intensité douloureuse	<b>91</b>
<b><u>Tableau 6</u></b> : Conditions d'utilisation péri-opératoire des AINS	<b>101</b>
<b><u>Tableau 7</u></b> : Exemples de protocoles d'analgésie post-opératoire facilement utilisables chez le chat et le chien	<b>103</b>

## **INTRODUCTION**

En médecine vétérinaire, le recours à des traitements analgésiques a longtemps été jugé superflu. Actuellement, la nécessité médicale de prendre en charge la douleur animale constitue un concept de plus en plus répandu et accepté.

Toutefois, certains praticiens vétérinaires manifestent encore quelques réticences à traiter la douleur animale. Les raisons expliquant cette attitude sont variées. Ainsi, il est souvent considéré que la douleur exerce un effet protecteur pour l'organisme, puisqu'en limitant les mouvements du patient, elle l'empêche d'aggraver son état. En réalité, la plupart des analgésiques disponibles en médecine vétérinaire ne procurent qu'une analgésie partielle mais permettent de diminuer le risque de survenue d'automutilations générées par des douleurs intenses. Certains cliniciens considèrent également que l'analgésie peut « masquer » la détérioration d'un patient, ce qui est désormais complètement réfuté par les diverses études menées chez l'homme et l'animal. En pratique, le sous-emploi des analgésiques résulte plutôt de la non-reconnaissance de certains états douloureux et d'une méconnaissance des techniques et des produits disponibles.

Prévenir, évaluer et traiter la douleur animale doit être une préoccupation constante du vétérinaire. Les arguments plaidant en faveur d'une telle pratique sont de nature médicale, éthique et économique. Ainsi, outre le confort qu'elle apporte à l'animal, l'analgésie permet de diminuer la morbidité et la mortalité notamment péri-opératoire. D'un point de vue économique, elle est pour les propriétaires d'animaux le reflet de la qualité des soins apportés à leur animal.

Les vétérinaires disposent actuellement de moyens pharmacologiques efficaces pour traiter la douleur chez les carnivores domestiques. Pendant longtemps, les AINS ont seulement été recommandés pour traiter les douleurs légères ou chroniques. Ils ont également et font toujours souvent l'objet d'une certaine méfiance eu égard à leurs effets indésirables.

Dans une première partie, nous présenterons les mécanismes physiologiques et physiopathologiques de la douleur. Dans une seconde partie, nous étudierons la pharmacologie des AINS : leurs mécanismes d'action, leur pharmacocinétique et leurs effets indésirables. Dans une dernière partie nous discuterons de la place des AINS dans la gestion de la douleur.

# PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) définit la douleur comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ». Pour les animaux, cette définition est complétée de la façon suivante : « la douleur est une expérience sensorielle aversive causée par une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et peut modifier le comportement spécifique de l'espèce, y compris le comportement social ». <sup>342</sup>

Il est impératif de distinguer deux types différents de douleur : <sup>175</sup>

- *la douleur physiologique* survient immédiatement en réponse à des stimulations nociceptives de natures variées. Elle fait partie intégrante des mécanismes « d'autodéfense » de l'organisme car elle l'avertit d'une atteinte environnementale potentiellement lésionnelle et initie les stratégies d'évitement réflexe et comportemental. Le stimulus nociceptif est intense, bien localisé et transitoire,
- *la douleur pathologique* suppose que des dommages tissulaires sont déjà survenus. Le stimulus nociceptif n'est pas transitoire. Il est associé à une inflammation tissulaire et/ou à des lésions nerveuses.

Dans cette première partie, nous étudierons la douleur physiologique et ses voies. Cependant, en pratique courante, les cliniciens sont plus généralement confrontés aux phénomènes de douleur pathologique que nous aborderons également.

## 1. LES VOIES DE LA DOULEUR

Les systèmes nerveux central et périphérique sont impliqués dans la perception de la douleur. Les composantes spinales et supraspinales du système nerveux central jouent des rôles-clefs dans ce processus. <sup>86, 184</sup>

### 1.1 LES MECANISMES PERIPHERIQUES

#### 1.1.1 Nocicepteurs et fibres nerveuses périphériques

Les stimuli nociceptifs sont détectés par les **nocicepteurs**. Il s'agit de terminaisons libres amyéliniques qui constituent les arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux.

Classiquement, on reconnaît deux classes fonctionnelles de nocicepteurs : <sup>21</sup>

- *les nocicepteurs spécifiques* : ils répondent uniquement à des stimuli mécaniques (mécano-nocicepteurs), chimiques (chémo-nocicepteurs) ou thermiques (thermo-nocicepteurs),
- *les nocicepteurs polymodaux* : ils répondent indifféremment à tous les types de stimuli cités précédemment.



Activés, ces nocicepteurs génèrent des influx nerveux afférents véhiculés par des fibres nerveuses périphériques fines qui se terminent dans la corne dorsale de la moelle épinière. Il s'agit des **fibres Ad** et des **fibres C** :<sup>291</sup>

- *les fibres Ad* sont peu myélinisées, ont un diamètre compris entre 1 et 5  $\mu\text{m}$ , et conduisent les influx nerveux à une vitesse moyenne de 4 à 30 mètres par seconde. Elles sont connectées principalement aux nocicepteurs spécifiques mais peuvent parfois être associées à des nocicepteurs polymodaux qualifiés alors de A-MH (A-mecano-heat receptors),<sup>33, 342</sup>
- *les fibres C* ne sont pas myélinisées, leur diamètre varie de 0.3 à 1.5  $\mu\text{m}$ . Ces fibres conduisent lentement l'influx nerveux (0.4 à 2 mètres par seconde). Elles sont connectées aux nocicepteurs polymodaux. Les fibres C sont également les plus nombreuses dans l'organisme : elles représentent 60 à 90 % de l'ensemble des fibres nerveuses afférentes cutanées ainsi que la quasi-totalité des fibres nerveuses afférentes viscérales.<sup>342</sup>

Ces fibres, parfois appelées abusivement nocicepteurs, sont présentes dans la peau, le péritoine, la plèvre, le périoste, l'os sous-chondral, les capsules articulaires, les vaisseaux sanguins, les muscles, les tendons, les fascias et les viscères. Leur répartition varie selon la localisation anatomique et l'espèce considérée.<sup>175</sup> A l'opposé, le cerveau reste totalement insensible à la douleur (les céphalées concernent les méninges et la vascularisation du tissu nerveux).<sup>184</sup>

L'existence conjointe des fibres nerveuses A $\delta$  et C permet de comprendre le phénomène de double douleur. Ce phénomène, bien connu chez l'homme est déclenché par l'application d'un stimulus bref mais intense. Le sujet perçoit deux types de douleur :<sup>184, 342</sup>

- *la première douleur* est de type piqûre. Elle est bien localisée et correspond à l'activation des nocicepteurs connectés aux fibres A $\delta$ . Elle apparaît rapidement après la stimulation (en quelques centièmes de seconde).
- *la seconde douleur* est de type brûlure. Elle est diffuse et survient plus tardivement (2 à 3 secondes après le stimulus). Elle est due à l'activation des fibres C. La douleur viscérale est principalement de ce type.

La répartition des nocicepteurs est relativement homogène pour un territoire cutané donné, ce qui explique que la localisation de la douleur à ce niveau est très précise. Pour d'autres tissus, ce n'est pas toujours le cas. Ainsi, la douleur dentaire pulpaire est difficile à localiser (le patient se trompe souvent d'une ou deux dents lorsqu'il pense désigner la dent atteinte), mais si la gencive est également touchée, la localisation devient précise. La localisation des douleurs viscérales est encore plus complexe puisque dépendante de la convergence viscéro-somatique que nous aborderons plus loin dans ce chapitre.<sup>183</sup>

La majorité des nocicepteurs sont également des chémorécepteurs. En effet, les dommages tissulaires et la réaction inflammatoire provoqués par un stimulus nociceptif, libèrent une multitude de facteurs capables de les activer et de les sensibiliser.<sup>342</sup>

## **1.1.2 Facteurs d'activation et de sensibilisation des nocicepteurs**

### **1.1.2.1 Facteurs algogènes liés directement à la lésion tissulaire**

Ces facteurs biochimiques libérés lors de la lésion tissulaire activent les nocicepteurs déjà excités par le stimulus nociceptif lui-même. En effet, ils modifient la perméabilité aux ions des canaux membranaires des récepteurs nociceptifs et abaissent leur seuil de déclenchement par des mécanisme de transduction (hyperalgésie primaire).<sup>234</sup> Ces facteurs algogènes sont :<sup>20</sup>

- *la bradykinine*, puissant algogène capable également d'augmenter la perméabilité capillaire,
- *les ions hydrogène et potassium*, libérés lors des lésions tissulaires,
- *l'histamine*, provient de la dégranulation mastocytaire qui survient lors des phénomènes inflammatoires. Elle provoque prurit puis douleur lorsqu'elle est libérée en grande quantité,
- *la sérotonine*, provient de la dégranulation mastocytaire ; elle est également libérée lors de l'agrégation plaquettaire.

### **1.1.2.2 Facteurs sensibilisants liés aux processus inflammatoires**

Ces facteurs correspondent essentiellement aux prostacyclines, prostaglandines et leucotriènes, qui sont libérés lors de la mise en place de l'inflammation. Ces facteurs n'activent pas directement les nocicepteurs; ils ne sont donc pas directement algogènes. Ils jouent cependant un rôle important puisqu'ils sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances. Ils participent à l'installation de l'hyperalgésie primaire.<sup>20</sup>

### **1.1.2.3 Facteurs algogènes et sensibilisants libérés par les nocicepteurs**

Lorsque les fibres périphériques fines (A $\delta$  et C) sont activées, les nocicepteurs libèrent par réflexe d'axone des neuropeptides.<sup>234</sup> Ces neuropeptides sont capables d'activer ou de sensibiliser les nocicepteurs. Ainsi, la substance P provoque une vasodilatation et agit indirectement sur les nocicepteurs en provoquant la dégranulation des mastocytes, elle-même à l'origine d'une libération localisée d'histamine. D'autres peptides comme la neurokinine A ou le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) semblent s'associer à la substance P dans ces processus. Le rôle des autres peptides présents dans les fibres périphériques fines (somatostatine, peptide intestinal vasoactif, galanine) ne sont pas encore connus.<sup>342</sup>

En résumé, si un stimulus nociceptif est capable de déclencher une sensation douloureuse, les lésions tissulaires et les phénomènes inflammatoires qui en découlent, seront eux aussi à l'origine de l'activation et de la sensibilisation de ces mêmes nocicepteurs.

## 1.2 LES MECANISMES SPINAUX

### 1.2.1 Connexions des fibres périphériques afférentes au système nerveux central

Les fibres périphériques afférentes (A $\delta$  et C) sont rassemblées au sein des nerfs. Si un petit contingent non négligeable de fibres emprunte les racines rachidiennes ventrales pour atteindre le système nerveux central,<sup>303</sup> la grande majorité des fibres utilisent les racines rachidiennes dorsales (ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens). Leurs corps cellulaires se trouvent dans le ganglion rachidien correspondant (ou le ganglion de Gasser pour le système trigéminal). Elles se dispersent ensuite en une branche ascendante et une branche descendante qui cheminent sur quelques segments (6 maximum) dans le tractus de Lissauer puis se terminent dans la corne dorsale de la substance grise.<sup>342</sup> Les fibres A $\delta$  se terminent principalement dans la lamina I et V, mais certaines d'entre elles se terminent dans la lamina II ; les fibres C se terminent principalement dans la lamina II et dans une moindre mesure dans les laminae I et V<sup>175, 184</sup> (classification de Rexed).<sup>273</sup>

Les fibres périphériques fines se connectent aux neurones de la corne dorsale (neurones de relais) soit directement, soit indirectement par le biais d'interneurones.<sup>175</sup>

La transmission des messages nociceptifs se fait par le biais de multiples neurotransmetteurs dont les rôles ne sont pas encore tous pleinement élucidés :

- les acides aminés excitateurs : glutamate et aspartate. Ils se fixent sur les récepteurs membranaires post-synaptiques des neurones à convergence (récepteurs à NMDA, non NMDA et récepteurs liés aux protéines G),<sup>234</sup>
- les neuropeptides : il s'agit par exemple de la substance P, du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), de la neurokinine A, de la neurokinine B, de la galanine, du peptide intestinal vasoactif (VIP), de la cholécystokinine, de la somatostatine, de la dynorphine, des enképhalines...<sup>342</sup> La substance P, comme la neurokinine A, joue un rôle activateur dans la transmission douloureuse au niveau médullaire. Toutefois, les modes d'action de ces deux substances seraient différents. Le CGRP participe également à la transmission du message nociceptif puisqu'il stimule la libération de substance P. A l'opposé, la somatostatine et la galanine exerceraient une action inhibitrice sur les neurones spinaux et sur la libération de substance P par les fibres périphériques fines,<sup>352</sup>
- le monoxyde d'azote et des prostanoïdes favorisent la transmission du message nociceptif et activent les récepteurs à N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA).<sup>352</sup>

## 1.2.2 Les neurones de relais

Il existe deux grands types de neurones répondant à des stimuli nociceptifs :<sup>59</sup>

- *les neurones spécifiquement nociceptifs*, spécifiquement activés par les stimuli nociceptifs. On trouve principalement ces neurones en surface de la colonne dorsale (lamina I),
- *les neurones à convergence* (ou trigger cells) qui répondent préférentiellement aux stimuli nociceptifs mais pas de façon exclusive. Ils se trouvent principalement en profondeur de la corne dorsale (laminae IV et V). Un même neurone à convergence reçoit des afférences sensibles de provenance variées (peau, muscle, viscères). On parle de convergence viscéro-somatique. Ces convergences permettent d'expliquer les douleurs projetées décrites chez l'homme : douleur testiculaire de la colique néphrétique, douleur scapulaire droite lors de lithiase vésiculaire, douleur dans le membre antérieur gauche lors d'angine de poitrine...<sup>184</sup>

Il existe un troisième type de neurone qui ne se trouve pas à la différence des deux premiers dans la corne dorsale de la moelle épinière mais dans la corne ventrale et qui répond à des stimuli de très forte intensité.<sup>184</sup>

Les neurones de relais intègrent les messages nociceptifs qu'ils reçoivent, puis les renvoient dans deux directions différentes. A savoir :<sup>184</sup>

- vers les motoneurones des muscles fléchisseurs, on parle alors de *transfert spinal*,
- vers les structures supraspinales (le cerveau), on parle alors de *transfert supraspinal*.

## 1.2.3 Transferts spinal et supraspinal

### 1.2.3.1 Le transfert spinal

Le transfert de messages nociceptifs depuis la peau ou les tissus conjonctifs sous-cutanés jusqu'aux motoneurones périphériques en passant par la moelle a pour conséquence une activité réflexe, motrice, qualifiée d'extéroceptive. Cette activité réflexe a pour finalité de protéger l'organisme vis-à-vis d'un stimulus potentiellement dangereux. Le réflexe de flexion en est un parfait exemple.<sup>184</sup>

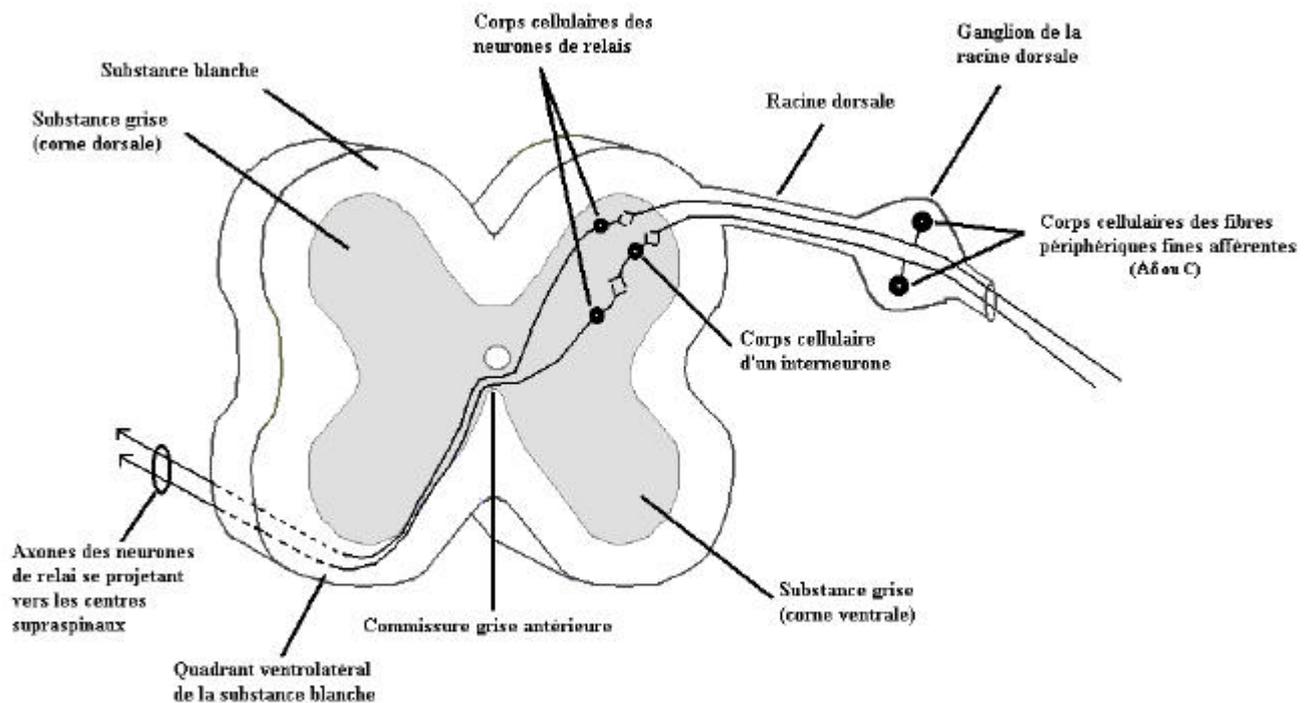
Des réponses végétatives peuvent également être observées en réponse à des stimuli nociceptifs. Elles correspondent à l'activation des neurones postganglionnaires sympathiques par les neurones préganglionnaires se trouvant dans la colonne intermedio-latérale de la substance grise.<sup>184</sup>

### 1.2.3.2 Le transfert supraspinal

#### 1.2.3.2.1 Projections des neurones nociceptifs de relais de la corne dorsale

La majorité des axones de neurones nociceptifs de la corne dorsale croisent la ligne médiane de la moelle épinière au niveau de la commissure grise antérieure pour emprunter ensuite les voies ascendantes ventro-latérales ; ces voies se situent dans la substance blanche (figure 1).<sup>184</sup> Ainsi, la commissurotomie et la cordotomie ventrale ont été utilisées pour traiter certaines douleurs réfractaires aux thérapeutiques usuelles. Toutefois, certains patients ayant subi une de ces opérations sont capables de percevoir une douleur de type piqure lorsque des stimulations cutanées intenses sont appliquées en pleine zone algique. D'autre part, le succès d'une cordotomie est souvent temporaire (durant quelques mois seulement). Ces constatations justifient l'existence de faisceaux médullaires ascendants suppléant à la voie ventro-latérale.<sup>342</sup>

**Fig.1 : Connexion des fibres périphériques afférentes aux neurones de la corne dorsale**<sup>175, 184</sup>



Les couches superficielles de la corne dorsale sont riches en récepteurs opioïdes. La morphine agirait au niveau spinal en mimant et en renforçant le mécanisme physiologique normalement assuré par les opioïdes endogènes. Ainsi, l'administration de morphine à faible dose par voie épidurale ou intrathécale assure une analgésie totale de longue durée. Seules les douleurs originaires des parties basses du corps (dermatomes et viscérotomes thoraco-lombaires) peuvent être soulagées.<sup>184</sup>

Les neurones nociceptifs de la corne dorsale se projettent essentiellement vers trois centres supraspinaux : **la formation réticulée bulbaire, le mésencéphale, le thalamus** :

- les projections thalamiques font partie du faisceau spinothalamique que l'on qualifie alors de **faisceau néospinothalamique**. Ces projections sont exclusivement controlatérales,<sup>175,184</sup>
- les projections réticulaires, bien que principalement controlatérales peuvent également être ipsi-latérales. Elles font partie des **faisceaux spinoréticulaires**,<sup>184</sup>
- certains neurones de la corne dorsale se projettent dans la partie latérale de la substance grise périaqueducale, la formation réticulée mésencéphalique et diverses autres régions du mésencéphale. Les axones de ces neurones font partie des **faisceaux spinomésencéphaliques**.<sup>175</sup>

Bien que la majorité des axones emprunte la voie ventro-latérale pour se projeter ensuite vers un de ces trois centres, il existe quelques exceptions. Ainsi, par exemple, les neurones à convergence pourraient également envoyer des messages nociceptifs vers le thalamus via le faisceau spino-cervical ( de Morin) et les colonnes dorsales.<sup>175,184</sup>

Récemment, il a été découvert que des neurones nociceptifs originaires de la corne dorsale se projettent dans l'hypothalamus. Il s'agit du **faisceau spinohypothalamique**.<sup>175</sup>

Enfin, l'ensemble des neurones nociceptifs spinaux projettent vers le noyau du tractus solitaire. Ce dernier faisceau ne participe pas à la perception douloureuse mais pourrait intervenir dans les réactions neurovégétatives qui l'accompagne (tachycardie, augmentation de la pression artérielle).<sup>184</sup>

#### **1.2.3.2.2 Projections des neurones nociceptifs de relais de la corne ventrale**

Les neurones de relais de la corne ventrale se projettent principalement sur le thalamus médian et la formation réticulée bulbaire.

Les axones des neurones se projetant sur le thalamus médian empruntent les **voies paléo-spino-thalamiques**.

Les axones des neurones se projetant sur la formation réticulée font partie **du faisceau spinoréticulaire**.

## 1.3 INTEGRATION DU MESSAGE NOCICEPTIF PAR LE CERVEAU

Nous venons de constater que de nombreuses voies sont susceptibles de transmettre les messages nociceptifs depuis la moelle épinière jusqu'au cerveau sans les modifier. Ces messages sont toutefois profondément remaniés dans les centres supraspinaux.

### 1.3.1 Relais bulbaires

Deux structures bulbaires interviennent dans le traitement des messages nociceptifs :

- la formation réticulée bulbaire,
- le noyau du tractus solitaire.

#### 1.3.1.1 La formation réticulée bulbaire

La majorité des neurones de cette structure sont activés par des messages sensoriels qui ne sont pas de nature nociceptive. Ces messages sont principalement de nature auditive et visuelle. Cependant, un noyau, le Subnucleus Reticularis Dorsalis jouerait un rôle plus spécifique dans la perception douloureuse : il envoie de nombreuses projections vers le thalamus médian et ce, principalement dans les noyaux parafasciculaire et ventromédian. Ensuite, les noyaux thalamiques précités se projettent vers le cortex et plus particulièrement vers les cortex cingulaire et insulaire. Ces projections corticales expliqueraient les réponses affectives ou émotionnelles à la douleur. Les informations transmises par cette voie ne permettent pas de situer sur le corps l'origine du stimuli nociceptif (perte du caractère somatotopique du stimulus).<sup>184</sup>

La formation réticulée bulbaire constituerait donc un relais important des **voies spino-réticulo-thalamiques**.<sup>184</sup>

#### 1.3.1.2 Le noyau du tractus solitaire

L'ensemble des projections vers le noyau du tractus solitaire, est à l'origine des réactions neurovégétatives survenant lors des phénomènes douloureux.<sup>184</sup>

### 1.3.2 Les relais ponto-mésencéphaliques

Quatre structures sont impliquées dans la perception douloureuse :

- la formation réticulée mésencéphalique,
- la substance grise périaqueducale,
- le noyau cunéiforme,
- l'aire parabrachiale latérale.

L'aire parabrachiale latérale reçoit des afférences médullaires provenant des neurones spécifiquement nociceptifs. Elle contient elle-même de nombreux neurones nociceptifs qui ne semblent pas organisés de façon somatotopique. Ces neurones, comme ceux de la substance grise périaqueducale se projettent principalement vers le noyau central de l'amygdale et le système limbique ; ils joueraient un rôle important dans la perception émotionnelle de la douleur.<sup>121</sup>

En raison de ses nombreuses projections vers l'hypothalamus, certains noyaux thalamiques, et différentes aires corticales, la formation réticulée mésencéphalique joue certainement un rôle complexe et important dans le traitement de l'information nociceptive.<sup>303</sup>

### 1.3.3 Relais thalamiques

Le thalamus peut actuellement être considéré comme un centre important de l'intégration et du traitement des messages nociceptifs.

Deux types de voies cheminent jusqu'à lui :

- **les voies néo-spino-thalamiques,**
- **les voies paléo-spino-thalamiques.**

#### 1.3.3.1 Les voies néo-spino-thalamiques

Ces voies sont principalement constituées par les axones des neurones nociceptifs de la corne dorsale.

Deux tractus composent cette voie : *le tractus spino-thalamique latéral* et *le tractus spino-thalamique antérieur*.

*Le tractus spino-thalamique latéral* est majoritairement constitué d'axones originaires des neurones de la lamina I et se projette principalement dans *le thalamus médian*. En revanche, *le tractus spino-thalamique antérieur* trouve son origine dans les neurones profonds de la corne dorsale et se projette principalement dans *le thalamus latéral*.<sup>59</sup>

Dans *le thalamus latéral*, les projections se font principalement au niveau du noyau ventro-postéro-latéral et du groupe Postérieur. Récemment, un nouveau noyau thalamique postérieur nommé *portion postérieure du noyau ventro-médial* a été découvert.<sup>59</sup> Ce noyau contient presque exclusivement des neurones de la thermosensibilité.

#### 1.3.3.2 Les voies paléo-spino-thalamiques

Ces voies se terminent dans *le thalamus médian*, principalement dans les noyaux intralaminaires (surtout le noyau centralis lateralis) et submedius. Les neurones qui les composent sont comparables à ceux qui reçoivent des informations nociceptives indirectes ayant transité par la substance réticulée (voies spino-réticulo-thalamiques). Le champ récepteur périphérique de ces neurones n'est pas somatotopique. Les voies paléo-spino-thalamiques n'interviendraient donc pas dans la composante sensorio-discriminative de la douleur. Par contre, elles joueraient un rôle dans les composantes émotionnelles/affectives et motrices de la douleur. En effet, le noyau submedius se projette vers l'aire corticale fronto-orbitaire et le noyau centralis lateralis ventralis se projette vers les aires corticales motrices et pré-motrices.<sup>184</sup>

### 1.3.4 Relais corticaux

Il n'existe pas un centre cortical unique de la douleur mais de nombreuses aires corticales sont impliquées. Ainsi, il a été démontré que des stimulations thermiques nociceptives activent non seulement les cortex somesthésiques primaire et secondaire mais également et surtout les

cortex prémoteur, cingulaire et insulaire qui font partie du système limbique ; le système limbique jouant un rôle capital dans les réponses émotionnelles.<sup>121</sup>

#### **1.3.4.1 Cortex somesthésique primaire**

De tous les noyaux thalamiques latéraux, c'est du noyau ventro-postéro-latéral que le cortex somesthésique primaire reçoit le plus grand nombre d'afférences. D'après plusieurs expérimentations animales, la majorité des neurones nociceptifs du cortex somesthésique primaire est organisée de façon somatotopique. Ces neurones possèdent des champs de réception restreints et leur activité est corrélée à la durée et à l'intensité du stimulus. D'autres études menées chez l'homme ont montré par la suite le rôle capital du cortex somesthésique primaire dans la composante sensorio-discriminative de la douleur.<sup>291</sup>

#### **1.3.4.2 Cortex somesthésique secondaire**

Le cortex somesthésique secondaire ne reçoit d'afférences nociceptives que des noyaux thalamiques latéraux ; et tout particulièrement du noyau thalamique ventro-postéro-inférieur.<sup>291</sup>

Contrairement à l'animal, il semble que le cortex somesthésique secondaire joue un rôle très important chez l'homme. Ainsi, pour cette espèce, le cortex somesthésique secondaire est la région corticale la plus constamment activée lors de stimulation nociceptive.<sup>291</sup>

Le cortex somesthésique secondaire serait impliqué dans la reconnaissance de la nature physique des stimuli nociceptifs ainsi que dans l'apprentissage et dans la mémorisation de la douleur.<sup>291</sup>

#### **1.3.4.3 L'insula**

L'insula (ou cortex insulaire) est impliquée dans la genèse de la sensation douloureuse. Macroscopiquement, il est difficile de la séparer du cortex somesthésique secondaire dont elle reçoit d'ailleurs des afférences. Elle reçoit également des afférences de la portion postérieure du noyau thalamique ventro-médial ; cette voie véhiculerait des informations entéroceptives qui incluent les sensations spécifiques de douleur et de température.<sup>291</sup>

Chez l'homme, ce sont les parties antérieures de l'insula qui sont activées lors de stimulus douloureux.<sup>291</sup>

L'insula serait impliquée dans les réactions autonomes aux stimuli douloureux, ainsi que dans l'apprentissage et la mémoire de la douleur.<sup>291</sup>

#### **1.3.4.4 Le cortex cingulaire antérieur**

Cette aire corticale fait partie du système limbique et joue un rôle dans la composante émotionnelle/affective de la douleur.<sup>291</sup>

Il a été démontré chez l'animal que les neurones nociceptifs de cette aire ne sont pas organisés de façon somatotopique et qu'ils possèdent un large champ récepteur incluant l'animal en entier.<sup>291</sup>

A la différence du cortex cingulaire postérieur, le cortex cingulaire antérieur reçoit peu d'afférences des autres aires corticales. Il reçoit surtout des afférences du thalamus médian (noyaux médian, intralaminaire, parafasciculaire, reuniens et médiadorsal). Contrairement au cortex cingulaire postérieur, le cortex cingulaire antérieur se projette vers l'amygdale qui joue un rôle majeur dans la mémoire émotionnelle. Toutefois, ces deux parties du cortex cingulaire possèdent de nombreuses interconnexions.<sup>291</sup>

### 1.3.5 Autres relais

L'hypothalamus intervient dans la genèse des réponses émotionnelles, neuroendocriniennes et autonomes à la douleur. Les neurones qui se projettent sur lui empruntent les voies spinothalamiques.<sup>175</sup>

## 1.4 MECANISMES DE CONTROLE DE LA DOULEUR

Comme nous venons de le rappeler, de nombreuses structures nerveuses participent à la genèse de la sensation douloureuse, cependant, toutes sont soumises à des mécanismes de contrôle qui font participer d'autres voies nerveuses.

### 1.4.1 Contrôles segmentaires

En 1965, Melzack et Wall ont proposé une théorie compatible avec les différentes études contradictoires menées jusqu'alors sur la physiologie de la douleur. Cette théorie dite du gate-control (ou théorie du passage contrôlé) est universellement acceptée même si quelques nuances y ont été apportées depuis.<sup>78, 222</sup>

D'après cette théorie, il existe trois systèmes médullaires impliqués dans le contrôle de la perception douloureuse :

- **les neurones à convergence** (« trigger cells ») peuvent être activés ou inhibés. Les influences excitatrices sont principalement d'origine périphérique alors que les influences inhibitrices sont à la fois d'origine périphérique et supra-spinale,
- **la substance gélatineuse** de la corne dorsale (lamina II) module l'influence des influx afférents sur les neurones à convergence. L'instant où cette modulation se produit est sujet à controverse. Cependant, il est probable qu'elle survienne à la fois de façon pré et post-synaptique,<sup>78</sup>
- **les influx afférents**, d'origine périphérique agissent au niveau de la substance gélatineuse et des neurones à convergence.

Différentes influences d'origine périphérique s'exercent sur les neurones à convergence. Ainsi chaque neurone à convergence reçoit des informations d'un territoire cutané donné ; certains de ces neurones reçoivent également des afférences d'origine viscérale ou musculaire. On parle de convergence viscéro-somatique.

Chaque territoire cutané comprend un champ excitateur et un champ inhibiteur.<sup>184</sup>

- le centre du champ excitateur est activé par des stimuli nociceptifs et non nociceptifs ; alors que sa périphérie est activée uniquement par des stimuli nociceptifs,

- le champ inhibiteur n'est activé que par des stimuli non nociceptifs, surtout quand ils sont répétitifs et rapides (mouvement de poils, frottements...).

Les influences périphériques sont donc excitatrices et inhibitrices :<sup>184</sup>

- les influences inhibitrices sont acheminées par les fibres A $\beta$ . Elles transitent dans la corne dorsale de la substance grise par des interneurons inhibiteurs avant d'être transmises aux neurones à convergence,
- les influences excitatrices sont véhiculées par les fibres A $\delta$  et C lorsqu'elles sont d'origine nociceptive et par les fibres A $\beta$  lorsqu'elle ne le sont pas. La détermination de la voie empruntée (A $\delta$  et C ou A $\beta$ ) réside dans la différence de seuil d'excitation de ces voies.

La douleur survient quand les messages excitateurs prédominent, ou au contraire lorsque les messages inhibiteurs sont déficients.<sup>184</sup>

#### 1.4.2 Les contrôles d'origine supraspinale

Ces contrôles s'exercent avant tout depuis le tronc cérébral. Les contrôles d'origine thalamique, hypothalamique et corticale sont moins bien connus.<sup>342</sup>

Au cours des années 1970-1980, de nombreuses études ont mis en avant l'existence d'un système analgésique endogène trouvant son origine dans le tronc cérébral et agissant sur la transmission de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.<sup>211</sup> Ces études ont démontré les faits suivants :

- la stimulation de la substance grise périaqueducule (SGPA) ou du raphé magnus et du noyau réticulaire magnocellulaire (ces 2 derniers étant désignés collectivement par l'abréviation RM), provoque une analgésie médiée par des récepteurs à opioïdes.<sup>211</sup> L'analgésie induite ne semble pas affecter les autres fonctions sensorielles,<sup>342</sup>
- léser la SGPA ou le RM atténue l'analgésie provoquée par les opioïdes systémiques,<sup>211</sup>
- à la différence des neurones de la SGPA, les neurones sérotoninergiques et non sérotoninergiques de RM projettent vers la corne dorsale superficielle.<sup>211</sup>

A l'origine, il était admis que les systèmes de contrôle de la douleur étaient purement inhibiteurs ; depuis, il a été démontré que des mécanismes facilitateurs de la douleur intervenaient également.

Les neurones du RM reçoivent et intègrent des données émotionnelles et sensorielles issues de la SGPA et de certaines régions du prosencéphale. Ils se projettent ensuite vers la corne dorsale afin de moduler la transmission nociceptive ascendante. On distingue principalement 3 sortes de neurones dans le RM :<sup>211</sup>

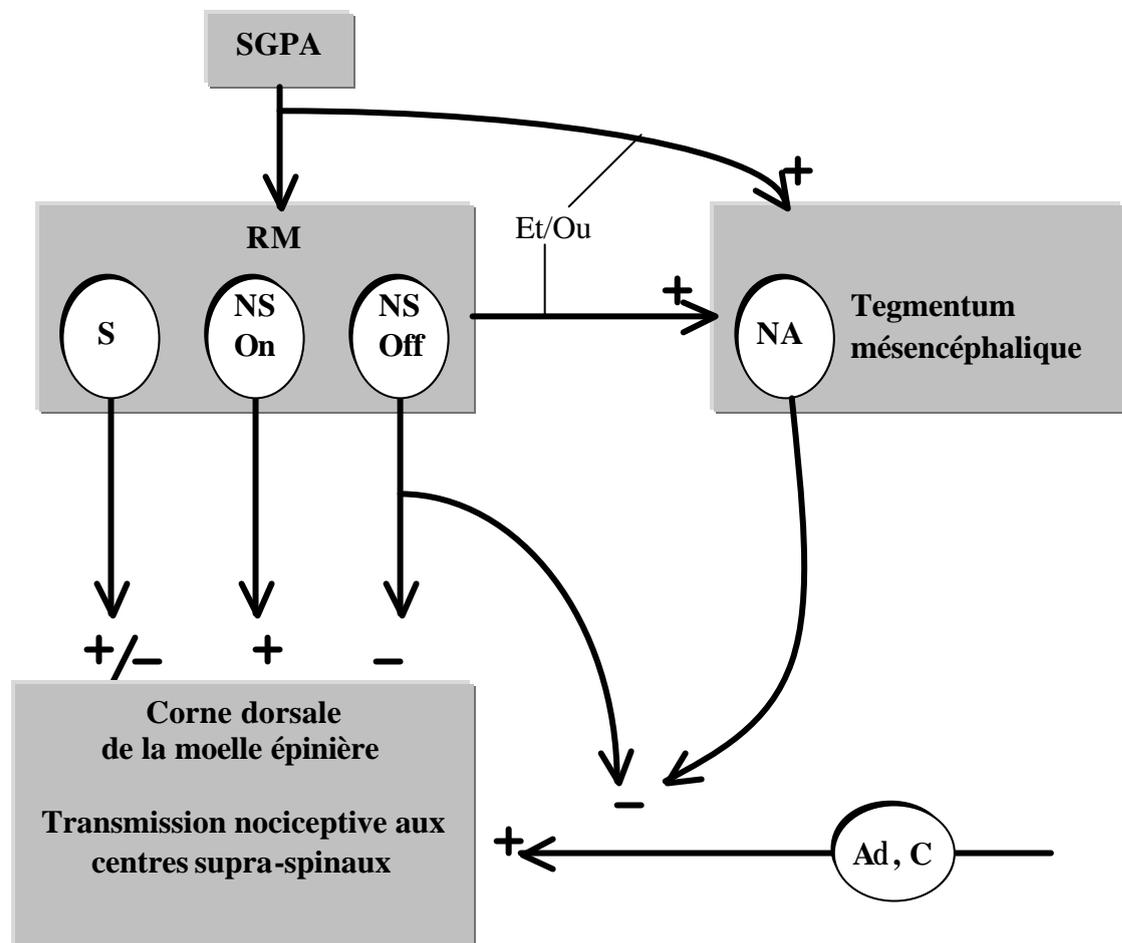
- les **cellules sérotoninergiques** exercent un effet mixte sur la corne dorsale. Il est toutefois probable qu'elles exercent préférentiellement des effets inhibiteurs sur la transmission nociceptive,

- les **cellules Off non sérotoninergiques** inhibent la transmission nociceptive. Elles agissent indirectement sur la corne dorsale par le biais d'interneurones enképhalinergiques et directement sur les fibres périphériques fines (Aδ, C),
- les **cellules On non sérotoninergiques** activent la transmission nociceptive.

La SGPA active également les neurones noradrénergiques du tegmentum mésencéphalique ventrolatéral ou dorsolatéral. Ces neurones inhibent la transmission nociceptive dans la corne dorsale. On ne sait pas exactement si ces neurones adrénérgiques sont activés directement par la SGPA ou par des projections issues des cellules de RM.

La figure 2 présente une vue simplifiée du contrôle supraspinal de la transmission douloureuse.

**Fig. 2 : Mécanisme simplifié de la modulation centrale de la douleur** <sup>211</sup>



Neurones sérotoninergiques : S  
 Cellules Off non sérotoninergiques : NS Off  
 Cellules On non sérotoninergiques : NS On  
 Neurones noradrénergiques : NA

### 1.4.3 Les contrôles inhibiteurs diffus

Les neurones à convergence de la corne dorsale sont fortement inhibés lorsqu'une stimulation nociceptive est appliquée sur une partie du corps différente de leur champ périphérique excitateur. Par commodité, ce phénomène est désigné sous le terme de **Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulation Nociceptive (CIDN)**,<sup>184</sup>

Ainsi, tout stimulus nociceptif active dans les parties caudales du tronc cérébral ce qu'on appelle des contrôles inhibiteurs diffus. Ces CIDN envoient alors des informations inhibitrices très puissantes dans la substance grise de tous les segments médullaires (et trigéminaux) non concernés par le stimulus nociceptif initial. Cela permettrait d'améliorer la détection d'un stimulus douloureux en supprimant le « bruit de fond » causé par toutes les stimulations non nociceptives transmises en temps normal par les neurones à convergence. Seuls les neurones à convergence excités par un stimulus douloureux échapperaient à l'inhibition par les CIDN.<sup>184</sup>

## 2. LA DOULEUR PATHOLOGIQUE

*La douleur physiologique* est une sensation douloureuse aiguë, bien localisée et transitoire, ressentie lors d'une agression tissulaire d'origine mécanique ou physico-chimique. Elle protège l'organisme grâce aux activités réflexes et aux comportements d'évitement qu'elle suscite. Ainsi, l'absence de nociception lors d'analgésie congénitale ou de neuropathies périphériques se traduit par des dommages tissulaires importants. La douleur physiologique est donc nécessaire au maintien de l'intégrité de l'organisme. A l'opposé, lorsque des dommages tissulaires sont installés, la douleur physiologique laisse place à la *douleur pathologique*.

Dans un premier temps, nous définirons la douleur pathologique. Nous étudierons ensuite les mécanismes qui en sont à l'origine. Nous poursuivrons par une étude succincte du caractère aigu ou chronique de la douleur pathologique pour finalement envisager ses conséquences systémiques et cliniques.

### 2.1 LA DOULEUR PATHOLOGIQUE : DEFINITIONS

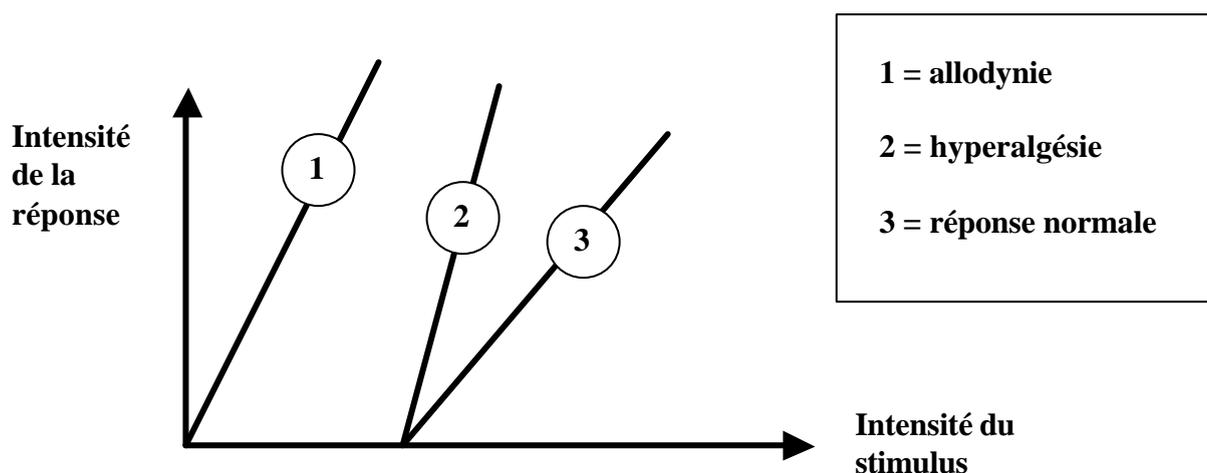
La douleur pathologique suppose que des dommages tissulaires sont déjà survenus. Le stimulus nociceptif n'est pas transitoire. Une inflammation tissulaire et/ou des lésions nerveuses en sont à l'origine.

La douleur pathologique se manifeste de diverses façons :<sup>175</sup>

- causalgie ou douleur spontanée : douleur en l'absence de stimulus douloureux,
- hyperalgésie : douleur exagérée en réponse à un stimulus douloureux,
- hyperalgésie secondaire : douleur spontanée en périphérie des zones initialement lésées,
- allodynie : douleur provoquée par un stimulus qui n'est habituellement pas douloureux.

Les termes d'allodynie et d'hyperalgésie sont illustrés dans la figure 3.

Fig. 3 : représentation graphique des termes d'allodynie et d'hyperalgésie<sup>175</sup>



On peut distinguer trois grands types de douleurs pathologiques :

- **les douleurs par excès de nociception** résultent de l'activation des nocicepteurs périphériques lors de lésions tissulaires somatiques ou viscérales. Les douleurs ressenties sont vives ou sourdes, légères à sévères. Elles répondent généralement bien à l'administration d'antalgiques périphériques usuels et d'opioïdes,<sup>182</sup>
- **les douleurs neurologiques** résultent d'atteintes lésionnelles du système nerveux en l'absence de stimulation périphérique.<sup>234</sup> On distingue deux sortes de douleurs neurologiques : les douleurs par désafférentation périphérique, également appelées douleurs neuropathiques et les douleurs neurologiques centrales. La désafférentation correspond à une atteinte lésionnelle associée à une réorganisation des voies sensibles intervenant dans la régulation de la douleur. Les douleurs neurologiques centrales correspondent à l'atteinte centrale d'autres systèmes de régulation de la douleur. La lésion responsable peut concerner la moelle épinière, le tronc cérébral, le thalamus ou le cortex.<sup>182</sup> Les manifestations cliniques et l'intensité de la douleur ressentie varient selon l'affection primitive et l'étage nerveux atteint,<sup>7</sup>
- **les syndromes régionaux douloureux complexes** : ils regroupent les causalgies et les algodystrophies qui associent des phénomènes vasomoteurs avec oedèmes, anomalies de sudation, troubles trophiques, changement de température cutanée. Ils font suite à un traumatisme orthopédique (chirurgie, entorse, fracture...) ou à un déficit neurologique. Ils peuvent aussi être idiopathiques. Des phénomènes d'allodynie et/ou d'hyperalgésie leur sont associés.<sup>234</sup>

Classiquement on définit la douleur pathologique d'un point de vue temporel. Ainsi, on distingue la douleur aiguë (d'apparition récente et temporaire) de la douleur chronique (qui dure depuis longtemps).

## **2.2 ORIGINES DE LA DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION**

La douleur pathologique s'explique par une sensibilisation du système nociceptif, tant au niveau périphérique que central. Nous limiterons notre étude à la douleur par excès de nociception.

### **2.2.1 La sensibilisation périphérique**

Dans les conditions physiologiques, les nocicepteurs ne sont activés par des stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques qu'à la condition que l'intensité de ces derniers dépassent un seuil d'excitation élevé.

Dans les conditions cliniques, un stimulus nociceptif, même bénin, peut être associé à une inflammation tissulaire d'intensité qui initie une cascade de sensibilisation cellulaire et d'événements cellulaires.

Les cellules endommagées et les fibres nerveuses afférentes relarguent un grand nombre de médiateurs chimiques (substance P, CGRP, neurokinine A...) qui ont des effets directs sur l'excitabilité des fibres sympathiques et sensorielles. Certains de ces médiateurs sont à l'origine de la vasodilatation, qui est elle-même à l'origine de l'extravasation de protéines plasmatiques et contribue au recrutement des cellules inflammatoires. Les mastocytes, macrophages, lymphocytes et plaquettes apportent eux aussi leur contribution à la création d'une sorte de «soupe sensibilisante». Cette soupe est un milieu complexe composé d'une grande variété de médiateurs de l'inflammation : ions hydrogènes, noradrénaline, bradykinine, histamine, potassium, nerve growth factor (NGF), monoxyde d'azote, prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, neuropeptides, purines, cytokines, sérotonine... Ces molécules, dont certaines agissent en synergie, diminuent le seuil d'excitabilité des nocicepteurs. Cette sensibilisation périphérique est à l'origine d'une zone d'hyperalgésie primaire.<sup>175</sup>

Il existe une sous-population particulière de nocicepteurs : les nocicepteurs silencieux. Ces nocicepteurs polymodaux démontrent peu ou pas d'activité lorsqu'ils sont soumis à une stimulation extrême. En revanche, ils sont très sensibles aux effets de l'inflammation locale. L'importance exacte de ces nocicepteurs silencieux dans la genèse de la douleur pathologique n'a pas encore été clairement établie.<sup>175</sup>

### **2.2.2 La sensibilisation centrale**

Les tissus environnant la zone d'hyperalgésie primaire constituent ce qu'on appelle une zone d'hyperalgésie secondaire. Cette zone tissulaire, pourtant non lésée devient hypersensible et répond à des stimuli mécaniques normalement non douloureux (allodynie). Il est maintenant reconnu que cette hypersensibilité est la conséquence de changements importants survenant dans les neurones de la corne dorsale.

Les potentiels d'action synaptiques générés par les fibres nerveuses A $\delta$  et C créent progressivement une dépolarisation post-synaptique de plus en plus importante et de plus en plus longue dans le temps. Ainsi, par exemple, une fibre C activée seulement pendant quelques secondes peut être à l'origine d'une dépolarisation post-synaptique qui peut durer plusieurs minutes. Ce phénomène appelé «windup » repose notamment sur l'activation des récepteurs à N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) et les récepteurs à tachykinine. Ces récepteurs

se situent sur la membrane post-synaptique des neurones nociceptifs de la corne dorsale. Les terminaisons des fibres nociceptives C relarguent entre autre du glutamate qui se lie aux récepteurs à NMDA, ainsi que de la neurokinine A et de la substance P qui se lient aux récepteurs à tachykinine. L'activation des récepteurs à NMDA par le glutamate n'est possible que lorsque la membrane post-synaptique est dépolarisée ; en conséquence, surviennent une entrée de calcium et une activation de la protéine-kinase C (PKC) ; cette enzyme modifie structurellement le récepteur à NMDA dont la sensibilité au glutamate est alors accrue.<sup>175</sup>

Le « windup » contribue à augmenter l'excitabilité membranaire des neurones de la corne dorsale ; communément, on parle de sensibilisation centrale. Au niveau cellulaire, cette sensibilisation centrale se traduit par une diminution du seuil de réponse, une augmentation de l'intensité et de l'étendue de la réponse, et aussi par le recrutement de nouvelles afférences. Ainsi, par exemple, les fibres A $\beta$  sont associées à des mécanorécepteurs à faible seuil d'activation et en l'absence de sensibilisation centrale, elles ne sont à l'origine que de sensations tactiles (pression, vibration...), même si le stimulus est d'intensité élevé. Une fois que les neurones de la corne dorsale sont sensibilisés, l'activation des fibres A $\beta$  par des stimuli normalement non nociceptifs participe à la sensation douloureuse.<sup>175</sup>

## **2.3 DOULEUR PATHOLOGIQUE AIGUE OU CHRONIQUE**

### **2.3.1 La douleur aiguë**

La douleur pathologique aiguë, d'apparition brutale, survient typiquement en réponse à des lésions traumatiques ou inflammatoires des tissus mous. La douleur post-opératoire en est un exemple classique en médecine vétérinaire.

On pourrait considérer, qu'à la différence de la douleur physiologique, ce type de douleur n'a pas d'effet protecteur pour l'organisme puisque les dommages tissulaires sont déjà présents. En réalité, la douleur aiguë facilite les réparations tissulaires et la guérison : l'hypersensibilité de la zone lésée (hyperalgésie primaire) associée à l'hypersensibilité des tissus environnants (hyperalgésie secondaire) font que le sujet évite tout contact avec des stimulus externes, ce qui permet au processus de cicatrisation de se dérouler dans des conditions optimales. Néanmoins, il ne faut pas en déduire que l'analgésie est une pratique inutile. En effet, les antalgiques disponibles en médecine vétérinaire, exception faite des anesthésiques locaux, ne permettent pas d'annihiler complètement la douleur. Elle subsiste donc toujours assez suffisamment pour susciter des réflexes protecteurs. L'analgésie permet en outre de diminuer la morbidité et la mortalité liées aux conséquences systémiques et humorales de la douleur et d'éviter l'apparition de comportements d'auto-mutilation.<sup>175</sup>

### **2.3.2 La douleur chronique**

Arbitrairement, on qualifie de chronique, une douleur qui évolue depuis 3 à 6 mois. Elle peut se manifester spontanément ou être provoquée par divers stimuli externes. La réponse est exagérée, que ce soit en amplitude et/ou en durée. En raison de la nature multifactorielle de ce type de douleur, l'IASP a élaboré une classification reposant sur plus de 200 syndromes cliniques. En médecine vétérinaire, la douleur arthrosique, la douleur cancéreuse et la douleur post-amputation dite de membres fantômes sont les douleurs chroniques les plus fréquemment observées. Une douleur chronique peut également s'accompagner de poussées de douleur aiguë, phénomène très fréquent chez les patients arthrosiques.

La douleur chronique n'offre aucun avantage physiologique au patient qui en souffre. Au contraire, elle participe à la morbidité des affections causales. La douleur chronique est débilitante, détériore la qualité de vie du patient et répond souvent mal aux traitements analgésiques classiques.

Dans le futur, une meilleure compréhension des mécanismes conduisant à cet état de sensibilité neurale élevé, permettra sûrement d'élaborer des stratégies analgésiques plus efficaces.

### **2.3.3 Cas particulier : la douleur viscérale**

Jusqu'à récemment, la plupart des travaux portant sur la physiologie et la pathophysiologie de la douleur portaient sur la douleur d'origine cutanée. Or, les mécanismes de la douleur viscérale sont très différents.

Les viscères sont rarement exposés à l'action de stimuli externes, et le rôle protecteur de la douleur pour l'organisme n'est alors pas manifeste. Cliniquement, en l'absence d'inflammation, les stimulations mécaniques (coupures, pression) ou thermiques (brûlures) ainsi que la plupart des lésions tissulaires viscérales menaçant la vie de l'animal (perforation d'un organe creux, processus néoplasique...) ne sont pas douloureuses. A l'opposé, la distension d'un organe creux (vessie, vésicule biliaire, tube digestif) sera perçue comme douloureuse alors que des lésions tissulaires ne sont même pas forcément présentes. De même, les viscères sont sensibles à l'ischémie ou à l'inflammation (pancréatite, péritonite, cystite...).<sup>175, 184</sup>

La douleur viscérale est typiquement étendue, difficile à localiser et engendre généralement un sentiment de malaise et des nausées. Le phénomène de douleur projetée, déjà abordé précédemment, est une autre spécificité de la douleur viscérale.<sup>175</sup>

Certains états inflammatoires pourraient contribuer au développement d'une hypersensibilité viscérale ; mais ce phénomène reste peu documenté, notamment en médecine vétérinaire.<sup>175</sup>

## **2.4 CONSEQUENCES DE LA DOULEUR PATHOLOGIQUE**

La douleur pathologique a des conséquences systémiques et cliniques.

### **2.4.1 Conséquences systémiques de la douleur**

L'hypothalamus, activé lors de stimulation douloureuse, est à l'origine des principaux effets indésirables observés dans l'organisme. Il agit sur différentes structures nerveuses centrales :

- le système nerveux autonome,
- l'hypophyse : adénohypophyse et neurohypophyse,
- les centres de la faim et de la satiété.

L'ensemble des conséquences systémiques de la douleur est illustré dans la figure 4.

### **2.4.1.1 Conséquences sur le système nerveux autonome**

#### ***Activation du système nerveux orthosympathique***

En stimulant l'activité du système nerveux orthosympathique, la douleur conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de divers médiateurs et hormones : enképhalines, angiotensine II, adrénaline, noradrénaline. Plusieurs études menées chez le chat et le chien rapportent une augmentation importante des taux plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline suite à des chirurgies.<sup>15, 135, 262</sup> Chez le chien, il a été démontré que la mise en place d'une analgésie efficace permet de limiter cette augmentation.<sup>135, 262</sup>

L'activation du système nerveux orthosympathique est à l'origine de certaines conséquences cardiovasculaires : tachycardie, hypertension, vasoconstriction. Une baisse de perfusion tissulaire (notamment dans le tractus digestif) est également observée. Elle peut conduire à une acidose (accumulation d'acide lactique) et à la libération de médiateurs de l'inflammation qui vont aggraver le phénomène douloureux pathologique à l'origine de leur libération.<sup>255</sup>

Localement, les fibres nerveuses orthosympathiques augmentent leurs décharges en substances P et VIP (peptide vasoactif intestinal) qui renforcent la sensation douloureuse.<sup>255</sup>

#### ***Inhibition du système nerveux parasympathique***

La douleur diminue l'activité du système nerveux parasympathique.<sup>255</sup>

Chez l'homme, l'iléus est une complication fréquente après des chirurgies majeures. Il contribue grandement à la morbidité post-opératoire. La physiopathologie de l'iléus post-opératoire est multi-factorielle. Elle résulte probablement de l'inhibition des réflexes viscéraux parasympathiques et de la libération de médiateurs de l'inflammation.<sup>139</sup>

Dans la littérature vétérinaire, il n'est pas rapporté de cas d'iléus post-opératoire chez les carnivores domestiques. Cette complication est beaucoup plus fréquente chez le cheval, notamment après des chirurgies de l'intestin grêle.<sup>75</sup>

### **2.4.1.2 Conséquences humorales**

#### ***Modifications du fonctionnement de la neurohypophyse***

La neurohypophyse sécrète de la vasopressine dont les actions miment ou accentuent celles de l'adrénaline et de la noradrénaline. Les effets de la vasopressine ne sont pas seulement cardiovasculaires, ils sont aussi rénaux : une concentration plus marquée des urines est ainsi observée.<sup>255</sup>

### ***Modifications du fonctionnement de l'adénohypophyse***

Lors de processus douloureux, la stimulation de l'adénohypophyse entraîne une libération accrue d'ACTH. Cette hormone agit sur les surrénales et favorise la libération d'une grande quantité de glucocorticoïdes dans la circulation systémique. L'hypercortisolémie a diverses conséquences systémiques.<sup>255</sup>

- augmentation de la néoglucogenèse,
- hyperglycémie,
- augmentation du catabolisme protidique,
- risque accru d'ulcérations gastro-intestinales,
- affaiblissement du système immunitaire.

Chez le chien et le chat, la cortisolémie augmente de façon marquée pendant la chirurgie et reste à un niveau élevé pendant la phase post-opératoire. La mise en œuvre d'un traitement analgésique permet de limiter cette augmentation.<sup>65, 118, 124, 192, 256, 262, 300</sup> Une étude réalisée chez le chat a néanmoins démontré que la cortisolémie n'était pas uniquement liée à la douleur. En effet, le simple fait d'anesthésier et de bander les membres antérieurs de chats conduit à une augmentation de la cortisolémie non significativement différente de celle survenant chez des chats ayant subi une intervention chirurgicale (onychectomie).<sup>43</sup>

Sous l'effet de la douleur, l'adénohypophyse sécrète également des  $\beta$ -endorphines qui affaiblissent le système immunitaire et produisent un effet analgésique d'origine endogène. Chez l'homme, les concentrations plasmatiques en  $\beta$ -endorphines ne sont pas directement liées à la douleur.<sup>6</sup> Chez le chat, il semble en être de même.<sup>43</sup>

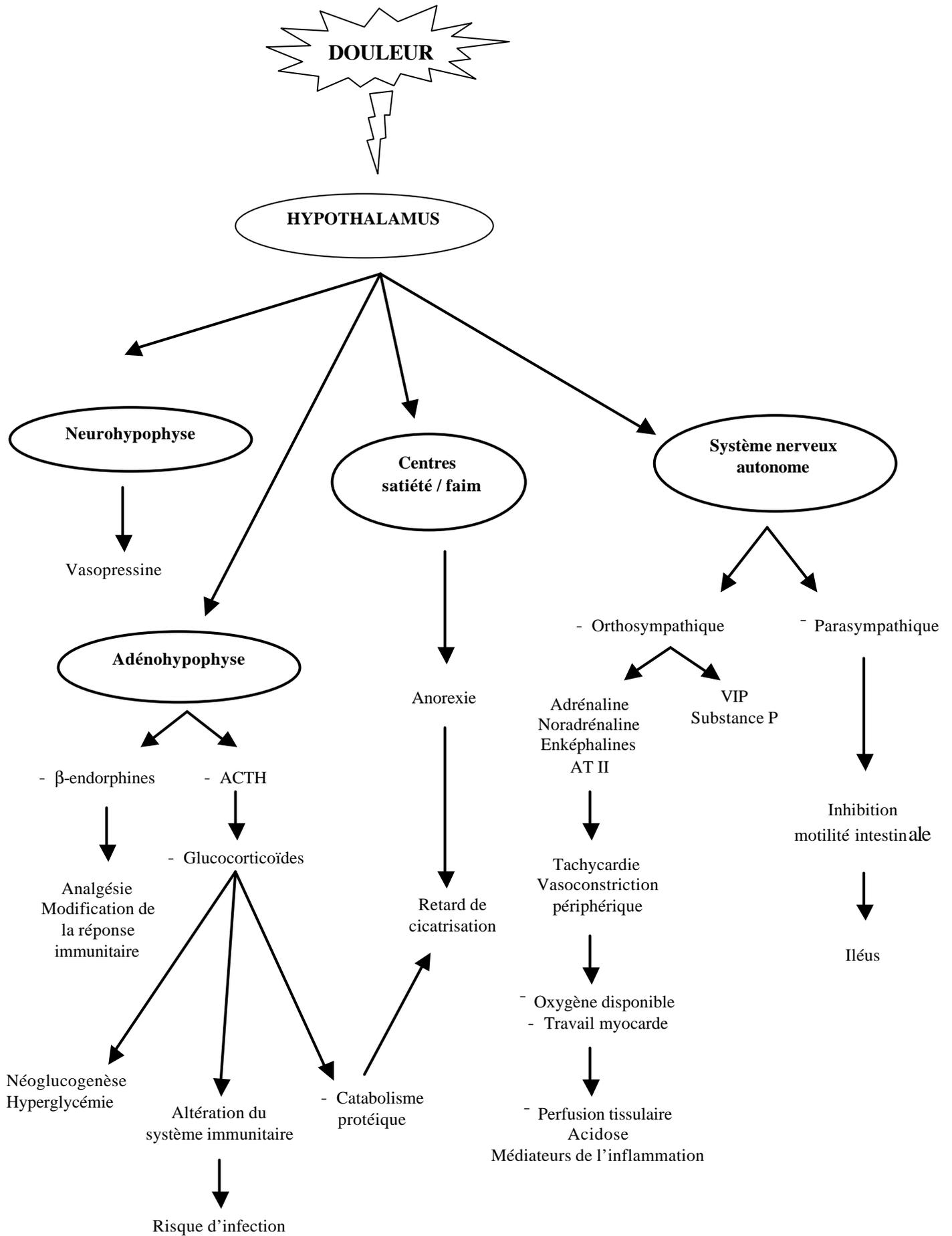
### ***Autres modifications endocriniennes***

La douleur serait aussi à l'origine d'une modification de l'activité des noyaux hypothalamiques contrôlant la sécrétion de LH et d'ocytocine. Les conséquences pour la fonction de reproduction sont les suivantes.<sup>255</sup>

- altération de la libido,
- altération de la fertilité,
- interférence avec l'implantation de l'ovule,
- mauvaise croissance du fœtus.

Même si ce phénomène reste encore mal connu, l'hypothalamus pourrait inhiber les centres de la faim. Cette observation permettrait d'expliquer l'anorexie fréquemment observée lors de processus douloureux.<sup>255</sup>

**Fig. 4 : Conséquences systémiques de la douleur pathologique<sup>255</sup>**



## **2.4.2 Répercussions cliniques de la douleur**

Dans les jours qui suivent une intervention chirurgicale, des complications variées peuvent survenir. Elles sont souvent la conséquence du stress de l'intervention. La douleur est une composante importante de ce stress. Nous allons envisager successivement les différentes conséquences cliniques d'un processus douloureux. Nous restreindrons notre étude à la douleur d'origine chirurgicale.

### ***Sur la sphère cardiovasculaire***

Les catécholamines libérées lors de processus douloureux sont à l'origine d'une tachycardie, d'une vasoconstriction périphérique et d'une hypertension artérielle. Le myocarde voit donc son travail et sa consommation en oxygène augmenter. Or, les catécholamines produites lors de processus douloureux sont à l'origine d'une baisse de la perfusion myocardique. Un état d'hypoxie myocardique peut donc s'installer avec pour conséquence la survenue d'arythmies cardiaques.<sup>255</sup> Chez l'homme, il a été démontré que l'analgésie permet de diminuer l'incidence de l'ischémie myocardique chez les patients à risque.<sup>209</sup>

L'augmentation de la pression artérielle peut aussi aggraver le risque hémorragique post-opératoire si les saignements per-opératoires n'ont pas été contrôlés efficacement ou si le sujet présente des troubles de la coagulation :<sup>255</sup>

Chez l'homme, il existe un état d'hypercoagulabilité post-opératoire qui peut entraîner des complications thromboemboliques graves. L'étiologie de cette hypercoagulabilité est incertaine. Plusieurs études ont démontré que l'analgésie péridurale per- et post-opératoire apportait un réel bénéfice après chirurgie pelvienne et des membres ; le bénéfice semble moins évident après chirurgie abdominale ou thoracique.<sup>27, 148, 149</sup>

### ***Sur la sphère respiratoire***

Les chirurgies abdominales et thoraciques s'accompagnent d'une perturbation prolongée de la cinétique diaphragmatique. Des atélectasies déclives sont également fréquemment rencontrées : elles sont responsables d'une hypoxémie et peuvent même se surinfecter.<sup>116</sup>

La réduction de la morbidité respiratoire à mettre au crédit de l'analgésie post-opératoire en tant que telle est actuellement très controversée.<sup>27, 116</sup> Ainsi, plusieurs études menées chez l'homme ont démontré que l'analgésie péridurale utilisant des anesthésiques locaux permet de diminuer l'incidence des complications respiratoires,<sup>133, 268, 346</sup> ce qui n'est pas le cas des morphiniques.<sup>27</sup> A l'opposé, deux études prospectives randomisées menées sur des collectifs importants de patients ont remis en cause ces notions en montrant l'absence de bénéfice de l'analgésie péridurale en terme de morbidité respiratoire.<sup>148, 149</sup>

### ***Sur la sphère digestive***

L'anorexie, l'iléus et les ulcérations gastro-intestinales sont les principales complications liées à la douleur. Chez le chat obèse, une anorexie prolongée peut conduire à l'accumulation de lipides dans le foie ; cet état, appelé lipidose hépatique peut conduire, en l'absence de traitement, à un grave dysfonctionnement hépatique dont les complications conduisent inévitablement à la mort de l'animal.<sup>55</sup>

### ***Complications immunitaires***

L'hypercortisolémie liée à la douleur est souvent accentuée par le stress chirurgical et conduit à une immunodépression générale. Il en résulte une altération du processus de cicatrisation, une tendance accrue à développer des infections, une accélération de la croissance tumorale et une tendance accrue à former des métastases.<sup>73</sup> L'anorexie contribue également à cet état d'immunodépression.

### ***Complications métaboliques***

L'augmentation du catabolisme protéique engendré par la douleur peut contribuer au retard de cicatrisation et de guérison. Ce phénomène peut être aggravé par l'anorexie, le dysfonctionnement digestif (baisse des apports caloriques), l'hypoxie tissulaire et l'acidose métabolique.<sup>255</sup>

### ***Autres complications***

Le succès de certaines chirurgies neurologiques ou orthopédiques dépend de la qualité de la rééducation post-opératoire. Une analgésie post-opératoire efficace permettra par exemple, la réutilisation rapide d'un membre et limitera donc l'ankylose, l'amyotrophie ou l'ostéoporose de non appui.<sup>255</sup>

La douleur peut rendre difficile la réalisation de certains soins locaux et donc retarder la guérison de l'animal. Certains animaux en proie à de violentes douleurs peuvent même s'automutiler.<sup>255</sup>

# DEUXIEME PARTIE : PHARMACOLOGIE DES ANTI- INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) possèdent de nombreuses indications thérapeutiques. Chez les carnivores domestiques, ils sont utilisés pour leurs actions anti-inflammatoire, analgésique, anti-pyrétique ou anti-thrombotique. Certains AINS ont des propriétés anti-endotoxémiques, qui sont plutôt mises à profit chez les équidés. D'autres auraient des effets chondro-protecteurs alors que d'autres seraient plutôt chondro-toxiques. En médecine humaine, certains AINS auraient des propriétés anti-cancéreuses.<sup>316</sup>

## 1. MECANISME ET SITES D'ACTION DES AINS

Les salicylates et leurs dérivés sont utilisés depuis des siècles par les hommes à des fins médicinales. Ainsi, les feuilles de myrte faisaient partie de la pharmacopée de l'Égypte ancienne et Hippocrate utilisait le jus d'écorce de saule à des fins antipyrétiques. Ces deux extraits végétaux contiennent de l'acide salicylique.<sup>8</sup> L'acide acétylsalicylique (aspirine), premier AINS découvert, fut isolé pour la première fois par Bayer en 1897.<sup>324</sup>

En 1971, Vane et Smith proposèrent dans deux articles distincts que l'aspirine et les autres AINS classiques agissaient en inhibant la synthèse de prostaglandines.<sup>299, 323</sup> Depuis, de nombreuses études sur les prostaglandines et la douleur ont été menées. Il a été ainsi démontré que les AINS exercent leurs effets analgésiques à la fois au niveau périphérique et central.<sup>324</sup>

### 1.1 LES CYCLO-OXYGENASES : PRESENTATION

#### 1.1.1 Place des cyclo-oxygénases dans la synthèse des eïcosanoïdes

L'acide arachidonique est le plus important précurseur d'eïcosanoïdes jamais rencontré chez les mammifères. Il provient du clivage des phospholipides membranaires par les phospholipases A<sub>2</sub> et C (PLA<sub>2</sub> et PLC) qui sont activées par un grand nombre de médiateurs intra et intercellulaires.<sup>324</sup>

On désigne sous le terme d'eïcosanoïdes, les prostaglandines et autres molécules dérivant de l'acide arachidonique. Deux voies distinctes aboutissent à la synthèse de ces composés. Chacune de ces voies débute par l'oxydation de l'acide arachidonique, mais par des enzymes différentes : la 5-lipoxygénase ou la **cyclo-oxygénase (COX)**. La voie de la 5-lipoxygénase aboutit à la synthèse de leucotriènes alors que celle de la cyclo-oxygénase est à l'origine de la production de prostaglandines.<sup>197</sup>

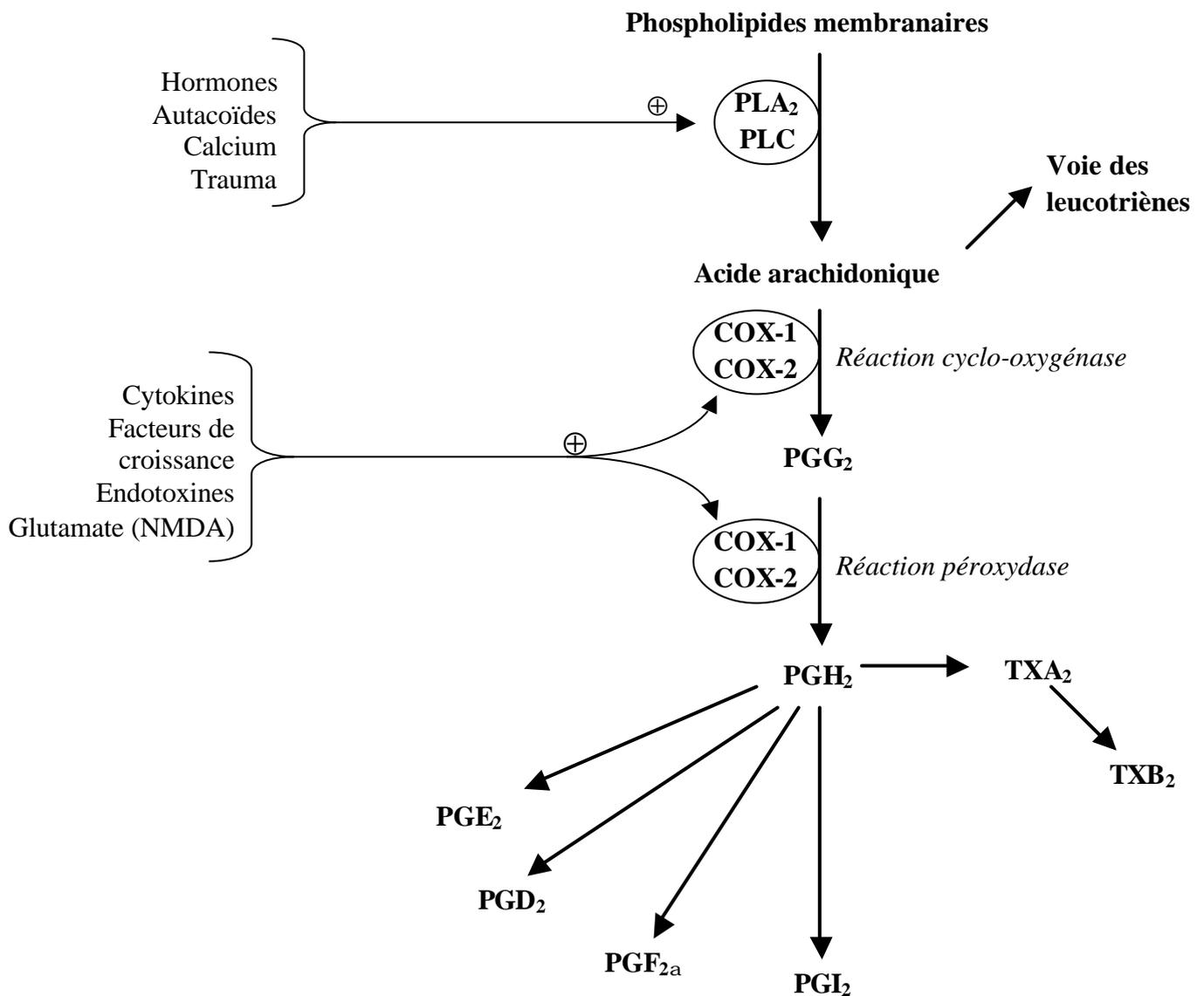
L'enzyme COX catalyse deux réactions successives :

- elle oxyde d'abord l'acide arachidonique en prostaglandine G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>). On parle de **réaction cyclo-oxygénase**,
- puis, elle réduit PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub>. Il s'agit d'une **réaction péroxydase**.<sup>8</sup>

La  $PGH_2$  subit ensuite l'action de diverses enzymes, dont les activités aboutissent à la synthèse des **prostaglandines fonctionnelles** et des **thromboxanes**, regroupées sous le terme de **prostanoides**. Les prostaglandines fonctionnelles sont de type D, E, F et I. Elles sont rapidement catabolisées par diverses enzymes à l'exception de la  $PGL_2$  qui subit une hydrolyse spontanée.<sup>324</sup>

La figure 5 propose une schématisation simplifiée de la synthèse des éicosanoïdes selon la voie des cyclo-oxygénases.<sup>2, 197, 324</sup>

**Fig. 5: Synthèse des éicosanoïdes selon la voie des cyclo-oxygénases**<sup>2, 197, 324</sup>



La première cyclo-oxygénase a été isolée et identifiée en 1976<sup>131</sup> puis clonée en 1988.<sup>71</sup> Il est maintenant établi qu'il existe deux isoformes de cette enzyme : COX-1 et COX-2 (wong 1991). Des travaux récents tendent à montrer l'existence d'un troisième sous-type de COX : COX-3. Ce sous-type serait une variante de COX-1 et serait inhibé par l'acétaminophène et certains composés proches.<sup>46</sup> Les rôles physiologiques de cette isoenzyme restent encore inconnus. Il est possible, mais non démontré, qu'il existe de multiples variantes des isoenzymes COX-1 et COX-2.<sup>334</sup>

Toutes les cellules, à l'exception des globules rouges matures, renferment des cyclo-oxygénases. Toutefois, la nature des éicosanoïdes produits varie selon la localisation tissulaire et l'équipement enzymatique spécifique.<sup>28</sup> Ainsi, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins synthétisent principalement de la PGI<sub>2</sub> et les plaquettes des thromboxanes, alors que la rate et les poumons peuvent produire une gamme variée de prostaglandines.<sup>2</sup>

## **1.1.2 Les cyclo-oxygénases : description moléculaire, localisation, régulation**

### **1.1.2.1 Description moléculaire**

Chez l'homme, le poids moléculaire des COX est d'environ 71 kD.<sup>324</sup> Chez toutes les espèces étudiées, COX-1 et COX-2 présentent environ 60% d'homologie.<sup>302</sup> COX-2 présente une homologie structurale allant de 60 à 90% selon les cellules et les espèces étudiées.<sup>108, 322</sup> La structure spatiale des cyclo-oxygénases correspond à un tunnel étroit terminé par un cul de sac plus large. L'acide arachidonique rentre dans ce tunnel pour occuper le cul-de-sac,<sup>324</sup> siège de l'activité catalytique cyclo-oxygénase et peroxydase. Il semble que ce cul-de-sac possède deux sites catalytiques proches mais distincts.<sup>311</sup>

### **1.1.2.2 Expression et localisation**

On considère généralement que COX-1 est une enzyme constitutive, responsable de la production «physiologique» de prostanoïdes dans la plupart des tissus et que COX-2 est une enzyme inductible, responsable de la production «pathologique » de prostaglandines lors de phénomènes inflammatoires ou cancéreux. En réalité la distribution tissulaire de COX-1 et de COX-2 diffère considérablement entre les espèces et peut être très hétérogène au sein d'un même tissu.

Ainsi, les deux isoformes sont détectées à des niveaux semblables dans le cerveau humain alors que c'est COX-2 qui prédomine dans le cerveau des rats et des souris.<sup>173</sup> Dans les ganglions de la corne dorsale des rats, seule COX-1 est présente, bien que soient également détectés des ARNm COX-1 et COX-2.<sup>324</sup>

Dans l'estomac, les deux isoformes sont détectées à des niveaux semblables chez l'homme et le lapin alors que chez le rat et la souris, c'est COX-1 qui prédomine.<sup>147, 350</sup>

Dans le rein, COX-1 et COX-2 ont également des localisations constitutives variables selon les espèces. Ainsi, chez le chien :

- COX-1 prédomine dans la vascularisation rénale, les tubes collecteurs, les glomérules et les cellules interstitielles papillaires,
- COX-2 prédomine dans la macula densa, dans les cellules interstitielles papillaires et dans la branche montante de l'anse de Henlé.<sup>166</sup>

Au niveau cellulaire, la répartition des isoenzymes est également compartimentée : l'activité COX-1 prédomine au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique, alors que celle de COX-2 prédomine au niveau la membrane du réticulum endoplasmique et de la membrane nucléaire.<sup>231</sup>

### 1.1.2.3 Induction de la synthèse des COX

**En dehors du système nerveux central et du rein,** COX-1 est exprimée de façon constitutive et son niveau d'expression basal reste assez constant. En revanche, l'induction de COX-2 résulte de l'influence de divers facteurs (cytokines, facteurs de croissance..). Les glucocorticoïdes inhibent l'induction de COX-2.<sup>324</sup>

**Dans le système nerveux central,** l'induction de COX-2 au delà de son niveau constitutif, survient en réponse à des lésions de la moelle épinière, à une inflammation périphérique aiguë ou chronique ou à l'action d'interleukines. L'induction de COX-2 se propagerait bien au-delà des projections spinales du tissu enflammé. A l'opposé, dans les mêmes conditions, le niveau de COX-1 reste toujours stable.<sup>324</sup>

**Dans le rein,** l'induction de COX-2 au delà de son niveau constitutif survient lors de déplétion volémique, le niveau de COX-1 restant stable. Cette observation a notamment été démontrée chez le chien.<sup>166</sup>

### 1.1.3 Cyclo-oxygénases, inflammation et nociception

La réaction inflammatoire est la réponse du tissu conjonctivo-vasculaire à une agression, qu'elle qu'en soit la nature. Actuellement, on considère qu'il s'agit pour l'organisme d'une réaction de défense et d'adaptation, mettant en jeu des processus complexes de nature biochimiques, vasculaires et cellulaires.<sup>69</sup>

Lors de tout phénomène inflammatoire, on assiste à une induction des enzymes COX-2 et donc à une production massive d'éicosanoïdes. Certaines prostaglandines (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub>) provoquent la dilatation des artérioles sans affecter directement la perméabilité vasculaire. Elles facilitent ainsi les actions de certains médiateurs comme la bradykinine et l'histamine qui sont capables d'augmenter la perméabilité vasculaire et d'activer les nocicepteurs périphériques. On parle de *prostaglandines sensibilisantes*.<sup>231</sup>

On a longtemps considéré que les prostaglandines n'exerçaient pas d'effets directs sur le système nerveux central. En réalité, une inflammation périphérique aiguë ou chronique ou une lésion de la moelle épinière, conduisent à une augmentation de l'expression de COX-2 et donc à une augmentation de la synthèse de PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> dans la moelle épinière. Ces prostaglandines n'induisent pas seulement la libération de médiateurs (aminoacides excitateurs, substance P, CGRP, monoxyde d'azote), elles exercent également des effets

directs sur le système nerveux central. Il est à noter que le glutamate, la substance P et le CGRP exercent un rétrocontrôle positif sur la libération de ces prostaglandines.<sup>324</sup>

## **1.2 LES AINS : DES INHIBITEURS DE L'ACTIVITE CYCLO-OXYGENASE**

### **1.2.1 Généralités**

Il est communément accepté que les effets anti-inflammatoires et analgésiques des AINS s'expliquent en grande partie par leur capacité à inhiber les cyclo-oxygénases, et notamment COX-2, sur le site inflammatoire.

Des données récentes laissent penser que les AINS sont aussi capables d'exercer une action analgésique centrale en agissant directement sur les structures spinales. Cependant, ces études menées chez le rat comportaient une application directe d'AINS sur la moelle épinière et il n'est pas certain que des concentrations comparables puissent être obtenues lors d'une administration thérapeutique. De même, les effets analgésiques obtenus après application directe d'AINS sur la moelle ne seraient pas seulement la conséquence de l'inhibition de l'activité COX : les AINS auraient d'autres cibles d'action pharmacologiques.<sup>324</sup>

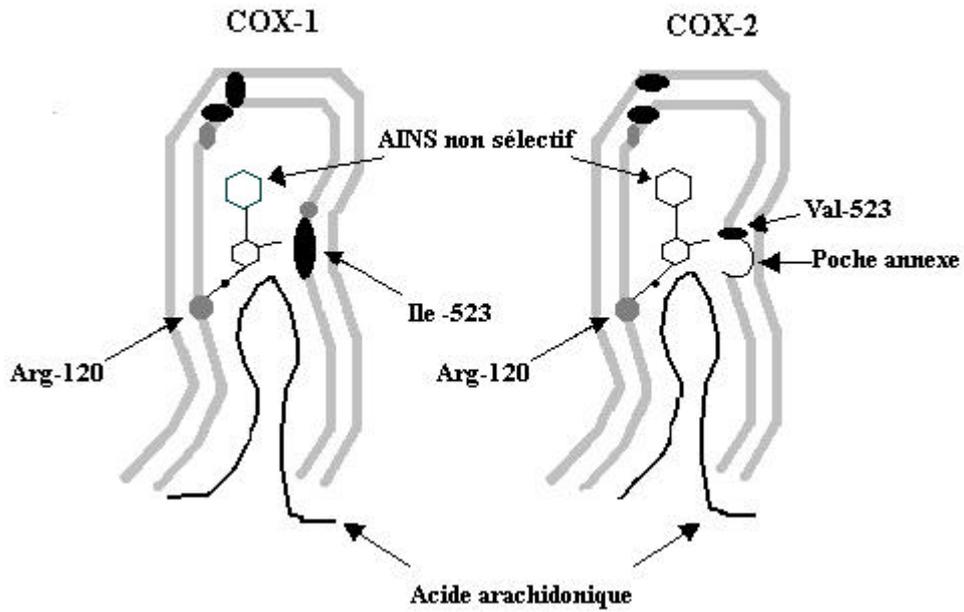
### **1.2.2 Mécanisme d'action des AINS**

Comme nous l'avons mentionné, on peut considérer de façon imagée qu'une molécule COX est une sorte de long tunnel terminé par un cul-de-sac élargi. Les AINS non sélectifs COX-2 bloquent l'entrée de ce tunnel en se liant à un résidu Arginine en position 120 (Arg-120) et empêchent alors l'acide arachidonique d'atteindre les sites catalytiques. L'interaction compétitive qui survient entre l'AINS et l'acide arachidonique au niveau de Arg-120 est illustrée par la figure 6. Les AINS non sélectifs sont capables d'inhiber COX-1 et COX-2.<sup>127, 321, 324</sup>

Les coxibs, AINS inhibant préférentiellement COX-2, pénètrent également dans le dit tunnel, mais ne se lient pas à Arg-120. Dans COX-2, ils se lient à une poche annexe grâce à leur groupement phénylesulfonamide. Cette poche annexe est inaccessible dans COX-1 puisqu'en position 523 se trouve un résidu Isoleucine, plus volumineux que le résidu Valine présent à la même position dans COX-2. Les coxibs ont très peu d'affinité pour COX-1. L'acide arachidonique peut donc se fixer à Arg-120 et atteindre les sites catalytiques de COX-1 ainsi que l'illustre la figure 7.<sup>127, 321, 324</sup>

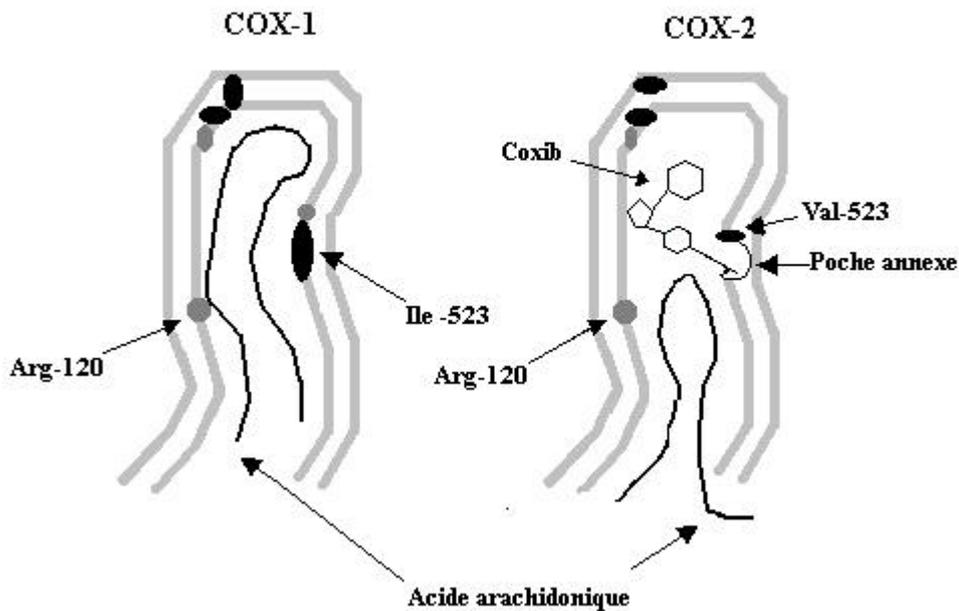
**Fig. 6 : Représentation schématique de l'inhibition de COX-2 et de COX-1 par un AINS non sélectif** <sup>127</sup>

Arg-120 : Arginine en position 123; Ile-523 : Isoleucine en position 523; Val-523 : Valine en position 523



**Fig. 7 : Représentation schématique de l'inhibition de COX-2 par un coxib, COX-1 restant accessible à l'acide arachidonique** <sup>127</sup>

Arg-120 : Arginine en position 123; Ile-523 : Isoleucine en position 523; Val-523 : Valine en position 523



In vitro, des AINS autres que les coxibs sont capables d'inhiber préférentiellement COX-2. Toutefois, les mécanismes conduisant à cette inhibition préférentielle ne sont pas forcément identiques à ceux des coxibs. Ceci a été bien démontré pour le nimésulide qui ne se fixe pas à la poche annexe de COX-2.<sup>111, 330</sup>

La plupart des AINS bloquent l'activité COX de manière réversible. Leur durée d'action dépend alors de paramètres pharmacodynamiques tels que la clairance tissulaire par exemple. A l'opposé, l'acide acétyl salicylique se fixe irréversiblement aux COX en acétylant la serine-530 de COX-1 et la serine 516 de COX-2. Ses effets perdurent tant que la cellule n'a pas synthétisé de nouvelles molécules COX.<sup>324</sup>

### 1.3 AUTRES CIBLES DES AINS

Les AINS ne doivent pas être seulement considérés comme des inhibiteurs de l'activité COX. Ils exercent en effet une grande variété d'actions supplémentaires. Nous allons décrire certaines d'entre elles, même s'il n'est pas encore prouvé qu'elles participent aux effets anti-inflammatoires et analgésiques des AINS.

Ainsi, il a récemment été supposé que les AINS peuvent bloquer la deuxième voie de dégradation de l'acide arachidonique en inhibant la 5-lipo-oxygénase. Or, les leucotriènes B<sub>4</sub> et les acides hydroxy-éicosa-tétranoïques (HETE) produits par cette voie sont de puissants médiateurs de l'inflammation. Ils attirent les leucocytes, diminuent le seuil d'excitation des fibres nociceptives et stimulent les nocicepteurs. Cette hypothèse récente s'oppose à ce qui était communément admis jusque là, à savoir que les AINS provoquaient indirectement une augmentation de synthèse des leucotriènes, l'acide arachidonique n'étant plus métabolisé par la voie de la cyclo-oxygénase.<sup>28, 197</sup> En réalité, il n'a pas encore été découvert d'AINS capables d'inhiber efficacement la 5-lipo-oxygénase.<sup>231</sup>

Les AINS semblent capables d'altérer les réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire et d'inhiber des médiateurs de l'inflammation autres que les PGs.<sup>28</sup> En tant que molécules planes et anioniques, ils sont tous capables à faible dose de s'intégrer dans des environnements lipidiques tels que les membranes cellulaires. Ainsi, même à faible dose, la viscosité membranaire des granulocytes neutrophiles est diminuée.<sup>28</sup>

Certains AINS pourraient aussi inhiber l'activité d'une isoenzyme particulière : la monoxyde d'azote-synthétase (NOS-2). En effet, on considère que le NO est bénéfique lorsqu'il est produit en petite quantité par les oxyde-nitrique-synthétases constitutives (NOS-1 et NOS-3) ; et cytotoxique lorsqu'il est produit en grande quantité (par NOS-2), comme dans une articulation arthrosique par exemple.<sup>151</sup>

A dose élevée, ils pourraient également briser les interactions protéine-protéine au niveau des membranes plasmiques et donc interférer avec un grand nombre de processus cellulaires membranaires tels que la phosphorylation oxydative ou l'adhésion cellulaire. Ils seraient en outre capables d'interrompre la réponse des cellules inflammatoires aux signaux extracellulaires en altérant le fonctionnement des protéines-G.<sup>28</sup>

Des études in vitro ont montré que les AINS altèrent les réponses inflammatoires en inhibant l'activation des granulocytes neutrophiles et donc en limitant la libération d'enzymes inflammatoires (élastase, hyaluronidase, collagénase...). Chaque AINS est capable d'inhiber certaines fonctions des granulocytes neutrophiles. Si les AINS n'inhibent pas tous les mêmes

fonctions des granulocytes neutrophiles, il semble qu'ils possèdent tous la capacité d'inhiber leur adhésion.<sup>28</sup>

In vitro, les AINS sont capables d'inhiber la synthèse des protéoglycanes. Cette observation a été confirmée pour les salicylates par des études in vivo. Ils agiraient en inhibant l'uridine diphosphate glycosyl transférase. La synthèse d'acide hyaluronique, bien que dépendante de cette enzyme, ne semble pas affectée. Les effets des AINS sur le cartilage restent toutefois controversés, des études récentes indiquent qu'ils pourraient au contraire exercer des effets favorables sur le cartilage en modifiant le métabolisme des protéoglycanes, du collagène, et de la matrice et en inhibant la libération de protéases ou de métabolites toxiques.<sup>28</sup>

Certains AINS pourraient également stimuler la synthèse in vitro de glycosaminoglycanes.<sup>16</sup> Les effets anti-inflammatoires et analgésiques des AINS ne seraient donc pas uniquement imputables à leur action inhibitrice de l'activité COX.

## **2. CLASSIFICATION DES AINS**

Les AINS peuvent être classés de 3 façons différentes : <sup>231</sup>

- selon leur structure chimique,
- selon leur mode d'inhibition de l'activité cyclo-oxygénase,
- selon leur sélectivité vis-à-vis de COX-1 ou COX-2

### **2.1 CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS**

Classiquement, on distingue parmi les AINS des acides carboxyliques et des acides énoliques. Toutefois, des AINS récents tels que le nimésulide ou les coxibs (célécoxib, rofécoxib, valdécoxib, étoricoxib) ne font pas partie d'une telle classification. Le tableau 1 présente donc une classification chimique volontairement simplifiée et non exhaustive des AINS.

L'intérêt d'une classification chimique est limité en pratique : elle ne permet pas de préjuger de l'efficacité et des effets indésirables des AINS.

**Tab. 1 : Classification chimique des AINS** <sup>130, 188, 202</sup>

<b>Les acides carboxyliques</b>	<b>Les dérivés de l'acide salicylique</b>	<b>Acide acétylsalicylique (aspirine)</b> <b>Salicylate de sodium</b>
	<b>Les dérivés de l'acide propionique</b>	<b>Ibuprofène</b> <b>Fénoprofène</b> <b>Kétoprofène</b> <b>Naproxène</b> <b>Carprofène</b> <b>Flurbiprofène</b>
	<b>Les dérivés de l'acide amino-nicotinique</b>	<b>Flunixin</b> <b>Clonixin</b>
	<b>Les dérivés de l'acide acétique</b>	<b>Indométhacine</b> <b>Kétorolac</b> <b>Diclofénac</b> <b>Sulindac</b>
	<b>Les acides anthraniliques</b>	<b>Acide méclofénamique</b> <b>Acide tolfénamique</b> <b>Acide méfénamique</b>
	<b>Les quinolines</b>	<b>Cincophène</b>
<b>Les acides énoïques</b>	<b>Les dérivés de l'oxicam</b>	<b>Méloxicam</b> <b>Piroxicam</b> <b>Tenoxicam</b>
	<b>Les dérivés de la pyrazolone</b>	<b>Phénylbutazone</b> <b>Oxyphenbutazone</b> <b>Dipyron</b>

## 2.2 CLASSIFICATION DES AINS SELON LEUR MODE D'INHIBITION DE L'ACTIVITE COX

Les AINS peuvent être classés selon leur mode d'inhibition de l'activité cyclo-oxygénase. On distingue 3 modes d'inhibition différents : <sup>231</sup>

- inhibition enzymatique de classe I : l'inhibition de la cyclo-oxygénase est simple, compétitive et réversible. La plupart des AINS agissent de cette façon,
- inhibition enzymatique de classe II : l'inhibition de la cyclo-oxygénase est temps-dépendante, compétitive et réversible. L'acide méclofénamique agit selon ce mode,
- inhibition enzymatique de classe III : l'inhibition de la cyclo-oxygénase est temps-dépendante, compétitive et irréversible. Les acides salicyliques agissent ainsi.

La plupart des AINS inhibent COX-1 et COX-2 selon le même mode. Certains AINS possèdent cependant des mécanismes inhibiteurs différents pour chaque isoenzyme. Ainsi, par exemple, le célécoxib exerce une inhibition compétitive réversible sur COX-1 et une inhibition temps-dépendante, compétitive et irréversible sur COX-2. <sup>330</sup>

## 2.3 CLASSIFICATION DES AINS SELON LEUR SELECTIVITE POUR COX-1 ET COX-2

Plusieurs modèles d'étude in vitro ont été développés pour comparer les activités inhibitrices relatives des AINS sur COX-1 et COX-2. Leur objectif est d'établir un ratio COX-1/COX-2 pour chaque AINS défini de la manière suivante :

$$\text{COX-1/COX-2} = \text{IC}_{50}\text{COX-1} / \text{IC}_{50}\text{COX-2}$$

Avec :  $\text{IC}_{50}\text{COX-1}$  = concentration d'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de COX-1  
 $\text{IC}_{50}\text{COX-2}$  = concentration d'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de COX-2

Un AINS présentant un ratio COX-1/COX-2 supérieur à 1, inhibe donc préférentiellement COX-2.

Il est difficile de comparer entre eux les résultats des différents modèles d'études, étant donné la très grande variabilité des techniques et systèmes cellulaires employés. Les modèles expérimentaux utilisant le sang total d'une espèce donnée seraient les plus pertinents.<sup>246, 335</sup> Ainsi, chez l'homme, une étude a établi les ratios COX-1/COX-2 pour 45 AINS en utilisant le sang total humain comme système cellulaire. Une partie des résultats est exposée dans le tableau 2.<sup>335</sup> Cette étude a élaborer une classification des AINS selon leur sélectivité :

- *groupe 1 : les AINS non sélectifs.* Ils sont capables d'inhiber totalement COX-1 et COX-2 sans sélectivité particulière,
- *groupe 2: les AINS préférentiels COX-2.* Ils sont capables d'inhiber totalement COX-1 et COX-2 avec une préférence pour COX-2. Ils sont entre 2 et 50 fois plus sélectifs pour COX-2 que pour COX-1 dans les conditions expérimentales propres à cette étude,
- *groupe 3 : les AINS sélectifs COX-2.* Ils inhibent fortement COX-2 et faiblement COX-1. Ils sont au moins 50 fois plus sélectifs pour COX-2 que pour COX-1 dans cette étude.

Un quatrième groupe rassemble des composés inhibant faiblement COX-1 et COX-2. Ils inhibent la synthèse des prostanoïdes à des concentrations très éloignées de celles obtenues in vivo (leurs  $\text{IC}_{50}\text{COX1}$  et  $\text{IC}_{50}\text{COX2}$  sont très élevés). Ces composés ne sont pas représentés dans le tableau 2. Il s'agit entre autres du paracétamol, de la dipyronne, du sulindac et du salicylate de sodium.

**Tab. 2 : Ratios de sélectivité COX1/COX2 obtenus à partir d'essais sur sang total humain d'après Warner <sup>335</sup>**

Groupe	AINS	COX1/COX2
AINS sélectifs COX-2	Rofécoxib	75
AINS préférentiels COX-2	Etodolac	5.5
	Nimésulide	5.3
	Méloxicam	2.7
	Diclofénac	2.0
	Célécoxib	1.4
AINS non sélectifs COX-2	Naproxène	0.33
	Carprofène	0.02
	Kétoprofène	0.016
	Indométhacine	0.013
	Aspirine	< 0.01

Il est intéressant de remarquer que dans cette étude, le célécoxib ne fait pas partie des AINS sélectifs COX-2. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs utilisant l'essai sur sang total humain comme modèle d'étude. Leurs résultats sont présentés dans le tableau 3 et confirment que le célécoxib n'est pas un inhibiteur sélectif COX-2 contrairement aux autres coxibs testés.<sup>275</sup> Ce constat est également supporté par des études ex-vivo menées chez l'homme qui ont démontré que le célécoxib exerce une inhibition dose-dépendante de l'activité plaquettaire COX-1 avec une très grande variabilité inter-individuelle (10 à 80% d'inhibition aux plus hautes concentrations plasmatiques).<sup>199</sup>

**Tab. 3: Ratios de sélectivité COX1/COX2 obtenus à partir d'essais sur sang total humain d'après Riendeau <sup>275</sup>**

AINS	COX1/COX2
Etoricoxib	106
Rofécoxib	35
Valdécoxib	30
Célécoxib	7.6
Nimésulide	7.3
Etodolac	2.4
Méloxicam	2.0

Chez les carnivores domestiques, seule une étude a réalisé des essais sur sang total félin et canin pour déterminer les ratios de sélectivité COX1/COX2 de divers AINS.<sup>37</sup> Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

**Tab. 4 : Ratios de sélectivité COX1/COX2, obtenus à partir d'essais sur sang total de chien et de chat d'après Brideau<sup>37</sup>**

AINS	COX1/COX2 Chez le chien	COX1/COX2 Chez le chat
DFU	74	69
Méloxicam	10	
Célécoxib	9	
Carprofène	6.5	5.5
Indométhacine	4	
Diclofénac	1	
Kétoprofène	0.6	
Phénylbutazone	0.6	

DFU : 5,5-diméthyl-3-(3-fluorophényl)-4-(4-méthylsulphonyl)phényl-2(5H)-furanone

Les ratios COX1/COX2 qui caractérise les AINS sont des valeurs obtenues dans des conditions in vitro. Ils ne permettent pas de prédire la sélectivité in vitro des AINS ou leur efficacité clinique.<sup>173</sup>

### 3. PHARMACOCINETIQUE DES AINS

#### 3.1 GENERALITES

La plupart des AINS sont des acides organiques faibles peu lipophiles (pKa=3-5). Ils sont ionisés au pH physiologique et très fortement liés aux protéines plasmatiques (>98%). Cette dernière caractéristique explique que leur volume de distribution soit en général faible.<sup>231</sup> A l'opposé, l'acide tolfénamique possède chez le chien un volume de distribution plus élevé qui s'expliquerait par une sécrétion biliaire et un recyclage entéro-hépatique de la forme conjuguée.<sup>265</sup>

Malgré une distribution limitée depuis le compartiment vasculaire, les AINS semblent s'accumuler dans les exsudats inflammatoires. Ils y persisteraient plus longtemps que ce que les concentrations plasmatiques pourraient le laisser supposer. Ce phénomène expliquerait la longue durée d'action de ces molécules bien que leur temps de demi-vie d'élimination soit court.<sup>248</sup>

La plupart des AINS sont métabolisés dans le foie en métabolites inactifs. Le temps de demi-vie d'élimination de ces molécules varie d'une espèce à l'autre en raison de métabolismes hépatiques différents. Il a également été démontré que le naproxène était métabolisé différemment selon les races de chiens.<sup>103</sup> Il est aussi probable, mais non démontré, que le labrador retriever métabolise d'une façon particulière le carprofène.<sup>208</sup> Certains AINS comme le carprofène, le naproxène, le piroxicam, l'indométhacine ou la flunixin-méglumine

subiraient un recyclage entéro-hépatique : ils seraient excrétés sous forme conjuguée dans la bile puis réabsorbés après déconjugaison.<sup>248, 265</sup> Un AINS, qui possède un long temps de demi-élimination ou qui présente deux pics d'absorption plasmatique, n'est cependant pas nécessairement soumis à un recyclage entéro-hépatique.<sup>248</sup>

### 3.2 ETUDES SPECIFIQUES

Selon les données disponibles, nous étudierons les particularités pharmacocinétiques de plusieurs AINS : certains sont couramment utilisés en médecine vétérinaire, d'autres sont parfois responsables d'intoxications chez les carnivores domestiques.

#### 3.2.1 Les oxicams

Les oxicams se caractérisent chez le chien par de très longs temps de demi-vie qui ont été estimés à 40.2 heures pour le piroxicam<sup>106</sup> et 24 heures pour le méloxicam.<sup>41</sup>

Chez le chien, ces 2 AINS présentent de faibles volumes de distribution, soit environ 0.3L/kg.<sup>41, 106</sup>

Le méloxicam est complètement absorbé après administration orale ou sous-cutanée chez le chien. Toutefois, sa cinétique d'absorption montre des différences marquées entre ces deux voies. Ainsi, à la dose de 0.2mg/kg, le  $t_{max}$  survient au bout de 2.5 heures après administration sous-cutanée contre 7.5 heures après administration orale. La  $C_{max}$  est plus élevée après administration sous-cutanée. Cette voie présente donc un avantage certain lors d'une première utilisation chez un chien. Il a également été démontré que trois à cinq doses de méloxicam, administrées chacune à 24 heures d'intervalle seraient nécessaires à l'établissement d'un plateau de concentration plasmatique.<sup>41</sup>

#### 3.2.2 Les acides propioniques

##### *Le carprofène*

Le carprofène possède un carbone asymétrique ; il en existe donc 2 stéréo-isomères : la forme R(-) et la forme S(+). Les présentations pharmaceutiques commercialisées sont constituées d'un mélange racémique. Il a été démontré pour d'autres AINS de la classe des acides arylpropioniques, que les énantiomères S(+) possèdent un pouvoir anti-inflammatoire supérieur à celui des énantiomères R(-). Chez le chien<sup>200</sup> et le cheval<sup>189</sup> il n'existe pas d'inversion chirale après administration de l'une ou l'autre des 2 formes pures. Chez le chat et chez le chien, après administration d'un mélange racémique de carprofène, on observe une prédominance de la forme R(-) ; il semblerait, même si cela n'a pas été démontré chez le chat, que ce phénomène soit dû à des volumes de distribution et à des clairances différents pour les 2 énantiomères.<sup>200, 312</sup> Ainsi, le rapport des AUC de S(+)/R(-) s'établit à 0.6 chez le chien<sup>200</sup> et 0.4 chez le chat.<sup>312</sup>

Il a également été démontré, que chez le chien, seule la forme R(-) était soumise à un recyclage entéro-hépatique.<sup>264</sup>

Chez le chat, le temps de demi-élimination du carprofène est long (20.1±16.6 heures) avec une très grande variabilité intra-spécifique.<sup>250</sup> Etablir un schéma thérapeutique dépassant une seule administration semble donc difficile à envisager pour cette espèce.

Chez le chien, le temps de demi-élimination du carprofène est relativement court ( $9.3 \pm 1$  heures par voie orale à la dose de  $4\text{mg/kg}$ ) ; l'accumulation de la molécule est donc peu probable si on se limite à une administration unique journalière.<sup>203</sup> La  $T_{\text{max}}$  plasmatique est obtenue 3 heures après administration orale ( $4\text{mg/kg}$ ).<sup>19</sup>

Chez le chien, il n'existe pas de différence significative de diffusion du carprofène entre une articulation saine et arthrosique.<sup>290</sup> Ainsi, une dose thérapeutique de  $4\text{-}5\text{mg/kg}$  provoque une concentration synoviale maximale moyenne de l'ordre de  $6.5\mu\text{g/mL}$  (avec un  $T_{\text{max}}$  synovial=6h). Cette valeur est inférieure au seuil de  $20\mu\text{g/mL}$  reconnu pour inhiber la restauration des cartilages. Elle appartient à l'intervalle de faibles concentrations ( $1\text{-}10\mu\text{g/mL}$ ) ayant un effet potentiel bénéfique in vitro sur la matrice cartilagineuse par augmentation de la synthèse de glycosaminoglycanes.<sup>16, 19</sup>

### ***Le kétoprofène***

Chez le chien et le chat, le kétoprofène est rapidement et pratiquement complètement absorbé après administration orale.<sup>186, 289</sup>

Comme le carprofène, le kétoprofène possède 2 stéréo-isomères et les présentations pharmaceutiques commercialisées sont constituées d'un mélange racémique. Chez le chat et chez le chien, après administration sous-cutanée d'un mélange racémique de kétoprofène, on observe une nette prédominance de la forme S(+) avec un rapport AUC de S(+)/R(-) de 30.3 pour le chien et de 5.3 pour le chat.<sup>68</sup> Au cours de cette même expérience, le temps de demi-élimination de la forme S(+) a été estimé à 5.8 heures chez le chien et 2.8 heures chez le chat.<sup>68</sup> Il est probable que chez le chien et le chat, la prédominance de la forme S(+) soit la conséquence d'une inversion chirale de R(-) en S(+) d'origine métabolique.<sup>44, 68, 186</sup>

### ***Le naproxène***

Le naproxène est responsable d'un certain nombre d'intoxications chez le chien qui sont souvent la conséquence d'une méconnaissance de ses caractéristiques pharmacocinétiques. En effet, après administration orale, il est rapidement absorbé ( $T_{\text{max}} = 0.5$  à 3h) et sa biodisponibilité varie de 68 à 100% avec un temps de demi-élimination très long. On peut remarquer que le beagle métabolise beaucoup plus vite le naproxène que les autres races : le temps de demi-élimination du naproxène est de 35 heures chez le beagle,<sup>284</sup> contre 74 heures en moyenne chez des chiens croisés.<sup>103</sup>

### ***L'ibuprofène***

Après administration orale chez le chien, l'ibuprofène est rapidement absorbé ( $T_{\text{max}} = 0.5$  à 3h) avec une biodisponibilité de 60 à 86%. Son temps de demi-élimination après administration orale ou intraveineuse vaut  $4.6 \pm 0.8$  heures.<sup>287</sup>

### 3.2.3 Un dérivé de l'acide amino-nicotinique : la flunixin

Chez le chien, à la dose orale recommandée, le temps de demi-élimination de la flunixin est de 3.6 à 3.8 heures.<sup>125, 204</sup> Chez le chat, le temps de demi-élimination est plus court ; il est de l'ordre de 1 à 1.5 heures.<sup>190</sup> Chez ces deux espèces, la flunixin est rapidement absorbée par voie orale, même s'il existe de grandes variabilités intra-spécifiques. On peut constater que les chats et les chevaux développent une sorte de tolérance à la flunixin au cours d'un traitement de plusieurs jours (baisse progressive des AUC et des  $C_{max}$  journaliers). Ce phénomène, qui n'a pas été exploré chez le chien, pourrait être la conséquence d'une induction hépatique (réponse enzymatique à des doses répétées de flunixin) ou d'une baisse de l'absorption digestive au cours du temps.<sup>313</sup>

Chez le cheval, on constate que la concentration de la flunixin dans les exsudats peut-être 4 fois supérieure à la concentration plasmatique, 12 heures après son administration par voie intra-veineuse.<sup>137, 191</sup> Ainsi, il est possible mais non démontré que chez le chien et le chat, le temps de demi-élimination de la flunixin dans les exsudats inflammatoires aigus soit beaucoup plus long que les temps de demi-élimination plasmatiques. Chez le chien, la flunixin présente un index thérapeutique étroit ; ainsi, il est recommandé de l'administrer une fois par jour pour éviter son accumulation systémique et les effets toxiques associés.<sup>204</sup>

### 3.2.4 Un acide fénamique : l'acide tolfénamique

A la dose recommandée (4mg/kg), le temps de demi-élimination de cet AINS est de 6.5 heures chez le chien. Il est rapidement ( $t_{max} = 1.4$  heures) et complètement absorbé après une administration sous-cutanée. Son volume de distribution est important (1.9L).<sup>201</sup> D'après les informations du fabricant, il serait également rapidement absorbé ( $t_{max} \approx 1h$ ) après administration orale ou sous-cutanée chez le chat.

### 3.2.5 Le nimésulide

Chez le chien, le temps de demi-élimination du nimésulide varie selon le mode d'administration. Ainsi, il est estimé à  $8.5 \pm 2.1$  heures après une administration intra-veineuse et à  $6.2 \pm 1.9$  heures après administration orale et intra-veineuse. Ces deux valeurs ne sont pas significativement différentes l'une de l'autre. Il apparaît que le nimésulide est lentement absorbé après administration intramusculaire. Ce phénomène serait dû à la formulation galénique du nimésulide (suspension). Ainsi, après administration intra-musculaire, le temps de demi-élimination du nimésulide est de  $14 \pm 5.3$  heures. La biodisponibilité du nimésulide est d'environ 70% après administration intra-musculaire contre 50% après administration orale (et non influencé par la présence de nourriture). Au bout de 5 jours d'administration orale, il n'a pas été constaté de modifications des paramètres pharmacocinétiques au cours du temps. L'accumulation du nimésulide reste modérée. Une administration intra-musculaire unique de nimésulide constituerait une alternative à une administration orale journalière de nimésulide pendant 5 jours.<sup>317</sup>

### 3.2.6 L'aspirine

Contrairement à la plupart des AINS, l'aspirine n'est liée qu'entre 50 et 70% aux protéines plasmatiques.<sup>64</sup> Une grande variabilité est observée au sein de chaque espèce dans l'élimination de cet AINS.<sup>28</sup>

Chez le chien, la biodisponibilité de l'aspirine varie de 68 à 76% selon les présentations. Les formes orales simples, tamponnées ou gastrorésistantes semblent avoir une biodisponibilité équivalente. Toutefois, les formes gastrorésistantes sont à l'origine de concentrations plasmatiques beaucoup plus variables. Le temps de demi-élimination de l'aspirine administrée par voie orale varie avec le rythme d'administration : il vaut 7.5 heures lorsque l'aspirine est administrée toutes les 12 heures, contre 12.2 heures lorsqu'elle est administrée toutes les 8 heures (25mg/kg/VO). Le temps de demi-élimination de l'aspirine après administration intraveineuse (36-60mg/kg) varie de 2.2 à 8.7h.<sup>28</sup>

Chez le chat, le temps de demi-élimination de l'aspirine est dose-dépendant. Ainsi, après administration orale, il vaut 21.8 heures pour une dose de 5 mg/kg contre 26.8 heures pour une dose de 12.5mg/kg et 44.6 heures pour une dose de 25mg/kg.<sup>347</sup> Il est également probable que l'élimination de cet AINS varie selon la voie d'administration puisque après une injection intraveineuse à 20mg/kg, le temps de demi-élimination obtenu vaut 22.3±3.1 heures.<sup>250</sup> Les raisons de cette différence restent mal connues.

### 3.2.7 Une pyrazolone : la phénylbutazone

Chez le chien, il a été démontré que la pharmacocinétique de la phénylbutazone était dose-dépendante. La phénylbutazone inhiberait son propre métabolisme enzymatique microsomal.<sup>66</sup> On ne peut donc pas réellement établir de temps de demi-élimination précis pour cet AINS. On sait toutefois qu'il est rapidement et pratiquement totalement absorbé après administration orale et que son temps de demi-élimination est compris entre 1 et 6 heures.<sup>202, 241</sup>

### 3.2.8 L'étodolac

L'étodolac est bien absorbé chez le chien après administration orale. Son pic de concentration plasmatique est obtenu en 30 à 60 minutes et son temps de demi-élimination est estimé entre 10 et 14 heures.<sup>45, 143, 171</sup> Cet AINS serait également soumis à un recyclage entéro-hépatique.<sup>45</sup>

### 3.2.9 Un coxib : le célécoxib

Le célécoxib administré par voie orale sous forme liquide est rapidement absorbé ( $T_{max}$  atteint en moins d'une heure). Lorsqu'il est administré sous forme solide, l'absorption est retardée de une à deux heures. Ce retard d'absorption s'explique par le temps nécessaire à la dispersion et à la dissolution de la forme solide. Le célécoxib présente une meilleure biodisponibilité sous forme liquide (64 à 88%) que sous forme solide (22 à 40%). Lorsque la forme solide est administrée avec un repas, son absorption est retardée et sa biodisponibilité approche celle de la forme liquide.<sup>252</sup>

## 4. LES EFFETS INDESIRABLES DES AINS

L'isoenzyme COX-1 est exprimée de façon constitutive dans la plupart des tissus. La production basale de prostaglandines, dont elle est à l'origine, est responsable d'un certain nombre de mécanismes protecteurs et homéostatiques dans l'organisme. Il est admis que les effets indésirables des AINS résultent principalement de leur capacité à inhiber cette isoenzyme. Cette observation a été l'une des justifications du développement d'AINS sélectifs COX-2, qui ne sont pas totalement dénués d'effets indésirables.

### 4.1 EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX

D'après les cas rapportés dans la littérature, l'indométhacine,<sup>82, 240</sup> l'acétaminophène,<sup>328</sup> l'aspirine,<sup>58, 333</sup> le naproxène,<sup>58, 61, 112, 281, 288, 301, 333</sup> la flunixin-méglumine,<sup>58, 329</sup> l'acide méclofénamique,<sup>333</sup> l'ibuprofène,<sup>261, 333</sup> la phénylbutazone,<sup>333</sup> le piroxicam<sup>169</sup> sont potentiellement susceptibles d'engendrer des troubles digestifs décelables cliniquement chez le chien ; tout comme le carprofène<sup>283</sup> et l'aspirine<sup>176</sup> en sont capables chez le chat.

Bien que la très grande majorité de ces cas publiés soient des cas d'intoxications plutôt que des effets indésirables aux doses thérapeutiques, il est tout de même indispensable de garder en mémoire ce risque indésirable.

#### 4.1.1 Conditions d'apparition, lésions, et signes cliniques

##### 4.1.1.1 Conditions d'apparition

On distingue principalement quatre conditions d'utilisation des AINS pouvant entraîner l'apparition de troubles digestifs :

- **Intoxication aiguë** : ingestion accidentelle, automédication par le propriétaire. Les troubles gastro-intestinaux observés ne sont alors pas seulement la conséquence de la toxicité digestive, mais également de la toxicité rénale et hépatique de ces molécules,<sup>58, 82, 154, 261, 328</sup>
- **administrations conjointes ou rapprochées dans le temps de corticoïdes ou d'autres AINS**. Cette pratique assez répandue par le passé était responsable de troubles digestifs graves,<sup>58, 77, 333</sup>
- **administrations d'AINS répétées dans le temps**. Cette pratique est couramment utilisée pour traiter notamment des affections ostéo-articulaires chroniques,<sup>333</sup>
- **transposition d'un schéma thérapeutique d'une espèce à une autre** sans étude préalable. Ainsi, par exemple, il est fait mention d'un cas de perforation duodénale et de péritonite septique chez un chat, suite à l'administration de carprofène à la dose de 2.2mg/kg toutes les 12h pendant 7 jours. Le schéma thérapeutique employé n'a été validé que pour le chien et à ce jour, aucune étude n'a été menée sur l'utilisation chronique du carprofène chez le chat.<sup>283</sup> De même, le naproxène a été responsable pendant des années de troubles digestifs graves chez le chien, allant même jusqu'à la perforation, suite à l'application de schéma thérapeutique sans fondement (plus ou moins inspirés des études menées chez l'homme).<sup>61, 112, 281, 288, 301</sup>

En réalité, la plupart des AINS peuvent être utilisés sans danger pour la sphère digestive, tant qu'ils sont administrés selon une posologie recommandée et validée. Toutefois, chez l'homme, les patients gériatriques semblent présenter un risque accru de développer des troubles digestifs mortels induits par les AINS.<sup>119</sup> Il semble donc utile de prendre certaines précautions en médecine vétérinaire avec les patients âgés.

#### **4.1.1.2 Lésions digestives et signes cliniques associés**

Les lésions induites par les AINS peuvent aller de la simple hémorragie sous-muqueuse jusqu'à la perforation digestive avec péritonite, en passant par l'érosion puis l'ulcération. Chez les carnivores, ces lésions sont principalement gastriques, voire duodénales. Contrairement à ce qui peut être observé chez l'homme, il ne semble pas exister chez le chien de régions stomacales prédisposées aux lésions digestives.<sup>30, 152, 306, 333</sup> Si chez l'homme, l'ulcération gastrique est la manifestation la plus fréquente des effets indésirables digestifs des AINS, d'autres atteintes digestives sont également décrites : ulcération et striction de l'œsophage, de l'intestin grêle, et plus rarement du côlon.<sup>8</sup> Ces types d'atteintes digestives n'ont jamais été rapportées chez les carnivores domestiques ; cependant un cas unique d'ulcérations buccales sévères a été rapporté au bout de 17 jours chez un chien traité à l'aspirine. Ce phénomène a également été décrit chez des poneys traités avec de la phénylbutazone.<sup>52, 152</sup>

Il apparaît que des traitements continus de 7 jours<sup>95</sup> ou de 28 jours<sup>271, 94</sup> avec des AINS sont fréquemment à l'origine de lésions digestives visualisées par gastro-duodéno-endoscopie. Ces lésions sont de simples hémorragies sous-muqueuses ou des érosions de la muqueuse et n'ont aucune incidence clinique.

Lorsque ces lésions sont associées à une expression clinique, l'animal présente généralement un abattement, de l'anorexie, des vomissements (avec ou sans sang), du méléna, des muqueuses pâles, une douleur abdominale. Lors de perforation digestive, l'animal est généralement présenté en état de choc.

#### **4.1.2 Physiopathogénie**

Par leurs effets locaux et systémiques, les AINS peuvent induire des lésions digestives.

##### **4.1.2.1 Effets locaux directs des AINS**

Les effets locaux des AINS sur le tractus digestif résultent de leurs propriétés physico-chimiques. En effet, beaucoup d'AINS sont légèrement acides, ils ont donc tendance à s'accumuler dans la muqueuse gastrique grâce au phénomène de trappage ionique. Il en résulte un effet lésionnel direct sur les cellules de la muqueuse et sur les capillaires sous-muqueux. Ce phénomène est particulièrement bien connu pour l'aspirine,<sup>28, 271</sup> mais ne peut être exclu pour les autres AINS.

Les effets locaux de ces AINS ne sont toutefois pas les principaux responsables des lésions digestives observées. En effet, l'administration parentérale, ou rectale d'AINS provoque des lésions de même nature.<sup>271</sup>

#### 4.1.2.2 Effets systémiques des AINS

Les effets indésirables digestifs des AINS résultent principalement de leur action inhibitrice sur la production de prostanoides endogènes (notamment PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub>).

##### 4.1.2.2.1 Rôles physiologiques des prostanoides synthétisés par COX-1 dans le tube digestif

Les prostanoides ont un effet cytoprotecteur sur la muqueuse digestive :<sup>8</sup>

- ils activent la production d'un mucus riche en bicarbonates (notamment dans l'estomac),
- ils inhibent la sécrétion d'acide gastrique,
- ils réduisent l'adhésion leucocytaire à l'endothélium vasculaire,
- par leurs effets vasodilatateurs, ils assurent une microcirculation adéquate de la muqueuse digestive en prévenant la survenue d'une stase microvasculaire.

##### 4.1.2.2.2 Conséquences digestives de l'inhibition de l'activité COX-1 par les AINS

En inhibant l'activité COX-1, les AINS inhibent la production de prostanoides endogènes. Les conséquences pour la muqueuse digestive sont les suivantes :<sup>8</sup>

- une réduction marquée de la synthèse de mucus et de bicarbonates,
- une réduction du flux sanguin muqueux,
- une augmentation de l'adhésion leucocytaire aux endothéliums, ce qui entraîne le relargage de médiateurs locaux de l'inflammation.

L'inhibition de COX-1 altère donc considérablement les barrières de protection naturelles de la muqueuse digestive qui devient alors sensible à l'action locale des stimuli inflammatoires. Cette inhibition provoque l'érosion et éventuellement l'ulcération de l'épithélium digestif, phénomène lui-même aggravé par l'action irritative locale de molécules exogènes acides et des sécrétions digestives. Chez l'homme, la participation de *Helicobacter pylori* dans la pathogénie des ulcères gastriques induits par les AINS reste controversée. Si *Helicobacter pylori* semble effectivement augmenter le risque premier d'ulcération, il semble toutefois que son éradication soit préjudiciable à la guérison des ulcères.<sup>8</sup> Chez les carnivores, les deux espèces d'*Helicobacter* les plus fréquemment rencontrées sont *Helicobacter felis* et *Helicobacter heilmannii* ; il est probable que ces spirochètes soient pathogènes chez certains individus. Cependant, leur participation dans la genèse des ulcères induits par les AINS reste encore à prouver chez ces espèces.<sup>237</sup>

Les saignements gastro-intestinaux pourraient aussi être compliqués par l'altération de l'activité plaquettaire par les AINS.<sup>28</sup>

#### **4.1.2.3 Conséquences digestives de l'inhibition de l'activité COX-2 par les AINS**

Il a été démontré que COX-1 et COX-2 sont exprimées de manière constitutive à des taux similaires dans la muqueuse gastrique de l'homme et du lapin.<sup>350</sup> Par conséquent, COX-2 pourrait également participer à la protection de la muqueuse gastrique.<sup>89</sup> Ainsi, par exemple, chez la souris, l'expression de cette isoenzyme est augmentée dans les marges d'ulcères en cours de guérison et l'utilisation d'un antagoniste spécifique de l'activité COX-2 occasionne un retard de cicatrisation.<sup>226</sup>

#### **4.1.2.3 Importance du recyclage entéro-hépatique**

Certains AINS subissent un recyclage entéro-hépatique susceptible d'augmenter leurs effets délétères digestifs, le duodénum étant alors exposé à des doses élevées et répétées d'AINS. Chez le chien, le piroxicam, l'acide tolfénamique, l'indométhacine, le naproxène et la flunixin présentent un tel cycle; le naproxène présente cependant un index de sécurité élevé, attribuable à son incapacité à inhiber la synthèse de prostaglandines in vivo.<sup>248</sup>

#### **4.1.2.4 Adaptation gastrique**

De nombreux vétérinaires ont pu constater que des chiens pouvaient être traités pendant plusieurs semaines et en toute sécurité avec des AINS non spécifiques COX-2 comme l'aspirine ou le kétoprofène. Le principe de l'adaptation gastrique a été proposé pour expliquer cette apparente innocuité digestive des AINS. Ainsi, l'estomac s'adapterait à une administration chronique d'AINS en augmentant le flux sanguin muqueux, la régénération des cellules de la muqueuse et en réduisant l'infiltration de celle-ci par des cellules inflammatoires. Ce phénomène a été démontré pour l'aspirine chez le chien ; il survient au bout de 2 semaines de traitement environ.<sup>248</sup>

#### **4.1.3 Prophylaxie et traitement des ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS**

La prévention et le traitement d'ulcères induits par les AINS reposent principalement sur l'utilisation de molécules appartenant à différentes classes thérapeutiques, regroupées dans deux grands groupes :

- les anti-acides : les inhibiteurs des pompes à protons, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>,
- les protecteurs intestinaux : le sucralfate, le misoprostol.

Les doses des différents médicaments utilisés en médecine vétérinaire pour la prévention et le traitement des effets indésirables digestifs des AINS sont répertoriés dans le tableau 5 placé en annexe.

### **4.1.3.1 Etude spécifique des protecteurs intestinaux et des anti-acides**

#### **4.1.3.1.1 Les protecteurs intestinaux**

##### **4.1.3.1.1.1 Le sucralfate**

###### ***Mécanisme d'action***

Le sucralfate est un disaccharide (sucrose) sous forme d'hydroxyde d'aluminium, capable de se lier à la muqueuse digestive ulcérée qui se trouve alors protégée de l'action de l'acide chlorhydrique, de la bile et de la pepsine.

En milieu acide, le sucrose sulfate est libéré de l'hydroxyde d'aluminium. Il peut alors se polymériser et se lier aux anions exposés des membranes des cellules gastro-intestinales endommagées. Le sucrose polymérisé se lie plus facilement avec les ulcères duodénaux, qu'avec les ulcères gastriques. Il prévient également l'exsudation de protéines et d'électrolytes dans la lumière gastrique. Même si la quantité d'hydroxyde d'aluminium libérée ne peut pas neutraliser efficacement l'acidité gastrique, elle pourrait toutefois stimuler la synthèse de médiateurs locaux, protecteurs pour la muqueuse digestive, tels que les prostaglandines et les ions sulfhydryls.<sup>29</sup>

Le sucralfate augmente également le flux sanguin muqueux.<sup>29</sup>

###### ***Indications***

Aucune étude clinique n'a été menée chez les carnivores pour démontrer son effet curatif ou préventif des ulcères digestifs, induits ou non par les AINS. Toutefois, il est largement utilisé en médecine vétérinaire chez les animaux présentant des ulcérations ou érosions gastro-intestinales, quelle que soit leur origine. Sa très faible absorption digestive, et le peu d'effets indésirables qui lui sont associés font de lui une molécule sûre.<sup>29</sup>

Son usage prophylactique est recommandé chez l'homme pour prévenir l'apparition d'ulcérations digestives associées à une mastocytose, à une infiltration digestive non néoplasique ou à une insuffisance rénale ou hépatique. Il pourrait également prévenir l'apparition d'ulcères induits les AINS.<sup>29</sup> L'usage du sucralfate, à titre préventif, chez les carnivores domestiques, peut donc être envisagé chez des patients nécessitant un traitement continu aux AINS.

###### ***Conditions d'administration***

Le sucralfate se présente sous forme de comprimés (1g) ou de suspension (1g dans 5 mL). La suspension est la forme galénique la plus efficace chez les carnivores. Toutefois, si seuls des comprimés sont à disposition, il est possible de les écraser dans un peu d'eau et de les administrer à la seringue.<sup>214</sup>

Le sucralfate s'administre toutes les 6 à 8 heures, par voie orale à raison de 0.5 à 1g par chien, et de 0.25g par chat. Chez les chiens présentant des saignements digestifs sévères, une dose de 3 à 6g peut être administrée initialement.<sup>236</sup>

Le sucralfate s'avère capable d'absorber d'autres molécules. Son administration doit se faire 1 à 2 heures avant ou après l'administration orale d'autres médicaments. Son activité, bien que maximale en pH acide, est tout à fait satisfaisante aux pH résultant de l'action des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> auxquels il peut être associé.<sup>236</sup>

Le principal effet indésirable décrit lors d'usage de sucralfate est la constipation.<sup>236</sup>

#### **4.1.3.1.1.2 Le misoprostol**

##### ***Mécanisme d'action***

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E<sub>1</sub>.

Il stimule les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique. En effet, il augmente la sécrétion de mucus et de bicarbonates, favorise l'épithélialisation de la muqueuse ainsi que son flux sanguin.

En plus de ses propriétés cytoprotectrices, le misoprostol possède également des propriétés anti-sécrétoires : il diminue la synthèse d'acide gastrique. La diminution de pH qui en résulte est toutefois inférieure à celle résultant de l'action des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>.

##### ***Indications, conditions d'utilisation***

Le misoprostol exerce un effet préventif contre les lésions digestives induites par les AINS chez l'homme.<sup>8</sup> Cet effet serait selon une étude, légèrement inférieur à celui de l'oméprazole.<sup>128</sup> Chez le chien, il est démontré que le misoprostol prévient efficacement l'apparition d'ulcérations digestives induites par l'aspirine.<sup>152, 233</sup>

L'effet curatif du misoprostol n'a pas été démontré chez les carnivores domestiques. Chez l'homme, il a su prouver son efficacité dans le traitement d'ulcères induits par les AINS lors de longues thérapies anti-inflammatoires. Là encore, il semblerait que l'efficacité curative du misoprostol soit légèrement inférieure à celle de l'oméprazole.<sup>128</sup>

Le misoprostol peut-être associé au sucralfate, en veillant à bien séparer leurs administrations respectives de 1 à 2 heures.

##### ***Effets indésirables et contre-indications***

Les principaux effets indésirables du misoprostol sont des crampes abdominales et de la diarrhée. Ces signes disparaissent habituellement au bout de 2 à 3 jours de traitement, et sont la conséquence des effets du misoprostol non absorbé sur les intestins (contraction des muscles lisses, augmentation des sécrétions intestinales).<sup>29</sup>

Le misoprostol est potentiellement épiléptogène chez l'être humain.<sup>172</sup> Cette observation explique son absence de recommandation chez les sujets épiléptiques. La gestation pourrait également être une contre-indication à son utilisation.<sup>236</sup>

### 4.1.3.1.2 Les antiacides

#### 4.1.3.1.2.1 Les antagonistes des récepteurs Histamine-2 (H<sub>2</sub>)

##### *Mécanisme d'action*

Ces médicaments anti-acides agissent en empêchant l'histamine de se fixer sur les récepteurs H<sub>2</sub> de la membrane baso-latérale des cellules pariétales de l'estomac. Ils réduisent ainsi la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique et de pepsine.<sup>29, 126</sup>

La ranitidine, la famotidine, et la nizatidine s'avèrent plus puissantes que la cimétidine.

##### *Indications*

Même s'il existe peu de données expérimentales en médecine vétérinaire, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> sont tout particulièrement recommandés pour traiter les ulcères gastriques et duodénaux, quelle que soit leur origine.<sup>237</sup>

Chez l'homme, il a été démontré qu'aux doses habituelles, ces médicaments préviennent l'apparition des ulcères duodénaux mais pas gastriques, induits par les AINS. Par contre, à forte dose chez l'homme (40g), la famotidine prévient l'apparition des deux types d'ulcères. Dans cette étude, aucune comparaison directe n'a été faite avec le misoprostol ou les inhibiteurs de pompes à protons.<sup>8, 309</sup>

##### *Effets indésirables*

Comme tous les composés augmentant le pH gastrique, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> diminuent l'absorption de certains médicaments comme le kétoconazole, l'ampicilline, le fer, qui nécessitent un environnement acide pour être absorbés.<sup>219</sup>

Très rarement, ils peuvent provoquer une myélosuppression, une atteinte du système nerveux central ou de la diarrhée.

La cimétidine inhibe également l'activité des cytochromes P-450 hépatiques et ralentit le métabolisme d'autres xénobiotiques comme le diazépam, la phénytoïne, la lidocaïne, la théophylline, le propranolol, la procainamide, le phénobarbital, la warfarine.<sup>245</sup> La ranitidine, la famotidine et la nizatidine affectent moins le métabolisme hépatique que la cimétidine.<sup>29</sup>

Il a été décrit que la cimétidine peut entraîner une leucopénie ou une thrombopénie et que la famotidine exacerbe les arythmies cardiaques.<sup>245</sup>

L'administration parentérale, et tout particulièrement l'injection intra-veineuse rapide de ranitidine, peut occasionner des nausées, des vomissements ou une bradycardie.<sup>236</sup>

#### 4.1.3.1.2.2 Les inhibiteurs de pompes à protons

##### *Mécanisme d'action*

Les inhibiteurs des pompes à protons, dont le chef de file est l'oméprazole, sont de puissants anti-acides. Ils inhibent l'étape finale de la synthèse d'acide gastrique, en bloquant irréversiblement l'enzyme  $H^+/K^+/ATPase$ . Ils provoquent une baisse prononcée de l'acidité gastrique.<sup>8</sup>

##### *Indications*

Les inhibiteurs des pompes à protons sont efficaces dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux chez les carnivores domestiques.<sup>236</sup>

Chez l'homme, il a été démontré que ces molécules étaient significativement plus efficaces que les antagonistes des récepteurs  $H_2$ , ou que le misoprostol pour traiter les ulcères gastro-duodénaux pendant un traitement continu aux AINS. Cette supériorité des inhibiteurs des pompes à protons n'a pas encore été prouvée chez les carnivores.<sup>8</sup>

Chez l'homme, une étude a mis en évidence la légère supériorité de l'oméprazole par rapport au misoprostol pour prévenir l'apparition d'ulcères induits par les AINS.<sup>8, 128</sup> Chez les carnivores, l'effet prophylactique des inhibiteurs des pompes à protons sur les ulcères induits par les AINS n'a pas encore été prouvé.

Les effets de l'oméprazole augmentent avec chaque dose administrée. L'effet maximal est atteint au bout de 4 jours de traitement.

##### *Effets indésirables*

Comme les antagonistes des récepteurs  $H_2$ , l'oméprazole inhibe l'activité des cytochromes P450 hépatiques et ralentit donc le métabolisme de xénobiotiques comme les anesthésiques ou les sédatifs.<sup>245</sup>

De même, comme tous les composés augmentant le pH gastrique, l'oméprazole diminue l'absorption de certains médicaments comme le kétoconazole, l'ampicilline, le fer.<sup>219</sup>

#### 4.1.3.2 Choix thérapeutiques

##### 4.1.3.2.1 Traitement curatif

Idéalement, le traitement médical des ulcères gastro-duodénaux devrait durer 6 à 8 semaines, et leur guérison devrait être objectivée par endoscopie.<sup>219</sup>

Lors d'ulcères digestifs induits par des AINS, il est indispensable d'arrêter l'administration d'AINS. La plupart des cas peuvent être initialement gérés de manière symptomatique : médicaments à visée digestive, suppression de l'alimentation, fluidothérapie, alimentation parentérale, anti-émétiques, antibiotiques (lors d'hématémèse).<sup>120</sup> Lors de pertes sanguines sévères, une fluidothérapie massive, une transfusion sanguine et l'administration de sucralfate ou d'antagonistes des récepteurs  $H_2$  sont recommandés. Toutefois, si les pertes sanguines restent incontrôlables, ou si l'ulcère est perforé, un traitement chirurgical doit être envisagé. Il

est à noter que les lavages gastriques à l'eau glacée avec ou sans adrénaline sont inefficaces, voire délétères, pour arrêter les saignements.<sup>219, 237</sup>

Les ulcères gastro-duodénaux peuvent être traités de façon efficace avec du sucralfate seul ou avec des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>. Il n'existe à ce jour aucune preuve expérimentale ou clinique que l'utilisation combinée de ces deux classes de molécules procure un avantage.

Chez l'homme, l'oméprazole semble être la molécule la plus efficace pour traiter les ulcères induits par les AINS. Toutefois, en médecine vétérinaire, son coût élevé est un obstacle à son utilisation.

#### **4.1.3.2.2 Traitement préventif**

En médecine vétérinaire, l'apparente faible prévalence des ulcères induits par les AINS avec une expression clinique n'incite pas les praticiens à mettre en place systématiquement des traitements prophylactiques. Ces traitements, s'ils sont mis en place, peuvent néanmoins utiliser le sucralfate, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, le misoprostol ou l'oméprazole ; tout en gardant à l'esprit qu'il n'a été démontré d'effets préventifs chez le chien que pour le misoprostol.<sup>152, 233</sup>

Un traitement préventif à base de misoprostol sera donc fortement conseillé chez des patients ayant des antécédents ulcéreux ou chez des patients âgés/débilités pour lesquels les conséquences d'un ulcère pourraient être fatales.<sup>219</sup>

Il est également judicieux d'administrer les AINS au cours d'un repas afin de limiter leurs effets indésirables par action directe.<sup>120</sup>

#### **4.1.4 Les AINS inhibiteurs sélectifs de l'activité COX-2 et les AINS non sélectifs : quelle différence pour la sphère digestive ?**

Une étude appelée étude VIGOR (Vioxx gastrointestinal outcomes research), menée à long terme chez des patients humains souffrant d'arthrite rhumatoïde, a prouvé que le rofécoxib, AINS sélectif COX-2 de la famille des coxibs, occasionne moins de complications gastro-intestinales que le diclofénac, AINS préférentiel COX-2.<sup>25</sup>

Une autre étude appelée CLASS (celecoxib long term arthritis safety study) a largement contribué à répandre la croyance selon laquelle le célécoxib engendre moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que les AINS dits «classiques».<sup>156, 293</sup> En réalité, les résultats publiés par cette étude étaient biaisés : ils résultent d'une analyse combinée et tronquée des résultats de deux essais cliniques distincts menés sur 12 et 15 mois chez des patients atteints d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde. Il apparaît ainsi notamment que pendant les six premiers mois de ces essais, la plupart des complications ulcéreuses sont survenues chez les utilisateurs de célécoxib. Or, ce résultat n'a pas été publié.<sup>156</sup> Dans un avis rendu le 7 juin 2002, l'agence gouvernementale de sécurité des aliments et des médicaments américaine (Food and Drug Administration) a interdit au laboratoire commercialisant le célécoxib de promouvoir la faiblesse des effets indésirables gastro-intestinaux de son médicament. Selon elle, l'étude CLASS ne montre pas d'avantages en terme de sécurité gastro-intestinale pour le célécoxib comparé à l'ibuprofène ou au diclofénac.<sup>14</sup>

Chez les carnivores domestiques, plusieurs essais cliniques ont démontré que l'administration à long terme d'AINS ayant un rapport COX-2/COX-1 élevé engendrait des lésions digestives plus importantes que celles provoquée par des AINS comme le carprofène, l'étodolac ou le méloxicam, qui ont un rapport proche ou inférieure à 1.<sup>94, 95, 271</sup>. Toutefois, ces études ont été menées sur des périodes n'excédant pas 28 jours et sur de petits effectifs.

#### **4.1.5 Les AINS donneurs de NO : les AINS de l'avenir ?**

Une nouvelle classe d'AINS a été développée à partir du milieu des années 90 : il s'agit d'AINS donneurs de NO.<sup>332</sup> Chez l'homme, il a été démontré que l'administration à long terme de Naproxène-NO par voie orale provoque moins de lésions digestives que la même administration de naproxène.<sup>63</sup> De même, différentes études expérimentales menées chez le rat en sont arrivées aux mêmes conclusions.<sup>158, 225, 310</sup> Il semblerait que le NO libéré dans l'estomac par ces nouveaux AINS exerce des effets vasodilatateurs sur la circulation microvasculaire, rôle tenu en temps normal par PGI<sub>2</sub>, ce qui limiterait l'incidence des lésions ulcératives digestives. L'effet bénéfique de ces nouveaux AINS n'a pas encore été évalué en médecine vétérinaire.

## **4.2 EFFETS INDESIRABLES RENaux**

### **4.2.1 Physiopathogénie**

Les effets néphrotoxiques des AINS proviennent principalement de leur capacité à inhiber la production des prostanoïdes produits par le rein.

La participation relative des prostanoïdes dans l'autorégulation de l'hémodynamique rénale est variable selon les espèces. Ainsi, chez les chiens sains et bien hydratés, l'activité COX est basse,<sup>198</sup> mais en présence de vasoconstricteurs tels que la noradrénaline et l'angiotensine II, l'activité COX augmente, ce qui provoque notamment une augmentation de la synthèse de PGE<sub>2</sub> et de PGI<sub>2</sub>.<sup>138</sup>

Les prostaglandines synthétisées par le rein possèdent différentes fonctions :

- participation à l'autorégulation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire,
- modulation de la libération de rénine,
- rôles dans le transport tubulaire d'ions, et dans le métabolisme hydrique.

Il est établi que chez les sujets sains, les prostaglandines ont peu d'effets sur l'hémodynamique rénale. Toutefois, leur rôle devient important lorsque le fonctionnement rénal est perturbé pour des raisons structurales (maladie rénale) ou fonctionnelles (hypovolémie, hypotension, déplétion sodée). Dans de telles circonstances, l'inhibition de la synthèse des PGs par les AINS peut conduire à un déclin transitoire de la fonction rénale qui peut aller jusqu'à une insuffisance rénale aiguë.<sup>22</sup>

## 4.2.2 Expressions anatomocliniques des effets indésirables rénaux

### 4.2.2.1 Néphropathies fonctionnelles

Les AINS, par leur action inhibitrice sur les prostaglandines, peuvent perturber l'hémodynamique rénale, et être à l'origine d'une *insuffisance rénale aiguë fonctionnelle*. Cette insuffisance rénale survient généralement chez des sujets à l'hémodynamique perturbée. Elle est réversible à l'arrêt du traitement et sans lésions histologiques. Elle se caractérise cliniquement par une oligurie, une élévation de l'urémie, de la créatininémie, sans apparition de protéinurie ou d'anomalie du sédiment urinaire.

L'*hyperkaliémie* est une autre complication possible de l'utilisation des AINS. En effet, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS entraîne une diminution de la libération de rénine et conduit à un état d'hypoaldostéronisme hyporéninémique. Certains AINS (comme l'indométhacine) peuvent aussi avoir un effet direct sur l'absorption cellulaire de potassium.<sup>80</sup> Chez l'homme, l'hyperkaliémie déclenchée par l'administration d'AINS affecte principalement les sujets insuffisants rénaux chroniques, mais également les diabétiques, les personnes âgées, ou les personnes traitées avec des médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques épargnant le potassium, vasodilatateurs).<sup>83</sup> Chez l'animal, ces observations n'ont à ce jour pas été publiées.

La *rétenion hydrosodée* est une manifestation assez fréquente de l'action des AINS chez l'homme. Elle résulte de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines natriurétiques et peut avoir des conséquences sévères chez les patients atteints de cirrhose hépatique, d'insuffisance cardiaque ou de néphropathies.<sup>83</sup>

Chez l'homme, l'*hyponatrémie* est une autre manifestation électrolytique potentielle lors d'insuffisance rénale induite par les AINS. Ce phénomène a été décrit chez un chien à la suite d'une intoxication à l'ibuprofène.<sup>305</sup>

### 4.2.2.2 Néphropathies organiques

#### *Nécrose tubulaire aiguë*

En inhibant la synthèse des prostaglandines, les AINS sont capables de diminuer la perfusion rénale (insuffisance rénale fonctionnelle) et d'induire un état d'ischémie rénale. Lorsque cette ischémie se prolonge, les cellules épithéliales tubulaires dégèrent, nécrosent puis finissent par desquamier dans la lumière tubulaire. Cliniquement, les animaux présentent tous les signes d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.<sup>53</sup>

#### *Atteintes glomérulaires*

Chez l'homme, l'utilisation d'AINS peut induire l'apparition d'un syndrome néphrotique souvent associé à la présence de lésions interstitielles. Les signes cliniques apparaissent généralement après plusieurs mois de traitement et se caractérisent par une insuffisance rénale aiguë associée à une protéinurie massive. Le degré d'insuffisance rénale est très variable : elle peut être de modérée à très sévère. En général, l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique régressent rapidement à l'arrêt du traitement, mais peuvent réapparaître si l'AINS est à nouveau administré. Histologiquement, des lésions de néphropathie interstitielle aiguë

sont visibles alors que les glomérules sont d'aspect optiquement normal. L'atteinte glomérulaire ne peut-être mise en évidence qu'au microscope électronique. Il semblerait que la néphropathie interstitielle aiguë soit l'expression d'une hypersensibilité retardée avec activation de lymphocytes T.<sup>87</sup>

De rares observations de glomérulonéphrites extra-membraneuses ont également été rapportées chez l'homme.<sup>87</sup>

Chez les carnivores domestiques, le syndrome néphrotique, preuve d'une atteinte glomérulaire, n'a pas encore été décrit comme conséquence potentielle de l'action indésirable des AINS sur le rein. Deux cas rapportés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse chez des chiens de race Rottweiler font actuellement l'objet d'une évaluation et d'une documentation de l'imputabilité.

### *Atteintes interstitielles*

Chez l'homme, les AINS peuvent provoquer l'apparition d'une néphrite interstitielle aiguë sans syndrome néphrotique (c'est à dire sans atteinte glomérulaire). L'atteinte rénale est habituellement réversible à l'arrêt de l'AINS.<sup>87</sup>

Récemment, il a été découvert que les lésions interstitielles s'accompagnent souvent d'une atteinte tubulaire de type inflammatoire et dégénérative. Chez les carnivores domestiques, les cas de néphrite tubulo-interstitielle aiguë induits par des AINS et confirmés par une analyse histo-pathologique sont rares et surviennent dans des conditions cliniques particulières impliquant une utilisation d'AINS dans un contexte d'anesthésie générale. Ainsi, par exemple, l'association flunixin-méglumine/anesthésie au méthoxyflurane s'est révélée fatale chez un chien, de même que l'association flunixin-méglumine/triméthoprime-sulfadiazine/anesthésie pour un autre chien.<sup>207</sup>

### *Nécrose papillaire rénale*

La nécrose papillaire rénale provoquée par les AINS, encore plus couramment appelée « néphropathie analgésique classique », est une entité assez rare chez l'homme. Elle est habituellement associée à la présence simultanée d'autres facteurs de risques comme l'âge, des maladies cardiaques athérosclérotiques, l'insuffisance cardiaque congestive, la déshydratation, l'utilisation d'autres analgésiques ou de diurétiques. Son évolution est par ailleurs lente, et ne s'exprime généralement cliniquement que lorsque 70 à 85% de la fonction rénale est perdue. Les symptômes observés sont semblables à ceux observés lors d'insuffisance rénale progressive. La protéinurie est généralement limitée et la polyurie présente. Des coliques néphrétiques avec hématurie macroscopique correspondent à l'élimination d'une papille nécrosée.<sup>80</sup>

Chez les carnivores domestiques, la nécrose papillaire est susceptible de se développer lors d'intoxication avec des AINS. Elle s'exprime alors sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë.<sup>53</sup> Il est toutefois intéressant de remarquer que, très souvent, les lésions de nécrose papillaire sont des découvertes nécropsiques fortuites, et qu'elles conduisent rarement à une insuffisance rénale d'expression clinique.<sup>53</sup> Ainsi, par exemple, on peut en observer chez le chien au bout de 2 semaines de thérapie classique avec des AINS comme le méloxicam ou le nabumétone,<sup>157</sup> ou lors de longues thérapies (plusieurs mois) à base de piroxicam.<sup>169</sup>

Les mécanismes physio-pathologiques et pharmacologiques conduisant à la nécrose papillaire restent mal connus. Il est supposé que le ralentissement du flux sanguin dans la papille favorise l'accumulation de l'AINS ou de ses métabolites, qui exerceraient alors sur elle une action toxique directe.<sup>165</sup>

#### 4.2.3 Facteurs de risques

Les effets indésirables rénaux des AINS sont assez peu documentés chez les carnivores domestiques. Toutefois, on distingue deux conditions de survenue de ces accidents :

- l'AINS a été administré à forte dose,
- ou bien, il existait des facteurs prédisposant à des complications rénales.

Les facteurs prédisposant aux complications rénales (ou facteurs de risque) sont les suivants :<sup>28</sup>

- les insuffisances organiques : rénale, cardiaque, hépatique,
- les états hypovolémiques/hypotenseurs : choc, déshydratation, anesthésie, hémorragie,
- l'administration conjointe de substances néphrotoxiques (aminoglycosides, amphotéricine B, antagonistes des prostaglandines...) ou néphroactives (diurétiques),

Certains auteurs considèrent que l'anesthésie générale est une contre-indication majeure à l'utilisation des AINS chez les carnivores domestiques.<sup>249, 251</sup>

#### 4.2.4 L'anesthésie générale est-elle une contre-indication à l'utilisation des AINS ?

Chez l'homme, certains auteurs recommandent de suspendre toute administration d'AINS avant une chirurgie et une anesthésie générale en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë.<sup>48</sup> Malgré ces avertissements, les AINS restent largement utilisés en péri-opératoire, et relativement peu de cas d'insuffisance rénale ont été rapportés.<sup>304</sup>

Plusieurs études ont montré que l'administration d'AINS chez des chiens anesthésiés provoque une baisse significative des résistances vasculaires rénales et du débit sanguin rénal dans les minutes qui suivent l'administration.<sup>84, 198, 314</sup> Une autre étude réalisée chez des chiens mâles, non perfusés subissant une castration a démontré que l'administration de kétoprofène ou de carprofène à l'induction entraîne une baisse significative de la clairance de la créatinine, donc du taux de filtration glomérulaire pendant au moins 24 heures.<sup>93</sup> Cependant, une étude récente a mis en évidence que l'administration pré-anesthésique de carprofène chez le chien, n'entraîne pas de baisse significative de la perfusion rénale pendant une anesthésie générale de courte durée chez des chiens bien perfusés (Ringer lactate : 10-20mL/kg/h).<sup>170</sup>

Il semble néanmoins que l'usage de flunixin-méglumine en per- ou post-opératoire immédiat ait participé au développement de plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë chez le chien.<sup>81, 207, 218</sup> Pour certains cas, des conditions propices au développement de lésions rénales étaient présentes (administration de sulfamides,<sup>207</sup> anesthésie au méthoxyflurane,<sup>218</sup> pour les autres, seule l'absence de fluidothérapie per-opératoire aurait pu éventuellement constituer un facteur favorisant les atteintes rénales.<sup>81</sup>

Actuellement, en médecine vétérinaire, l'administration d'AINS en période péri-opératoire est laissée à l'appréciation du clinicien. Elle ne sera envisagée que chez des sujets en parfait état de santé, bien hydratés. La mise en place d'une perfusion per-opératoire est également conseillée, même pour des anesthésies de courtes durées. Si la chirurgie comporte des risques d'hypovolémie pour l'animal, les AINS seront à proscrire.

#### **4.2.5 Les AINS sélectifs COX-2 sont-ils plus « sûrs » pour la fonction rénale ?**

La découverte d'AINS sélectifs COX-2 en médecine humaine avait laissé espérer que ces nouvelles molécules seraient dénuées d'effets indésirables sur la fonction rénale. En réalité, il a été démontré que COX-1 et COX-2 s'expriment de manière constitutive dans le tissu rénal<sup>166</sup> et que des coxibs comme le rofécoxib et le célécoxib ont des effets rénaux similaires à ceux observés avec les AINS non sélectifs.<sup>36,243</sup> En pratique vétérinaire, il est donc préférable de considérer, que tous les AINS, sont potentiellement néphrotoxiques.

### **4.3 EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES**

#### **4.3.1 AINS et thrombopathies**

Les thrombopathies sont à l'origine de saignements anormaux chez des sujets dont la numération plaquettaire et les temps de coagulation sont dans les valeurs usuelles.<sup>308</sup>

Le contrôle de la fonction plaquettaire est complexe. Il repose sur un équilibre entre les effets de TXA<sub>2</sub> et de PGI<sub>2</sub>, dont la synthèse est médiée par COX-1 :<sup>2</sup>

- TXA<sub>2</sub>, vasoconstricteur potentiel, produit par les COX des plaquettes, active l'agrégation plaquettaire,
- PGI<sub>2</sub>, vasodilatateur potentiel, produit par l'épithélium vasculaire, inhibe l'activité plaquettaire et tend donc à contre-carrer les effets de TXA<sub>2</sub>.<sup>311</sup> Il s'agit du plus puissant inhibiteur endogène de l'agrégation plaquettaire.<sup>2</sup>

Tous les AINS capables d'inhiber l'activité des cyclo-oxygénases plaquettaires sont susceptibles d'altérer la fonction plaquettaire, en empêchant la synthèse de TXA<sub>2</sub>. Ainsi, les AINS sélectifs COX-2 n'inhiberaient pas la fonction plaquettaire puisque les plaquettes ne possèdent que des COX-1.<sup>31</sup> Toutefois, les données statistiques *in vivo* actuellement disponibles ne permettent pas de confirmer une telle supposition.<sup>227</sup>

L'aspirine et ses dérivés inactivent irréversiblement la cyclo-oxygénase plaquettaire en acétylant un de ses résidus sérine. Les plaquettes n'ont pas de noyau et ne peuvent donc pas synthétiser de nouvelles COX : les effets plaquettaires de l'aspirine durent le temps que de nouvelles plaquettes soient produites (7 à 10 jours chez le chien). Les AINS autres que l'aspirine ou ses dérivés, inactivent la cyclo-oxygénase de manière réversible ; le dysfonctionnement plaquettaire qu'ils occasionnent est léger et ne dure généralement pas plus de 6 heures.<sup>31, 308</sup>

Néanmoins, une étude a démontré qu'une administration unique de kétoprofène (2mg/kg par voie sous-cutanée) à des beagles en bonne santé non anesthésiés inhibe fortement l'agrégation plaquettaire pendant 48 heures sans entraîner d'augmentation du temps de saignement.<sup>76</sup> De même, une autre étude a démontré que l'injection pré-opératoire de kétoprofène (2mg/kg par voie intra-musculaire) provoque une forte inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant au

moins 24 heures sans modification du temps de saignement<sup>193</sup> chez des chiennes ayant subi une ovario-hystérectomie. Il a également été démontré chez des labradors retrievers que l'administration de carprofène par voie orale pendant 5 jours (2.2mg/kg q12h) inhibe significativement l'agrégation plaquettaire pendant au moins les 7 jours suivant l'arrêt du traitement, sans augmentation du temps de saignement.<sup>136</sup> Ainsi, d'après ces trois études, les altérations plaquettaires provoquées par des AINS comme le kétoprofène ou le carprofène ne sont pas associées cliniquement à une augmentation du temps de saignement. Toutefois, le temps de saignement semble être un faible indicateur prédictif du risque hémorragique et son utilisation en routine comme test pré-opératoire ne serait pas pertinent.<sup>118,277</sup>

Une méta-analyse publiée en 2003 a toutefois analysé les résultats de 25 études ayant rapporté des saignements peri-opératoires attribués à l'administration d'AINS chez des patients humains subissant une tonsillectomie. D'après cette étude, il semble que les AINS sont susceptibles d'augmenter le risque de réinterventions chirurgicales liées à des saignements.<sup>227</sup>

Aux doses recommandées, l'aspirine et les autres AINS, connus pour inhiber l'activité plaquettaire, ne sont que très rarement à l'origine de saignements spontanés, à moins qu'un désordre hémostatique jusque là méconnu ne soit présent (maladie de Willebrand, hémophilie A, intoxication aux anti-coagulants...).<sup>31,308</sup> A titre préventif, il est déconseillé d'administrer des AINS lors de chirurgies au cours desquelles des saignements incompressibles sont possibles (chirurgie rachidienne, rhinotomie, extraction dentaire, exérèse d'hémangiopéricytome...).<sup>31,93,118,214</sup> De même, il est déconseillé de les administrer chez des animaux souffrant de traumatismes médullaires (hernie discale aiguë); en effet, les hémorragies qu'ils peuvent occasionner risquent d'aggraver l'atteinte neurologique préexistante. D'une manière générale on évitera de les administrer aux patients présentant un risque hémorragique ou des signes d'hémorragie (épistaxis par exemple).<sup>214</sup>

#### **4.3.2 AINS et anémie aplasique**

L'anémie aplasique, encore appelée pancytopenie aplasique, se caractérise par une pancytopenie sanguine et une panhypoplasie de la moelle osseuse, qui est remplacée par du tissu adipeux. On distingue 2 formes d'anémie aplasique :<sup>338</sup>

- une forme aiguë : les signes cliniques, liés à la leucopénie et à la thrombopénie, surviennent habituellement dans les 2 semaines qui suivent l'atteinte initiale de la moelle. La neutropénie se développe au bout de 5 à 6 jours, la thrombopénie au bout de 8 à 10 jours. La durée de vie des globules rouges étant longue, l'anémie est légère ou absente,
- une forme chronique : elle correspond à une atteinte des cellules souches. Elle se caractérise par une leucopénie, une thrombopénie et une anémie modérée à sévère, non régénérative. La repopulation de la moelle est incertaine et peut prendre des semaines, voire des mois.

Le traitement des anémies aplasiques repose sur trois principes :<sup>338</sup>

- lors de leucopénie sévère, administrer des antibiotiques large spectre pour empêcher la survenue d'infections bactériennes,
- lors de thrombopénie sévère, réaliser des transfusions de plaquettes,
- lors d'anémie sévère, réaliser des transfusions sanguines.

La phénylbutazone et l'acide méclofénamique sont deux AINS susceptibles d'entraîner une anémie aplasique aiguë chez le chien. Généralement, les anémies aplasiques aiguës sont réversibles après suppression de la cause. Les AINS sont des exceptions à la règle. Tous les cas décrits dans la littérature sont décédés malgré les traitements apportés.<sup>337, 338, 339</sup>

#### **4.3.3 Thrombopénies à médiation immune d'origine médicamenteuse**

Ce type de thrombopénie, survient au minimum 1 semaine après le début du traitement, ou plus de 3 jours après la reprise éventuelle du médicament.

Une étude rétrospective menée sur 23 ans chez l'homme a révélé que les AINS représentent la principale catégorie médicamenteuse responsable de thrombopénies à médiation immune.<sup>253</sup>

Chez le chien, seuls des cas impliquant le triméthoprim ont été décrits. Toutefois, les AINS, comme n'importe quel médicament, doivent être considérés comme de possibles déclencheurs de ce type de thrombopénies à médiation immune.<sup>351</sup>

#### **4.4 EFFETS INDESIRABLES SUR LA FONCTION HEPATIQUE**

Chez l'être humain, on recense peu de cas d'hépatotoxicose suite à l'administration d'AINS. Les AINS principalement incriminés sont le diclofenac,<sup>10</sup> le benoxaprofène,<sup>263</sup> la phénylbutazone,<sup>13</sup> l'aspirine,<sup>292, 349</sup> et le nimésulide.<sup>24</sup>

La plupart de ces hépatotoxicoses sont idiosyncrasiques. Il s'agit de réactions aléatoires, non liées à la dose ou à la durée d'administration. Ce type de réaction suppose une sensibilité particulière du sujet. Les mécanismes qui en sont responsables ne sont pas élucidés. Toutefois, certaines données expérimentales, laissent supposer que des métabolites actifs seraient produits dans le foie. Ces métabolites se lieraient ensuite de manière covalente à des protéines et engendrerait un stress oxydatif et des lésions mitochondriales. Des facteurs génétiques et/ou acquis pourraient expliquer la sensibilité particulière de certains sujets.<sup>24</sup> A l'opposé, l'hépatotoxicose provoquée par l'aspirine est de type intrinsèque ; c'est à dire dose-dépendante, prévisible et reproductible.<sup>196, 348</sup>

Chez les carnivores domestiques, et notamment le chien, le seul AINS décrit comme responsable d'hépatotoxicose idiosyncrasique est le carprofène. Ainsi, une étude rétrospective recense 21 cas d'hépatotoxicose chez le chien, suite à l'administration à long terme de carprofène. En voici les conclusions :<sup>208</sup>

- les labradors retrievers représentent plus de 62% des cas rencontrés. Pour ces patients, la clinique et l'évolution fut similaire, à savoir : intoxication tardive et rémission totale pour tous les sujets. Pour les autres races, la mise en place des signes cliniques semble plus rapide et l'évolution plus dramatique (50% de mortalité),
- les signes cliniques sont survenus entre les 5<sup>ème</sup> et 180<sup>ème</sup> jours de traitement avec une forte prévalence entre le 5<sup>ème</sup> et le 30<sup>ème</sup> jours,
- anorexie et vomissements sont les signes cliniques les plus fréquemment décrits,
- au niveau des paramètres biochimiques, on constate une augmentation constante des ALAT, et une augmentation fréquente mais non constante des PAL et des ASAT. Généralement, l'augmentation des ALAT est plus importante que celle des PAL. Une hypoalbuminémie peut être rencontrée,

- les lésions histologiques observées sont en faveur d'une toxicose hépatocellulaire de type idiosyncrasique,
- dans 43% des cas une atteinte rénale fut concomitante à l'atteinte hépatique. Il n'a pu être déterminé si cette atteinte était le reflet d'une action directement toxique du carprofène sur le rein, une conséquence d'une hypoperfusion rénale provoquée par l'insuffisance hépatique ou bien s'il existait des lésions rénales antérieures.

Les autres cas d'hépatotoxicoses connus chez les carnivores domestiques sont de type intrinsèque. Ainsi, le naproxène à la dose de 5.6mg/kg/J pendant 7 jours a été supposé responsable de toxicose rénale et hépatique chez un chien, bien qu'aucune analyse histologique n'ait permis de confirmer cette hypothèse.<sup>112</sup>

## **4.5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Dans la littérature vétérinaire, il existe très peu de cas rapportés d'interactions médicamenteuses impliquant des AINS. Celles-ci, de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique, sont au contraire bien répertoriées chez l'homme, même si les mécanismes de certaines d'entre elles sont encore mal connus. Il semble donc judicieux, par précaution, d'éviter ces associations chez les carnivores domestiques.

### **4.5.1 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques**

Toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme peuvent être, à priori, le siège d'une interaction pharmacocinétique. Certains médicaments peuvent altérer la pharmacocinétique de certains AINS. De même, certains AINS peuvent agir sur la pharmacocinétique de certains médicaments.<sup>38</sup>

#### **4.5.1.1 Médicaments altérant la pharmacocinétique des AINS**

Chez l'homme, le probénécide peut inhiber l'excrétion rénale et biliaire des AINS. Il en résulte une augmentation de la concentration plasmatique des AINS et donc de leurs effets indésirables.<sup>38</sup>

Contrairement à ce qui est parfois supposé, il semble que le sucralfate et le misoprostol n'aient pas d'effets significatifs sur l'absorption orale des AINS chez l'homme.

De hautes doses de bicarbonate de sodium ou d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium peuvent augmenter le pH urinaire et diminuer par conséquent l'excrétion rénale de salicylates.<sup>38</sup>

Les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS peuvent être aggravés par l'utilisation conjointe de corticoïdes. Ainsi, une étude menée chez des personnes âgées a montré que la prise de corticoïdes augmente significativement le risque d'ulcères gastro-duodénaux si elle est associée à un traitement AINS.<sup>258</sup> Chez le chien, si l'administration de flunixin-méglumine (1.1mg/kg IM q12h) provoque rapidement des ulcérations gastriques visualisées par endoscopie, on constate qu'elles sont exacerbées et surviennent encore plus rapidement lorsque de la prednisone est administrée conjointement (0.55mg/kg VO q12h).<sup>77</sup> Il semble que cette interaction soit de nature pharmacocinétique. En effet, une expérience menée chez l'homme a démontré que le tenidap réduisait significativement la clairance rénale de la prednisolone.<sup>109, 150</sup>

Certains médicaments sont des inhibiteurs de l'activité enzymatique hépatocytaire. Ils sont donc responsables d'une exagération des effets pharmacologiques de certains produits au catabolisme ralenti. Ainsi, par exemple, le chloramphénicol, puissant inhibiteur des fonctions d'oxydation microsomiales, augmente de 300% le temps de demi-vie de l'acide salicylique chez le chien mais ne modifie pas celui du chat.<sup>4</sup>

#### **4.5.1.2 Médicaments dont la pharmacocinétique est altérée par certains AINS**

##### ***Méthotrexate***

L'association d'AINS et de méthotrexate à haute dose est contre-indiquée chez l'homme en raison du risque de survenue d'aplasie médullaire, d'insuffisance rénale et de dysfonctionnement hépatique. Les mécanismes de cette interaction médicamenteuse sont probablement en rapport avec une réduction de la clairance rénale du méthotrexate par les AINS. En rhumatologie humaine, du méthotrexate à faible dose est souvent associé aux AINS. L'innocuité totale de cette association à long terme n'a pas été formellement démontrée. Il semble en effet que l'association méthotrexate à faible dose/aspirine entraîne une baisse significative de la clairance rénale du méthotrexate.<sup>38</sup>

##### ***Lithium***

Chez l'homme, l'administration simultanée de lithium et de certains AINS occasionne une augmentation de la lithémie.<sup>320</sup> Ainsi, par exemple l'indométhacine augmente de 59% la lithémie chez des patients psychiatriques contre 24-30% d'augmentation chez des sujets sains volontaires.<sup>104, 270</sup> L'aspirine et le sulindac seraient des exceptions.<sup>270, 266</sup> Le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques ; son élimination est exclusivement rénale. Les mécanismes de l'interaction lithium/AINS ne sont pas clairement élucidés. Il est possible que les AINS entravent l'élimination rénale de lithium, ce qui conduit à une augmentation de la lithémie.<sup>320</sup>

##### ***Digoxine, aminoglycosides***

Chez l'homme, il est conseillé de surveiller étroitement les patients sous AINS qui reçoivent de la digoxine ou des aminoglycosides. En effet, les AINS diminuent l'excrétion rénale de ces médicaments<sup>38</sup> qui peuvent atteindre des concentrations plasmatiques toxiques pour l'organisme.

##### ***Hypoglycémiant oraux***

Les AINS dérivés de l'acide salicylique et de la pyrazolone inhibent le métabolisme des hypoglycémiant oraux (dérivés de la sulphonylurée). Ainsi, le temps de demi-élimination de ces médicaments est multiplié par 3 à 4 lorsqu'ils sont administrés avec des AINS dérivés de la pyrazolone.<sup>38</sup>

### ***Anti-convulsivants***

En médecine humaine, l'acide valproïque et la phénytoïne sont deux anti-convulsivants capables d'interagir avec certains AINS.<sup>38</sup>

Les AINS dérivés de la pyrazolone inhibent le métabolisme de la phénytoïne, ce qui augmente sa concentration plasmatique et le risque de toxicité. Ces AINS augmentent également la fraction plasmatique libre (active) de phénytoïne.<sup>38</sup>

Les dérivés de l'acide salicylique peuvent également augmenter la fraction libre de phénytoïne, ce qui augmente sa clairance. L'augmentation de la clairance de la phénytoïne diminue la concentration plasmatique en folate qui est nécessaire au maintien de la clairance rénale de la phénytoïne. Ceci peut donc conduire à une intoxication à la phénytoïne.<sup>38</sup>

Les dérivés de l'acide salicylique interagissent avec l'acide valproïque par le biais de deux mécanismes : ils inhibent son métabolisme et entrent en compétition avec les sites de fixation protéique plasmatique. Il en résulte une baisse d'environ 30% de la clairance de l'acide valproïque et une augmentation d'environ 50% de la fraction plasmatique libre.<sup>38</sup>

### ***Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques***

A l'exception de l'aspirine, les AINS sont fortement liés aux protéines plasmatiques (>98%). L'administration conjointe d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (warfarine, barbituriques, curares, sulfamides, autres AINS...) peut être à l'origine d'une augmentation de concentration tissulaire d'un des principes actifs. En réalité peu d'effets indésirables sont rapportés suite à ce type d'interaction, en partie parce que l'augmentation tissulaire en principe actif est transitoire et que les molécules non liées aux protéines plasmatiques sont plus rapidement éliminées par le foie et le rein.<sup>38, 28</sup> Néanmoins, ce type d'interaction peut parfois avoir des conséquences cliniques. Ainsi, par exemple, chez l'être humain et certains animaux de laboratoire, l'administration conjointe de thiopental et d'AINS fortement liés aux protéines plasmatiques permet de prolonger le temps de sommeil des sujets, ce qui permet de réduire la dose de thiopental nécessaire à l'induction de l'anesthésie.<sup>145</sup> Il semble qu'il n'en est pas de même pour le chien. En effet, pour cette espèce, l'administration pré-opératoire de kétoprofène ne permet pas de réduire la dose de thiopental à l'induction.<sup>192</sup> Certains fabricants de médicaments, comme celui du Rimadyl<sup>ND</sup>, conseillent néanmoins d'éviter d'associer des AINS à des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.

L'administration concomitante d'aspirine et d'un autre AINS peut occasionner par ce mécanisme (déplacement protéique) une baisse de la concentration plasmatique du deuxième médicament et donc diminuer son effet.<sup>38</sup> Ceci a notamment été démontré chez l'homme avec des acides énoliques comme le ténoxycam<sup>117</sup> et l'isoxicam.<sup>114</sup> Chez l'homme, l'association indométhacine/diflunisal est à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique d'indométhacine qui peut conduire à des effets indésirables dangereux.<sup>38</sup>

### ***Anti-vitamines K***

Les AINS dérivés de la pyrazolone (phénylbutazone, oxyfenbutazone) inhibent le métabolisme de la S-warfarine et augmentent donc son effet anti-coagulant. Ainsi, par exemple, chez l'homme, la phénylbutazone inhibe le métabolisme de la S-warfarine (isomère le plus puissant de la warfarine) alors qu'elle induit le métabolisme de l'isomère R. Le temps

de demi-vie de la S-warfarine augmente de 34 à 45 heures alors que celui de la forme R passe de 45 à 24 heures. Lorsque de la phénylbutazone est administré avec de la warfarine (mélange racémique), il en résulte donc une augmentation de l'effet anticoagulant de cette dernière.<sup>105</sup> Des études in vitro ont démontré que la plupart des AINS déplacent les anticoagulants oraux de leurs sites de fixation protéiques plasmatiques. Il est donc vraisemblable que le même phénomène se produise in vivo. Toutefois, comme nous l'avons expliqué dans le paragraphe précédent, il semble ce déplacement protéique ait peu d'incidence clinique.<sup>38</sup>

#### **4.5.2 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques**

Des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques surviennent lorsque les médicaments d'une association ont en commun un effet sur un même récepteur ou sur une même fonction. L'intensité et/ou la durée de cet effet peuvent être affectées. Si l'effet est diminué, on parle d'antagonisme, s'il est augmenté, on parle de synergie. On parle de potentialisation lorsque l'effet d'un seul médicament est augmenté.<sup>336</sup>

##### ***Médicaments anti-hypertenseurs***

En médecine humaine, les AINS modifient peu ou pas la pression artérielle des malades normotendus et des malades hypertendus non traités. Par contre, chez les sujets hypertendus traités, ils sont susceptibles d'interagir avec certains anti-hypertenseurs et d'augmenter la pression artérielle de façon significative. Ce phénomène s'explique par le fait que ces anti-hypertenseurs agissent en stimulant la synthèse de prostaglandines ; or, les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines endogènes vasodilatatrices (PGI<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub>). Ainsi, par exemple, l'indométhacine s'oppose à l'effet de la plupart des anti-hypertenseurs (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, hydralazine, prazosine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Les AINS ne semblent pas modifier l'effet anti-hypertenseur des inhibiteurs calciques.<sup>38, 150</sup> Seul le sulindac ne semble pas modifier l'activité des anti-hypertenseurs.<sup>110</sup>

L'association d'AINS à des diurétiques et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) peut également conduire à un état d'insuffisance rénale par diminution de la filtration glomérulaire, tout particulièrement chez les patients déshydratés.<sup>17</sup> Aucune donnée n'a été publiée à ce sujet chez les carnivores domestiques. Toutefois, l'association de la flunixin au méthoxyflurane (produit aux propriétés hypotensives) a été associée à une toxicité rénale chez le chien.<sup>218</sup>

##### ***Anti-vitamines K***

Chez l'homme, il est déconseillé d'associer des AINS aux anti-vitamines K en raison du risque accru d'hémorragie par inhibition de la fonction plaquettaire. A noter que les AINS dérivés de la pyrazolone interagissent également de manière pharmacocinétique avec les anticoagulants oraux.<sup>38</sup>

En médecine vétérinaire, on n'administrera pas d'AINS à des animaux intoxiqués aux anticoagulants.

### ***Héparine et héparines de faibles poids moléculaire***

En cardiologie humaine on associe parfois de l'héparine et des agents fibrinolytiques à de faibles doses d'aspirine. Il en résulte une augmentation du risque de saignement. Ce risque l'emporte sur le bénéfice de cette association.<sup>38</sup>

Tout comme l'héparine, les héparines de faibles poids moléculaires, utilisées pour prévenir les thromboses veineuses, sont susceptibles d'interagir hémostatiquement avec les AINS. Ainsi, par exemple, la Grande-Bretagne déconseille d'administrer ces composés avec du kétorolac.<sup>38</sup>

### ***Cyclosporine***

Les patients humains recevant de la cyclosporine et des AINS présentent un risque accru de toxicité rénale. Il est probable mais non certain que cette interaction soit de nature pharmacodynamique.<sup>38</sup>

## **4.6 AUTRES EFFETS INDESIRABLES**

### **4.6.1 Effets indésirables sur les articulations**

Plusieurs études menées chez le chien ont démontré que l'administration à long terme de salicylates ou d'indométhacine précipite l'évolution de l'arthrose en accélérant la destruction du cartilage.<sup>34, 35</sup> A l'opposé, d'autres AINS comme le carprofène, le bénomaxapofène et l'acide tiaprofénique, seraient dépourvus de ces effets néfastes et pourraient même prévenir la destruction du cartilage d'une articulation arthrosique. Ces AINS agiraient en inhibant les métalloprotéases intervenant dans la destruction du cartilage.<sup>34, 16, 85, 254</sup> De même, le méloxicam n'inhibe pas non plus la synthèse des protéoglycanes sulfatés et des glycosamino-glycanes du chien, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*.<sup>267</sup> L'absence d'effets indésirables associés à l'utilisation à long terme de ces AINS sur des articulations arthrosiques reste encore à démontrer.

### **4.6.2 Effets indésirables sur la reproduction**

L'induction de COX-2 étant nécessaire à l'ovulation et à l'implantation embryonnaire, l'utilisation des AINS est à proscrire durant cette phase du cycle chez les femelles reproductrices.<sup>214</sup>

L'administration chronique d'AINS pendant la gestation peut aussi être à l'origine de certains effets indésirables. Ainsi, l'administration de fortes doses d'aspirine au début de la gestation a été à l'origine d'une augmentation de la mortalité fœtale et de l'incidence des malformations fœtales chez la femme.<sup>251</sup> De même, chez la femme enceinte, l'indométhacine peut provoquer un arrêt du travail, une fermeture précoce du ductus arteriosus chez le fœtus et une interruption de la circulation fœtale.<sup>214</sup> Les AINS peuvent également traverser la barrière placentaire et avoir des effets sur le fœtus, comparables à ceux qui sont observés chez l'adulte. Ainsi, il est rapporté des cas d'ulcérations gastriques, duodénales et des cas d'insuffisance rénale aiguë oligurique chez des nouveau-nés humains. Les AINS sont également excrétés à faibles doses dans le lait maternel humain.<sup>251</sup>

L'administration d'AINS est donc être contre-indiquée pendant la gestation et la lactation de nos carnivores domestiques. La nouvelle génération d'AINS sélectifs COX-2 est peut-être moins toxique pour le fœtus, mais des données rigoureuses manquent encore à ce sujet.

#### **4.6.3 Effets indésirables sur le système nerveux central**

Plusieurs AINS ont été décrits comme responsables de méningites aseptiques chez l'homme. Il semble que les patients atteints de lupus érythémateux systémique ou de diverses maladies du tissu conjonctif sont prédisposés au développement de méningite aseptique induite par les AINS.<sup>153</sup> Les AINS incriminés dans la littérature sont l'ibuprofène, le sulindac, le naproxène, le tolmétin, le diclofénac, le kétoprofène et le rofécoxib.<sup>26, 153, 340</sup> Généralement, les signes cliniques de méningite débutent rapidement après le début du traitement et rétrocedent sans séquelles dès l'arrêt de celui-ci. Il est néanmoins décrit le cas d'un patient ayant développé une méningite aseptique au bout de 2 ans de traitement au naproxène.<sup>340</sup> Les méningites aseptiques induites par les AINS s'accompagnent parfois d'un état confusionnel du patient, notamment si celui-ci est âgé.<sup>153</sup>

A ce jour, chez les carnivores domestiques, aucun cas de méningite aseptique induite par les AINS n'a été publié.

Chez l'homme, les AINS peuvent également induire ou exacerber certains troubles psychiatriques (psychose, dépression, désordres affectifs, dépersonnalisation, hallucinations...). Les symptômes rétrocedent rapidement à l'arrêt du traitement aux AINS ou lorsqu'un traitement symptomatique est initié. L'AINS le plus fréquemment responsable de ces effets indésirables est l'indométhacine.<sup>67</sup>

#### **4.6.4 Ototoxicité**

Surdité, acouphènes, vertiges font partie des effets indésirables connus de l'aspirine chez l'homme. Ils ont également été décrits avec l'indométhacine. Ils sont beaucoup moins fréquents avec les autres AINS.<sup>101</sup>

#### **4.6.5 Toxicité en rapport avec l'état physiologique du sujet**

Les sujets de moins de 6 semaines possèdent des mécanismes de clairance hépatique et rénale immatures. L'administration d'AINS est donc à proscrire. Cette recommandation a été démontrée pour les salicylates.<sup>64</sup> Au-delà de cet âge critique, les jeunes peuvent recevoir des AINS aux mêmes doses que les adultes.

Avec l'âge, le risque de développer de l'arthrose augmente, c'est pourquoi les traitements chroniques aux AINS sont fréquemment administrés aux animaux âgés. Chez l'être humain, les personnes âgées (tout spécialement les femmes de plus de 75 ans) présentent plus de risques de développer des troubles gastro-intestinaux que les autres utilisateurs d'AINS.<sup>119</sup> L'âge avancé est également un facteur prédisposant au développement de certaines néphropathies induites par les AINS chez l'homme.<sup>87</sup>

Pour ces raisons, il conviendra de ne pas utiliser les AINS chez les animaux atteints d'anomalies rénales et/ou hépatobiliaires et de surveiller étroitement les sujets âgés bénéficiant d'un traitement à base d'AINS.

#### **4.6.6 Aggravation de troubles respiratoires**

Les AINS sont susceptibles d'induire un bronchospasme chez les sujets souffrant d'affections respiratoires sévères. En effet, PGI<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub> interviennent dans le relâchement de la musculature bronchique et trachéale.<sup>214</sup> L'utilisation d'AINS doit donc être proscrite lors de détresse respiratoire asthmatiforme.

#### **4.6.7 Effets indésirables dermatologiques**

Il est fait mention dans la littérature d'un cas de nodule apparu chez un chien quelques heures après une injection de carprofène (4mk/kg), et qui a disparu en moins de 24 heures.<sup>181</sup>

Chez l'être humain, de nombreux AINS peuvent être responsables de réactions de photosensibilisation. Les AINS possédant un groupement 2-aryl-propionique sont ceux qui entraînent les réactions les plus violentes. Cescas de photosensibilisation surviennent après administration topique ou systémique d'AINS. Quelle que soit la voie d'administration, c'est le piroxicam qui est le plus fréquemment incriminé. Les autres AINS potentiellement photosensibilisants sont le kétoprofène, l'ibuprofène, le naproxène, acide tiaprofénique, l'acide méfénamique, le nabumétone, le sulindac, la phénylbutazone, l'indométhacine.<sup>12, 229</sup>

A ce jour, chez les carnivores domestiques, aucun cas de photosensibilisation induite par les AINS n'a été publié.

## **TROISIEME PARTIE : ANALGESIE ET AINS**

L'analgésie est un terme général qui désigne la disparition de la perception douloureuse quel qu'en soit le mécanisme. Comme nous l'avons exposé précédemment, la douleur est préjudiciable aux processus de guérison et au bien-être des animaux. Le vétérinaire doit donc soulager la douleur animale à l'aide de tous les moyens disponibles.

Dans une première partie nous aborderons le problème de la reconnaissance et de l'évaluation de la douleur animale. Dans une seconde partie nous verrons quelles sont les indications des AINS dans la gestion de la douleur chez les carnivores domestiques. Dans une dernière partie, nous étudierons spécifiquement les AINS utilisables chez les carnivores domestiques.

### **1. RECONNAISSANCE ET EVALUATION DE LA DOULEUR**

Pour soulager efficacement la douleur animale, le clinicien doit être capable de la reconnaître et de l'évaluer. Il pourra ainsi mettre en œuvre un traitement analgésique adapté et juger de son efficacité.

#### **1.1 LES MANIFESTATIONS DE LA DOULEUR**

Le vétérinaire ne pouvant pas communiquer oralement avec ses patients, l'évaluation de la douleur chez les animaux repose donc obligatoirement sur l'observation attentive des diverses manifestations comportementales, physiologiques et cliniques qu'elle engendre. Ces manifestations diffèrent selon les espèces, les individus, le siège de la douleur et les mécanismes mis en jeu, ce qui accroît encore la difficulté de cette tâche.<sup>57</sup>

##### **1.1.1 Manifestations comportementales**

###### ***Activité anormale***

Généralement, les animaux qui souffrent présentent une baisse globale d'activité: ils se déplacent moins, se nourrissent moins, répugnent à jouer, à s'étirer ou à faire leur toilette. Certains animaux peuvent à l'opposé présenter une augmentation d'activité, en ce sens qu'ils ne semblent pas trouver de position confortable.<sup>90</sup>

###### ***Postures anormales***

Diverses postures anormales peuvent être adoptées par les animaux algiques : voussures lors de douleurs abdominales ou rachidiennes, tête baissée lors de cervicalgie, position du prieur lors de douleur abdominale. Certains animaux peuvent se reposer dans des positions inhabituelles ; d'autres au contraire, peuvent rester debout immobiles, le temps qu'une analgésie efficace soit mise œuvre.<sup>140,213</sup>

Les animaux présentant une douleur d'origine ostéo-articulaire peuvent présenter au repos un défaut, voire une suppression d'appui sur le membre concerné.

### ***Mobilité, démarche anormales***

Lors de phénomène douloureux, les animaux peuvent se déplacer et exécuter certains mouvements (s'asseoir ou se coucher,) avec lenteur, voire avec raideur.<sup>140</sup>

Certains animaux auront besoin d'encouragement pour se déplacer, se lever ou s'asseoir.

Une boiterie avec ou sans appui conservé peut être le signe d'une douleur d'origine ostéo-articulaire.

### ***Vocalisations***

Ce critère constitue l'un des signes les plus anthropomorphiques de la douleur. Il peut s'agir de pleurs, de gémissements ou de hurlements. Les vocalisations ne constituent pas un indicateur spécifique et sensible de la douleur. Ainsi, par exemple, les animaux jeunes ont tendance à exprimer leur douleur de manière vocale, alors que les sujets âgés ont plutôt tendance à interioriser leurs émotions.<sup>213</sup>

Les vocalises lorsqu'elles sont présentes ne doivent néanmoins pas être négligées. Ces manifestations peuvent être continues ou ne se manifester par exemple qu'à l'approche du personnel soignant ou lors de manipulations. Au contraire, certains animaux ne vocaliseront pas du tout, même lors de douleur intense.<sup>215</sup>

### ***Perte d'appétit***

La douleur entraîne presque toujours une perte d'appétit. La dysorexie est fonction de l'intensité douloureuse. Lorsque cette intensité augmente, l'animal présente un désintéressement de plus en plus marqué pour la nourriture, pouvant aller jusqu'à une anorexie totale.<sup>215</sup>

### ***Attention portée par l'animal aux zones douloureuses***

L'animal peut regarder, lécher ou même mordiller la zone douloureuse.<sup>213</sup> Ce comportement peut même aller jusqu'à l'automutilation lors de douleur intense.

### ***Modifications du comportement de l'animal vis-à-vis de l'homme***

Lors de douleur légère, la réponse aux contacts humains peut-être normale. Si la douleur est plus marquée, l'animal peut éviter, voire refuser totalement tout contact avec l'homme. Certains patients manifesteront de l'agressivité, alors que d'autres adopteront plutôt des postures de soumission.<sup>90,212</sup>

Le frétillement de la queue ne doit pas être utilisé pour estimer l'absence de douleur. De même, le ronronnement chez le chat peut persister lors de douleur intense, voire même jusqu'à la mort.<sup>215</sup>

### ***Modifications du faciès***

Il s'agit d'un indice assez subjectif pour quantifier la douleur animale. Toutefois, certains propriétaires sont sensibles à ces modifications et le vétérinaire doit donc en tenir compte.

Bruxisme, rictus ou inquiétude dans le regard peuvent ainsi être évocateurs d'un processus douloureux.<sup>276</sup>

## **1.1.2 Manifestations physiologiques ; apport de l'examen clinique**

### ***Modifications cardiovasculaires***

La tachycardie est une manifestation courante mais non systématique de la douleur. Ainsi, certaines chirurgies thoraciques ou abdominales (correction de shunt porto-systémique, chirurgies intestinales) peuvent provoquer une bradycardie. Il est également important de remarquer que les effets des opioïdes sur le système nerveux autonome persistent bien au-delà de leurs effets analgésiques : la fréquence cardiaque est donc un mauvais indice de la douleur chez les animaux traités avec ces molécules.<sup>213</sup>

Lors d'un acte chirurgical, il est tout de même intéressant d'avoir relevé la fréquence cardiaque pré-opératoire afin de calculer un pourcentage d'augmentation en post-opératoire. Ce pourcentage est bien plus significatif que la valeur observée.<sup>239</sup>

L'hypertension artérielle est une autre manifestation cardiovasculaire possible de la sensation douloureuse. Ainsi, par exemple, après une ovariohystérectomie chez le chat, une augmentation de la pression artérielle a été observée chez des animaux manifestant d'autres signes de douleur.<sup>300</sup> A l'opposé, d'autres études portant sur l'analgésie post-opératoire chez le chien n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la pression artérielle, et ce, malgré des scores douloureux intergroupes significativement différents.<sup>54, 135, 256, 286</sup>

### ***Modifications respiratoires***

La fréquence et le mode respiratoire semblent être de bons indicateurs de la douleur chez certains patients. Ainsi, lors de douleur légère, on peut observer une légère augmentation de la fréquence respiratoire. Au fur et à mesure que la douleur s'amplifie, le rythme respiratoire s'accélère, la respiration devient de plus en plus superficielle pour devenir abdominale.<sup>213, 215</sup>

### ***Manifestations ophtalmologiques***

La dilatation pupillaire semble être un mauvais indicateur de la douleur. En pratique courante, l'estimation du diamètre pupillaire est très subjective : nous ne disposons pas d'appareil de mesure standard (pupillomètre). De plus, comme cela a été démontré chez l'homme, une multitude d'autres facteurs peuvent influencer sur le diamètre pupillaire : intensité lumineuse, âge, anxiété, fatigue...<sup>140</sup> Le diamètre pupillaire est également sensible à l'action pharmacologique de certaines substances. Ainsi, de fortes doses d'opioïdes provoquent un myosis chez le chien, alors que l'atropine a un effet mydriatique.<sup>213</sup>

Les affections ophtalmiques douloureuses se traduisent très fréquemment par un blépharospasme.

## ***Recherche d'une zone douloureuse***

La douleur est souvent mise en évidence manuellement directement par le clinicien :

- par attouchement de certaines régions du corps : des névrites peuvent ainsi être mises en évidence par attouchement de trajets nerveux ...<sup>42</sup>
- par palpation du rachis, des masses musculaires, des segments osseux, de l'abdomen,
- par mobilisation des articulations.

L'animal peut réagir plus ou moins violemment à toutes ces manipulations. Ainsi, il peut simplement tourner la tête, arrêter de haleter, contracter son abdomen, émettre des plaintes, essayer de se soustraire ou de mordre.

## **1.2 QUANTIFICATION DE LA DOULEUR**

Reconnaître et évaluer la douleur peuvent s'avérer être des tâches particulièrement délicates, notamment lorsque les patients ne présentent pas de modifications comportementales caractéristiques de la douleur. Dans ces cas équivoques, la meilleure attitude à adopter, pour ne pas commettre d'erreur et gagner en expérience, consiste à mettre en place une analgésie, et à observer les réactions des patients.<sup>213</sup>

Il est établi que certaines procédures chirurgicales ou affections sont plus douloureuses que d'autres. Ainsi, on peut considérer qu'une hernie discale cervicale, une pancréatite nécrosante ou une méningite provoquent des douleurs intenses voire atroces, alors qu'une otite ou une cystite ne sont que légèrement, voire modérément douloureuses.<sup>213</sup> Pour prévoir l'intensité de la douleur générée par une affection ou une chirurgie, un clinicien pourra donc parfaitement s'aider, par exemple de la classification établie par Mathews. Cette classification, reprise dans le tableau 5, n'a toutefois pas la prétention d'être complète et absolument exacte.

En médecine humaine, il existe de nombreuses méthodes validées pour évaluer la douleur. Beaucoup d'entre elles reposent sur le principe de « l'auto-évaluation » et ne sont donc pas utilisables par tous les patients (jeunes enfants, malades non communicants) ; l'intervention d'un observateur extérieur devient alors obligatoire. Cet observateur extérieur utilisera une méthode dite d'hétéro-évaluation pour établir un score douloureux.

De nombreuses méthodes d'évaluation de la douleur sont à la disposition du vétérinaire :

- les échelles descriptives : échelles descriptives simples, échelles numériques,
- l'échelles analogique visuelle,
- les échelles multiparamétriques.

**Tab. 5: Classification des procédures chirurgicales, maladies ou lésions en fonction de l'intensité douloureuse** <sup>213</sup>

<b>Niveau de Douleur</b>	<b>Procédures chirurgicales, maladies ou blessures</b>
<b>Sévère à atroce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur neuropathique : hernie discale cervicale, névrites...</li> <li>- Inflammation étendue : péritonite, fasciite, cellulite</li> <li>- Douleur post-chirurgicale si inflammation ou lésions tissulaires importantes</li> <li>- Pancréatite nécrosante</li> <li>- Cholécystite nécrosante</li> <li>- Fractures pathologiques</li> <li>- Cancer osseux (surtout après biopsie)</li> <li>- Méningite</li> </ul>
<b>Modérée à sévère</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthrose, polyarthrite aiguë</li> <li>- Chirurgie intra-articulaire</li> <li>- Traitement de fractures osseuses</li> <li>- Amputation d'un membre</li> <li>- Onyhectomie</li> <li>- Péritonite</li> <li>- Distension d'un organe creux</li> <li>- Torsions méésentérique, gastrique, testiculaire...</li> <li>- Obstruction urétrale, urétérale, biliaire</li> <li>- Thoracotomie</li> <li>- Laparotomie</li> <li>- Pleurite</li> <li>- Douleur capsulaire due à une organomégalie (pyélonéphrite, hépatite, splénique, torsion du pédicule vasculaire de la rate)</li> <li>- Traitement d'une hernie diaphragmatique traumatique (avec lésions tissulaires importantes)</li> <li>- Réchauffement après une hypothermie accidentelle</li> <li>- Gelures</li> <li>- Douleur cancéreuse</li> <li>- Thrombose, ischémie</li> <li>- Ostéodystrophie hypertrophiante</li> <li>- Panostéite</li> <li>- Abrasion ou ulcère cornéen</li> <li>- Uvéite, glaucome</li> <li>- Mastite</li> <li>- Mise-Bas</li> <li>- Affections vertébrales thoracolombaires</li> <li>- Exérèse du conduit auditif</li> </ul>
<b>Modérée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les conditions précédentes lorsqu'elles en sont au stade débutant ou lorsqu'elles sont en voie de résolution</li> <li>- Traitement chirurgical extracapsulaire de la rupture du ligament croisé antérieur</li> <li>- Chirurgies orthopédiques peu invasives (fixateur externes, amputation de la queue...)</li> <li>- Laparotomie (si rapide et manipulation minimale des organes)</li> <li>- Exérèse de masse</li> <li>- Pancréatite débutante ou en voie de guérison</li> <li>- Obstruction urétrale</li> <li>- Ovariectomie (animaux adultes obèses)</li> <li>- Castration pour certains animaux</li> <li>- Certaines procédures dentaires</li> <li>- Enucléation</li> </ul>
<b>Modérée à légère</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les conditions précédentes lorsqu'elles en sont au stade débutant ou lorsqu'elles sont en voie de résolution</li> <li>- Ovariectomie (jeunes animaux)</li> <li>- Castration pour certains animaux</li> <li>- Drains thoraciques</li> <li>- Otite</li> <li>- Cystite</li> </ul>
<b>Légère</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les conditions précédentes lorsqu'elles en sont au stade débutant ou lorsqu'elles sont en voie de résolution</li> </ul>

### **1.2.1 Les échelles descriptives**

#### *Echelles descriptives simples (SDS)*

Quatre ou cinq expressions sont prédéfinies pour décrire les différents degrés de douleur. A chaque expression correspond un score de douleur :

- 0 : pas de douleur
- 1 : douleur légère
- 2 : douleur modérée
- 3 : douleur sévère
- 4 : douleur très sévère

Cette échelle, même si elle est simple à utiliser, manque de sensibilité. En effet, le petit nombre de niveaux douloureux utilisés, n'est pas suffisamment discriminatif.

#### *Les échelles numériques (NRS)*

Plusieurs catégories de comportement sont définies (vocalisations, état d'agitation...). Chaque catégorie comporte plusieurs niveaux d'activité caractérisés par un score numérique différent. Cette échelle, comme l'échelle descriptive simple, manque de sensibilité; elle manque également de spécificité. Ainsi, il est parfois très difficile d'interpréter certains comportements comme les vocalises par exemples: ils sont souvent associés à un score numérique élevé, or, certains animaux souffrant intensément ne vocalisent pas forcément, alors que d'autres vocaliseront simplement sous l'effet de la peur, de l'anxiété ou parce qu'ils sont en plein réveil anesthésique ou dysphorie aux opioïdes.<sup>213</sup>

### **1.2.2 L'échelle analogique visuelle (VAS)**

Cette échelle est constituée d'une ligne horizontale ou verticale, non graduée mesurant 100 millimètres de long. Une des extrémités porte l'inscription «0 : pas de douleur », alors que l'autre porte l'inscription «100 : douleur extrême ». L'observateur (ou le malade lui-même en médecine humaine) place une marque sur cette ligne à l'endroit qui lui semble le mieux représenter l'intensité de la douleur ressentie par le patient.

En médecine vétérinaire, l'échelle analogique visuelle est utilisée dans un grand nombre d'études portant sur l'analgésie. Cette méthode est sensible et reproductible à la condition que l'observateur soit expérimenté dans l'évaluation de la douleur et entraîné pour utiliser cette échelle.<sup>213</sup> Dans le cas contraire, cette échelle est d'un emploi délicat.

### **1.2.3 Echelles multiparamétriques**

Les échelles multiparamétriques font intervenir de nombreux paramètres physiologiques, cliniques et comportementaux sous forme de liste. Une note est attribuée pour chaque paramètre, selon l'intensité des manifestations observées. Le score total permet d'estimer le degré de la douleur perçue par l'animal.<sup>54, 56, 57, 256</sup>

A la différence des échelles analogiques ou descriptives, elles sont reproductibles, très sensibles et faciles d'utilisation lorsqu'elles sont bien conçues. Elles laissent peu de place à la

subjectivité de l'observateur. Elles constituent des outils adaptés lorsqu'elles sont spécifiques.<sup>57</sup>

Nous citerons comme exemple les grilles multiparamétriques élaborées par l'Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie Animale.<sup>56</sup> Cette association a proposé deux grilles d'évaluation de la douleur post-opératoire, l'une pour le chien et l'autre pour le chat qui sont présentées dans les annexes (figures 8 et 9).<sup>57</sup> Ces grilles très bien conçues restent encore à valider sur un grand nombre d'animaux algiques. En outre, elles évaluent spécifiquement la douleur post-opératoire et ne peuvent donc être transposées à tous les types de douleur.<sup>113</sup> Des moyens d'évaluation adaptés de la douleur (chronique notamment) restent donc à développer dans l'avenir.

## **2. INDICATIONS DES AINS DANS LA GESTION DE LA DOULEUR**

Les antalgiques ou analgésiques sont définis comme « *des médicaments capables de diminuer ou d'abolir la perception des sensations douloureuses sans entraîner de perte de conscience* ». <sup>185</sup>

Pendant longtemps, les propriétés analgésiques des AINS ont surtout été utilisées pour traiter la douleur chronique, et tout particulièrement celle d'origine arthrosique. Actuellement, leurs conditions d'utilisation se sont largement étendues. Ainsi, ils se sont ainsi montrés très efficaces pour traiter la douleur post-opératoire.

Dans un premier temps, nous discuterons des rapports existant entre les AINS et certaines notions de méthodologie analgésique : les paliers de douleur, l'analgésie préventive et l'analgésie multimodale. Nous rappellerons ensuite les contre-indications générales à l'utilisation des AINS avant d'envisager leurs indications : douleur post-opératoire, douleur d'origine arthrosique, douleur liée à certains états inflammatoires, douleur cancéreuse et douleur générée par certaines affections spécifiques.

Les douleurs néurologiques ne répondent pas au traitement par des AINS et peuvent être soulagées par l'administration d'antidépresseurs tricycliques (amitryptiline) ou d'anti-épileptiques (gabapentine).<sup>220</sup> C'est pourquoi nous ne discuterons pas de leur traitement.

### **2.1 AINS ET METHODOLOGIE ANALGESIQUE**

Deux approches analgésiques ont été développées au cours de ces dernières années : l'analgésie préventive et l'analgésie multimodale. Dans deux parties distinctes nous définirons ces concepts et discuterons de leur pertinence en nous focalisant plus particulièrement sur les AINS. Dans une troisième partie nous aborderons la notion de paliers de douleur.

#### **2.1.1 AINS et analgésie préventive**

Le concept d'analgésie préventive a été avancé pour la première fois en 1910 par Crile dans un article visionnaire dans lequel il émettait l'hypothèse que la douleur post-opératoire puisse être amplifiée par des stimuli nociceptifs induits par l'incision chirurgicale.<sup>60, 160</sup> En 1988, Wall créa le terme d' « analgésie pré-opératoire préventive » et suggéra que l'administration pré-opératoire d'opioïdes et/ou d'anesthésiques locaux pouvait diminuer l'intensité de la

douleur post-opératoire en réduisant la charge lésionnelle du système nerveux central induite par les fibres C (sensibilisation centrale) et liée à l'incision chirurgicale.<sup>331</sup> Cette théorie a été confirmée par la suite expérimentalement par Woolf en 1993.<sup>344</sup> Depuis, le concept d'analgésie préventive a évolué : l'incision chirurgicale ne déclenche pas à elle seule la sensibilisation centrale, et les propriétés analgésiques préventives d'autres produits comme les AINS ont été évaluées.

### 2.1.1.1 Définitions

Au terme d'analgésie préventive, correspondent plusieurs définitions.

#### *Définition physiologique*

L'analgésie préventive est une démarche préventive, visant à empêcher l'établissement de la sensibilisation centrale, dans le but de réduire l'intensité de la douleur et de diminuer les besoins en analgésiques, même après que les agents analgésiques préventifs aient cessé de faire leurs effets.<sup>159, 161</sup> La sensibilisation centrale étant déclenchée par des facteurs nuisibles et douloureux pré-, per- et post-opératoires, l'analgésie préventive doit donc débuter avant l'incision et couvrir à la fois les périodes per- et post-opératoire.<sup>167</sup>

#### *Définition clinique*

Une certaine confusion règne autour de la définition même de l'analgésie préventive, ce qui a grandement entretenu le débat sur son efficacité. Le problème a été résolu en partie par l'idée que l'analgésie préventive peut avoir une définition au sens large et au sens strict :<sup>168</sup>

- *l'analgésie préventive au sens strict* : elle compare l'administration préchirurgicale à l'administration postchirurgicale d'un analgésique,
- *l'analgésie préventive au sens large* : elle compare l'administration préchirurgicale d'un analgésique à l'absence de traitement ou à celle d'un placebo.

### 2.1.1.2 Chez l'être humain : des résultats peu concluants

Bien que le bénéfice de l'analgésie préventive ait été démontré de façon évidente dans quelques modèles animaux,<sup>50,51, 115, 345</sup> il n'en a pas été de même lors des nombreux essais cliniques menés chez l'homme. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les stimuli douloureux employés dans les modèles animaux expérimentaux ont une intensité, une durée et des répercussions bien inférieures à celles des stimuli douloureux survenant lors de chirurgies, même mineures.<sup>162</sup>

Ainsi, une méta-analyse publiée en 2002 et regroupant 80 études, a démontré que l'administration pré-chirurgicale d'un analgésique ne présente aucun avantage par rapport à l'administration post-chirurgicale de ce même analgésique. Cette conclusion est valable non seulement pour les AINS, mais également pour les opioïdes administrés par voie intraveineuse, les antagonistes des récepteurs à NMDA administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire, l'analgésie épidurale, l'analgésie caudale et les anesthésiques locaux périphériques.<sup>228</sup>

### 2.1.1.3 Chez les carnivores domestiques : des résultats faussement encourageants

L'effet analgésique préventif au sens strict des AINS n'a été évalué que dans deux études chez les carnivores domestiques. Il s'agit d'études randomisées menées en double aveugle chez des chiennes subissant une ovario-hystérectomie.<sup>178, 341</sup> Ces études ont conclu que l'administration pré-opératoire de carprofène procure une analgésie significativement supérieure à l'administration post-opératoire seulement au cours de la première demi-heure<sup>341</sup> ou des 2 premières heures<sup>178</sup> qui suivent l'extubation. Ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, avant que les effets analgésiques d'un AINS ne se mettent en place, un certain délai d'attente est nécessaire. Ce délai serait d'environ 45 à 60 minutes après administration intraveineuse ou intra-musculaire et serait encore plus long après administration sous-cutanée.<sup>213</sup> Les résultats des expériences précitées ne font qu'illustrer ce phénomène. En effet, une fois que les effets analgésiques résultant de l'administration post-opératoire du carprofène sont en place, on constate alors que les scores douloureux obtenus ne sont pas significativement différents de ceux obtenus après l'administration pré-opératoire de l'AINS. Ces essais cliniques confirment donc les résultats obtenus chez l'homme : l'administration pré-opératoire d'un AINS n'apporte aucun effet analgésique préventif.

En conclusion, l'administration pré-opératoire d'AINS ne conduit pas à l'installation d'une analgésie préventive (au sens strict du terme). Cette pratique augmente même le risque d'ischémie rénale si jamais une hypotension ou une hypovolémie surviennent pendant l'anesthésie.<sup>23, 93, 174, 251</sup> Il semble donc préférable d'administrer l'AINS pendant la période post-opératoire.

### 2.1.2 Place des AINS dans l'analgésie multimodale

La transmission nociceptive peut être altérée et modifiée par différentes classes d'analgésiques à différents niveaux des voies de la douleur (nocicepteurs périphériques, nerfs périphériques, corne dorsale de la moelle, voies ascendantes, voies descendantes, centres supra-spinaux), comme l'illustre la figure 10.

Le concept d'analgésie balancée, récemment défini par le groupe de Kehlet en 1993,<sup>163</sup> consiste à associer des analgésiques ayant des cibles distinctes à des étages différents des voies de la douleur et pharmacologiquement actifs en même temps.<sup>326</sup> Cette pratique repose sur diverses constatations :<sup>27</sup>

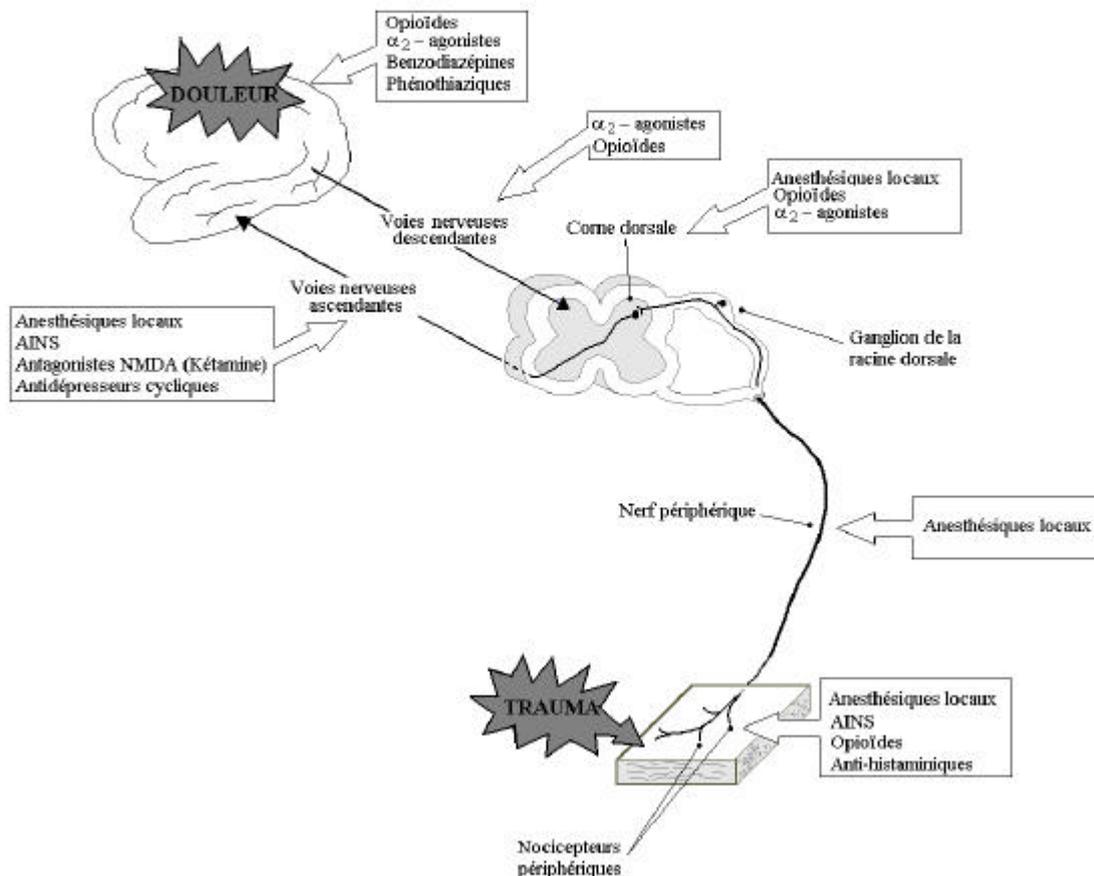
- tous les agents analgésiques ont des effets indésirables. Ainsi, par exemple, sédation, dépression respiratoire, bradycardie, dysphorie et constipation font partie des effets secondaires associés à l'administration de morphiniques.<sup>134, 248</sup> Les  $\alpha_2$ -agonistes provoquent une sédation, des vomissements, une hypertension suivie d'une hypotension, une bradycardie marquée, une inhibition de la sécrétion d'insuline et de l'hormone anti-diurétique.<sup>27</sup> Les anesthésiques locaux peuvent occasionner des blocs moteurs et une hypotension.<sup>220</sup> Les AINS peuvent, entre autre, affecter la fonction rénale, interférer avec l'hémostase et favoriser la survenue d'ulcérations digestives,
- aucun agent analgésique prescrit isolément ne permet d'obtenir une analgésie complète chez tous les patients post-opérés. Ce phénomène s'explique par les variations pharmacologiques et les effets indésirables des analgésiques qui sont des facteurs limitant les quantités à ré-administrer. Ainsi, en utilisant un seul analgésique, on ne peut calmer la douleur que d'un nombre limité de patients,

- l'association de différents agents analgésiques permet de renforcer l'effet analgésique recherché tout en diminuant les effets indésirables par réduction des doses administrées. Il est parfois difficile de différencier des effets simplement additifs d'une réelle synergie d'action.

Ainsi, les AINS, les benzodiazépines, les  $\alpha_2$ -agonistes, les antagonistes NMDA (kétamine) et les anesthésiques locaux renforcent l'effet analgésique des morphiniques forts ou faibles. Cette potentialisation constitue la base même de l'approche analgésique multimodale.<sup>326</sup>

Chez l'homme il est particulièrement bien connu et objectivé que l'administration simultanée d'AINS et d'opioïdes permet de réduire significativement la consommation de ces derniers.<sup>91, 220</sup> Ceci a été clairement démontré pour divers AINS (kétorolac,<sup>72</sup> naproxène,<sup>40</sup> ibuprofène,<sup>280</sup> diclofénac<sup>144</sup> ou valdécoxib<sup>274</sup>) dans divers essais cliniques ayant trait à la douleur post-opératoire.<sup>274</sup>

**Fig. 10 : Voies simplifiées de la douleur et cibles des principales classes d'analgésiques** <sup>163,175, 326</sup>



### 2.1.3 Notion de paliers de douleur

#### *Définition selon l'OMS*

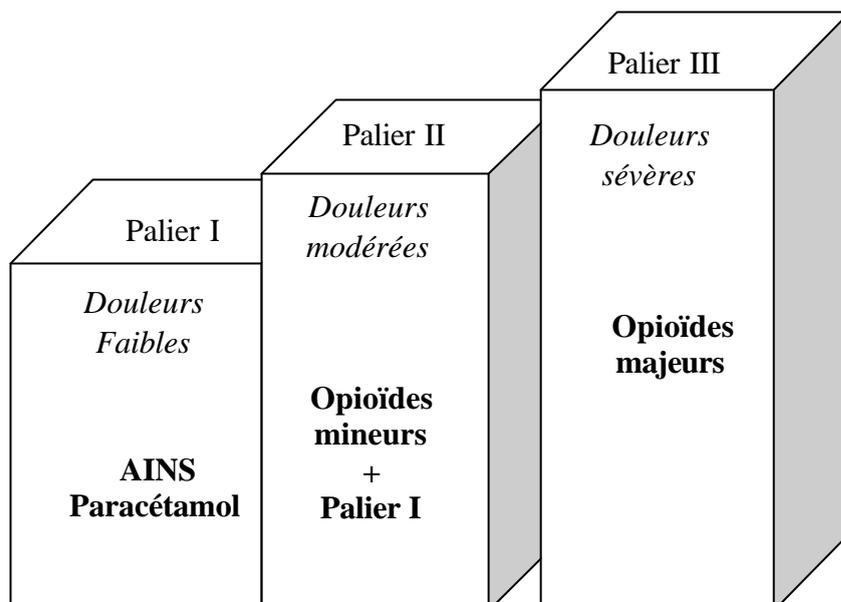
L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé, dans le cadre des douleurs cancéreuses, une échelle de décision thérapeutique comportant trois paliers d'analgésiques (figure 11).<sup>244</sup> Le passage à un palier supérieur se fait lors d'échec des thérapeutiques du palier inférieur. Ce passage peut se faire, sauf contre-indications, en associant des médicaments de paliers différents. Initialement prévus pour répondre aux exigences des traitements en cancérologie, ces paliers permettent d'adopter une démarche cohérente face à tout type de douleur par excès de nociception.<sup>220</sup>

Le palier I correspond aux AINS et au paracétamol. Les AINS, antalgiques «périphériques» sont particulièrement efficaces pour traiter les douleurs par excès de nociception où les prostaglandines jouent un rôle étiopathogénique majeur.<sup>11</sup> Ils seraient aussi capables d'exercer une action analgésique centrale en agissant directement sur les structures spinales.<sup>324</sup>

Le palier II correspond à l'association des antalgiques de palier I à des opioïdes mineurs (codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène, tramadol). Ces morphiniques sont le plus souvent commercialisés en association avec du paracétamol. Le tramadol est préconisé en cas d'échec, avant de passer aux antalgiques de palier III.

Le palier III correspond aux opioïdes majeurs (morphine, fentanyl, butorphanol). La buprénorphine, agoniste partiel-antagoniste, se situe entre les paliers II et III.<sup>32, 70</sup>

**Fig. 11 : Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé dans le traitement des douleurs cancéreuses**<sup>220, 244</sup>



### *Conséquences sur le choix du traitement analgésique chez les carnivores domestiques*

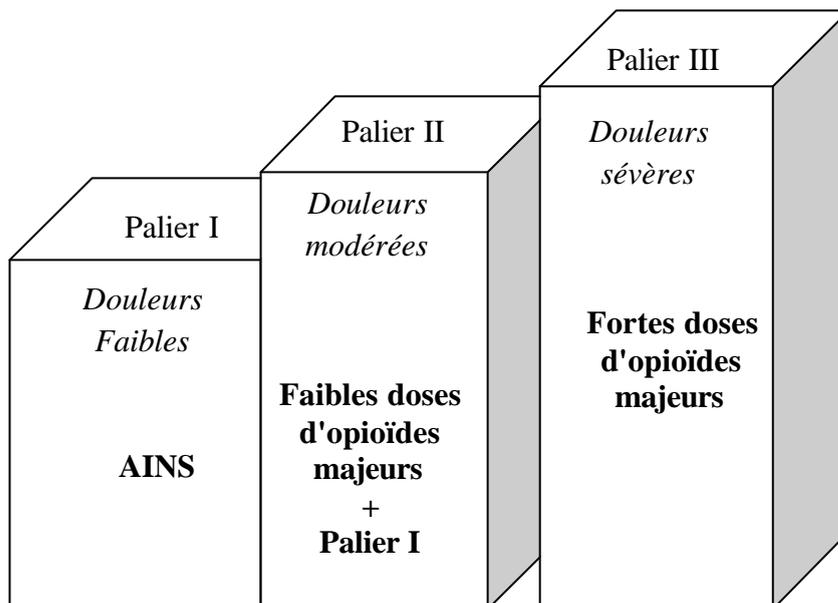
Les recommandations de l'OMS exposées précédemment peuvent être adaptées aux carnivores domestiques, même si en pratique quelques différences sont à signaler (figure 12).

Face à une douleur de palier I, l'analgésique de base chez les carnivores est un AINS. Le paracétamol (ou acétaminophène), rarement utilisé chez le chien en raison de sa mauvaise tolérance gastrique, est contre-indiqué chez le chat (action méthémoglobinisante).<sup>70,214</sup>

Face à une douleur de palier II, les antalgiques de paliers II sont rarement utilisés en médecine vétérinaire, exception faite du tramadol. Ainsi, les douleurs rebelles aux antalgiques de niveau I sont le plus souvent traitées par de faibles doses d'opioïdes majeurs comme la morphine.<sup>70</sup> Il est à signaler que la plupart des opioïdes mineurs sont contre-indiqués (dextropropoxyphène...) ou d'utilisation encore mal connue (tramadol) chez le chat.<sup>327</sup>

Face à une douleur de palier III, les opioïdes majeurs (morphine, fentanyl, butorphanol) constituent la base du traitement.<sup>70</sup> Lors de douleurs rebelles aux doses habituelles d'opioïdes majeurs, le praticien évitera d'augmenter les doses et essaiera de potentialiser leurs effets analgésiques.<sup>326,327</sup>

**Fig. 12 : Utilisation pratique des paliers de douleur chez les carnivores domestiques**<sup>70</sup>



## 2.2 CONTRE-INDICATIONS A L'UTILISATION DES AINS

Il existe de nombreuses contre-indications médicales à l'utilisation des AINS : <sup>214, 251</sup>

- déshydratation,
- hypotension,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- conditions associées à de faibles volumes de sang circulant : insuffisance cardiaque congestive, ascite, prise de diurétiques,
- coagulopathies : thrombopénie, maladie de Willebrand, déficiences en facteurs de coagulation, intoxication aux anti-coagulants,
- administration concomitante d'autres médicaments : autres AINS, corticoïdes, cyclosporine, acide valproïque, phénytoïne, digoxine, aminoglycosides, hypoglycémisants oraux, lithium, méthotrexate,  $\beta$ -bloquants, IECA .....
- troubles gastro-intestinaux,
- traumatisme médullaire aigu,
- patients en état de choc,
- états hémorragiques : épistaxis, hémangiosarcome, traumatisme crânien, métrorragie...
- affections respiratoires : affections pulmonaires modérées à sévères, asthme,
- animaux ayant moins de 6 semaines d'âge,
- femelles reproductrices : en période d'ovulation, de gestation ou de lactation.

Pour les patients gériatriques, il est indispensable de s'assurer du parfait état de leur santé avant d'instaurer un quelconque traitement AINS. Le praticien veillera donc à contrôler les paramètres hépatiques et rénaux de ces animaux avant et régulièrement pendant toute la durée du traitement.<sup>214</sup>

L'utilisation péri-opératoire d'AINS est contre-indiquée lors de certaines chirurgies. Ainsi, en raison de leurs effets indésirables digestifs potentiels, ils sont fortement déconseillés chez les animaux atteints d'un syndrome dilatation torsion de l'estomac.<sup>251</sup> A titre préventif, il est également déconseillé d'utiliser la plupart des AINS avant des actes chirurgicaux au cours desquels une hypotension ou des saignements incompressibles sont à craindre (exérèse d'hémangiopéricytome, rhinotomie, chirurgie rachidienne, dentaire...).<sup>31, 93, 118, 214</sup> On évitera d'administrer un AINS en per-opératoire à des patients dont la fonction rénale est susceptible de devenir défaillante ( animaux âgés par exemple).<sup>70</sup>

## 2.3 INDICATIONS ANALGESIQUES DES AINS

### 2.3.1 AINS et douleur post-opératoire

#### 2.3.1.1 Efficacité des AINS

La douleur post-opératoire est l'exemple type de la douleur aiguë par excès de nociception. Elle résulte de l'incision chirurgicale et est majorée ensuite par des phénomènes inflammatoires et une contracture musculaire réflexe. Elle dure habituellement 2 à 3 jours et diminue progressivement. Le délai d'apparition de la douleur dépend de la technique anesthésique employée. Son intensité varie selon le geste chirurgical, le patient et l'environnement. Elle peut exprimer une complication chirurgicale.<sup>5</sup>

Les AINS ont prouvé qu'ils étaient efficaces pour traiter la douleur post-opératoire liée à diverses chirurgies viscérales ou orthopédiques, que ce soit chez le chien<sup>88, 118, 178, 181, 193, 212, 216, 217, 242, 256, 269, 295, 341</sup> ou le chat.<sup>9, 92, 180, 294, 296, 297</sup> Ils seraient d'autant plus efficaces que l'inflammation ou le traumatisme tissulaire sont importants.<sup>213</sup> Habituellement, les AINS sont administrés par voie sous-cutanée, intra-veineuse ou intra-musculaire afin qu'ils exercent leurs effets analgésiques post-opératoires. Dans la littérature vétérinaire, il n'est pas encore fait mention de l'administration locale d'AINS. Cette voie d'administration permettrait d'obtenir directement et rapidement des concentrations élevées en AINS au niveau du foyer inflammatoire. Potentiellement, elle permettrait de réduire l'incidence des effets indésirables des AINS si la dose administrée est associée à des concentrations plasmatiques inférieures à celle obtenue après administration systémique. Ainsi, d'après les conclusions d'une méta-analyse publiée en 2000, il apparaît que chez l'homme, l'injection intra-articulaire d'un AINS à la fin d'une arthroscopie procure une analgésie supérieure à celle obtenue après administration systémique de la même dose d'AINS. En ce qui concerne les autres voies d'administration locale d'AINS (administration intraveineuse régionale, infiltration locale de la blessure), cette étude n'a pas été en mesure de tirer de conclusions : d'autres essais cliniques menés à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ou infirmer leur supériorité réelle.<sup>279</sup>

Il semble que lorsque l'on compare entre eux les effets analgésiques post-opératoires de divers AINS administrés par voie systémique, on ne constate aucune différence significative en terme d'efficacité. Ainsi, chez le chat, il a été démontré que le méloxicam, le carprofène, le kétoprofène ou l'acide tolfénamique sont tous aussi efficaces les uns que les autres.<sup>296</sup> Il en est de même chez le chien : les effets analgésiques post-opératoires du kétoprofène sont comparables à ceux du carprofène après une chirurgie orthopédique,<sup>118</sup> ceux du kétoprofène sont comparables à ceux du méloxicam après une chirurgie abdominale<sup>212</sup> et ceux du kétorolac sont comparables à ceux de la flunixin après laparotomie ou arthrotomie de l'épaule.<sup>217</sup>

Les AINS présentent certains avantages sur d'autres antalgiques. Ainsi, à la différence des opioïdes ou des  $\alpha_2$ -agonistes, ils n'ont pas d'effets sédatifs et permettent donc un retour plus rapide à un état de conscience normal.<sup>9, 180, 181, 212, 217, 242, 256, 295, 297</sup> En plus de leurs propriétés analgésiques, les AINS ont des propriétés anti-inflammatoires qui limitent l'œdème post-opératoire et donc le risque de déhiscence des sutures.<sup>187, 256</sup>

### **2.3.1.2 A quel moment l'analgésie doit-elle débiter? Quand administrer l'AINS ? Dans quelles conditions ?**

Il a été clairement démontré que chez l'homme, l'administration préventive (pré-incisionnelle) d'un antalgique n'apporte aucun bénéfice en terme d'analgésie post-opératoire comparé à l'administration post-incisionnelle de ce même antalgique.<sup>228</sup> Ce constat ne signifie cependant pas que l'anesthésie ne doit pas comprendre de valence analgésique, bien au contraire. Ainsi, la mise en place d'une analgésie systémique per-opératoire (opioïdes,  $\alpha_2$ -agonistes) ou épidurale (anesthésiques locaux, opioïdes) permet de réduire la quantité de gaz anesthésiques inhalés, ces gaz n'ayant pas de propriétés analgésiques.<sup>123, 174, 232, 307</sup>

#### ***Administration pré-opératoire d'AINS***

Toute chirurgie est douloureuse. L'analgésie doit donc débiter avant la chirurgie. Un certain délai est nécessaire avant que les effets analgésiques d'un AINS ne se mettent en place. Ce délai est d'environ 45 à 60 minutes après administration intraveineuse, intramusculaire ou orale (et potentiellement encore plus longtemps après administration voie sous-cutanée).<sup>213</sup> Idéalement, un AINS doit donc être administré environ une heure avant l'induction de l'anesthésie si l'on désire obtenir une analgésie per-opératoire de qualité. Cette pratique n'est toutefois pas dénuée de risques pour le patient. Celui-ci peut en effet développer un état d'insuffisance rénale aiguë, en particulier si une hypotension ou hypovolémie surviennent pendant l'opération.<sup>174, 248</sup> Par conséquent, on ne pourra envisager l'administration pré-opératoire d'AINS que chez des patients en parfait état de santé, bien hydratés, bénéficiant d'une perfusion per-opératoire et pour lesquels la chirurgie ne comporte aucun risque d'hypovolémie ou d'hypotension.<sup>57</sup>

#### ***Administration post-opératoire d'AINS***

Le bénéfice de l'administration pré-opératoire d'AINS est donc limité par le risque non négligeable d'insuffisance rénale qu'elle est susceptible d'engendrer. C'est pourquoi de nombreux auteurs conseillent d'administrer les AINS lorsque le patient n'est plus sous l'emprise de l'anesthésie,<sup>23, 48, 93, 174, 248, 251</sup> ce qui implique qu'une analgésie supplémentaire soit instaurée avant le début de la chirurgie et poursuivie le temps que les effets analgésiques des AINS soient installés. Seuls les patients ne présentant pas de contre-indications à l'usage des AINS pourront bénéficier de protocoles analgésiques de ce type. Si l'AINS est administré pendant la période post-opératoire immédiate (soit les 6 à 8 premières heures qui suivent l'arrêt de l'anesthésie), on s'assurera que le patient a été correctement perfusé en per-opératoire.<sup>57, 70</sup>

Le tableau 6 offre une synthèse des conditions d'utilisation péri-opératoire des AINS

**Tab. 6 : Conditions d'utilisation péri-opératoire des AINS** <sup>31, 70, 93, 96, 97, 118, 214, 251</sup>

	Moment d'administration de l'AINS		
	Pré-opératoire	Post-opératoire immédiat (<6-8 h)	Post-opératoire retardé (>6-8h)
<b>Contre-indications</b>	Toutes les contre-indications relatives à l'usage des AINS en général		
	Sujets âgés : risque de révéler une insuffisance rénale latente		
	Certaines chirurgies : traitement d'un syndrome dilatation torsion de l'estomac...		
	Chirurgies nécessitant l'administration pré- et/ou post-opératoire de corticoïdes (chirurgies rachidiennes, traitement chirurgical d'un collapsus trachéal, exérèse de tumeurs laryngées ou trachéales, surrénalectomie, hypophysectomie...)T		
	Chirurgies susceptibles d'occasionner une hypotension ou des saignements incompressibles en per-opératoire (chirurgie rachidienne ou dentaire, exérèse d'hémangiopéricytome, rhinotomie...)		
Utilisation d'agents anesthésiques aux propriétés hypotensives			
<b>Perfusion</b>	Perfusion adaptée avant, pendant et après la chirurgie (soit pendant toute la période où l'animal n'a pas accès à l'eau)		Pas nécessaire S'assurer que l'animal n'est pas déshydraté

### 2.3.1.3 AINS et exemples de protocoles analgésiques post-opératoires

Les AINS peuvent être utilisés seuls lors de douleur légère (palier I) ou faire partie de protocoles d'analgésie multimodale lors de douleurs plus intenses.<sup>57</sup> Ainsi, la morphine ou ses dérivés peuvent faire partie de tout protocole anesthésique. Ils deviennent incontournables pour gérer des douleurs sévères. Leur efficacité analgésique est dose dépendante. Les doses de morphine administrées en prémédication varie en moyenne de 0.1 à 0.5mg/kg en fonction de la douleur attendue. En post-opératoire, des doses atteignant 1mg/kg peuvent être nécessaires. Ces doses sont toujours obtenues par titration progressive.<sup>70</sup>

Après certaines interventions chirurgicales (chirurgies orthopédiques, dentaires, orectomie...), il est souvent nécessaire de prolonger l'administration d'AINS pendant plusieurs jours (5 jours en moyenne). Cette administration peut facilement être prise en charge par les propriétaires. Après des interventions particulièrement douloureuses, le traitement continu aux AINS peut être complété par des administrations répétées d'opioïdes ou par la pose d'un patch de fentanyl par exemple.<sup>164, 238</sup>

Des exemples de protocoles analgésiques sont donnés dans le tableau 7.

**Tab. 7 : Exemples de protocoles d'analgésie post-opératoire facilement utilisables chez le chat et le chien** <sup>57, 164, 174, 194, 213, 318, 319</sup>

<b>Douleur de palier I</b> Prévisible ou constatée	<b>Douleur de palier II</b> Prévisible ou constatée Ou Echec des antalgiques de palier I	<b>Douleur de palier III</b> Prévisible ou constatée Ou Echec des antalgiques de palier II
<p style="text-align: center;"><i>Prémédication</i></p> <p style="text-align: center;"><math>\alpha_2</math>-agoniste et/ou Morphine par voie systémique à dose faible : 0.1 à 0.4 mg/kg chez le chien, 0.05 à 0.1 mg/kg chez le chat</p>	<p style="text-align: center;"><i>Prémédication</i></p> <p style="text-align: center;">Morphine par voie systémique à dose moyenne: 0.2 à 1mg/kg chez le chien, 0.1 à 0.2 mg/kg chez le chat</p> <p style="text-align: center;">+/- <math>\alpha_2</math>-agoniste</p>	<p style="text-align: center;"><i>Prémédication</i></p> <p style="text-align: center;">Morphine par voie systémique à dose forte : 0.5 à 1mg/kg chez le chien, 0.1 à 0.3 mg/kg chez le chat</p> <p style="text-align: center;">+/- <math>\alpha_2</math>-agoniste</p>
	<p style="text-align: center;"><i>Anesthésie locorégionale (selon le cas)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infiltration locale : exérèse de masses cutanées ou sous-cutanées</li> <li>- blocs de nerfs périphériques : chirurgie dentaire, chirurgie de la face</li> <li>- aspersion des pédicules ovariens avec un anesthésique local : ovariectomie</li> <li>- injection d'un anesthésique local dans le cordon testiculaire avant clampage, ligature et section : castration</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><i>Anesthésie locorégionale ( si possible)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- épidurale (morphine + bupivacaïne) : chirurgies du membre postérieur, de l'abdomen postérieur, de structures intrathoraciques ou du membre antérieur, chirurgies thoraciques (+/- bloc intercostal ou intrapleurale)</li> <li>- blocs des nerfs saphène, tibial ou péronier commun : chirurgies du membre postérieur</li> <li>- bloc du plexus brachial : chirurgie de l'humérus</li> <li>- blocs des nerfs médian, ulnaire, radial et musculo-cutané : chirurgies orthopédiques distales par rapport au coude</li> <li>- bloc intra-articulaire</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><i>Analgésie post-opératoire (si nécessaire)</i></p> <p>-Morphine à doses faibles répétées pendant 12 à 24 heures +/- relayé par un AINS pendant 2 à 3 jours</p> <p>- ou AINS pendant 1 à 3 jours</p>	<p style="text-align: center;"><i>Analgésie post-opératoire (obligatoire)</i></p> <p style="text-align: center;">AINS + Morphine à répéter sur 6 à 18 heures au besoin + Patch transdermique de fentanyl : si besoin en relais ou administré la veille</p>	<p style="text-align: center;"><i>Analgésie post-opératoire (obligatoire)</i></p> <p>Morphine par voie systémique toutes les 4 heures pendant 12 à 24 heures puis relai par voie orale ou patch transdermique de fentanyl</p> <p style="text-align: center;">+ Potentialisation avec un AINS, de la kétamine, un <math>\alpha_2</math>-agoniste +/- Anesthésie loco-régionale continue (blocs répétés, analgésie épidurale continue)</p>

### 2.3.2 AINS et douleur arthrosique

L'arthrose, aussi appelée ostéoarthrite chronique ou maladie articulaire dégénérative, est une affection articulaire fréquente chez les carnivores domestiques. Ainsi, par exemple, une étude de marché menée par le laboratoire Pfizer-Santé Animale a rapporté que 20% de la population canine de plus d'un an en était atteinte.<sup>151</sup> Il n'existe pas de traitement curatif pour l'arthrose : l'évolution est irréversible.

#### 2.3.2.1 L'arthrose : pathogénie

L'arthrose est une affection dégénérative, progressive des articulations, caractérisée par de la douleur, une instabilité, une destruction du cartilage articulaire et un remodelage osseux. Chez les carnivores domestiques, l'arthrose est rarement primaire ; elle est plutôt secondaire à diverses affections : traumatismes articulaires (fractures, lésions ligamentaires), anomalies congénitales ou de développement (ostéochondrite disséquante, dysplasie coxo-fémorale), neuropathies, affections inflammatoires (infections, affections à médiation immune), affections endocriniennes, métaboliques ou néoplasiques.<sup>205</sup>

L'arthrose peut affecter tous les composants de l'articulation : cartilage articulaire, os sous-chondral, membrane synoviale, liquide synovial, tissus mous péri-articulaires. On ne connaît pas l'événement déclenchant à l'origine de cette affection. Son évolution repose sur une cascade d'événements mécaniques et biochimiques qui conduit progressivement à la destruction du cartilage articulaire, à une sclérose de l'os sous-chondral, une inflammation de la membrane synoviale, une ostéophytose péri-articulaire et une enthésiophytose.<sup>205</sup>

L'inflammation de la membrane synoviale (ou synovite) peut survenir très tôt au cours de l'évolution de l'arthrose et s'accompagne de l'envahissement de l'espace articulaire par des leucocytes. Les cellules synoviales et les leucocytes sur place libèrent des enzymes destructrices, des cytokines, des radicaux libres et des prostaglandines qui stimulent en retour l'inflammation, modulent le métabolisme cartilagineux et lèsent la matrice cartilagineuse. Cette phase de synovite serait en grande partie à l'origine de la douleur associée à l'arthrose. Lors de synovite, la viscosité de la synovie diminue : les surfaces articulaires sont donc moins bien lubrifiées. Une fibrillation des couches superficielles du cartilage survient alors et expose le cartilage sous-jacent à un stress anormal et conduit à des fissures dans les couches profondes cartilagineuses. Les chondrocytes commencent à augmenter de taille et à se regrouper. La quantité de protéoglycanes au sein de la matrice cartilagineuse diminue, malgré l'augmentation de leur synthèse par les chondrocytes. Au fur et à mesure que la dégénérescence cartilagineuse se poursuit, des fragments de cartilage et des protéases sont libérés. Ils exacerbent la réponse inflammatoire et déstructurent le réseau de collagène de la matrice cartilagineuse. Ce dernier événement conduit à une libération accrue de protéoglycanes dans le liquide synovial. Finalement, le cartilage perd sa capacité à résister aux contraintes mécaniques et l'os sous-chondral peut éventuellement être exposé.<sup>205</sup>

### 2.3.2.2 Place des AINS dans le traitement de l'arthrose

Le traitement de l'arthrose est principalement hygiénique, médical et dans certains cas chirurgical.

#### *Traitement hygiénique*

Le traitement hygiénique de l'arthrose repose sur trois principes :<sup>224, 205</sup>

- apporter une alimentation équilibrée en rapport phosphocalcique notamment,
- éviter toute surcharge pondérale pour limiter les contraintes mécaniques,
- maintenir une activité physique modérée : préférer la marche ou la nage aux courses rapides. Pour les chats, il conviendra par exemple de mettre au niveau du sol le couchage et les bols d'eau et de nourriture pour limiter au maximum les sauts en hauteur qui peuvent causer des dommages articulaires supplémentaires.

#### *Traitement chirurgical*

Le traitement chirurgical de l'arthrose peut avoir deux objectifs :

- supprimer la douleur générée par une articulation arthrosique en réalisant une arthrodèse,
- prévenir (ou ralentir) le développement de l'arthrose, en réalisant certaines chirurgies orthopédiques correctrices : stabilisation d'un grasset ayant un ligament croisé de rompu, traitement d'une fracture articulaire, réalisation d'une triple ostéotomie du bassin lors de dysplasie coxo-fémorale, exérèse de souris articulaire...

Les AINS peuvent être utilisés dans ces conditions pour traiter la douleur post-opératoire. Dans les jours qui suivent l'opération, il est également conseillé de les administrer pour limiter la douleur et faciliter la rééducation post-opératoire.

#### *Le traitement médical*

Le traitement médical de l'arthrose repose sur l'administration d'anti-inflammatoire et de chondro-protecteurs. Deux sortes d'anti-inflammatoires peuvent être administrés à un animal arthrosique : les AINS ou les corticoïdes. L'utilisation de ces derniers porte toujours à controverses. Les AINS demeurent la base du traitement médical de l'arthrose.

Les AINS permettent de réduire la douleur et la synovite induites par l'arthrose.<sup>205</sup> Toutefois, certains AINS pourraient accélérer l'évolution de l'arthrose. Ainsi, chez le chien, l'administration à long terme d'aspirine ou d'indométhacine, précipite l'évolution de l'arthrose (induite par section du ligament croisé antérieur) en accélérant la destruction du cartilage.<sup>34, 35</sup> A l'opposé, d'autres AINS comme le carprofène, le bénomaxprofène et l'acide tiaprofénique, seraient dépourvus de ces effets délétères, et pourraient même prévenir la destruction du cartilage d'une articulation arthrosique en inhibant les métalloprotéases intervenant dans la destruction du cartilage.<sup>16, 34, 85, 254</sup> De même, le méloxicam n'inhibe pas non plus la synthèse des protéoglycanes sulfatés et des glycosamino-glycanes du chien, que ce soit dans des conditions *in vitro* ou *in vivo* (modèle expérimental d'arthrose).<sup>267</sup> L'absence

de toxicité à long terme de ces AINS sur des articulations arthrosiques reste toutefois encore à démontrer.

Peu d'études ont évalué les effets indésirables liés à l'administration à long terme d'AINS. Ainsi, l'administration à long terme de carprofène,<sup>142, 325</sup> d'étodolac,<sup>39</sup> de méloxicam<sup>74</sup> ou de védaprofène<sup>235</sup> chez le chien, et l'administration à long terme de kétoprofène ou de méloxicam chez le chat,<sup>177</sup> sont associées à des effets indésirables mineurs, principalement de nature digestive. Il est important que le propriétaire soit conscient de la nécessité d'arrêter le traitement et de venir consulter lorsque certains signes cliniques apparaissent : vomissements, hématomèse, hématochézie, méléna, polyuro-polydipsie, abattement.<sup>214</sup> Lors de traitement à long terme aux AINS, il est par ailleurs conseillé d'effectuer des contrôles réguliers des concentrations plasmatiques de créatinine et d'alanine-aminotransférase pour détecter une éventuelle atteinte rénale et/ou hépatique.<sup>214</sup>

Afin de gérer au mieux la douleur arthrosique, deux attitudes différentes peuvent être adoptées :<sup>70</sup>

- choisir un AINS bien toléré au niveau digestif par l'animal et le donner sur de longues périodes,
- utiliser un AINS donné par cures régulières de quelques jours.

Il est indispensable de ne pas attendre que la douleur réapparaisse. Pour cela, il faudra trouver le rythme d'administration minimal efficace.<sup>70</sup> Si au bout d'une semaine de traitement, un AINS se révèle inefficace ou mal toléré par un animal, il conviendra de changer d'AINS. Le nouvel AINS prescrit pouvant fort bien appartenir à la même classe thérapeutique.<sup>70</sup> De la même façon, lorsqu'un AINS est efficace et bien toléré par un animal, il est probable qu'il le restera toujours.<sup>70</sup> Certaines douleurs arthrosiques sévères peuvent être traitées efficacement par l'association d'un morphinique et d'un AINS.<sup>214</sup>

L'usage de corticoïdes à forte dose ou à long terme est vivement déconseillé. Ces anti-inflammatoires aux effets secondaires systémiques non négligeables, pourraient provoquer des lésions de la matrice cartilagineuse. Leur utilisation à court terme permettrait toutefois de contrôler des poussées aiguës d'arthrose.<sup>205</sup> L'administration épisodique de corticoïdes par voie intra-articulaire pourrait constituer une alternative acceptable,<sup>151</sup> notamment chez des patients pour lesquels l'usage des AINS est contre-indiqué.

### **2.3.3 AINS et douleur liée à certains états inflammatoires**

Il semble que les AINS soient plus efficaces que les opioïdes pour contrôler la douleur émanant d'affections à forte composante inflammatoire. Il est en effet reconnu qu'en inhibant l'activité cyclo-oxygénase sur les sites inflammatoires, ils préviennent la synthèse de prostaglandines et donc la sensibilisation des nocicepteurs périphériques. Ils se révèlent ainsi tout particulièrement efficaces lors de cystite, d'urétrite, de méningite, de tumeur osseuse (après biopsie), d'otite, d'atteintes dermatologiques sévères, de polyarthrites, de mastite, de spondylodiscite ou de blessures variées.<sup>100, 187, 214</sup> Lors de contusions, de déchirures ou d'étirements musculaires, des AINS peuvent être administrés pendant les 3 à 4 premiers jours d'évolution.<sup>98</sup>

En ophtalmologie, l'usage des AINS s'est largement développé. De nombreux AINS sont utilisables par voie systémique en médecine vétérinaire, mais très peu ont fait l'objet d'études

cliniques. Il a ainsi démontré chez des chiens que l'administration d'acide tolfénamique à 4mg/kg par voie sous-cutanée deux heures avant une intervention chirurgicale oculaire, permet de réduire significativement le myosis (indicateur de douleur oculaire), l'œdème cornéen et l'écoulement oculaire.<sup>282</sup> Les AINS par voie topique ne sont disponibles qu'en médecine humaine avec l'indométhacine (Indocollyre<sup>ND</sup> 0.1%, Indobiotic collyre Ad<sup>ND</sup>), le flurbiprofène (Ocufer<sup>ND</sup> 0.03%) et le diclofénac (Voltarène<sup>ND</sup> 0.1%). Ils peuvent être utilisés en synergie avec les corticoïdes (lors d'uvéites récentes ou récurrentes) ou lors de contre-indications à l'usage de ces derniers (ulcère traumatique par exemple).<sup>155</sup> Leur efficacité est supérieure lorsqu'ils sont administrés avant l'apparition de l'inflammation. C'est pourquoi ils sont parfaitement indiqués en période pré-opératoire de chirurgie endo-oculaire.<sup>155</sup> Le diclofénac en collyre aurait des propriétés anti-inflammatoires supérieures à celles du flurbiprofène ou du suprofène.<sup>155</sup>

De manière générale, avant d'envisager d'administrer un AINS à un patient, il est indispensable de vérifier qu'il est bien hydraté et ne présente pas d'affections gastro-intestinales, hématologiques ou rénales. Il conviendra donc de prendre en charge la douleur (avec des opioïdes par exemple) avant l'administration d'AINS. De même, l'animal aura besoin d'une analgésie supplémentaire, le temps que l'effet analgésique de l'AINS se mette en place. Si l'analgésie obtenue avec les AINS se révèle insuffisante, il conviendra de les combiner avec des opioïdes par exemple pour obtenir un effet synergique.

#### **2.3.4 AINS et douleur cancéreuse**

Le cancer est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les carnivores domestiques. Chez l'être humain, 67% des patients atteints d'un cancer ayant métastasé, ressentent de la douleur ; 36% de ces mêmes patients présentent une douleur qualifiée de sévère.<sup>47</sup> Par extrapolation, on peut supposer qu'il en est de même pour les carnivores domestiques. La douleur cancéreuse doit être prise en charge efficacement afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.<sup>195</sup>

Chez l'homme, 60 à 70% des douleurs cancéreuses sont liées à l'envahissement tumoral, 20 à 30% sont dues au traitement et 5 à 10% sont sans rapport avec la maladie cancéreuse. La douleur cancéreuse peut être aiguë ou chronique, par excès de nociception ou neurologique ou mixte.<sup>223</sup> Chez l'animal, les douleurs neurologiques sont peu référencées et ne répondent pas aux AINS.

Le traitement de la douleur cancéreuse par excès de nociception repose sur l'administration d'analgésiques non opioïdes (AINS et acétaminophène), d'opioïdes et d'adjuvants (corticoïdes, antidépresseurs tricycliques, anti-convulsivants, anesthésiques locaux, neuroleptiques, anti-histaminiques). L'utilisation simultanée de plusieurs de ces composés est souvent nécessaire pour traiter efficacement la douleur. En 1986, l'OMS a établi un algorithme simple en 3 étapes (figure 13) afin d'améliorer la gestion de la douleur cancéreuse. Elle conseille de toujours commencer par la thérapeutique analgésique la plus simple possible.<sup>195</sup> Lors de métastases osseuses, il est vivement conseillé de toujours inclure des AINS dans la thérapeutique analgésique. Il semble en effet que la douleur osseuse qu'elles engendrent soit entre autre la conséquence de la synthèse de prostaglandines, ce qui explique l'efficacité certaine de ces antalgiques.<sup>285</sup>

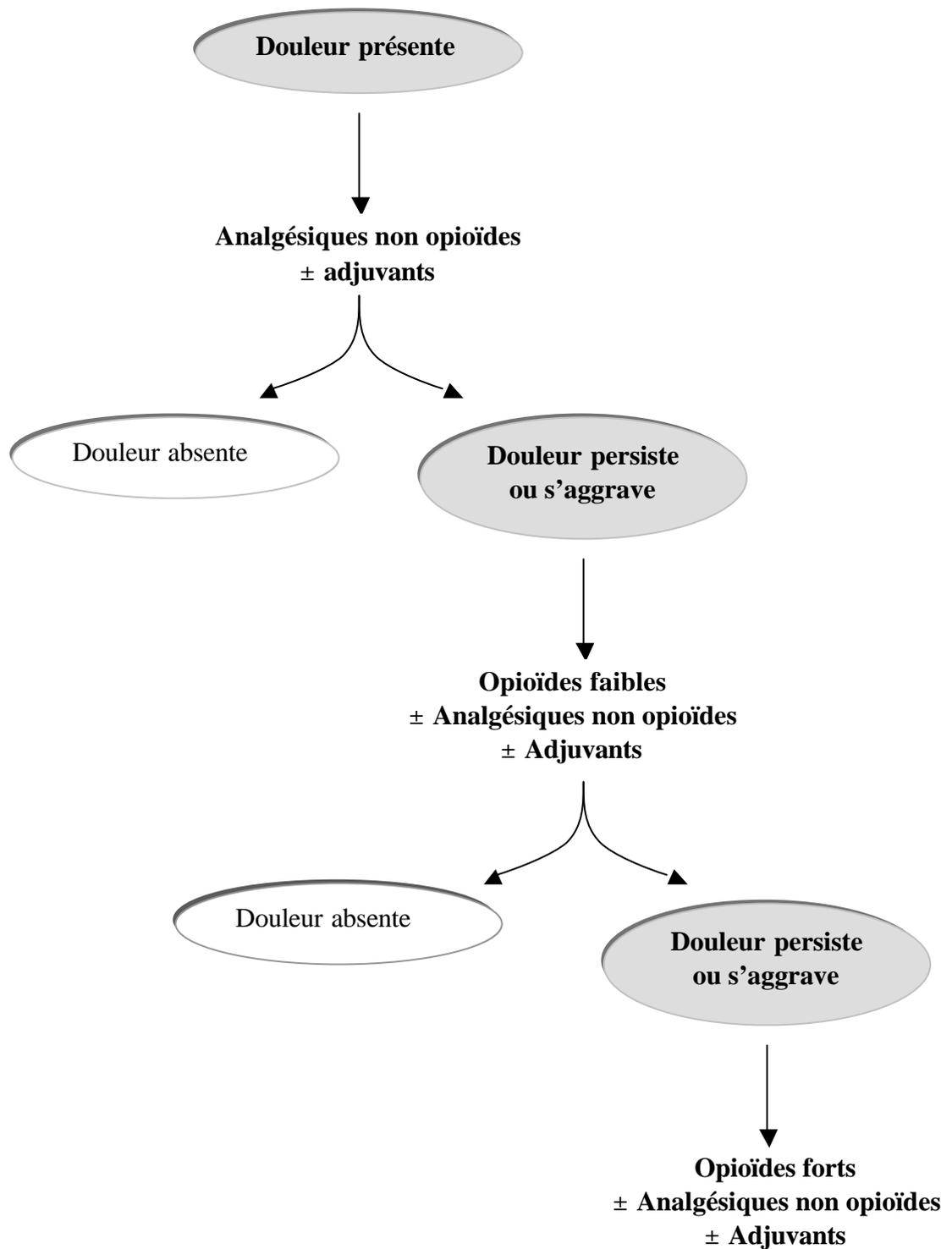
Un AINS peut être utilisé seul ou en association avec des produits adjuvants pour contrôler des douleurs légères à modérées. Il est préférable de l'administrer à la dose maximale

recommandée, avant de considérer qu'il est inefficace. Par ailleurs, il ne faut jamais dépasser cette dose maximale mais au contraire, essayer de trouver la dose minimale active pour le patient.<sup>195</sup> Si des doses élevées d'un AINS donné doivent être administrées en permanence, certains auteurs préconisent d'essayer un autre AINS.<sup>214</sup> Les corticoïdes (dexaméthasone, prednisone) sont des adjuvants souvent utilisés : ils peuvent augmenter le seuil de perception de la douleur et potentialiser les effets analgésiques des opioïdes. Par ailleurs, ils font souvent partie des protocoles de chimiothérapie et ont des effets orexigènes. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés avec les AINS en raison du risque élevé de toxicité digestive.

Lors de douleurs plus sévères, les AINS peuvent être utilisés pour potentialiser les effets analgésiques des opioïdes. Ils peuvent ainsi être utilisés avec des opioïdes faibles comme la codéine, ou avec des opioïdes plus puissants comme la morphine, le fentanyl ou l'hydromorphone.

Les patients cancéreux traités avec des AINS doivent impérativement recevoir simultanément une thérapeutique digestive afin de prévenir l'apparition d'ulcérations digestives. Le propriétaire de l'animal doit être informé des effets indésirables susceptibles de se manifester (troubles digestifs, rénaux, hépatiques, hématologiques), et de la nécessité d'arrêter le traitement et de venir consulter à la moindre anomalie. Le clinicien devra également réaliser un contrôle régulier des fonctions hépatique et rénale du patient pendant toute la durée du traitement (mesure des concentrations de créatinine et d'ALAT plasmatiques). Il conviendra d'éviter d'administrer de l'aspirine aux patients cancéreux puisque cet AINS inhibe irréversiblement la fonction plaquettaire.<sup>195</sup>

Fig. 13 : Ligne de conduite simplifiée pour traiter la douleur cancéreuse d'après l'OMS <sup>195</sup>



### **2.3.5 AINS et autres conditions d'utilisation**

L'utilisation des AINS dans le traitement d'affections variées a été décrite dans la littérature scientifique vétérinaire.

#### **2.3.5.1 Panostéite éosinophilique**

La panostéite éosinophilique affecte surtout des chiens mâles de grande race. Lorsque des femelles sont atteintes, la maladie survient généralement au cours du premier oestrus. Les premiers signes cliniques débutent généralement entre 5 et 12 mois d'âge. Toutefois, des chiots de 2 mois ou des chiens adultes de 5 ans peuvent également être atteints.<sup>210</sup>

La panostéite se caractérise par une production osseuse endostée affectant un ou plusieurs os longs. Occasionnellement, des réactions périostées peuvent aussi être présentes.<sup>99</sup>

Cliniquement, l'animal affecté présente généralement initialement une boiterie d'apparition aiguë sur un membre. Toutefois, il est plutôt typiquement présenté à la consultation pour une boiterie chronique, intermittente, ambulatoire. L'examen orthopédique rapproché révèle une douleur à la palpation des os longs atteints.<sup>99</sup> Le patient est généralement apathique et présente parfois une hyperthermie.<sup>18</sup>

Cette affection est auto-résolutive. Son traitement consiste donc uniquement à contrôler la douleur qu'elle suscite. La plupart des auteurs conseillent l'administration d'AINS plutôt que celle de corticoïdes.<sup>18, 99, 210, 214</sup> L'utilisation des AINS reste toutefois encore soumise à controverse, puisque selon certains auteurs, les formes cliniques évoluant sans hyperthermie ne seraient améliorées que par l'administration de corticoïdes.<sup>18</sup>

#### **2.3.5.2 Ostéodystrophie hypertrophique ( ou ostéopathie métaphysaire)**

L'origine de l'ostéodystrophie hypertrophique reste actuellement inconnue. Elle serait multifactorielle. Des études récentes laissent à penser que cette affection pourrait notamment être une des manifestations cliniques de la maladie de Carré. En effet, de l'ARNm transcriptant pour le virus de la maladie de Carré a été découvert sur des cellules osseuses d'animaux atteints d'ostéodystrophie hypertrophique.<sup>221</sup> Plusieurs cas sont décrits dans la littérature vétérinaire suite à une vaccination récente avec des vaccins contenant le virus vivant atténué; il est possible dans ces conditions qu'il s'agisse d'un syndrome post-vaccinal.<sup>260</sup> Des apports nutritionnels excessifs pourraient également participer à l'installation de cette affection.<sup>260</sup>

Cette affection touche principalement les chiens de grande race en croissance. Les braques de Weimar pourraient être génétiquement prédisposés pour cette maladie.<sup>260</sup> Les signes cliniques apparaissent généralement à 3 ou 4 mois d'âge, parfois même à 2 mois. Des rechutes peuvent survenir jusqu'à 8 mois d'âge. Certains chiots présentent parfois des déformations permanentes des os longs comme séquelles<sup>99</sup>

Cliniquement, les chiots présentent une boiterie légère à sévère des 4 membres. Les animaux les plus sévèrement atteints sont incapables de se tenir debout ou de marcher. Les métaphyses des os longs sont tuméfiées, chaudes et douloureuses à la palpation. Les chiots sévèrement affectés sont très abattus, anorexiques et présentent souvent de l'hyperthermie.<sup>99</sup> Certains

animaux atteints présentent des signes cliniques similaires à ceux de la maladie de Carré (signes gastro-intestinaux, respiratoires ou neurologiques).<sup>260</sup>

La guérison est généralement spontanée au bout de 7 à 10 jours d'évolution. Des rechutes sont toutefois possibles. Le traitement repose sur l'administration d'analgésiques, mais une fluidothérapie peut parfois être nécessaire.<sup>99, 210</sup> Les AINS semblent constituer le traitement analgésique le plus efficace.<sup>214</sup> Toutefois, les chiots braques de Weimar répondraient plutôt mal aux AINS : des corticoïdes à haute dose seraient plus appropriés (en l'absence de cause infectieuse).<sup>1, 214</sup>

### **2.3.5.3 Ostéopathie crânio-mandibulaire**

L'ostéopathie crânio-mandibulaire est une affection proliférative affectant les bulles tympaniques, la mandibule, les os pariétaux, temporaux et occipital, et occasionnellement des os longs (fémur, radius ou ulna). L'origine de cette affection est inconnue. Elle semble plus répandue chez les West Highland white terriers, les cairn terriers et les scottish terriers, même si elle a été décrite sporadiquement dans d'autres races (pinscher, labrador, dogue allemand, boxer, boston terrier, bouledogue anglais).<sup>99, 107, 210</sup>

Les signes cliniques apparaissent entre l'âge de 5 à 7 mois. Les chiots sont généralement présentés pour abattement, hyperthermie, anorexie. Parfois, le propriétaire aura remarqué que l'animal présente des difficultés pour mastiquer ses aliments. La douleur à l'ouverture de la cavité buccale est généralement évidente. Dans les cas avancés, l'ouverture de la gueule est impossible. Parfois, des tuméfactions de certaines régions du crâne ou d'un membre peuvent être observées. Les récurrences sont très fréquentes et peuvent avoir un caractère cyclique.<sup>99, 107</sup>

Le traitement de l'ostéopathie crânio-mandibulaire consiste à contrôler la douleur. Des AINS sont ainsi administrés jusqu'à la maturité de l'animal. L'administration de corticoïdes et d'antibiotiques pendant les phases fébriles ne semble pas ralentir l'évolution de la maladie.<sup>99</sup>

Généralement la récupération fonctionnelle est bonne, avec des atteintes esthétiques plus ou moins importantes. Lorsque l'animal présente une fusion temporo-mandibulaire au niveau des bulles tympaniques, l'euthanasie s'impose.<sup>99</sup>

### 3. AINS UTILISES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

En France, la liberté de prescription des médicaments vétérinaire existe, mais elle est étroitement encadrée par les dispositions de l'article L.5143-4 du code de la santé publique, transposition en droit national de la « cascade » de prescription prévue par l'article 10 de la directive 2001/82/CE. Ainsi, « le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et dans l'indication thérapeutique visée ». Si aucun médicament vétérinaire approprié, bénéficiant d'une AMM (autorisation de mise sur le marché), d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

- 1° : « un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente »,
- 2° : « si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente »,
- 3° : « si les médicaments mentionnés au 1° et 2° n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain »,
- 4° : « à défaut des médicaments mentionnés au 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire ».

Les tableaux 8 et 9 placés en annexes regroupent les doses et rythmes d'administration des divers AINS disponibles pour traiter la douleur chez le chien et le chat. Ces posologies peuvent éventuellement différer de celles préconisées par les fabricants. Pour certains AINS, on trouvera dans ces tables des conditions d'utilisation dépassant le cadre de l'AMM. De même, font partie de ces tableaux des AINS qui n'ont pas d'AMM pour le chien ou le chat.

En médecine vétérinaire et notamment en pratique équine, il est courant que les praticiens administrent des demi ou des quarts de doses d'AINS. Or, en théorie, les AINS exercent principalement leurs effets anti-inflammatoires et antalgiques en inhibant de manière compétitive les cyclo-oxygénases. Par conséquent, si la dose administrée est insuffisante les effets recherchés ne seront pas observés. En pratique, il est vrai que parfois, les études de doses réalisées pour certains AINS ont conduit à l'établissement de doses trop élevées. Le clinicien peut donc dans ces cas là réduire les doses administrées.

### 3.1 AINS AUTORISÉS EN FRANCE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

#### 3.1.1 Le kétoprofène

##### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Noms déposés -Présentation	Doses -Voies - Rythmes d'administration
Kétofen <sup>ND</sup> - 1% (injectable) - comprimés 5mg, 10mg, 20mg	SC : 2mg/kg q24h pendant 3 jours maximum  VO : 1mg/kg q24h pendant 5 jours maximum

##### *Indications*

En France, le kétoprofène est recommandé chez le chien et le chat pour le traitement des états inflammatoires et douloureux des systèmes ostéo-articulaire et musculo-squelettique.

Peu d'informations sont disponibles quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'administration chronique de kétoprofène dans le traitement de l'arthrose. Il semblerait d'après l'expérience de certains auteurs, que le kétoprofène, aux doses recommandées par le fabricant, occasionne relativement fréquemment des effets indésirables de nature digestive ce qui limite son utilisation à long ou moyen terme.<sup>146, 151, 205</sup> Toutefois, il est possible que la dose préconisée par le fabricant soit trop élevée. En effet, une étude a démontré qu'une dose unique orale de kétoprofène à 0.25mg/kg est aussi efficace qu'une dose à 0.5 ou 0.75 mg/kg et plus efficace que l'administration d'un placebo pour traiter la douleur engendrée par une arthrite induite expérimentalement chez le chien (par injection intra-articulaire de cristaux d'urate).<sup>129</sup> Une autre étude a démontré qu'administré à 0.25mg/kg/J pendant 1 mois par voie orale, le kétoprofène combat efficacement la douleur générée par des affections musculosquelettiques chroniques.<sup>259</sup> D'après ces deux études, l'administration de kétoprofène à 0.25mg/kg/J pendant 1 mois est associée à peu ou pas d'effets indésirables digestifs chez le chien.

Le kétoprofène a prouvé son efficacité dans le traitement de la douleur générée par diverses chirurgies orthopédiques ou viscérales chez le chien<sup>118, 192, 212, 256</sup> et le chat.<sup>214, 296, 297</sup> Dans toutes ces études, le kétoprofène a été administré à la dose de 2mg/kg. Il serait intéressant de voir si des doses inférieures ne seraient pas aussi efficaces.

Le kétoprofène a également été utilisé par un auteur pour traiter la douleur associée aux panostéites et ostéodystrophies hypertrophiques sévères. Dans ces conditions, il devrait être initialement administré à 2mg/kg/J puis à 1mg/kg/J pendant 7 à 15 jours. Chez les animaux débilités, il est conseillé d'administrer conjointement un traitement prophylactique des ulcères digestifs.<sup>214</sup>

Le kétoprofène étant un puissant inhibiteur de l'activité anti-thromboxane, il est déconseillé de l'administrer avant des chirurgies pour lesquelles des hémorragies sont à craindre. De même, il ne doit pas être administré après un traumatisme médullaire (type hernie discale aiguë) car les hémorragies qu'il est susceptible d'occasionner risquent d'aggraver l'état du patient.<sup>214</sup>

### 3.1.2 L'acide tolfénamique

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Noms déposés –Présentation	Doses -Voies - Rythmes d'administration
Tolfédine <sup>ND</sup> - 4% (injectable) - comprimés 6mg, 20mg, 60mg, 120mg	Voie injectable : SC et IM pour le chien, SC pour le chat 4mg/kg/J 2 fois maximum à 48heures d'intervalle
	Voie orale : 4mg/kg q24h pendant 3 jours maximum

#### *Indications*

En France, l'acide tolfénamique est recommandé chez le chien pour le traitement des états inflammatoires et douloureux des systèmes ostéo-articulaire et musculo-squelettique. Pour le chat, il est uniquement recommandé pour le traitement des syndromes fébriles.

Il existe peu d'informations cliniques disponibles au sujet de l'acide tolfénamique.

Il pourrait néanmoins être utilisé pour traiter la douleur post-opératoire chez le chat.<sup>174</sup> En effet, une étude a démontré qu'il était aussi efficace que le kétoprofène ou le méloxicam pour traiter la douleur post-opératoire après une ovariohystérectomie chez la chatte.<sup>296</sup>

Cet AINS peut éventuellement être utilisé pour traiter des douleurs chroniques chez le chien et le chat. Il est alors impératif de respecter le schéma thérapeutique suivant : maximum 3 jours de traitement à la suite, séparés par 4 jours sans traitement.<sup>214</sup> Ce schéma a su démontré son efficacité et sa bonne tolérance gastrique sur une période de 13 semaines chez des chiens souffrant d'arthrose.<sup>70</sup> Toutefois, il peut être difficile à respecter par le propriétaire.

Il est à noter que le fabricant autorise l'utilisation de l'acide tolfénamique chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, sans ajustement posologique. Cette pratique semble néanmoins déconseillée, le risque de survenue d'ischémie rénale étant non négligeable.

### 3.1.3 Le méloxicam

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Noms déposés -Présentation	Doses -Voies - Rythmes d'administration	
Metacam <sup>ND</sup> 1.5mg/mL (suspension) Metacam <sup>ND</sup> 5mg/mL (injectable)	Chiens : IV, SC, VO	
	<i>Troubles musculo-squelettiques</i> 0.2mg/kg une fois le premier jour puis 0.1mg/kg q24h	<i>Douleur Post-opératoire</i> 0.2 mg/kg IV ou SC à l'induction
	Chats : <i>douleur chirurgicale</i> 0.3mg/kg SC une fois à l'induction	

## *Indications*

En France, le méloxicam est autorisé chez le chien pour réduire la douleur post-opératoire et l'inflammation consécutives à une chirurgie abdominale ou orthopédique. Il est également indiqué dans cette même espèce pour traiter la douleur et l'inflammation lors de troubles musculo-squelettiques aigus ou chroniques. Selon le fabricant, cet AINS peut être utilisé sans limitation de durée chez le chien. Chez le chat, une administration unique de méloxicam est recommandée pour traiter la douleur post-opératoire.

L'administration chronique de méloxicam est très bien tolérée chez le chien.<sup>74, 230, 235</sup> Ainsi, sur 17 chiens arthrosiques devant être traités pendant 60 jours avec cet AINS, seul un chien a présenté des vomissements, ce qui a conduit le propriétaire à le retirer de l'étude.<sup>230</sup> De même, administré pendant 17 jours à 37 chiens (douleurs musculo-squelettiques aiguës) et pendant 39 jours à 72 chiens (douleurs musculosquelettiques chroniques), peu d'effets indésirables ont été rapportés :<sup>235</sup>

- 12% des chiens traités ont développé des signes digestifs légers et transitoires qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement (vomissements, diarrhée, perte d'appétit),
- 5% des chiens traités ont développé des signes digestifs plus graves (vomissements répétés, diarrhée sanguinolente, apathie) qui ont rétrocedé rapidement à l'arrêt du traitement.

L'âge, la durée du traitement ou le poids ne semblent pas avoir d'incidence sur la survenue de ces troubles.<sup>235</sup> Il est possible que certains de ces effets transitoires légers ne soient pas liés à l'administration de l'AINS. En effet, dans un certain nombre d'études portant sur l'administration à long terme de méloxicam ou de carprofène, vomissements et diarrhée étaient aussi fréquents dans les groupes recevant un placebo.<sup>132, 142, 235, 325</sup>

Bien que l'administration à long terme de méloxicam ne soit pas autorisée chez le chat, une étude a mis en évidence qu'administré oralement pendant 5 jours (0.3mg/kg le premier jour, puis 0.1mg/kg/J pendant 4 jours), il était aussi efficace que le kétoprofène (1mg/kg/J pendant 5 jours) pour traiter la douleur liée à des désordres locomoteurs chroniques ou aigus. Les effets indésirables observés chez les chats traités avec le méloxicam étaient comparables à ceux observés chez les chats traités au kétoprofène, à savoir : des vomissements et des nausées.<sup>177</sup> Selon certains auteurs, il pourrait être utilisé à plus long terme pour traiter des douleurs chroniques (type arthrose) chez le chat en adoptant le schéma thérapeutique suivant : 0.3mg/kg le premier jour, puis 0.1mg/kg/J pendant 3 jours puis 0.025mg/kg deux à trois fois par semaine (sans dépasser 0.1mg/chat/prise).<sup>214</sup>

De récentes études ont évalué l'efficacité analgésique du méloxicam lors de chirurgies abdominales variées chez le chien<sup>212</sup> et lors d'ovariohystérectomie chez le chat.<sup>294</sup> Chez ces deux espèces, le méloxicam s'est montré efficace pendant au moins 20 heures pour traiter la douleur post-opératoire.<sup>212, 294</sup> Il importe de remarquer que dans ces deux études, le méloxicam était administré juste après l'induction de l'anesthésie générale, pratique qui est d'ailleurs recommandée par l'AMM. Pour des raisons qui ont été développées précédemment, il est tout de même préférable de l'administrer au réveil de l'animal (0.2mg/kg SC), et de poursuivre par voie orale ou sous-cutanée (0.1mg/kg/J) pendant les 3 à 4 jours suivants.<sup>214, 174</sup>

Le méloxicam est également efficace pour traiter la douleur générée par des conditions inflammatoires variées (stomatite sévère chez le chat par exemple)<sup>179, 214</sup> et lors de panostéite chez le chien.<sup>79</sup>

Le méloxicam sous forme de sirop présente un avantage certain par rapport à beaucoup d'autres AINS. Son goût de miel est appétant pour beaucoup de chiens et de chats ce qui rend son administration plus facile.<sup>74, 177</sup>

### 3.1.4 L'acide niflumique

#### *Noms déposés – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Noms déposés -Présentation	Doses -Voies - Rythmes d'administration
Félalgy <sup>ND</sup> (comprimés à 5mg)	<i>Chiots et chiens de moins de 5kg : 5 à 10mg/kg/J répartis en 3-4 prises</i>
	<i>Chiens de plus de 5 kg : 62.5 mg/10kg q12h</i>
	<i>Chats : 5 à 10 mg par chat selon le poids, q12h</i>
Sepvadol <sup>ND</sup> Canin (comprimés à 62.5mg)	<i>Durée du traitement :</i> - 3 à 5 jours lors d'affections aiguës, - 10 à 15 jours lors d'affections chroniques. Peut être répété après un arrêt de 2 à 3 semaines

#### *Indications*

L'acide niflumique est indiqué chez le chien et le chat pour le traitement des syndromes inflammatoires et douloureux des systèmes ostéo-articulaire et musculo-squelettique, et de syndromes inflammatoires aigus variés (ORL, urologie..).

Les comprimés ne doivent être ni cassés ni broyés car leur enrobage est gastro-résistant.<sup>70</sup>

Il existe peu de données concernant les propriétés analgésiques de l'acide niflumique.

### 3.1.5 Le nimésulide

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Noms déposé -Présentations	Doses -Voies - Rythmes d'administration
Sulidène <sup>ND</sup>  - comprimés à 50mg et 100mg pour chiens - solution injectable à 20mg/mL pour chats et chiens	<i>Chiens :</i> SC, IM : 4mg/kg q48h 4 injections successives au maximum
	VO : 5mg/kg q24h pendant 3 à 5jours. A débiter éventuellement 48 heures après une administration parentérale
	<i>Chats :</i> SC, IM : une injection par semaine à 4mg/kg

## **Indications**

Le nimésulide est recommandé pour le traitement de pathologies ostéo-articulaires (arthrose, arthrite) et de traumatismes (fracture, luxation, entorse, tendinite). Il est également préconisé en pneumologie, urologie, gastro-entérologie, cancérologie lors de syndrome fébrile ou en complément des thérapeutiques infectieuses.

On peut remarquer qu'une injection par semaine est suffisante chez le chat. Ceci peut se révéler tout particulièrement intéressant chez des chats pour qui les prises orales sont difficiles.<sup>70</sup>

A notre connaissance, le nimésulide n'a pas encore fait l'objet d'études cliniques spécifiques chez les carnivores domestiques.

Au lancement de cet AINS, de nombreux effets indésirables ont été rapportés chez le chat. En effet, la dose initialement préconisée par l'AMM était trop élevée (7mg/kg). A la dose de 4mg/kg aujourd'hui conseillée, ces effets ne sont plus observés.<sup>70</sup>

### **3.1.6 L'ibuprofène**

#### ***Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant***

<b>Noms déposé -Présentations</b>	<b>Doses -Voies - Rythmes d'administration</b>
Algosedal <sup>ND</sup> (comprimés à 100mg)	10 mg/kg q12h

## **Indications**

L'ibuprofène est recommandé chez le chien et le chat pour traiter les syndromes inflammatoires et douloureux du système locomoteur. Cet AINS est également recommandé lors de cervicalgie ou de lombalgie. Cette dernière indication est totalement déconseillée chez les sujets souffrant de hernie discale aiguë, étant donné le risque de voir l'état du patient se dégrader (inhibition de l'activité anti-thromboxane). A l'opposé, de l'ibuprofène pourra parfaitement être administré à un chien souffrant de spondylodiscite, affection pour laquelle les corticoïdes sont contre-indiqués.

Il existe peu de données concernant les propriétés analgésiques de l'ibuprofène chez le chien. La dose préconisée par le fabricant serait toutefois trop élevée. En effet, une dose de 5mg/kg/J serait mieux adaptée,<sup>151, 278</sup> d'autant qu'administré à 8mg/kg/J pendant 1 mois, cet AINS occasionne des ulcérations gastro-intestinales.<sup>3</sup> L'indice de sécurité de l'ibuprofène semble assez étroit et son efficacité clinique dans le traitement de l'arthrose reste encore à démontrer. Il serait déconseillé de l'administrer chez le vieux chien arthrosique.<sup>102, 146, 151, 205</sup>

La marge de sécurité de l'ibuprofène étant particulièrement étroite chez les félidés, plusieurs auteurs déconseillent son utilisation chez cette espèce.<sup>319, 206</sup>

### 3.1.7 L'acide acétylsalicylique

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Noms déposés –Présentation	Doses -Voies - Rythmes d'administration
Vétalgin <sup>ND</sup> Petits Animaux (flacons à 500mg d'acide acétylsalicylique)	Voies : SC, IV, IM
	<i>Chiens de plus de 35kg</i> : 1 à 2 flacons selon le poids <i>Chiens de moins de 35 kg</i> : 10 à 20mg/kg A répéter éventuellement au bout de 12 à 24 heures
	<i>Chats</i> : 50 à 100 mg par chat A répéter éventuellement une fois au bout de 24 heures
Pyrévalgin <sup>ND</sup> Poudre orale soluble dans l'eau : sachets de 50g contenant 30.4g d'acide acétylsalicylique sous forme d'acétylsalicylate de calcium-urée et 3.3g de vitamine C	Voie orale <i>Chiens uniquement</i> : 30.4 à 140 mg/kg. Rythme et durée d'administration non précisés par le laboratoire

#### **Indications**

L'acide acétylsalicylique est recommandé sous forme injectable pour le traitement des états traumatiques, fébriles, névralgiques et rhumatismaux. La seule formulation orale disponible pour le chien est recommandée pour traiter les états algiques et fébriles ; toutefois, le laboratoire ne précise ni la durée, ni le rythme d'administration du médicament. D'autres formulations orales sont disponibles en médecine humaine.

L'aspirine est fréquemment administrée par voie orale, pour traiter la douleur d'origine arthrosique chez le chien bien qu'elle soit fréquemment à l'origine de désordres digestifs.<sup>205, 151</sup> Elle est commercialisée sous diverses formes galéniques. La forme tamponnée serait préférable car elle est aussi efficace que la forme non tamponnée et offrirait une protection réelle contre l'apparition d'ulcérations digestives.<sup>146</sup> A l'opposé, les formes gastro-résistantes ne sont pas conseillées chez les carnivores domestiques car leur absorption s'en trouve altérée.<sup>146</sup>

L'aspirine ne semble pas être un analgésique de choix pour traiter la douleur arthrosique, puisqu'il semble que cet AINS précipite l'évolution de l'arthrose chez le chien, en accélérant la destruction du cartilage.<sup>34,35</sup>

Par ailleurs, l'aspirine doit être administrée avec précautions chez le chat. En effet, pour cette espèce, l'indice thérapeutique de l'aspirine est faible, ce qui augmente le risque de surdosage<sup>319</sup> (métabolisme lent et dose dépendant). Pour cette espèce, son usage doit être réservé au traitement des thrombo-embolies : 10-20mg/kg toutes les 72 heures en limitant le nombre d'administrations au strict minimum.<sup>70</sup>

### 3.1.8 La dipyrone

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

<b>Nom déposé -Présentation</b>	<b>Doses -Voies - Rythmes d'administration</b>
Calmagine <sup>ND</sup> 500mg/mL (injectable) pour chiens et chats Dipyralgine <sup>ND</sup> 500mg/mL (injectable) pour chiens	IV ou IM profonde : 100 à 200 mg/kg Peut être répété si les douleurs réapparaissent

La dipyrone est également associée à un antispasmodique atropinique ganglioplégique (la butylscopolamine) sous forme injectable (Estocelan<sup>ND</sup> injectable) ou sous forme de suppositoires (Estocelan<sup>ND</sup> suppositoires) destinés aux chiens et aux chats.

#### *Indications*

La dipyrone est recommandée pour ses propriétés analgésiques et antispasmodiques.

L'administration intra-musculaire étant très irritante, la voie intraveineuse est à préférer. L'analgésie procurée par cet AINS serait insuffisante lors de douleur post-opératoire modérée à sévère. La dipyrone pourrait être utilisée comme antipyrétique, dans les cas où les autres AINS sont contre-indiqués. Administrée à court terme, les risques de néphrotoxicité et d'ulcérations digestives qu'elle peut engendrer sont faibles.<sup>214</sup>

## 3.2 AINS AUTORISES EN FRANCE CHEZ LE CHIEN UNIQUEMENT

### 3.2.1 Le carprofène

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

<b>Nom déposé -Présentation</b>	<b>Doses -Voies - Rythme d'administration</b>
Rimadyl <sup>ND</sup> - comprimés à 20 et 50 mg - injectable 50mg/mL	4mg/kg q24h VO pendant 5 jours 4mg/kg IV, SC en pré- ou post-opératoire

#### *Indications*

Le carprofène est recommandé chez le chien pour diminuer l'inflammation et la douleur lors d'affections musculo-squelettiques et ostéo-articulaires, aiguës ou chroniques. Sous forme injectable, il est recommandé pour traiter la douleur post-opératoire. En France, le fabricant recommande d'administrer le carprofène à la dose de 4mg/kg toutes les 24 heures. En Amérique du Nord, il est recommandé de l'administrer à la dose de 2.2mg/kg toutes les 12 heures. A l'opposé, dans des pays européens autres que la France, il est recommandé de l'administrer à la dose de 2.2mg/kg toutes les 24 heures.<sup>214</sup>

Administré à 2.2 mg/kg deux fois par jour pendant 15 jours, le carprofène a permis d'améliorer efficacement la fonction locomotrice de 36 chiens souffrant d'arthrose. Les effets indésirables observés au cours de cet essai étaient minimes. Ils n'ont jamais nécessité l'arrêt

du traitement et n'étaient pas significativement plus importants que ceux observés chez les animaux traités avec un placebo.<sup>325</sup> De même, l'administration de carprofène pendant 60 jours à 16 chiens souffrant d'arthrose s'est révélée efficace et sans effets indésirables digestifs notables. Au cours de cette dernière étude, un chien aurait néanmoins développé une hépatotoxicose idiosyncrasique.<sup>230</sup> Vingt et un autre cas d'hépatotoxicose idiosyncrasique provoqués par le carprofène ont été rapportés chez le chien.<sup>208</sup> D'après le laboratoire, des chiens ayant reçu 1, 3 ou 5 fois la dose recommandée de carprofène pendant 42 jours, n'ont pas développé plus d'effets indésirables que les chiens recevant un placebo.<sup>102</sup>

In vitro, aux concentrations de 1-10µg/mL, le carprofène augmente la synthèse de glycosaminoglycanes, alors qu'il la diminue à des concentrations supérieures à 20µg/mL.<sup>16</sup> Il semble toutefois que l'administration orale de carprofène à 2.2mg/kg ne soit pas à l'origine de concentrations synoviales susceptibles d'être néfastes pour le cartilage.<sup>205</sup> A noter également qu'il n'existe pas de différence de diffusion du carprofène entre une articulation saine et une articulation arthrosique.<sup>290</sup> L'absence de toxicité à long terme du carprofène sur les articulations arthrosiques reste encore à évaluer.

Le carprofène est également efficace pour traiter la douleur consécutive à des chirurgies de natures variées (orthopédiques ou viscérales) chez le chien<sup>118, 178, 181, 242, 295, 341</sup> ou chez le chat<sup>9, 179, 180, 294, 296</sup>. Il procure une analgésie post-opératoire efficace durant au moins 20 heures chez le chien<sup>295</sup> et au moins 24 heures chez le chat.<sup>9, 62</sup> Pour cette dernière espèce, le temps de demi-élimination du carprofène est long (20.1±16.6 heures) avec une très grande variabilité intra-spécifique.<sup>250</sup> Il est donc préférable de se limiter à une administration unique chez les félinés. S'il est vrai que l'administration préventive de carprofène semble être sans danger pour la fonction rénale, il semble tout de même préférable, par précaution, de l'administrer en post-opératoire immédiat.

### 3.2.2 Le védaprofène

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

Nom déposé -Présentation	Dose -Voies - Rythme d'administration
Quadrisol <sup>ND</sup> 5mg/5mL (gel oral)	Chiens de plus de 10kg uniquement VO : 0.5mg/kg/J en une prise

#### *Indications*

Le védaprofène est autorisé chez le chien pour réduire l'inflammation et la douleur associée à des désordres musculo-squelettiques et à des traumatismes. Selon le fabricant, cet AINS peut être utilisé sans limitation de durée.

Une étude a évalué l'efficacité du védaprofène pour traiter l'inflammation et la douleur associée à des troubles musculo-squelettiques. Cet AINS était administré pendant 14 jours lors de troubles aigus, et pendant 38 jours lors de troubles chroniques. Son efficacité et ses effets indésirables étaient comparables à ceux du méloxicam :<sup>235</sup>

- 11% des chiens traités au védaprofène ont développé des signes digestifs légers et transitoires qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement (vomissements, diarrhée, perte d'appétit),

- 5% des chiens traités au védaprofène ont développé des signes digestifs plus graves (vomissements répétés, diarrhée sanguinolente, apathie) qui ont rétrocedé très rapidement à l'arrêt du traitement .

L'âge, la durée du traitement ou le poids ne semblent pas avoir d'incidence sur la survenue de ces troubles. Il est aussi probable que certains de ces effets transitoires légers auraient également été observés si un placebo avait été administré à la place de l'AINS.<sup>235</sup>

Une autre étude a également démontré que l'administration de védaprofène pendant 5 jours en post-opératoire permet de traiter efficacement et sans effets indésirables la douleur générée par une chirurgie articulaire (coude) chez le chien.<sup>315</sup>

### 3.2.3 La flunixine

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandées par le fabricant*

<b>Nom déposé -Présentation</b>	<b>Doses -Voies - Rythmes d'administration</b>
Finadyne <sup>ND</sup> PA 10mg/mL (solution injectable)	SC stricte: 1mg/kg q24h pendant 1 à 3 jours Si douleur suraiguë : possibilité d'administrer la même dose toutes les 12 heures
Finadyne <sup>ND</sup> Comprimés (5mg, 20mg)	1mg/kg q24h pendant 3 à 5 jours

#### *Indications*

La flunixine est recommandée pour traiter l'inflammation et la douleur d'origine ostéo-articulaire ou musculo-squelettique chez le chien. Certains auteurs conseillent de ne procéder qu'à une ou deux,<sup>214</sup> voire trois administrations<sup>102</sup> de flunixine, séparées de 12 à 24 heures.

Il est prouvé que chez les équidés, la flunixine augmente le taux de survie lors de choc endotoxémique, mais ce fait n'a pas encore été démontré chez les carnivores domestiques. On peut toutefois tenter de l'administrer lors de péritonite septique pour traiter à défaut la douleur et l'inflammation présentes.<sup>214</sup> Dans ces conditions, il est impératif que le patient soit en état de supporter la thérapeutique anti-inflammatoire et que par ailleurs, un traitement prophylactique des ulcères digestifs soit mis en oeuvre.

La flunixine est un analgésique efficace chez le chien pour traiter la douleur post-opératoire consécutive à des chirurgies orthopédiques et abdominales variées.<sup>217, 269</sup> Elle est également préconisée par certains auteurs pour traiter l'inflammation et la douleur provoquée par diverses affections ou chirurgies ophtalmiques.<sup>102</sup>

La flunixine est également efficace pour traiter la douleur post-opératoire lors de chirurgies orthopédiques et abdominales variées chez le chat.<sup>92</sup> Certains auteurs préconisent de l'administrer une seule fois, à la fin de l'opération à la dose de 1mg/kg.<sup>92, 179</sup> D'autres conseillent plutôt de réaliser une à deux injections séparées de 12 à 24 heures à la dose de 0.25mg/kg.<sup>214</sup>

En raison des effets indésirables fréquemment associés à l'utilisation de la flunixine (augmentation des ALAT,<sup>217</sup> néphrotoxicité,<sup>81, 207, 217, 218</sup> ulcérations digestives<sup>58, 329</sup>) il semble tout de même préférable d'utiliser d'autres AINS.<sup>214</sup>

### 3.2.4 La phénylbutazone

#### *Nom déposé – Présentations – Doses recommandée par le fabricant*

Noms déposé –Présentations	Dose -Voie - Rythme d'administration
Phénylarthrite <sup>ND</sup> injectable (200mg/mL)	IM profonde ou IV lente 13.3 mg/kg q24h

#### *Indications*

La phénylbutazone, est actuellement interdite chez l'être humain car elle est susceptible notamment d'occasionner une myélosuppression fatale. Des présentations orales destinées aux chevaux sont disponibles en médecine vétérinaire (Equipalazone<sup>ND</sup>, Phenyzone<sup>ND</sup>)

Cet AINS peut aussi être utilisé chez le chat et le chat. Il serait préférable de l'administrer par voie intraveineuse ou orale, aux doses suivantes : <sup>247</sup>

- chez le chien : 15-22 mg/kg deux à trois fois par jour (44mg/kg/J au maximum).  
Ne pas administrer plus de 800mg par chien,
- chez le chat : 6-8 mg/kg deux fois par jour.

La phénylbutazone serait efficace par voie orale (44mg/kg/J) pour traiter la douleur et l'inflammation d'origine arthrosique chez le chien. Des doses inférieures pourraient également être administrées avec succès.<sup>205</sup> Les effets indésirables potentiels de la phénylbutazone (anémie aplasique, hépatotoxicité idiosyncrasique, ulcérations gastro-intestinales, néphrotoxicité) ne font cependant pas de cet AINS une molécule de choix pour des traitements à long terme.

### 3.2.5 Le tépoxalin

#### *Nom déposé – Présentations – Dose recommandée par le fabricant*

Noms déposé –Présentations	Dose -Voie - Rythme d'administration
Zubrin <sup>ND</sup> : comprimés à 50, 100, 200mg (lyophilisat)	10mg/kg q24h VO

#### *Indications*

Le tépoxalin est recommandé par le fabricant pour réduire l'inflammation et soulager la douleur provoquées par des troubles musculo-squelettiques aigus ou les exacerbations aiguës des troubles musculo-squelettiques chroniques.

### 3.3 AINS UTILISES SANS AUTORISATION EN FRANCE

#### 3.3.1 Le piroxicam

Le piroxicam est disponible en médecine humaine sous forme de comprimés à 20mg (Brexin<sup>ND</sup>, Cycladol<sup>ND</sup>), de gélules à 10 ou 20 mg (Feldène<sup>ND</sup>, Piroxicam alpharma<sup>ND</sup>, Olcam<sup>ND</sup>, Inflaced<sup>ND</sup>, Piroxicam GNR<sup>ND</sup>...) ou de solution injectable à 20mg/mL (Feldène<sup>ND</sup>, Zofera<sup>ND</sup>, Piroxicam merck<sup>ND</sup>). Il est utilisé chez l'homme pour traiter les douleurs musculo-squelettiques.

En médecine vétérinaire, il est principalement utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques chez les chiens souffrant de cystite ou d'urétrite.<sup>214</sup> Il présenterait également une activité anti-tumorale vis-à-vis des carcinomes à cellules transitionnelles des voies urinaires.<sup>169</sup>

Beaucoup d'auteurs déconseillent d'utiliser le piroxicam dans le traitement de l'arthrose chez le chien, étant donné que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas encore été prouvées.<sup>146, 214</sup> D'après l'expérience de certains auteurs, le piroxicam est efficace pour contrôler la douleur arthrosique, mais beaucoup de chiens développeraient des effets indésirables gastro-intestinaux.<sup>205</sup> D'autres auteurs recommandent l'administration alternée (un jour sur deux) de piroxicam à 0.3mg/kg/J.<sup>214</sup> L'administration journalière de cet AINS pendant 28 jours à 0.3mg/kg n'a pas occasionné de lésions gastro-duodénales significativement différentes de celles découvertes (par endoscopie) chez les chiens traités avec un placebo.<sup>150</sup> On ne peut toutefois ignorer le fait que 17% des chiens traités pendant des mois au piroxicam (0.3mg/kg/J) ont développé des troubles digestifs.<sup>169</sup> Il sera donc judicieux, de prévenir médicalement l'apparition d'ulcérations digestives, si jamais un traitement à base de piroxicam était entrepris.<sup>214</sup>

Lors d'arthrose, d'urétrite ou de cystite, il semble plus pertinent d'utiliser un AINS disposant d'une AMM pour l'espèce cible comme le méloxicam par exemple.<sup>214</sup>

#### 3.3.2 Le kétorolac

Actuellement, en France, le kétorolac est seulement disponible sous forme de collyre. Les formes orales ou parentérales de cet AINS ne sont pas encore sur le marché. Chez l'homme, son efficacité est comparable à celle de la morphine ou de l'oxymorphone, pour traiter les douleurs post-opératoires modérées à sévères. L'injection intra-articulaire de kétorolac (associée à celle de bupivacaïne) lors d'une arthroscopie du genou, permet de diminuer la douleur post-opératoire et la demande en analgésiques post-opératoires. Elle permet également d'augmenter la durée de l'analgésie.<sup>272</sup>

D'après Mathews, cet AINS est un excellent analgésique pour traiter la douleur post-opératoire de nature orthopédique chez le chien et chez le chat.<sup>214</sup> Une étude a également démontré que son efficacité et sa durée d'action sont comparables à celles du kétoprofène pour traiter la douleur post-laparotomie chez le chien.<sup>217</sup>

Après une chirurgie, le kétorolac ne doit pas être administré plus de deux fois consécutives.<sup>214</sup>

Le kétorolac a également été utilisé avec succès pour traiter un grand nombre de chiens atteints de panostéites sévères réfractaires à d'autres AINS ou aux corticoïdes. Le traitement

au kétorolac ne doit alors pas excéder 2 à 3 jours. De plus, il est indispensable de prévenir médicalement la formation d'ulcérations digestives. Comme ces animaux ont souvent déjà fait l'objet de divers traitements anti-inflammatoires, il est préférable de mettre en place le traitement digestif prophylactique quelques jours avant l'administration de kétorolac, son potentiel ulcérogène étant important.<sup>214, 319</sup>

### 3.3.3 L'étodolac

L'étodolac est disponible en médecine humaine sous forme de comprimés à 200 ou 300mg (Lodine<sup>ND</sup>).

Cet AINS est autorisé chez le chien aux Etats-Unis pour traiter la douleur et l'inflammation causée par l'arthrose. Il peut également être utilisé pour traiter d'autres états douloureux.<sup>214</sup>

Une étude clinique a démontré que l'administration d'étodolac pendant 8 jours, permettait d'améliorer la fonction locomotrice de chiens souffrant d'arthrose de la hanche (secondaire à une dysplasie coxo-fémorale). Le seul effet indésirable observé pendant ce traitement fut la présence d'une hypoprotéïnémie et d'une hypoalbuminémie sans incidence clinique chez 3% des chiens traités. Ces anomalies biochimiques ont disparu dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement.<sup>39</sup>

Les diverses études de toxicité menées chez le chien ont démontré que l'étodolac est faiblement ulcérogène aux doses thérapeutiques et qu'il présente une grande marge de sécurité aux doses plus élevées.<sup>151, 214</sup>

### 3.3.4 L'acide méclofénamique

En France, l'acide méclofénamique est uniquement disponible sous forme injectable destinée aux bovins (Dynoton<sup>ND</sup> 100mg/mL).

D'après Johnston, l'acide méclofénamique serait un analgésique efficace lors d'arthrose chez le chien. Toutefois, beaucoup de chiens traités avec cet AINS sont susceptibles de développer des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée), ce qui rend donc délicate son utilisation.<sup>151</sup> Il peut néanmoins être essayé dans les cas où d'autres AINS se sont révélés inefficaces.

### 3.3.5 Le naproxène

Le naproxène est un AINS très utilisé en médecine humaine. Il se présente sous forme de comprimés à 220, 250, 275, 750 ou 1000mg (Apranax<sup>ND</sup> Naprosyne<sup>ND</sup> Aleve<sup>ND</sup>) et de sachets pour suspension buvable à 250 et 500mg (Apranax<sup>ND</sup>).

Les intoxications au naproxène sont assez fréquentes chez le chien : les propriétaires ont en effet tendance à l'administrer à la dose recommandée chez l'homme (10mg/kg/J).<sup>58, 61, 281, 288, 301, 333</sup> Or, chez le chien le naproxène présente une grande toxicité digestive lorsqu'il est administré à 15mg/kg/J. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont plus légers lorsqu'il est administré à 5mg/kg/J et absents lorsqu'il est administré à 1.5mg/kg/J pendant 3 mois.<sup>122</sup>

La dose conseillée chez le chien est de 1.2 à 2.8 mg/kg q48h. Or, les présentations actuellement disponibles en médecine humaine, ne sont pas adaptées, même pour les chiens

de grande taille. Etant donné son indice de sécurité relativement étroit, il est déconseillé d'administrer cet AINS chez le chien.<sup>205</sup>

Les AINS, antalgiques de palier I sont indiqués dans le traitement des douleurs par excès de nociception, qu'elles soient de nature aiguë ou chronique. En terme d'efficacité analgésique, il semble que tous les AINS se valent, mais parfois, il peut arriver qu'un AINS n'e soit pas efficace chez un patient, il convient alors d'en essayer un autre. Il est également indispensable de choisir un AINS qui soit bien toléré par le patient. Légalement, le vétérinaire est dans l'obligation de prescrire en priorité un AINS autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et dans l'indication thérapeutique visée. Nombreuses sont les spécialités vétérinaires qui permettent de se plier à cette réglementation. Ainsi, par exemple, le méloxicam est autorisé chez le chien et le chat pour traiter la douleur post-opératoire. De même, le védaprofène et méloxicam peuvent être utilisés sans limitation de durée chez le chien ce qui permet de traiter la douleur arthrosique. Certaines situations cliniques peuvent néanmoins conduire le vétérinaire à prescrire des AINS ne disposant d'AMM pour l'espèce considérée ou l'indication thérapeutique visée.

## **CONCLUSION**

Le vétérinaire a le devoir de prévenir et de soulager la douleur animale. Il dispose pour cela d'un nombre important de techniques et d'agents analgésiques dont les AINS font partie intégrante.

Il est communément accepté que les effets anti-inflammatoires et analgésiques des AINS s'expliquent principalement par leur capacité à inhiber l'activité de l'enzyme cyclo-oxygénase, et plus particulièrement COX-2, sur le site inflammatoire. Il est toutefois possible, mais non prouvé, qu'ils soient aussi capables d'exercer au niveau central une action de même nature.

Etant donné leurs effets indésirables potentiels, les AINS font souvent l'objet d'une certaine méfiance de la part des cliniciens. Il est ainsi admis que la plupart de leurs effets indésirables résulte de l'inhibition de l'activité COX-1 et c'est pourquoi la tendance actuelle est au développement d'AINS inhibant préférentiellement COX-2. Or, si cette dernière génération d'AINS semble effectivement exercer moins d'effets indésirables sur les muqueuses digestives, il apparaît que les risques pour la fonction rénale sont comparables à ceux des AINS dits « traditionnels ». Il faut néanmoins garder à l'esprit que ces effets rénaux indésirables ne se manifestent que si l'AINS est administré à forte dose, ou s'il existe des facteurs prédisposants aux complications rénales (insuffisances organiques, états hypovolémiques/hypotenseurs ou administration conjointe de substances néphrotoxiques ou néphroactives).

Par leur mécanisme d'action, les AINS s'avèrent efficaces pour traiter la douleur par excès de nociception. Ils peuvent être utilisés seuls pour traiter des douleurs légères à modérées ou faire partie d'un protocole d'analgésie multimodale. Ils sont ainsi utilisés avec succès notamment pour traiter la douleur post-opératoire, la douleur arthrosique ou la douleur cancéreuse.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Abeles V, Harrus S, Angles JM, Shalev G, Aizenberg I, Peres Y, Aroch I. Hypertrophic osteodystrophy in six weimaraner puppies associated with systemic signs. *Vet Rec.* 1999 Jul 31 ; **145 (5)** : 130-134.
2. Adams HR. Prostaglandines, related factors and cytokines. In : Adams HR, Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7e ed. Iowa state university press/Ames : Adams R, 1995. Chap 20 ; p419-431.
3. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE et al. Absorption distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1969 ; **15** : 310-330.
4. Akesson CE Lonero PEM. Effect of chloramphenicol on serum salicylate concentration in cats and dogs. *Am J Vet Res.* 1982; **43**: 1471-1472.
5. Auboyer C, Bayon MC, Navez ML. Prévention et traitement des douleur post-opératoires. In : Queneau P, Ostermann G. Le médecin le malade et la douleur. Paris : Masson Editeur, 2001, 309-318.
6. Bach FW, Fahrenkrug J, Jensen K, Dahlstrom G, Ekman R. Plasma beta-endorphin during clinical and experimental ischaemic pain. *Scand J Clin Lab Invest.* 1987 ; Dec ; **47 (8)** : 751-758.
7. Backonja M. Anticonvulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 Feb ; **7 (1)** : 39-42.
8. Ballinger A, Smith G. COX-2 inhibitors vs. NSAIDs in gastrointestinal damage and prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Jan ; **2 (1)** : 31-40.
9. Balmer TV, Irvine D, Jones RS, Roberts MJ, Slingsby L, Taylor PM, Waterman AE, Waters C. Comparison of carprofen and pethidine as postoperative analgesics in the cat. *J Small Anim Pract.* 1998 Apr ; **39 (4)** : 158-164.
10. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology.* 1995 Sep ; **22 (3)** : 820-827.
11. Bannwarth B, Netter P, Gaucher A. Conceptions actuelles des antalgiques dits périphériques. 1990 ; **19**, 403-404.
12. Béani JC. Photodermatose. *Encycl Med Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Dermatologie, 98-785-A-10, 2001, 24p.*
13. Benjamin SB, Ishak KG, Zimmerman HJ, Grushka A. Phenylbutazone liver injury : a clinical-pathologic survey of 23 cases and review of the literature. *Hepatology.* 1981 May-Jun ; **1 (3)** : 255-263.

14. Benkimou P. Controverse sur les atouts d'un anti-inflammatoire à succès. Le Monde. [Online] 20 Juin 2002. Available from internet : [http://www.lemonde.fr:imprimer\\_article\\_ref/0,5987,3209--281362,00.html](http://www.lemonde.fr:imprimer_article_ref/0,5987,3209--281362,00.html)
15. Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli LG, Olson WA Davis CA. Post-operative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. *Vet Surg.* 1991; **20** (3) : 222-225.
16. Benton HP, Vasseur PB, Broderick-Villa GA, Koolpe M. Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes. *Am J Vet Res.* 1997 Mar ; **58** (3) : 286-92.
17. Bergman JF, Vergne P Bertin P, Queneau P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et douleur. In : Queneau P, Ostermann G. Le médecin le malade et la douleur. Paris : Masson Editeur, 2001, 205-213.
18. Bernardé A, Mazetier F. Incidence comparée de la panostéite parmi les causes de boiterie du chien adolescent. *Prat Méd Chir Anim Comp.* 1998 Sep-Oct ; **33** (5) : 417-423.
19. Berny P, Delatour P, Genevois JP. Pharmacocinétiques plasmatique et synoviale du carprofène chez le chien. *Prat Med Chir Anim Comp.* 2002 ; **37**: 157-159.
20. Besnoit JM, Lebars D. L'action antalgique de l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *JAMA.* 1995 ; (suppl sept) : 31-42.
21. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev.* 1987 ; **67** : 186.
22. Birck R, Krzossok S, Knoll T, Braun C, van Der Woude FJ, Rohmeiss P. Preferential COX-2 inhibitor, meloxicam, compromises renal perfusion in euvolemic and hypovolemic rats. *Exp Nephrol.* 2000 May-Jun ; **8** (3) : 173-180.
23. Blais D. L'analgésie chez le chat. In : Forum douleur animale compte-rendu des conférences de congrès CNVSPA GEMI. Paris 1997 : 73-78.
24. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity : focus on nimesulide. *Drug Saf.* 2002 ; **25**(9) : 633-648.
25. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 23 ; **343** (21) : 1520-1528, 2 p following 1528.
26. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Aseptic meningitis associated with rofecoxib. *Arch Intern Med.* 2002 Mar 25 ; **162** (6) : 713-715.
27. Bonnet F, Baubillier E. Analgésie postopératoire. Editions Techniques. Encycl Méd Chir (Parsi-France), Anesthésie-Réanimation, 36-550-A-10, 1994, 9p.

28. Boothe DM. The analgesic antipyretic antiinflammatory drugs. In : Veterinary pharmacology and therapeutics. 7e ed. Iowa state university press/Ames : Adams R, 1995. Section 4, Chap 21, 432-449.
29. Boothe DM. Jenkins W. Drugs Affecting Gastrointestinal Function. In: Adams R. Veterinary Pharmacology and therapeutics. 7e ed. Ames : Iowa state university press, 1995. Sect 12, Chap 49, 1005-1027.
30. Boulay JP, Lipowitz AJ, Klausner JS. Effect of cimetidine on aspirin-induced gastric hemorrhage in dogs. *Am J Vet Res.* 1986 Aug ; **47 (8)** : 1744-1746.
31. Bourdreaux MK. Acquired platelet dysfunction. In: Feldman BF, Joseph GZ, Nemi CJ. Schalm's veterinary hematology. 5e ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Chap 70, p 496-500.
32. Boureau F, Doubrere JF, Luu M. Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. Editions Techniques. Encycl Méd et Chir (Paris-France), Anesthésie-Réanimation, 36-551-A-10, 1993, 9p.
33. Bowsher D Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain.* 1957 ; **80** : 607-622.
34. Brandt KD. Transection of the anterior cruciate ligament in the dog: a model of osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1991; **21** (supplement 2) : 22-32.
35. Brandt KD, Palmoski MJ. Effects of the salicylates and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on articular cartilage. *American journal of medicine.* 1984 ; **77 (1A)** : 65-69.
36. Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *J Pain and Symptom Management.* 2002 Apr ; **23** (4 Suppl) : S15-20 ; discussion S21-S23.
37. Brideau C, Van Staden C, Chan CC. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res.* 2001 Nov ; **62 (11)** : 1755-1760.
38. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Dec ; **27 (6)** : 462-485.
39. Budsberg SC, Johnston SA, Schwarz PD, DeCamp CE, Claxton R. Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999 Jan 15 ; **214 (2)** : 206-10.
40. Bunemann L, Thorshauge H, Herlevsen P, Iversen AD, Nielsen FB. Analgesia for outpatient surgery: placebo versus naproxen sodium (a non-steroidal anti-inflammatory drug) given before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1994 ; **11**: 461-464.
41. Busch U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos.* 1998 Jun ; **26 (6)** : 576-584.

42. Cadoré JL. Comment reconnaître la douleur ? *Point Vét.* 1993 ; **24 (149)** : 587-592.
43. Cambridge AJ, Tobias KM, Sarkar DK. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2000 Sep ; **217 (5)** : 685-690.
44. Castro E, Soraci A, Fogel F, Tapia O. Chiral inversion of R(-) fenoprofen and ketoprofen enantiomers in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000 Oct ; **23 (5)** : 265-271.
45. Cayen MN, Kraml M, Ferdinandi ES, Greselin E, Dvornik D. The metabolic disposition of etodolac in rats, dogs, and man. *Drug Metab Rev.* 1981; **12 (2)** : 339-362.
46. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic /antipyretic drugs : cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15 ; **99 (21)** : 13926-13931.
47. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, Pandya KJ. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994 Mar 3 ; **330 (9)** : 592-596.
48. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984 Mar 1 ; **310 (9)** : 563-572.
- 49.Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci.* 1997 Sep ; **20 (3)** : 404-419 ; discussion 435-513.
50. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain.* 1993 Mar ; **52 (3)** : 259-285.
51. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res.* 1990 Dec 3 ; **535 (1)** : 155-158.
52. Collins LG, Tyler DE. Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: description of the syndrome and its prevention with synthetic prostaglandin E2. *Am J Vet Res.* 1985 Aug ; **46 (8)** : 1605-1615.
53. Confer AW, Panciera RJ. The urinary system. In: McGavin MD, Carlton WW, Zachary JF. Thomson's special veterinary pathology. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis : Mosby, 2000. Chap 5, 235-277.
54. Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Jun 1 ; **210 (11)** : 1619-22.
55. Cornelius LM, Bartges JW, Miller CC. Therapy for hepatic lipidosis. In : Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000. 686-690.

56. Coppens P, Cuvellier S, Deschamps JY, Desbois C, Gogny M, Moens Y, Troncy E, Verwaerde P : Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie Animales, grilles spécifiques d'évaluation de la douleur des carnivores domestiques, 2001.
57. Coppens P, Cuvellier S, Desbois C, Gogny M, Moens Y, Troncy E, Verwaerde P : Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie Animales. 4A-vet présente son tour du Canada sur la douleur post-opératoire. La douleur post-opératoire : la comprendre, la combattre. Canada 2001 : [http://www.medvet.umontreal.ca/semin\\_confe/conferences.htm](http://www.medvet.umontreal.ca/semin_confe/conferences.htm).
58. Cosenza SF. Drug induced gastroduodéal ulceration in dogs. *Mod Vet Pract.* 1984 ; **65** : 923-925.
59. Craig AD, Dostrovsky JO. Medulla to thalamus. In : Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. New York: churchil Livingstone. 1999 : 183-214.
60. Crile G. Phylogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med Surg J.* 1910 ; **163** : 893-904.
61. Daehler MH. Transmural pyloric perforation associated with naproxen administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1986 Sep 15 ; **189 (6)** : 694-5.
62. David A, Simon T. Use of Rimadyl in cats. *Vet Rec.* 1999 Dec 18-25 ; **145 (25)** : 743.
63. Davies NM, Roseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, Cirino G, Wallace JL. NO-naproxen vs. naproxen : ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Feb ; **11 (1)** : 69-79.
64. Davis LE, Westfall BA, Short CR. Biotransformation and pharmacokinetics of salicylate in newborn animals. *Am J Vet Res.* 1973 Aug ; **34 (8)** : 1105-1108.
65. Day TK, Pepper WT, Tobias TA, Flynn MF, Clarke KM. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet Surg.* 1995 Nov-Dec ; **24 (6)** : 522-530.
66. Dayton PG, Cucinell SA, Weiss SA, Perell JM. Dose-dependence of drug plasma level decline in dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1967 ; **158** : 305-316.
67. Defromont L, Portenart C, Couvez A. Psychiatric side effects of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Encephale.* 1999 Jan-Feb ; **25 (1)** : 11-15.
68. Delatour P, Benoit E, Bourdin M, Gobron M, Moysan F. Enantiosélectivité comparée de la disposition de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le kétoprofène et le carprofène, chez l'homme et l'animal. *Bull Bull Acad Natl Med.* 1993 Mar ; **177 (3)** : 515-527.
69. Delverdier M, Delverdier-Poujade A, Magnol JP. La réaction inflammatoire: Rappel sur la chronologie de la réponse inflammatoire et ses principales modalités. *Prat Méd Anim Comp.* 1993 Jul-Aug ; **28(4)** : 421-430.

70. Deschamps JY. Vademecum de gestion de la douleur chez le chien et le chat. Paris: Edition Med'Com, 2001. 154p.
71. DeWitt DL, Smith WL. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Mar ; **85** (5) : 1412-1416.
72. Ding Y, White PF. Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. *Anesth Analg*. 1992 Oct ; **75** (4) : 566-571.
73. Dohoo SE, Dohoo IR. Attitudes and concerns of Canadian animal health technologists toward postoperative pain management in dogs and cats. *Can Vet J*. 1998 Aug ; **39** (8) : 491-496.
74. Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J*. 2000 Apr ; **41** (4) : 296-300.
75. Doran R, Allen D, Orsini JA. Small Intestine. In : Aver JA. Equine Surgery. Philadelphia : WB. Saunders Compagny, 1992 : 360-378.
76. Dossin O, Trumel C, Arnaud JP. Effect of ketoprofen on hemostasis in healthy dogs. *J Vet Intern Med*. 1998 ; **12** : 226.
77. Dow SW, Rosychuk RA, McChesney AE, Curtis CR. Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. *Am J Vet Res*. 1990 Jul ; **51** (7) : 1131-1138.
78. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anesth*. 1995 ; **75** : 125-131.
79. Edgar PC. Seven cases of panosteitis in the German Shepherd dog. *Veterinary Times*. 1998 ; **11** : 22-23.
80. Elseviers MM, De Broe ME. Atteintes rénales provoquées par les analgésiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Néphrologie-Urologie*, 18-066-B-10, 1998, 8 p.
81. Elwood C, Boswood A, Simpson K, Carmichael S. Renal failure after flunixin meglumine administration. *Vet Rec*. 1992 Jun 27 ; **130** (26) : 582-3 .
82. Ewing GO Indomethacin-associated gastrointestinal hemorrhage in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1972 ; **161** : 1665-1668.
83. Fackovcova D, Kristova V, Kriska M. Renal damage induced by the treatment with non-opioid analgesics - theoretical assumption or clinical significance. *Bratisl Lek Listy*. 2000 ; **101** (8) : 417-422.
84. Feigen LP, King LW, Ray J, Beckett W, Kadowitz PJ. Differential effects of ibuprofen and indomethacin in the regional circulation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981 Dec ; **219** (3) : 679-684.

85. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Otterness IG, Lopez-Anaya A, Mineau F, Tardif G, Pelletier JP. Effects of tenidap on canine experimental osteoarthritis. I. Morphologic and metalloprotease analysis. *Arthritis Rheum.* 1995 Sep ; **38 (9)** : 1290-1303.
86. Fields HL. Pain. New York: McGraw-Hill, 1987.
87. Filastre JP, Legallicier B, Godin M. Complications rénales des médicaments. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Néphrologie-Urologie*, 18-066-A-10, 1997, 16 p.
88. Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999 Mar 1 ; 214(5) : 651-659.
89. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001 Aug 9 ; **345 (6)** : 433-442.
90. Flecknell P. Evaluation de la douleur chez les animaux. In : Forum douleur animale compte-rendu des conférences de congrès CNVSPA GEMI. Paris 1997 : 33-37.
91. Fletcher JE. Analgésie balancée. In: Conférences d'actualisation de la SFAR. Elsevier, Paris 1996 : 171-178.
92. Fonda D. Postoperative analgesic effect of flunixin in the cat. *J Vet Anaesthesia.* 1993 ; **20** : 29.
93. Forsyth SF, Guilford WG, Pfeiffer DU. Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. *J Small Anim Pract.* 2000 Dec ; **41 (12)** : 547-550.
94. Forsyth SF, Guilford WG, Haslett SJ, Godfrey J. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *J Small Anim Pract.* 1998 Sep ; **39 (9)** : 421-424.
95. Forsyth SF, Guilford WG, Lawoko CRO. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa following NSAIDS administration in the dog. *New Zealand Veterinary Journal.* 1996 ; **44** ; 179-181.
96. Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim HB, Willard MD, Carroll GL. *Small Animal Surgery.* St Louis : Mosby, 1997. Chap 19, Surgery of the endocrine system, 401-441.
97. Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim HB, Willard MD, Carroll GL. *Small Animal Surgery.* St Louis : Mosby, 1997. Chap 25, Surgery of the upper respiratory system, 609-647.
98. Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim HB, Willard MD, Carroll GL. *Small Animal Surgery.* St Louis : Mosby, 1997. Chap 31, Management of Muscle and Tendon Injury or Disease, 999-1008.

99. Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim HB, Willard MD, Carroll GL. Small Animal Surgery. St Louis : Mosby, 1997. Chap 32, Other diseases of bones and joints, 1009-1030.
100. Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim HB, Willard MD, Carroll GL. Small Animal Surgery. St Louis : Mosby, 1997. Chap 37, Nonsurgical Diseases of the Spin, 1151-1159.
101. Fowler PD. Aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. A comparative review of side effects. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1987 Sep-Oct ; **2 (5)** : 338-366.
102. Fox SM, Johnston SA. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1997 May 15 ; **210 (10)** : 1493-1498.
103. Frey HH, Rieh B. Pharmacokinetics of naproxen in the dog. *Am J Vet Res.* 1981 Sep ; **42 (9)** : 1615-1617.
104. Frolich JC, Leftwich R, Ragheb M, Oates JA, Reimann I, Buchanan D. Indomethacin increases plasma lithium. *Br Med J.* 1979 Apr 28 ; **1 (6171)** : 1115-1116.
105. Furst DE. Clinically important interactions of nonsteroidal antiinflammatory drugs with other medications. *J Rheumatol Suppl.* 1988 Oct ; **17** : 58-62.
106. Galbraith EA, McKellar QA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam in dogs. *Vet Rec.* 1991 Jun 15 ; **128 (24)** : 561-565.
107. Ganiver A. Ostéodystrophies crânio-mandibulaires du chien. *Le Point Vét.* 1996 ; **28** (numéro spécial) : 477-478.
108. Garavito RM. Three dimensional structure of cyclooxygenases. In : Vane JR. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors. London : William Harvey Press. 1996 : 29-44.
109. Garg V, Blum R, Wilner KD, Jusko WJ. Effect of the anti-inflammatory agent tenidap on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone. *J Clin Pharmacol.* 1992 Mar ; **32 (3)** : 222-230.
110. Geffriaud-Ricouard C. Hypertension artérielle secondaire d'origine toxique et médicamenteuse. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Thérapeutique*, 25-339-A10, 1995, 5p.
111. Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, Rangwala SH, Koboldt CM, Seibert K. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem.* 1996 Jun 28 ; **271 (26)** : 15810-15814.
112. Gilmour MA, Walshaw R. Naproxen-induced toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1987 Dec 1 ; **191 (11)** : 1431-1432.
113. Gogny M. Gérer la douleur, c'est d'abord la reconnaître et l'évaluer. *Le Nouveau Praticien.* 2001 Oct-Dec ; **6** : 7.

114. Gonzalez JP, Todd PA. Tenoxicam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987 Sep ; **34 (3)** : 289-310.
115. Gonzalez-Darder JM, Barbera J, Abellan MJ. Effects of prior anaesthesia on autotomy following sciatic transection in rats. *Pain*. 1986 ; **24** : 87-91.
116. Gouin F, Guillen JC. Complications respiratoires post-opératoires. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation*, 36-422-A-10, 1996, 10p.
117. Grace EM, Mewa AA, Sweeney GD, Rosenfeld JM, Darke AC, Buchanan WW. Lowering of plasma isoxicam concentrations with acetylsalicylic acid. *J Rheumatol*. 1986 Dec ; **13 (6)** : 1119-1121.
118. Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999 Oct 15 ; **215 (8)** : 1105-1110.
119. Guess HA, West R, Strand LM, Helston D, Lydick EG, Bergman U, Wolski K. Fatal upper gastrointestinal hemorrhage or perforation among users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Saskatchewan, Canada 1983. *J Clin Epidemiol*. 1988 ; **41 (1)** : 35-45.
120. Guilford WG, Strombeck DR. In : Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA, Meyers DJ-Strombeck's small animal gastroenterology. 3<sup>e</sup> ed. Philadelphia :1996, Saunders. Chap 14, p 261-274.
121. Guirimand F, Le Bars D. Physiology of nociception. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996 ; **15 (7)** : 1048-1079.
122. Hallesy DW, Shott LD, Hill R. Comparative toxicology of naproxen. *Scand J Rheumatol*. 1973 ; **Suppl 2** : 20-28.
123. Hansen B. Acute pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000 Jul ; **30 (4)** : 899-916.
124. Hansen BD, Hardie EM, Carroll GS. Physiological measures after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Appl Anim Behav Sci*. 1997 ; **51** :101-109.
125. Hardie EM, Hardee GE, Rawlings CA. Pharmacokinetics of flunixin meglumine in dogs. *Am J Vet Res*. 1985 Jan ; **46 (1)** : 235-237.
126. Haskins SC. Therapy for shock. In : Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000. 140-147.
127. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999 ; **353** : 307-314.
128. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal Antiinflammatory drugs. *New Engl J Med*. 1998 ; **338** : 727-734.

129. Hazewinkel HA, van den Brom WE, Theijse LF, Pollmeier M, Hanson PD. Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Vet Rec.* 2003 Jan 4 ; **152** (1) : 11-14.
130. Heavner JE. Pharmacology of analgesics. In: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ - Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 1997 Academic Press. Chap 3, 43-56.
131. Hemler M, Lands WE. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem.* 1976 Sep 25 ; **251** (18) : 5575-5579.
132. Henderson AJ, Hackett IJ, Ganz H, Justus C. Klinische wirksamkeit und verträglichkeit von meloxicam.. *Der Praktische Tierarzt.* 1994 ; **3**: 179-189.
133. Hendolin H, Lahtinen J, Lansimies E, Tuppurainen T, Partanen K. The effect of thoracic epidural analgesia on respiratory function after cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987 Oct ; **31** (7) : 645-651.
134. Hendrix PK, Hansen B. Acute pain management. In : Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000. 57-61.
135. Hendrix PK, Raffe MR, Robinson EP, Felice LJ, Randall DA. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1996 Aug 1 ; **209** (3) : 598-607.
136. Hickford FH, Barr SC, Erb HN. Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. *Am J Vet Res.* 2001 Oct ; **62** (10) : 1642-6.
137. Higgins AJ, Lees P, Taylor JBO, Exins CP. Flunixin-meglunine: quantitative determination in and effects on composition of equine exudate. *Br Vet Journal.* 1986 ; **142** : 163-169.
138. Hill TWK, Moncada S. The renal hemodynamic and excretory actions of prostaglandin and 6-oxo-PGF<sub>1α</sub> in anesthetized dogs. *Prostaglandines.* 1979 ; **17**: 87-98.
139. Holte K, Kehlet H. Prevention of postoperative ileus. *Minerva Anesthesiol.* 2002 Apr ; **68** (4) : 152-156.
140. Holton LL, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec.* 2001 Apr 28 ; **148** (17) : 525-531.
141. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract.* 1998 Oct ; **39** (10) : 469-474.
142. Holsinger RH, Parker RB, Beale BS, Friedman RL. The therapeutic effect of carprofen (rimadyl-V) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Veterinary Comparative Orthopaedics and Traumatology.* 1992 ; **5**: 140-144.

143. Honda K, Nakamura A, Murino A, et al. Studies of the metabolic rate of etodolac. Absorption, distribution, and excretion in mice, rats, and dogs after single administration. *Iyakuhin Kenkyu*. 1991 ; **22** : 109.
144. Hovorka J, Kallela H, Korttila K. Effect of intravenous diclofenac on pain and recovery profile after day-case laparoscopy. *Eur J Anaesthesiol*. 1993 Mar ; **10** (2) : 105-108.
145. Hu OY, Chu KM, Liu HS, Chiao SF, Ho W, Ho ST. Reinduction of the hypnotic effects of thiopental with NSAIDs by decreasing thiopental plasma protein binding in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993 Apr ; **37** (3) : 258-261.
146. Hulse D. Treatment methods for pain in the osteoarthritic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1998 Mar ; **28** (2) : 361-375.
147. Iseki S. Immunocytochemical localization of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the rat stomach. *Histochem J*. 1995 Apr ; **27** (4) : 323-328.
148. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL. Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology*. 1993 Apr ; **78** (4) : 666-676 ; discussion 22A.
149. Jayr C, Mollie A, Bourgain JL, Alarcon J, Masselot J, Lasser P, Denjean A, Truffa-Bachi J, Henry-Amar M. Postoperative pulmonary complications: general anesthesia with postoperative parenteral morphine compared with epidural analgesia. *Surgery*. 1988 Jul ; **104** (1) : 57-63.
150. Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Oct ; **32** (10) : 509-532.
151. Johnston SA, Fox SM. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 1997 May 15 ; **210** (10) : 1486-1492.
152. Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, Marini M. The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *J Vet Intern Med*. 1995 Jan-Feb ; **9** (1) : 32-38.
153. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf*. 2000 Mar ; **22** (3) : 215-226.
154. Jones RD, Baynes RE, Nimitz CT. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). *J Am Vet Med Assoc*. 1992 Aug 1 ; **201** (3) : 475-477.
155. Jongh O, Regnier. Actualités thérapeutiques en ophtalmologie vétérinaire. *Le Point Vét*. 1998 Oct-Nov ; **29** (194) : 791-797.
156. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *Br Med J*. 2002 Jun 1 ; **324** (7349) : 1287-1288.
157. Kahn KN, Paulson S, Seibert K, Maziasz GD. Gastrointestinal safety of a specific COX-2 inhibitor versus NSAIDs in dogs. *Vet pathol*. 1997 ; **34** (5) : 509.

158. Kato S, Suzuki K, Ukawa H, Komoike Y, Takeuchi K. Low gastric toxicity of nitric oxide-releasing aspirin, NCX-4016, in rats with cirrhosis and arthritis. *Dig Dis Sci*. 2001 Aug ; **46 (8)** :1690-1699.
159. Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*. 2001 Feb ; **48 (2)** : 105-114.
160. Katz J. George Washington Crile, anoci-association, and pre-emptive analgesia. *Pain*. 1993 Jun ; **53 (3)** : 243-245.
161. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*. 1992 Sep ; **77 (3)** : 439-446.
162. Kehlet H. Postoperative pain relief—what is the issue? *Br J Anaesth*. 1994 ; **72** : 375-378.
163. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993 Nov ; **77 (5)** : 1048-1056.
164. Kéroack S, Langevin B, Troncy E. Quels analgésiques utilisés en période péri-opératoire? *Le Point Vét*. 2002 March ; **223** : 48-53.
165. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, Lefkowitz JB, Maziasz TJ. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int*. 2002 Apr ; **61 (4)** : 1210-1219.
166. Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, Trump BF, Maziasz TJ, Alden CL. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*. 1998 Sep-Oct ; **26 (5)** : 612-620.
167. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000 Oct ; **93 (4)** : 1138-1143.
168. Kissin I. Preemptive analgesia: how can we make it work? In: Devor M, Rowbotham M, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds.). Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol. 17. Seattle: IASP Press, 2000 : 973–985.
169. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*. 1994 Jul-Aug ; **8 (4)** : 273-278.
170. Ko JC, Miyabiyashi T, Mandsager RE, Heaton-Jones TG, Mauragis DF. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. *J Am Vet Med Assoc*. 2000 Aug 1 ; **217 (3)** : 346-349.
171. Kraml M, Cosyns L, Hicks DR, Simon J, Mullane JF, Dvornik D. Bioavailability studies with etodolac in dogs and man. *Biopharm Drug Dispos*. 1984 Jan-Mar ; **5 (1)** : 63-74.
172. Krogh CME. Compendium of pharmaceuticals and specialities, ed 29. Ottawa, Canadian Pharmaceutical Association, 1994.

173. Kulkarni SK, Jain NK, Singh A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000 Jun ; **22** (5) : 291-8.
174. Lamont LA. Feline perioperative pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2002 Jul ; **32** (4) : 747-763.
175. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000 Jul ; **30** (4) : 703-728.
176. Larson EJ. Toxicity of low doses of aspirin in the cat. *J Am Vet Med Assoc*. 1963 Oct 15 ; **1435** (8) :837-840
177. Lascelles BD, Henderson AJ, Hackett IJ. Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J Small Anim Pract*. 2001 Dec ; **42** (12) : 587-593.
178. Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg*. 1998 Nov-Dec ; **27** (6) : 568-582.
179. Lascelles BD, Waterman A. Analgesia in cats. *In Practice*. 1997 Apr : 203-213.
180. Lascelles BD, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Small Anim Pract*. 1995 Dec ; **36** (12) : 535-541.
181. Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec*. 1994 Feb 19 ; **134** (8) : 187-191.
182. Laurent B, Peyron R, Navez ML. Douleurs neurologiques : douleurs par désafférentation périphérique et douleurs neurologiques centrales. In : Queneau P, Ostermann G. *Le médecin le malade et la douleur*. Paris : Masson Editeur, 2001, 35-47.
183. Lebars D. Physiologie de la douleur (première partie). *Prat Méd Chir Anim Comp*. 1998 ; Mai Juin ; 3 ; 99-105.
184. Lebars D. Physiologie de la douleur. In : Forum douleur animale compte-rendu des conférences de congrès CNVSPA GEMI. Paris 1997 : 19-31.
185. Lechat P, Kisch R. Le paracétamol. Actualisation des connaissances en 1989. *Thérapie*. 1984; **44** : 337-354.
186. Lees P, Taylor PM, Landoni FM, Arifah AK, Waters C. Ketoprofen in the cat: pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. *Vet J*. 2003 Jan ; **165** (1) : 21-35.
187. Lees P. Pharmacologie clinique des anti-inflammatoires non stéroïdiens en médecine vétérinaire des animaux de compagnie. In : Forum douleur animale compte-rendu des conférences de congrès CNVSPA GEMI. Paris 1997 : 39-47.

188. Lees P, May SA, McKellar QA. Pharmacology and therapeutics of non steroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat. *J Small Anim Pract.* 1991 ; **32** : 183-193.
189. Lees P, Delatour P, Foster AP. Pharmacokinetics of carprofen enantiomers in the horse. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplement.* 1991 ; **87** : 249-251.
190. Lees P, Taylor PM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of flunixin in the cat. *Br Vet J.* 1991 Jul-Aug ; **147** (4) : 298-305.
191. Lees P, Higgins AJ. Flunixin inhibits prostaglandin E2 production in equine inflammation. *Res Vet Sci.* 1984 Nov ; **37** (3) : 347-349.
192. Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Nov 1 ; **221** (9) : 1268-1275.
193. Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Jun 15 ; **220** (12) : 1818-1822.
194. Lemke KA, Dawson SD. Local and regional anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000 Jul ; **30** (4) : 839-857.
195. Lester P, Gaynor JS. Management of cancer pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000 Jul ; **30** (4) : 951-966.
196. Lewis JH. Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharm.* 1984 Mar-Apr ; **3** (2) : 128-138.
197. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000 Jul ; **30** (4) : 773-781.
198. Lonigro AJ, Itskovitz HD, Crowshaw K, McGiff JC. Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog. *Circ Res.* 1973 Jun ; **32** (6) : 712-717.
199. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2 : the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jan 5 ; **96** (1) : 272-277.
200. McKellar QA, Delatour P, Lees P. Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Ther.* 1994 Dec ; **17** (6) : 447-454.
201. McKellar QA, Galbraith EA, Simmons RD. Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administered to dogs by the intravenous or subcutaneous route. *J Small Anim Pract.* 1991 ; **32** : 335-340.
202. McKellar QA, May SA, Lees P. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 2. Individual agents. *J Small Anim Pract.* 1991 ; **32** : 225-235.

203. McKellar QA, Pearson T, Bogan JA, Galbraith EA, Lees P, Ludwig B and Tiberghien MP. Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *J Small Anim Pract.* 1990 ; **31** : 443-448.
204. McKellar QA, Galbraith EA, Bogan JA, Russell CS, Hooke RE, Lees P. Flunixin pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition in the dog. *Vet Rec.* 1989 Jun 24 ; **124** (25) : 651-654.
205. McLaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000 Jul ; **30** (4) : 933-949.
206. McMillan FD. Comfort as the primary goal in veterinary medical practice. *J Am Vet Med Assoc.* 1998 May 1 ; **212** (9) : 1370-1374.
207. McNeil PE. Acute tubulo-interstitial nephritis in a dog after halothane anaesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethoprim-sulphadiazine. *Vet Rec.* 1992 Aug 15 ; **131** (7) : 48-51.
208. McPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1998 Jun 15 ; **212** (12) : 1895-1901.
209. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, Merrick S, Verrier E. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology.* 1992 Mar ; **76** (3) : 342-353.
210. Manley PA, Amundson Romich J. Miscellaneous orthopedic diseases. In: Slatter D, Textbook of Small Animal Surgery. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Compagny, 1993. Vol 2, 1984-1996.
211. Mason P. Central mechanisms of pain modulation. *Curr Opin Neurobiol.* 1999 Aug ; **9** (4) : 436-441.
212. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res.* 2001 Jun ; **62** (6) : 882-888.
213. Mathews KA. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000 Jul ; **30** (4) : 729-755.
214. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000 Jul ; **30** (4) : 783-804.
215. Mathews KA. Evaluation de la douleur. In : Forum douleur animale compte-rendu des conférences de congrès CNVSPA GEMI. Paris 1997 : 79-84.

216. Mathews KA, Foster RA. A prospective study of the analgesic efficacy and potential side effects of ketoprofen in dogs after splenectomy. In: Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, San Antonio, 1996, p886.
217. Mathews KA, Paley DM, Foster RA, Valliant AE, Young SS. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. *Can Vet J.* 1996 Sep ; **37 (9)** : 557-567.
218. Mathews KA, Doherty T, Dyson DH, Wilcock B, Valliant A. Nephrotoxicity in dogs associated with metoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. *Can Vet J.* 1990 Nov ; **31** : 768-771.
219. Matz ME. Gastrointestinal ulcer therapy. In : Bonagura JD, Kirk's current veterinary therapy XII small animal practice. Philadelphia : WB Saunders, 1995. 706-710.
220. Maynard P. Douleur. Encycl Méd et Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie vétérinaire (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Anesthésie-Réanimation, 0700, 2002, 18p.
221. Mee AP, Gordon MT, May C, Bennett D, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone.* 1993 ; **14 (1)** : 59-67.
222. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965; **150**: 971-978.
223. Mignot L, Baumelou E, Glaisner S. Traitement symptomatique utilisés en cancérologie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 2-0170, 1998. 10p.
224. Millis DL, Levine D. The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997 Jul ; **27 (4)** : 913-930.
225. Mizoguchi H, Hase S, Tanaka A, Takeuchi K. Lack of small intestinal ulcerogenicity of nitric oxide-releasing indomethacin, NCX-530, in rats. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Feb ; **15 (2)** : 257-267.
226. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, Akamatsu T, Kasuga M. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology.* 1997 Feb ; **112 (2)** : 387-397.
227. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2003 Jan ; **96 (1)** : 68-77.
228. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology.* 2002 Mar ; **96 (3)** : 725-741.
229. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity : incidence, mechanism, prevention and management. *Drug safety.* 2002 ; **25 (5)** : 345-372.

230. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2003 Mar 15 ; **152 (11)** : 323-329.
231. Moses VS, Bertone AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2002 Apr ; **18 (1)** : 21-37.
232. Murphy MR, Hug CC Jr. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology.* 1982 Dec ; **57 (6)** : 489-492.
233. Murtaugh RJ, Matz ME, Labato MA, Boudrieau RJ. Use of synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) for prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1993 Jan 15 ; **202 (2)** : 251-256.
234. Navez ML, Laurent B, Peyron R, Queneau P. Données physiopathologiques concernant les douleurs et les antalgiques. In : Queneau P, Ostermann G. *Le médecin le malade et la douleur.* Paris : Masson Editeur, 2001, 11-25.
235. Nell T, Bergman J, Hoeijmakers M, Van Laar P, Horspool LJ. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. *J Small Anim Pract.* 2002 May ; **43 (5)** : 208-212.
236. Nelson RW, Couto CG and al. *Small Animal Practice.* 2e ed. St Louis: Mosby, 1998. Part 3, Chap 30, The Digestive System : General Therapeutic Principles : 390-407.
237. Nelson RW, Couto CG and al. *Small Animal Practice.* 2e ed. St Louis: Mosby, 1998. Part 3, Chap 32, The Digestive System : Disorders of the Stomach : 420-432.
238. Ness MG. Prise en charge de la douleur dans la pratique quotidienne. In : Forum douleur animale compte-rendu des conférences de congrès CNVSPA GEMI. Paris 1997 : 85-87.
239. Neveux M. Comment objectiver la sensation douloureuse. *La semaine vétérinaire.* 1998 ; **886** : 24.
240. Nicoloff DM. Indomethacin. Effect on gastric secretion, parietal cell population, and ulcer provocation in the dog. *Arch Surg.* 1968 Nov ; **97 (5)** : 809-815.
241. Nielsen UCK, Ostergard EH, Frey HH. Versuche zur dosierung von phenylbutazon beim hund. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift.* 1969 ; **76** : 387-391.
242. Nolan A, Reid J. Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet Rec.* 1993 Sep 4 ; **133 (10)** : 240-242.
243. Noroian G, Clive D. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and the kidney: a case for caution. *Drug Saf.* 2002 ; **25 (3)** : 165-72.
244. OMS. *Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs. Série de rapports techniques 804.* Genève : OMS, 1990.

245. Owens Clark J, Dorman DC. Toxicities from newer over the counter drugs. In : Bonagura JD, Kirk's current veterinary therapy XIII small animal practice. Philadelphia : WB Saunders, 2000. 227-231.
246. Pairet M, Van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammation Research*. 1998 ; **47 (Suppl. 2)** : S93-S101.
247. Papich MG. Table of common drugs: approximate dosages. In : Bonagura JD, Kirk's current veterinary therapy XIII small animal practice. Philadelphia : WB Saunders, 2000.1241-1264.
248. Papich MG. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000 : Jul ; **30 (4)** : 815-837.
249. Papich MG. Principles of analgesic drug therapy. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1997 May ; **12 (2)** : 80-93.
250. Parton K, Balmer TV, Boyle J, Whittam T, MacHon R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000 Apr ; **23 (2)** : 73-79.
251. Pascoe PJ. Perioperative pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000 Jul ; **30 (4)** : 917-932.
252. Paulson SK, Vaughn MB, Jessen SM, Lawal Y, Gresk CJ, Yan B, Maziasz TJ, Cook CS, Karim A. Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: effect of food and site of absorption. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 May ; **297 (2)** : 638-645.
253. Pederson-Bjergaard U, Anderson U. Thrombocytopenia induced by non cytotoxic drugs in Denmark 1968-1991. *J intern med*.1996 ; **239** : 509-515.
254. Pelletier JP, Martel-pelletier J. In vivo protective effect of prophylactic treatment with tiaprofenamic acid or intra-articular corticosteroids on osteoarthritis lesions in the experimental dog model. *J of Rheum*. 1991 ; **27 (Suppl)** :127-130.
255. Pibarot P, Grisneaux E. Conséquences physiopathologiques de la douleur chirurgicale. *Prat Med Chir Anim Comp*. 1998 May-June ; **33 (3)** : 211-216.
256. Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvelliez S, Plante J, Beauregard G, Bonneau NH, Bouffard J, Blais D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1997 Aug 15 ; **211 (4)** : 438-444.
257. Pibarot P. Traitement de la douleur postopératoire. In : Congrès annuel CNVSPA, Paris, 1995, 29-35.

258. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991 May 1 ; **114 (9)** : 735-740.
259. Pitt SR, Glyde M, Fuller M and al. Clinical efficacy of ketofen in treating dogs with chronic musculo-skeletal pain when admistred orally at 0.25mg/kg body weight daily for 30 days. In proceedings of th 24<sup>th</sup> congress of the World Small Animal Veterinary Association. Lyon, France, September 23 to 26, 1999.
260. Poncet C, Bouvy B. Ostéodystrophie hypertrophique associée à une panostéite chez un chiot Dobermann. *Prat Méd Chir Anim Comp.* 2002 ; **37** : 505-512.
261. Poortinga EW, Hungerford LL. A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev Vet Med.* 1998 May 1 ; **35 (2)** :115-124.
262. Popilskis S, Kohn D, Sanchez JA, Gorman P. Epidural vs. intramuscular oxymorphone analgesia after thoracotomy in dogs. *Vet Surg.* 1991 Nov-Dec ; **20 (6)** : 462-467.
263. Prescott L.P., Leslie P.J., Padfield P. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Jun 12 ; **284 (6331)** : 1782-4.
264. Priymenko N, Garnier F, Ferre JP, Delatour P, Toutain PL. Enantioselectivity of the enterohepatic recycling of carprofen in the dog. *Drug Metab Dispos.* 1998 Feb ; **26 (2)** : 170-176.
265. Priymenko N, Ferre JP, Rascol A, Costes G, Toutain PL. Migrating motor complex of the intestine and absorption of a biliary excreted drug in the dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 Dec ; **267 (3)** : 1161-1167.
266. Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* 1986 Jun ; **6 (3)** : 150-154.
267. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, Delaney K. Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Vet Res Commun.* 1999 Mar ; **23 (2)** : 101-113.
268. Rawal N, Sjostrand UH, Dahlstrom B, Nydahl PA, Ostelius J. Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and intercostal nerve block. *Anesth Analg.* 1982 Feb ; **61 (2)** : 93-98.
269. Reid J Nolan AM. A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. *J Small Anim Pract.* 1991 ; **32** : 603-608.
270. Reimann IW, Diener U, Frolich JC. Indomethacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Mar ; **40 (3)** : 283-286.
271. Reimer ME, Johnston SA, Leib MS, Duncan RB Jr, Reimer DC, Marini M, Gimbert K. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 1999 Sep-Oct ; **13 (5)** : 472-477.

272. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg*. 1995 Jun ; **80 (6)** : 1154-1157.
273. Rexed B. : A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1952 ; **96** : 415-495.
274. Reynolds LW, Hoo RK, Brill RJ, North J, Recker DP, Verburg KM. The COX-2 Specific Inhibitor, Valdecoxib, Is An Effective, Opioid-Sparing Analgesic in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Feb ; **25 (2)** : 133-141.
275. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D, Falgout JP, Friesen RW, Gordon R, Greig G, Guay J, Mancini J, Ouellet M, Wong E, Xu L, Boyce S, Visco D, Girard Y, Prasit P, Zamboni R, Rodger IW, Gresser M, Ford-Hutchinson AW, Young RN, Chan CC. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Feb ; **296 (2)** : 558-566.
276. Robin Y. Aspects symptomatologiques de la douleur chez le chien. *Rec Med Vet*. 1986 : 1333-1337.
277. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost*. 1990 Jan ; **16 (1)** : 1-20.
278. Romatowski J. Comparative therapeutics of canine and human rheumatoid arthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 1984 Sep 1 ; **185 (5)** : 558-562.
279. Romsing J, Moiniche S, Ostergaard D, Dahl JB. Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Jul ; **44 (6)** : 672-683.
280. Rosenblum M, Weller RS, Conard PL, Falvey EA, Gross JB. Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 1991 Sep ; **73(3)** : 255-259.
281. Roudebush P, Morse GE. Naproxen toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1981 Oct 15 ; **179 (8)** : 805-806.
282. Roze M, Thomas E, Davot JL. Tolfenamic acid in the control of ocular inflammation in the dog: pharmacokinetics and clinical results obtained in an experimental model. *J Small Anim Pract*. 1996 Aug ; **37 (8)** : 371-375.
283. Runk A, Kyles AE, Downs MO. Duodenal perforation in a cat following the administration of nonsteroidal anti-inflammatory medication. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1999 Jan-Feb ; **35 (1)** : 52-55.
284. Runkel R, Forchielli E, Boost G, Chaplin M, Hill R, Sevelius H, Thompson G, Segre E. Naproxen metabolism, excretion and comparative pharmacokinetics. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1973 ; **2** : 24-36.

285. Ruoff G, Lema M. Strategies in Pain Management. New and Potential Indications for COX-2 Specific Inhibitors. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Feb ; **25 (2 Suppl)** : 21-31.
286. Sawyer DC, Rech RH, Adams T, Durham RA, Richter MA, Striler EL. Analgesia and behavioral responses of dogs given oxymorphone-acepromazine and meperidine-acepromazine after methoxyflurane and halothane anesthesia. *Am J Vet Res*. 1992 Aug ; **53 (8)** : 1361-1368.
287. Scherkl R, Frey HH. Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Therap*. 1987 ; **10 (3)** : 261-265.
288. Schiltz RA. Naproxen in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1982 Jun 15 ; **180 (12)** : 1397.
289. Schmitt M, Guentert TW. Biopharmaceutical evaluation of ketoprofen following intravenous, oral, and rectal administration in dogs. *J Pharm Sci*. 1990 Jul ; **79 (7)** : 614-616.
290. Schneider TA, Budsberg SC. Plasma and synovial concentration of carprofen in dogs with chronic unilateral stifle osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2001 ; **14**: 19-24.
291. Schnitzler A., Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of clinical Neurophysiology*. 2000 ; **17 (6)** : 592-603.
292. Seaman WE, Plotz PH, Ishak KG. Proceedings: Aspirin-induced hepatotoxicity in patients with RA or systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum*. 1974 May-Jun ; **17 (3)** : 325.
293. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13 ; **284 (10)** : 1247-1255.
294. Slingsby LS, Waterman-Earson AE. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract*. 2002 Jul ; **43 (7)** : 286-9.
295. Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Vet Rec*. 2001 Apr 7 ; **148 (14)** : 441-444.
296. Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract*. 2000 Oct ; **41 (10)** : 447-450.
297. Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet Rec*. 1998 Aug 15 ; **143 (7)** : 185-9.
298. Smith GS. Neutrophils. In : Feldman BF, Joseph GZ, Nemi CJ. Schalm's veterinary hematology. 5e ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Chap. 46, 281-296.

299. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.* 1971 Jun 23 ; **231 (25)** : 235-237.
300. Smith JD, Allen SW, Quandt JE, Tackett RL. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res.* 1996 Nov ; **57 (11)** : 1674-1678.
301. Smith RE. Naproxen toxicosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1982 Jan 15 ; **180 (2)** : 107.
302. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem.* 1996 Dec 27 ; **271 (52)** : 33157-33160.
303. Sosnowski M, Lebrun P, Fodderie L. Receptors,neuropathways and mechanisms. *Anesthesiol Clin North America.* 1998 Dec ; **10** : 211-228.
304. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg.* 1994 Dec ; **79 (6)** : 1178-1190.
305. Spyridakis LK, Bacia JJ, Barsanti JA, Brown SA. Ibuprofen toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1986 Oct 15 ; **189 (8)** : 918-9.
306. Stanton ME, Bright RM. Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *J Vet Intern Med.* 1989 Oct-Dec ; **3 (4)** : 238-44.
307. Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD, Woliner MJ, Jarvis KA, Elliott AR. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. *Anesth Analg.* 1993 Aug ; **77 (2)** : 346-51.
308. Stokol T. Disorders of platelet function. In: Day MJ, Mackin A, Littlewood JD. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. Gloucester : BSAVA, 2000. Chap 12 ; p197-208.
309. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1996 May 30 ; **334 (22)** :1435-1439.
310. Takeuchi K, Mizoguchi H, Araki H, Komoike Y, Suzuki K. Lack of gastric toxicity of nitric oxide-releasing indomethacin, NCX-530, in experimental animals. *Dig Dis Sci.* 2001 Aug ; **46 (8)** : 1805-1818.
311. Taylor PM. Newer analgesics. Nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids, and combinations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999 May ; **29 (3)** : 719-735.
312. Taylor PM, Delatour P, Landoni FM, Deal C, Pickett C, Shojaee Aliabadi F, Foot R, Lees P. Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat. *Res Vet Sci.* 1996 Mar ; **60 (2)** : 144-151.
313. Taylor PM, Winnard JG, Jefferies R, Lees P. Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. *Br Vet J.* 1994 May-Jun ; **150 (3)** : 253-262.

314. Terragno NA, Terragno DA, McGiff JC. Contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious, anesthetized, and laparotomized dogs. *Circ Res.* 1977 Jun ; **40 (6)** : 590-595.
315. Theyse LFH, Van Zuilen CD, Hazewinkel HAW, Van den Bron WC. Vedaprofen is effective and safe after elbow joint surgery in dogs. In proceedings of th 24<sup>th</sup> congress of the World Small Animal Veterinary Association. Lyon, France, September 23 to 26, 1999.
316. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic and clinical issues. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Feb ; **94 (4)** : 252-266.
317. Toutain PL, Cester CC, Haak T, Metge S. Pharmacokinetic profile and in vitro selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in the dog. *J Vet Pharmacol Ther.* 2001 Feb ; **24 (1)** : 35-42.
318. Troncy E, Diss N, Coupat P, Cuvellez S, Genevois JP. Anesthésie loco-régionale chez les carnivores domestiques. 2. Réalisation pratique et indications de diverses techniques d'anesthésie-analgésie régionale. *Le Point Vét.* 1999 ; **30 (201)** : 441-450.
319. Troncy E, Kéroack S. Bien gérer la douleur. Numéro spécial : Pathologie féline. *Prat Méd Chir Comp.* 1999 ; **34** : 405-419.
320. Turck D, Heinzl G, Luik G. Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Sep ; **50 (3)** : 197-204.
321. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998 ; **38** : 97-120.
322. Vane JR. Overview-mecchanism of action of anti-inflammatory drugs. In : Vane JR. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors. London: William Harvey Press. 1996 : 1-28.
323. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971 Jun 23 ; **231 (25)** : 232-235.
324. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001 Jul ; **64 (4)** : 327-363.
325. Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1995 Mar 15 ; **206 (6)** : 807-811.
326. Verwaerde P, Jourdan G. Traitement analgésique des polyalgies chez le chien. *Le Nouveau Praticien.* 2001 Oct-Dec ; **6** : 31-38.

327. Verwaerde P, Jourdan G. Conduite pratique pour l'analgésie chez le chat. *Le Nouveau Praticien*. 2001 Oct-Dec ; **6** : 49-52.
328. Villar D, Buck WB, Gonzalez JM. Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet Hum Toxicol*. 1998 Jun ; **40** (3) : 156-162.
329. Vonderhaar MA, Salisbury SK. Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1993 Jul 1 ; **203** (1) : 92-95.
330. Walker MC, Kurumbail RG, Kiefer JR, Moreland KT, Koboldt CM, Isakson PC, Seibert K, Gierse JK. A three-step kinetic mechanism for selective inhibition of cyclo-oxygenase-2 by diarylheterocyclic inhibitors. *Biochem J*. 2001 Aug 1 ; **357** (Pt 3) : 709-718.
331. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988 Jun ; **33** (3) : 289-290.
332. Wallace JL, Reuter BK, Cirino G. Nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs: a novel approach for reducing gastrointestinal toxicity. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994 ; **9** Suppl 1 : S40-S44.
333. Wallace MS, Zawie DA, Garvey MS. Gastric ulceration in the dog secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J of Am Anim Hosp Ass*. 1990 ; **26** : 467-470.
334. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15 ; **99** (21) : 13371-13373.
335. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22 ; **96** (13) : 7563-7568.
336. Warot D, Herson S. Interactions médicamenteuses. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Thérapeutique*, 25002 B<sup>10</sup>, 3-1987, 6p.
337. Watson AD, Wilson JT, Turner DM, Culvenor JA. Phenylbutazone-induced blood dyscrasias suspected in three dogs. *Vet Rec*. 1980 Sep 13 ; **107** (11) : 239-241.
338. Weiss DJ. Aplastic anemia. In : Feldman BF, Joseph GZ, Nemi CJ. *Schalm's veterinary hematology*. 5e ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Chap. 37, 212-215.
339. Weiss DJ, Klausner JS. Drug-associated aplastic anemia in dogs: eight cases (1984-1988). *J Am Vet Med Assoc*. 1990 Feb 1 ; **196** (3) : 472-475.
340. Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP*. 1991 Nov ; **25** (11) : 1183-1184.
341. Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec*. 1997 Sep 6 ; **141** (10) : 251-253.
342. Willer JC, Le Bars D. Physiologie de la sensation douloureuse. Editions techniques. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale (Paris-France), Anesthésie-Réanimation*, 36-020-A-10, 1993, 18p.

343. Wong WY, Richards JS. Evidence for two antigenically distinct molecular weight variants of prostaglandin H synthase in the rat ovary. *Mol Endocrinol*. 1991 Sep ; **5 (9)** : 1269-1279.
344. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization . *Anesth Analg*. 1993 Aug;77(2):362-79.
345. Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett*. 1986 Feb 28 ; **64 (2)** : 221-225.
346. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987 Jun ; **66 (6)** : 729-36.
347. Yeary RA, Swanson W. Aspirin dosages for cat. *J Am Vet Med Assoc*. 1975. **163** : 1177-1178.
348. Zimmerman HJ. Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives, and cardiac and psychotropic agents. *Semin Liver Dis*. 1990 Nov ; **10 (4)** : 322-38.
349. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med*. 1981 Feb 23 ; **141** (3 Spec No) : 333-342.
350. Zimmermann KC, Sarbia M, Schror K, Weber AA. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol*. 1998 Sep ; **54 (3)** : 536-540.
351. Zimmerman KL. Drug-induced thrombocytopeniad. In : Feldman BF, Joseph GZ, Nemi CJ. Schalm's veterinary hematology. 5e ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Chap 67, p 472-477.
352. Zubrzycka M, Janecka A. Substance P: transmitter of nociception (minireview). *Endocrine Regulations*. 2000 ; **34** : 195-201.

## ANNEXES

**Tab. 4: Doses, rythmes d'administration, noms déposés et présentations des divers médicaments disponibles pour traiter ou prévenir l'apparition d'ulcérations digestives induites par l'administration d'AINS <sup>236, 247</sup>**

Famille	Molécule	Dose et rythme d'administration	Nom déposé-Présentation
	<b>Sucralfate</b>	Chien : 0.5- 1g VO q6-8h 3-6g/CN en dose d'attaque si hémorragies Chat: 0.25g VO q6-8h	Ulcars <sup>ND</sup> , Kéal <sup>ND</sup> Comprimés : 1g Sirop à 1g/5mL
<b>Analogue de PG E<sub>1</sub></b>	<b>Misoprostol</b>	Chien : 2-5µg/kg VO q6-8h Posologie non établie chez le chat	Cytotec <sup>ND</sup> Comprimés : 200 µg
<b>Antagonistes des récepteurs-H<sub>2</sub></b>	<b>Cimétidine</b>	Chien et chat : 10 mg/kg VO, IV, IM q6-8h Si insuffisance rénale : 2.5-5mg/kg IV, VO q12h	Tagamet <sup>ND</sup> Comprimés : 200, 400, 800mg Solution injectable : 100mg/mL
	<b>Ranitidine</b>	Chien : 2 mg/kg IV, VO q8h Chat : 2.5mg/kg IV q12h 3.5mg/kg VO q12h	Zantac <sup>ND</sup> Comprimés: 75, 150, 300 mg Solution injectable : 25mg/mL
	<b>Famotidine</b>	Chien et chat: 0.5mg/kg VO, IM, SC q12-24h	Pepdine <sup>ND</sup> Comprimés: 20, 40mg Solution injectable: 4mg/mL
	<b>Nizatidine</b>	Chien : 5 mg/kg VO q 24h	Nizaxid <sup>ND</sup> Gélules : 150, 300mg
<b>Inhibiteurs des pompes à protons</b>	<b>Oméprazole</b>	Chien: 0.7 mg/kg VO q24h ou 20mg/chien Contre-indiqué chez le chat	Mopral <sup>ND</sup> , Zoltum <sup>ND</sup> Gélules : 10, 20mg

**Fig. 8: Grille d'évaluation de la douleur post-opératoire élaborée par l'association 4A-vet pour le chien** <sup>56, 57</sup>

 <b>ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR</b>		Date et heure			
<b>Identification :</b> _____ _____ _____					
		:	:	:	:
<b>Appréciation globale subjective</b>	Pas de douleur	0	0	0	0
	 Douleur intolérable	1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
<b>Attitude générale</b>	Parmi les symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• présente des modifications respiratoires</li> <li>• gémit</li> <li>• vousse le dos</li> <li>• reste figé en position antalgique</li> <li>• s'agit ou est abattu</li> <li>• perd l'appétit</li> <li>• regarde, mordille ou lèche la zone opératoire</li> <li>• boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- aucun signe présent - 1 seul présent - 2 à 4 présents - 5 à 8 présents	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
<b>Comportement interactif</b>	Est attentif et répond aux caresses, à la voix	0	0	0	0
	Répond timidement	1	1	1	1
	Ne répond pas immédiatement	2	2	2	2
	Ne répond pas ou répond de façon agressive	3	3	3	3
<b>Fréquence cardiaque</b> valeur initiale <input type="text"/>	< 10% augmentation	0	0	0	0
	11-30% augmentation	1	1	1	1
	31-51% augmentation	2	2	2	2
	> 50% augmentation	3	3	3	3
<b>Réaction à la manipulation de la zone opératoire</b>	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations	0	0	0	0
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s) - à la 4 <sup>e</sup> manipulation	1	1	1	1
	- à la 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> manipulation	2	2	2	2
	- à la 1 <sup>e</sup> manipulation ou non évaluable	3	3	3	3
<b>Intensité de cette réaction</b>	Aucune réponse	0	0	0	0
	Répond faiblement, essaye de se soustraire	1	1	1	1
	Tourne la tête ou vocalise	2	2	2	2
	Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	3	3	3	3
<b>SCORE TOTAL</b>	1 à 5 : douleur légère				
	6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 : douleur sévère				
<b>TRAITEMENT</b>					

Pierre-Jean Rousselet Communication Santé - 9105404 - Avril 2001

**Fig. 9: Grille d'évaluation de la douleur post-opératoire élaborée par l'association 4A-vet pour le chat** <sup>56, 57</sup>

 <b>ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR</b>		Date et heure			
<b>Identification :</b> _____ _____ _____					
		:	:	:	:
<b>Appréciation globale subjective</b>	Pas de douleur	0	0	0	0
	 Douleur intolérable	1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
<b>Attitude générale</b>	Parmi les symptômes suivants :				
	• présente des modifications respiratoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• vousse le dos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• reste figé en posture antalgique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• s'agite, se plaint ou reste prostré au fond de la cage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• ne se toilette plus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• regarde, mordille ou lèche la plaie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• urine ou défèque sous lui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• perd l'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		- aucun signe présent - 1 seul présent - 2 à 4 présents - 5 à 8 présents	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<b>Comportement interactif</b>	Est attentif et répond aux caresses, à la voix	0	0	0	0
	Répond timidement	1	1	1	1
	Ne répond pas immédiatement	2	2	2	2
	Ne répond pas ou répond de façon agressive	3	3	3	3
<b>Fréquence cardiaque</b> valeur initiale <input type="text"/>	< 10% augmentation	0	0	0	0
	11-30% augmentation	1	1	1	1
	31-51% augmentation	2	2	2	2
	> 50% augmentation	3	3	3	3
<b>Réaction à la manipulation de la zone opératoire</b>	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations	0	0	0	0
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s) - à la 4 <sup>e</sup> manipulation	1	1	1	1
	- à la 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> manipulation	2	2	2	2
	- à la 1 <sup>e</sup> manipulation ou non évaluable	3	3	3	3
<b>Intensité de cette réaction</b>	Aucune réponse	0	0	0	0
	Répond faiblement, essaye de se soustraire	1	1	1	1
	Tourne la tête ou vocalise	2	2	2	2
	Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	3	3	3	3
<b>SCORE TOTAL</b>	1 à 5 : douleur légère 6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 : douleur sévère				
<b>TRAITEMENT</b>					

Pierre-Jean Rousselet Communication Santé - 9105404 - Avril 2001

**Tab. 8 : Indications, doses, voies et rythme d'administratio des AINS utilisables chez le chien** <sup>151, 169, 214, 247</sup> Les cases grisées correspondent aux usages hors-AMM

DCI	Indications	Doses -Voies - Rythmes d'administration
<b>Kétoprofène</b>	Douleur aiguë ou chronique	= 2mg/kg, VO le premier jour Puis : = 1mg/kg q24h
	Douleur chirurgicale	2mg/kg IV, SC, IM, VO une fois en postopératoire Puis : = 1mg/kg q24h IV, SC, IM, VO
<b>Acide tolfénamique</b>	Douleur aiguë ou chronique	4mg/kg q24h SC, VO pendant 3 jours, puis <i>arrêt de 4 jours avant de recommencer</i>
<b>Méloxicam</b>	Douleur chirurgicale	0.2mg/kg IV, SC une fois en post-opératoire puis : = 0.1mg/kg q24h IV, SC, VO
	Douleur chronique	0.2mg/kg VO le premier jour puis : = 0.1mg/kg q24h VO
<b>Acide niflumique</b>	Douleur aiguë ou chronique	- Chiots et chiens de moins de 5 kg : 5-10mg/kg/J repartis en 3-4 prises VO - Chiens de plus de 5 kg : 6.25mg/kg q12h VO <i>Pas plus de 15 jours successifs de traitement</i> <i>Peut être répété après 2 à 3 semaines d'arrêt</i>
<b>Nimésulide</b>	Douleur aiguë ou chronique	SC, IM : 4mg/kg q48h. <i>Pas plus de 4 injections successives</i> VO : 5mg/kg q24h. Pas plus de 5 jours
<b>Ibuprofène</b>	Douleur aiguë ou chronique	5mg/kg q24h VO
<b>Aspirine</b>	Arthrose Douleur modérée	10-20mg/kg q8h à 12h VO Si pas d'effet : peut monter jusqu'à 25mg/kg q8h
<b>Carprofène</b>	Douleur chirurgicale	4mg/kg SC, IV, IM une fois en post-opératoire Puis 2.2 mg/kg VO q12h à la demande
	Douleur chronique	2.2 mg/kg VO q12h
<b>Védaprofène</b>	Douleur aiguë ou chronique	0.5mg/kg VO q24h Chiens de plus de 10kg
<b>Flunixin Méglunine</b>	Douleur aiguë	SC : 1mg/kg q24h. Pas plus de 3 injections successives VO : 1mg/kg q24h. Pas plus de 5 jours de suite
	Pyrexie	0.25mg/kg SC q12h ou q24h <i>Pas plus de deux injections (à la demande)</i>
	Douleur chirurgicale	1mg/kg IV, SC, IM <i>une seule administration</i>
<b>Phénylbutazone</b>	Douleur aiguë ou chronique	15-22mg/kg q12h ou q8h IV, VO Ne pas dépasser 44mg/kg/J et 800mg/J/chien
<b>Piroxicam</b>	Carcinome à cellules transitionnelles	0.3mg/kg q24h
	Arthrose	0.3mg/kg q48h
	Cystite, urétrite	Pendant 2 jours : 0.3mg/kg q24h Puis : 0.3mg/kg q48h
<b>Kétorolac</b>	Douleur chirurgicale	0.3-0.5 mg/kg IV, IM q8h ou q12h Pas plus de 2 injections
	Panostéite sévère	<i>Chiens = 30 kg : 10 mg/chien q24h pendant 2 à 3 jours</i> <i>Chiens = 30 kg et = 20 kg : 5mg/chien q24h pendant 2 à 3 jours</i>
<b>Etodolac</b>	Arthrose	10-15mg/kg q24h VO
<b>Acide méclofénamique</b>	Arthrose	Pendant 7-10 jours : 0.5 mg/kg q12h Puis : 0.5 mg/kg q24h
<b>Naproxène</b>	Douleur aiguë et chronique	1.5-2.8 mg/kg q48h VO

**Tab. 9 : Indications, doses, voies et rythmes d'administration des AINS utilisables chez le chat** <sup>70, 174, 214</sup> Les cases grisées correspondent aux usages hors-AMM

DCI	Indications	Doses - Voies – Rythmes d'administration
<b>Kétoprofène</b>	Douleur aiguë ou chronique	= 2mg/kg, VO le premier jour Puis : = 1mg/kg q24h VO
	Douleur chirurgicale	= 2mg/kg SC une fois en post-opératoire Puis : = 1mg/kg q24h IV, SC, IM, VO
<b>Acide tolfénamique</b>	Douleur aiguë ou chronique	= 4mg/kg q 24h SC, VO pendant 3 jours, puis arrêt de 4 jours avant de recommencer
	Douleur chirurgicale	2-4mg/kg SC, VO
<b>Méloxicam</b>	Douleur chirurgicale	0.2 (0.3) mg/kg SC, VO une fois en post-opératoire puis : 0.1mg/kg q24h SC, VO
	Douleur chronique	0.2 (0.3) mg/kg VO le premier jour puis : 0.1mg/kg q24h VO pendant 3-4 jours puis : 0.025mg/kg VO 2 à 3 fois par semaine (0.1mg maximum par chat)
<b>Acide niflumique</b>	Douleur aiguë ou chronique	5-10mg par chat VO q12h <i>Pas plus de 15 jours successifs de traitement. Peut être répété après 2 à 3 semaines d'arrêt</i>
<b>Nimésulide</b>	Douleur aiguë ou chronique	SC, IM : 1 injection par semaine à 4mg/kg
<b>Ibuprofène</b>	Douleur aiguë ou chronique	<i>Déconseillé chez le chat</i>
<b>Aspirine</b>	Thrombo-embolie	10-20mg/kg q72h <i>Limiter au strict minimum le nombre d'administrations</i>
<b>Carprofène</b>	Douleur chirurgicale	4 mg/kg SC une fois en post-opératoire puis 2.2mg/kg q12 à 24h
	Douleur chronique	2.2mg/kg q12h
<b>Flunixin Méglunine</b>	Douleur chirurgicale	0.25mg/kg SC q12-24h ou 1mg/kg SC une fois
	Pyrexie	0.25 mg/kg SC q12h à q24h Pas plus de 2 injections
<b>Phénylbutazone</b>	Douleur aiguë ou chronique	6-8mg/kg q12h IV, VO
<b>Kétorolac</b>	Douleur chirurgicale	0.25 mg/kg IM <i>2 injections maximum en post-opératoire à 12 heures d'intervalle</i>

Toulouse, 2003

**NOM : MARTIN**

**PRENOM : Delphine**

**TITRE : AINS et douleur : actualités chez les carnivores domestiques**

**RESUME :**

Les effets anti-inflammatoires et analgésiques des AINS s'expliquent en grande partie par leur capacité à inhiber l'activité cyclo-oxygénase sur le site inflammatoire. Il est possible qu'ils exercent au niveau central une action de même nature. La cyclo-oxygénase possède deux isoenzymes : COX-1 et COX-2. Il est admis que la plupart des effets indésirables des AINS résultent de l'inhibition de l'activité COX-1 ; c'est pourquoi la tendance actuelle est au développement d'AINS inhibant préférentiellement COX-2. Néanmoins, tous les AINS présentent des risques identiques pour la fonction rénale.

Pendant longtemps, les propriétés analgésiques des AINS ont surtout été utilisées pour traiter la douleur chronique d'origine arthrosique. Actuellement, leurs conditions d'utilisation se sont largement étendues. Ils se sont ainsi montrés tout particulièrement efficaces pour traiter entre autre la douleur post-opératoire. Les AINS peuvent être utilisés seuls ou faire partie d'un protocole d'analgésie multimodale.

**MOTS-CLES : AINS - cyclo-oxygénase - chien - chat - douleur - pharmacologie**

---

**ENGLISH TITLE : NSAIDS and pain : new concepts in small animals**

**ABSTRACT :**

The anti-inflammatory and analgesic effects of NSAIDS are mostly explained by their potency to inhibit the action of the enzyme cyclooxygenase in inflamed tissues. They are also thought to act upon the central nervous system by the same way. There are two distinct isoform of the cyclooxygenase: COX-1 and COX-2. Most of the adverse effects of the NSAIDS are due to the inhibition of COX-1; that is why one tends to use NSAIDS that inhibit selectively COX-2. Nevertheless, all NSAIDS must be potentially considered as nephrotoxic.

Traditionnally, in small animals, NSAIDS were reserved for the management of chronic osteoarthritic pain; but now, they are used in many conditions. For instance, they are very effective for managing surgical pain. NSAIDS can be used alone or make part of protocols of balanced analgesia.

**KEY WORDS : cat - cyclooxygenase - dog - NSAIDS - pain - pharmacology**