

UE 066



# Plan du cours

17 chapitres

- Les anti-inflammatoires (chapitres 1 et 2)
- Les modificateurs de la fonction circulatoire (5 à 7)
- Les modificateurs de la fonction urinaire (4)
- Les modificateurs des fonctions digestive et hépatique (3)
- Les modificateurs respiratoires (8)
- Les modificateurs de la fonction de reproduction (16)
- Les modificateurs du système nerveux (9 à 15)
- Les promoteurs de croissance en élevage (17)

# Objectifs

- ◆ Etre capable de :
  - ◆ citer les principaux AINS utilisés en MV
  - ◆ connaître leurs propriétés pharmacocinétiques
  - ◆ décrire les grandes lignes de leur mode d'action et leurs principaux effets
  - ◆ citer leurs principales applications thérapeutiques, leurs effets secondaires, et contre-indications éventuelles

# Les anti-inflammatoires

- 🔴 Anti-inflammatoires stéroïdiens

  - 🔴 = Glucocorticoïdes

  - 🔴 = Glucocorticostéroïdes

- 🔴 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

  - 🔴 AINS

# Les AINS

---

- ⦿ substances organiques artificielles
- ⦿ structures variées, aromatiques, en majorité acides
- ⦿ propriétés :
  - ⦿ anti-inflammatoires
  - ⦿ antipyrétiques
  - ⦿ analgésiques
- ⦿ liste I ou II

# Importance

## Thérapeutique

- ▣ rhumatologie
- ▣ chirurgie péri-opératoire

## Toxicologique

- ▣ toxicité non négligeable
- ▣ carnivores domestiques surtout

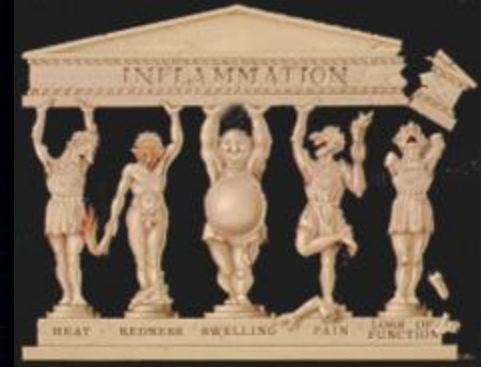
## Bien-être animal

▣ = 20 principes actifs  
▣ > 100 spécialités

# Plan

- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
- Conclusion

# Inflammation : médiateurs



- Amines vasoactives  
histamine, sérotonine
- Peptides vasoactifs  
actifs et stockés (dégranulation mastocytaire)  
: kinines

- Médiateurs lipidiques  
prostaglandines, leucotriènes, lipoxines

- Cytokines  
TNF, IL1, IL6  
recrutement et activation cellulaire

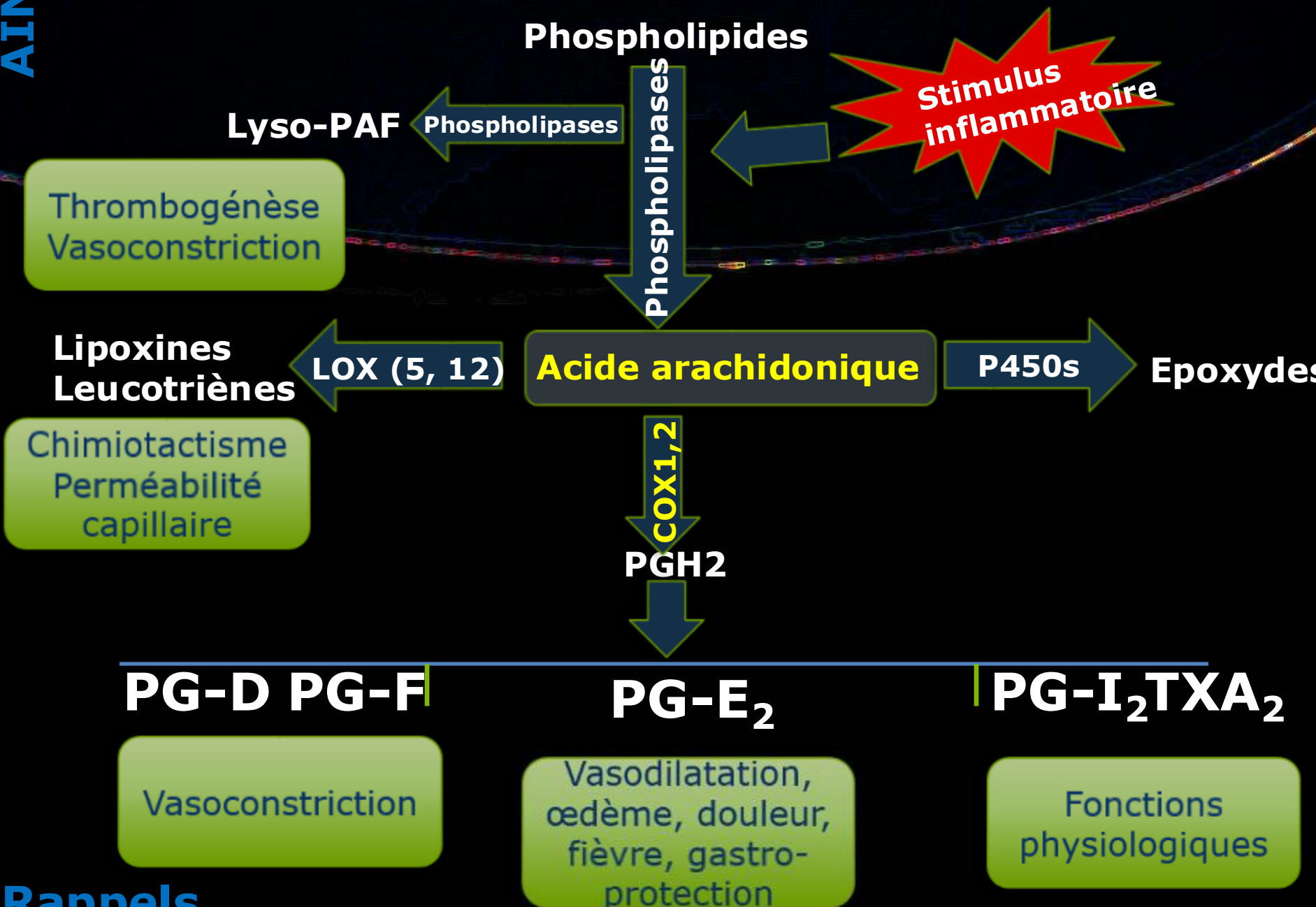
remodelage, réparation tissulaire





# Eicosanoïdes

AINS



Rappels

# Plan

- Rappels physiopathologiques
- **Classification**
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
- Conclusion

# Classes chimiques des AINS

## I- Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

### Acides carboxyliques

#### Salicylés

Aspirine

#### Acétanilidés

paracétamol

#### Acides

#### Propioniques

ibuprofène

profène, védaprofène

#### Fermates

Acide tolfénamique

#### Dérivés acides nicotiniques

Flunixinine méglumine

### Acides énoliques

#### Oxicams

Piroxicam

Méloxicam

#### Pyrazolones

Phénylbutazone

Dipyrone

### Coxibs

**AINS de deuxième génération**

**AINS de première génération**

# Classes chimiques des AINS

## II- Composés divers

- enzymes d'origine animale
  - trypsine, alphachymotrypsine
- enzymes d'origine végétale
  - bromélaïnes
- diméthylsulfoxyde (DMSO)
- ...

# Classes chimiques des AINS

## III – Antagonistes des récepteurs aux prostaglandines

- ◆ piprants
  - ◆ Grapiprant
  - ◆ Antagoniste des récepteurs EP4 de la PGE2

**AINS de troisième  
génération**

# Classes chimiques des AINS

	CN/ CT	B V	CV	PC	Cobaye	Volaille	Indication AMM (RCP)
aspirine/a. salicylique		X		X		X	Infl. associée à infection (BV/PC). Affections fébriles et douleurs modérées (Vol.)
carprofène	X	X					Ostéo-articulaire/chir Infl associée à infection (BV/PC)
ketoprofene	X	X	X	X			Ostéo-articulaire Infl associée à infection(BV/PC)
vedaprofène			X				Ostéo-articulaire/ tissus mous <i>Efficacité discutée</i>
ibuprofène	X						<i>Peu utilisé / mal toléré</i>
Flunixinine méglumine		X	X	X			Ostéo-articulaire/colique Infl associée à infection (BV/PC)
a. tolfénamique	X	X					Ostéo-articulaire
méloxicam	X	X	X	X	X		Ostéo-articulaire/chir/Colique Infl associée à infection (BV/PC)
phénylbutazone	X (CN)		X				CN : Infl. Doul.Ostéo-articulaire CV : fourbure chronique
métamizole (dipyrone)	X	X	X	X			Antispasmodique Antipyrétique

# Classes chimiques des AINS

	CN/ CT	BV	CV	PC	
firocoxib	X (CN)		X		Arthrose
robénacoxib	X				Ostéo-articulaire/Chir. Orthop.
cimicoxib	X (CN)				Arthrose
Mavacoxib	X (CN)				Arthrose
Enflicoxib	X (CN)				Arthrose
Grapiprant	X (CN)				Arthrose
Pentosane de polysulfate de sodium	X (CN)				Arthrose
<b>Déracoxib (USA)</b>	X (CN)				Arthrose/douleur dentaire
<b>Diclofénac (USA)</b>			X		Arthrose (crème
<b>Etodolac (USA)</b>	X (CN)				Arthrose

# Plan

- Rappels physiopathologiques
- Classification
- **Pharmacie chimique**
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
- Conclusion



# Propriétés physiques et chimiques

## ◆ AINS à caractère acide

- ◆ aspirine, phénylbutazone
- ◆ acide tolfénamique, flunixin (mais sel de méglumine)
- ◆ carprofène, kétoprofène, ibuprofène
- ◆ méloxicam, nimésulide

## ◆ AINS à caractère neutre ou basique

- ◆ dipyron
- ◆ Paracétamol
- ◆ Grapiprant
- ◆ Coxibs (fonction sulfone)

# Plan

- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- **Propriétés pharmacocinétiques**
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
- Conclusion

# Biotransformations

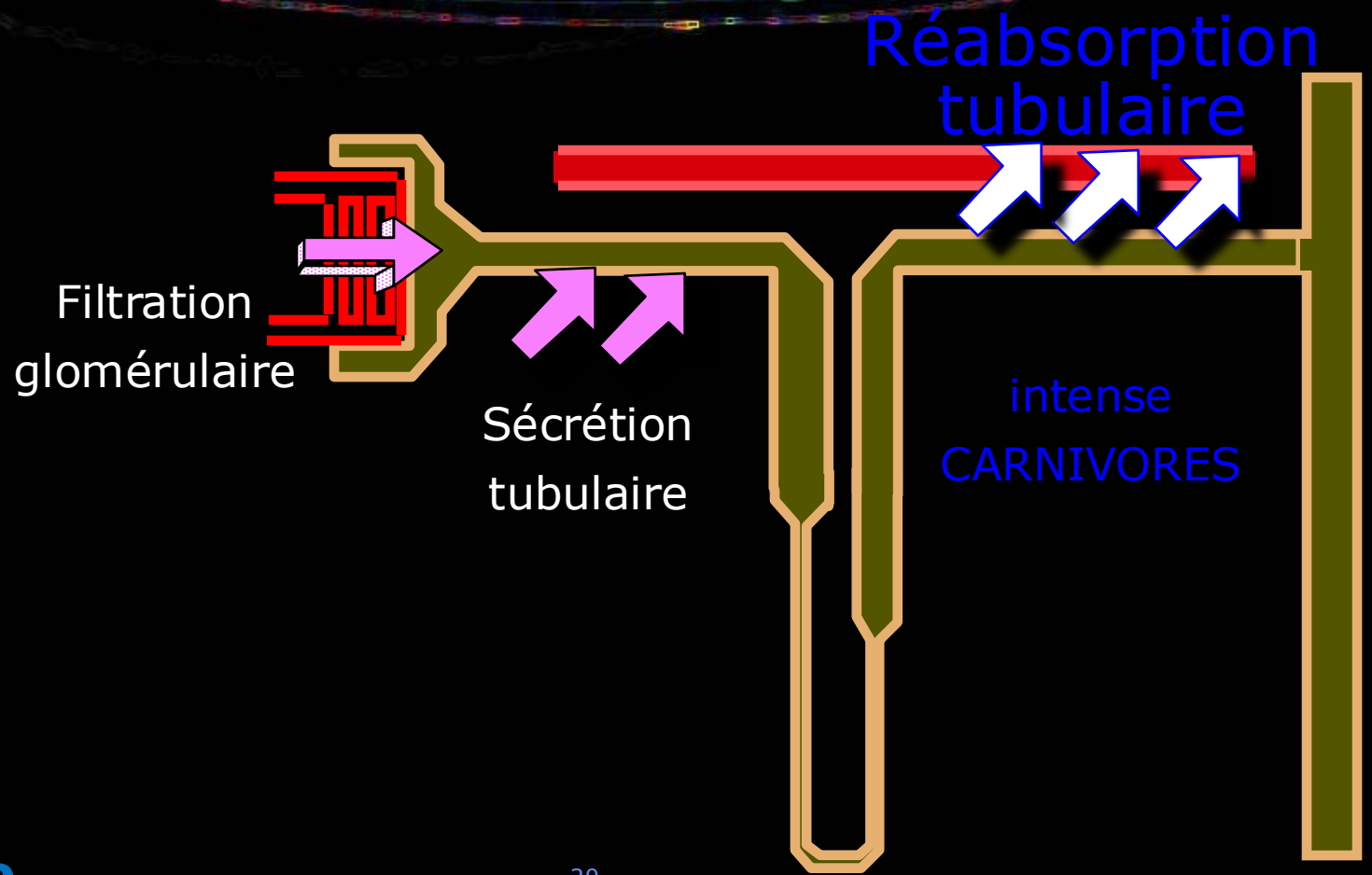
- oxydations, glucuroconjugaisons
  - très variables :
  - selon les espèces animales
  - selon l'âge et l'état du foie
  - selon la dose



différences de demi-vies plasmatiques  
selon espèces et dose d'emploi


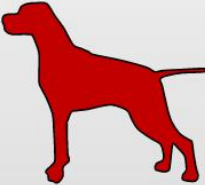
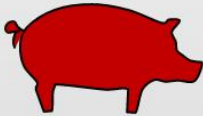
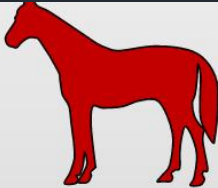
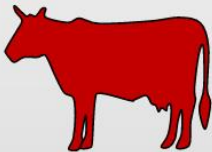
# Elimination

Rénale



# Elimination et pH urinaire

Aspirine

					
pH (urine)	5	6	6.5	8	8.5
T1/2 vie (h)	37	9	6	1	0.5

# Elimination

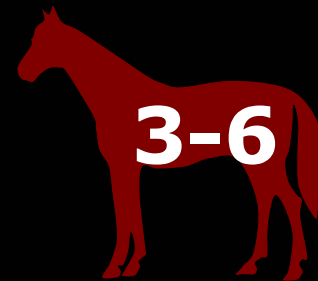
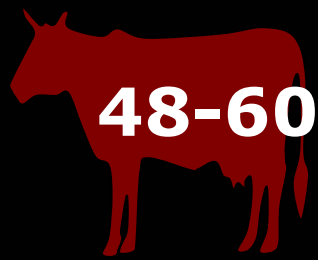
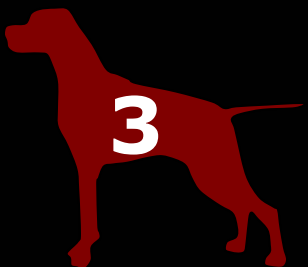
- ◆ Biliaire
  - ◆ La plupart des AINS
  - ◆ Indométhacine, les fénamates, carprofène
  - ◆ Cycle entéro-hépatique : +++ (indométhacine)
    - ◆ Toxicité digestive chez le chien
    - ◆ Interdiction d'emploi dans cette espèce

# Demi-vies plasmatiques (h)

Aspirine



Phénylbutazone



- Profil toxicologique
- Protocole thérapeutique

cinétique

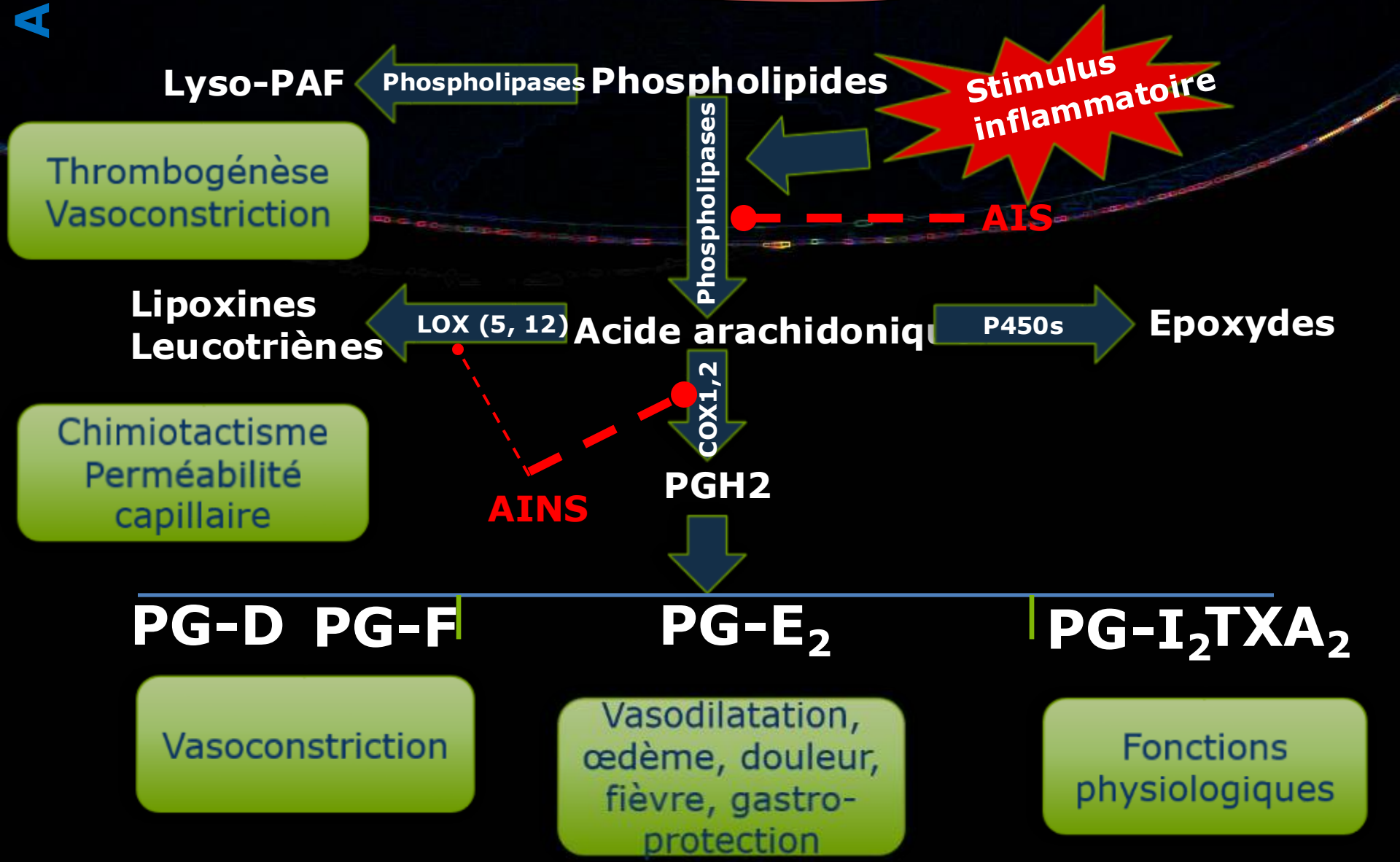
AINS

# Plan

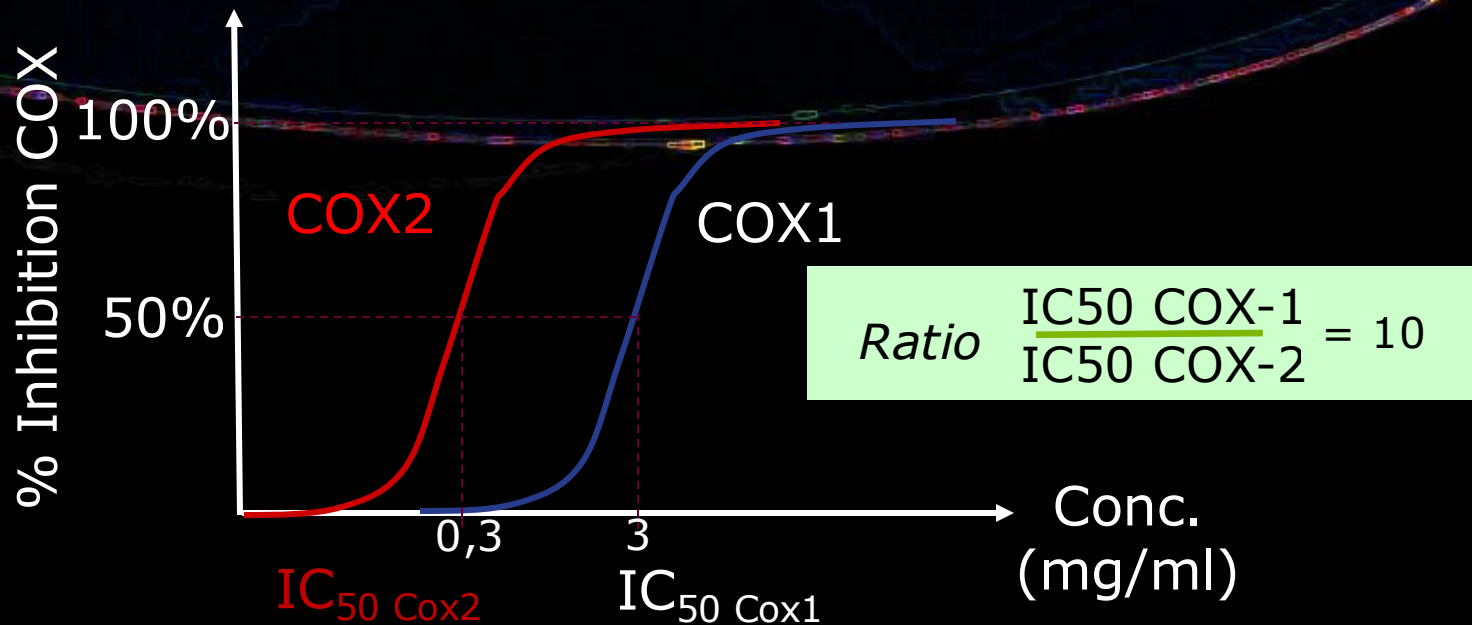
- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- **Propriétés pharmacodynamiques**
- Applications thérapeutiques
- Conclusion



# AINS : mode d'action



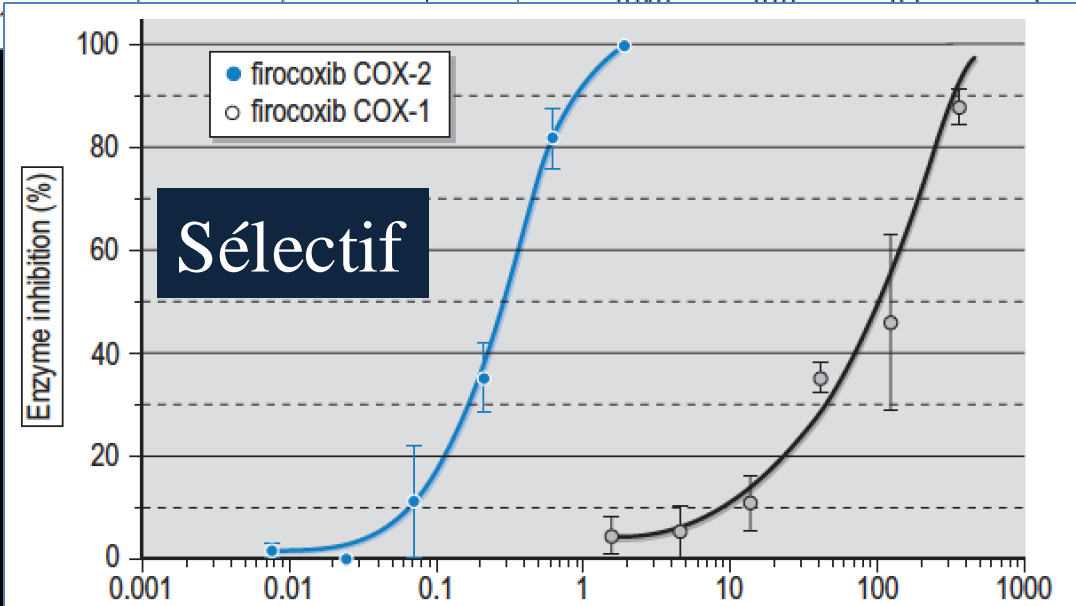
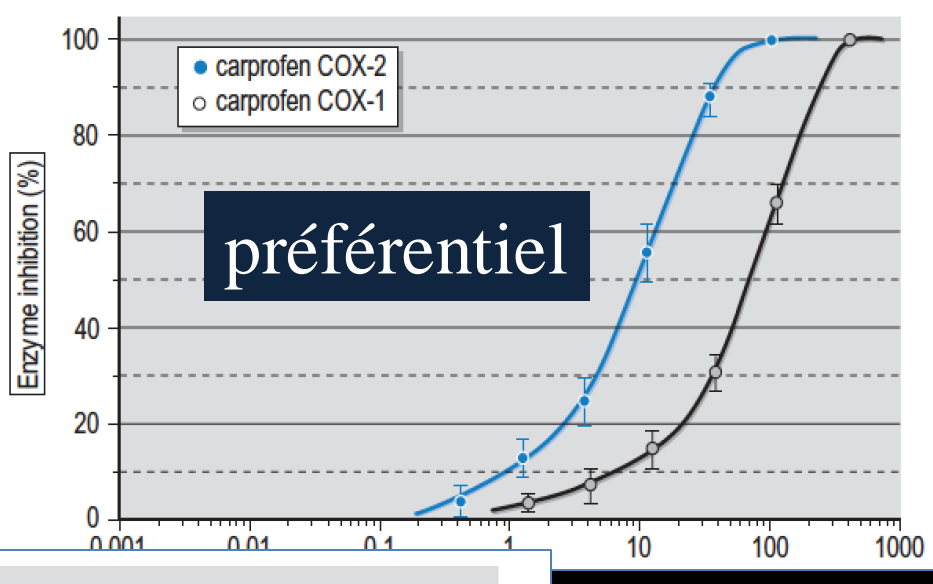
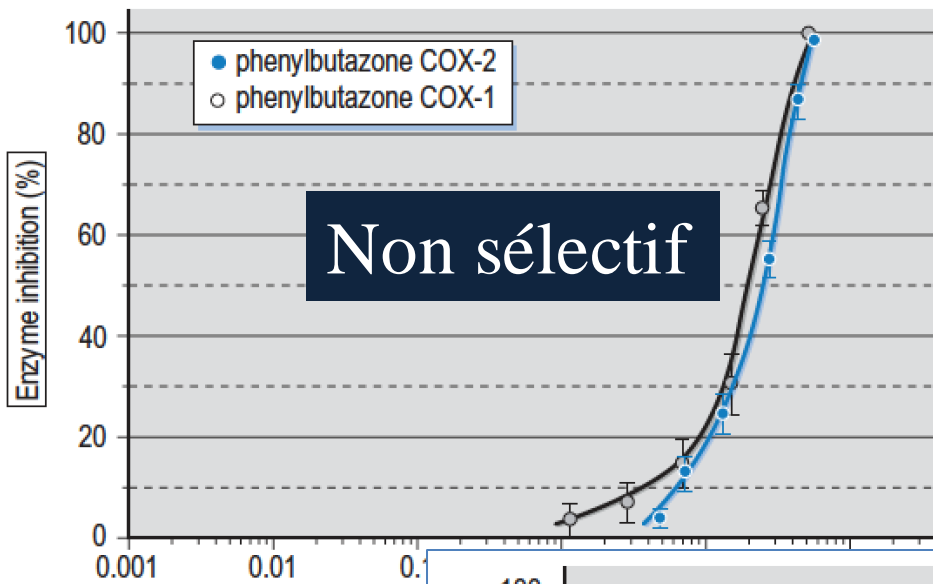
# Les isoformes de cyclooxygénase



Rapport = COX-1 (IC<sub>50</sub>)/COX-2 (IC<sub>50</sub>)  
 Plus ce rapport est élevé, plus l'AINS sera qualifié de sélectif vis-à-vis de COX-2

# AINS : classification selon la sélectivité cox1/cox2

AINS



Dynamie

# AINS : classification selon la sélectivité cox1/cox2

## COX-1préférentiels

- Kétoprofène
- Védaprofène
- Aspirine

## COX-2 préférentiels

- Carprofène
- Méloxicam
- 

Ac.Tolfénamique

## Non sélectifs

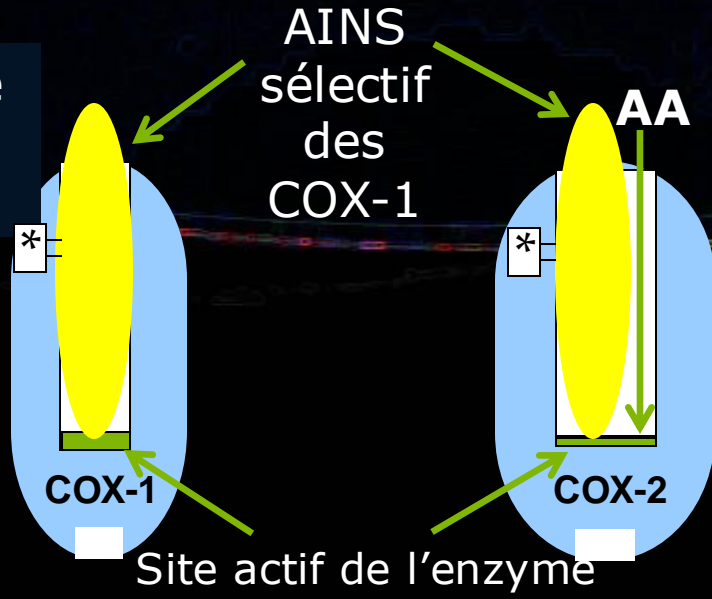
- Ibuprofène
- Phénylbutazone

## COX-2 sélectifs

- Firocoxib
- Robénacoxib
- Cimicoxib
- Mavacoxib
- Enflicoxib

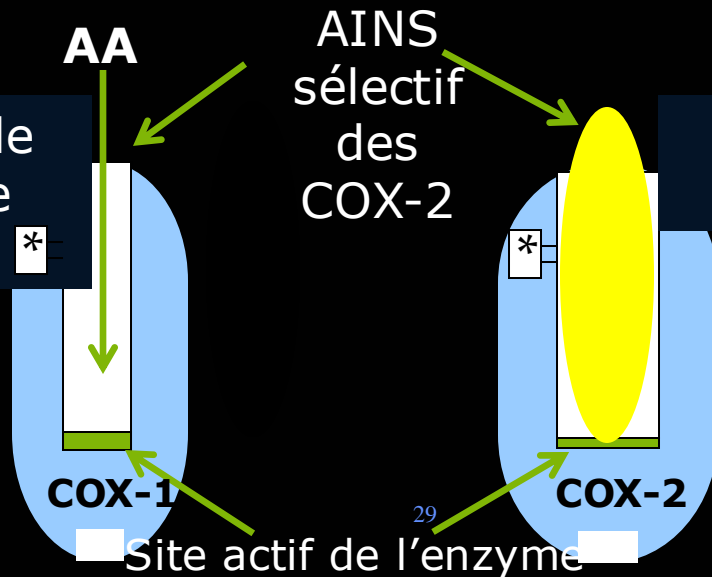
# AINS : mode d'action moléculaire

Occupation totale du site de l'enzyme



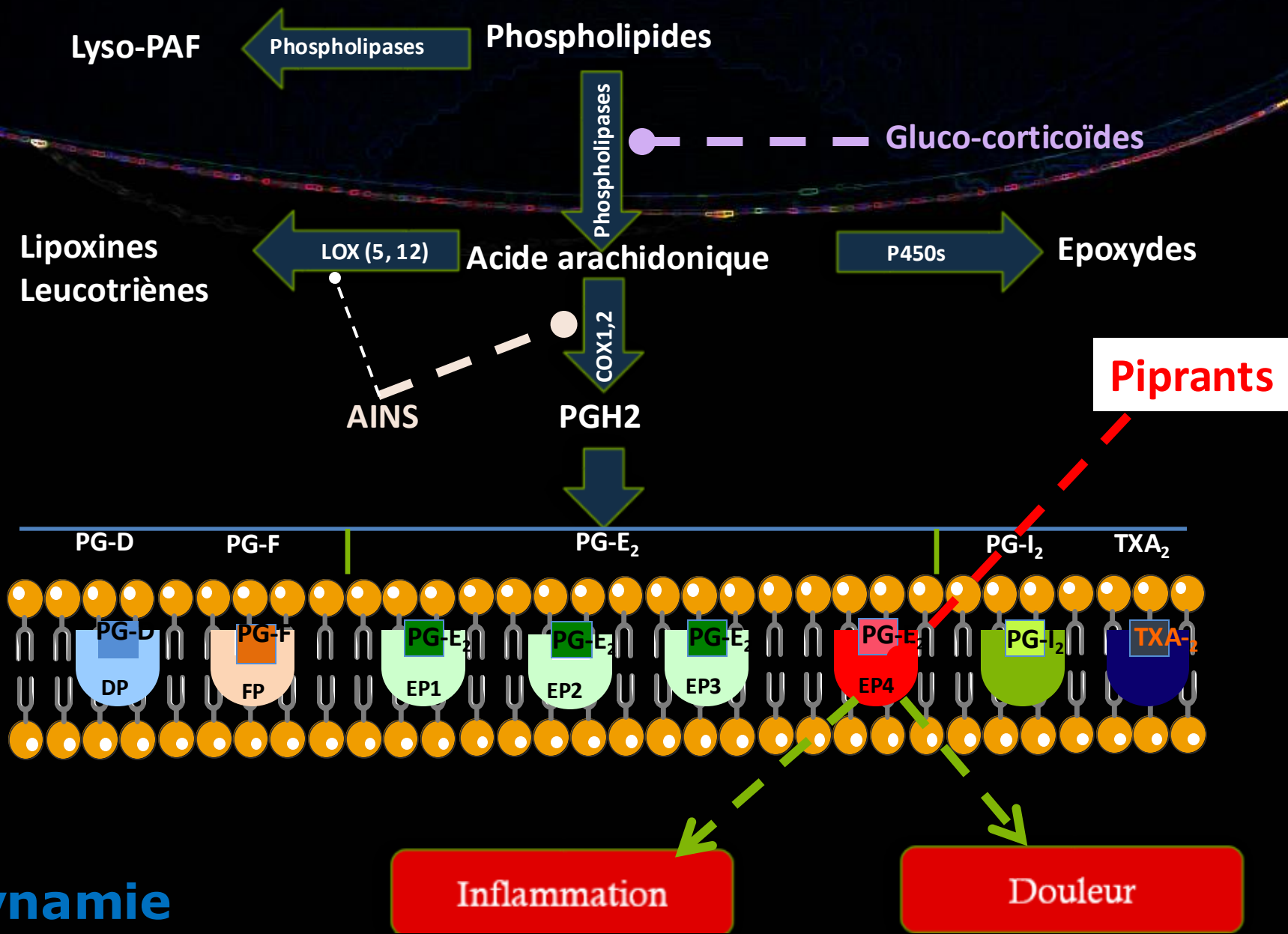
Occupation partielle du site de l'enzyme permettant le passage de l'acide arachidonique

Accès de l'acide arachidonique Au site actif

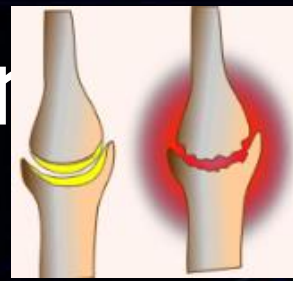


Occupation totale du site de l'enzyme

# Autres modes d'action



# Activité anti-inflammatoire

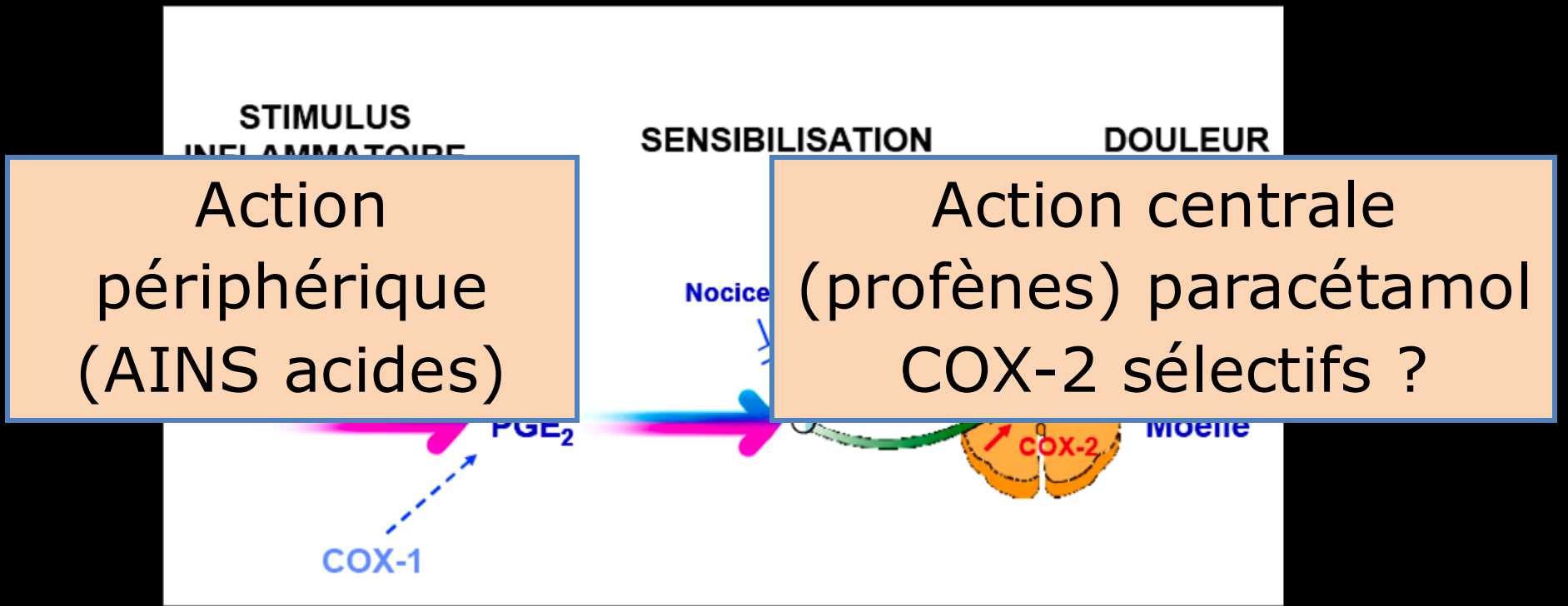


- Phase aiguë : +++
- Phase chronique :  $\pm$ 
  - Absence d'effet sur la migration des leucocytes
  - Stimulation indirecte de la voie de la lipoxygénase (exacerbation de troubles respiratoires)

# Action analgésique

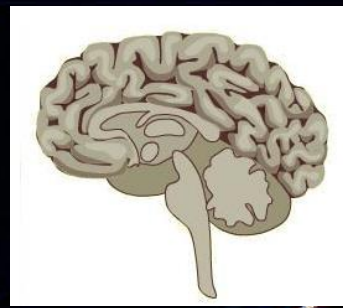


- Douleurs faibles à modérées (Palier I et II)





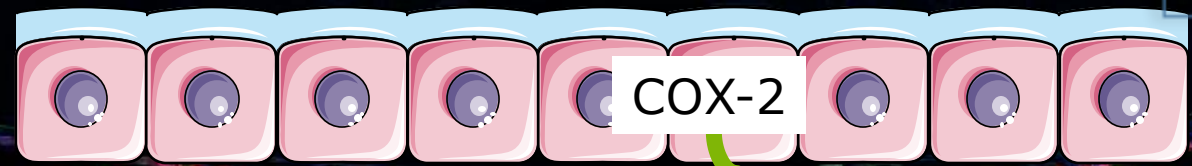
# Action antipyrétique



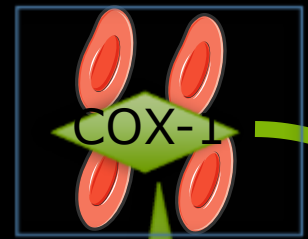
- lutte contre la fièvre
- pas d'effet sur d'autres types d'hyperthermie
- AINS d'action centrale surtout (dipyrone)

# Action anti-agrégante

Endothélium vasculaire sain

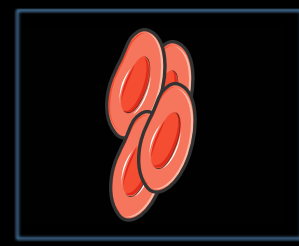


Plaquettes



PGI2

~~TXA2~~



Salicylés  
(<10 mg/kg)

Plaquettes agrégées

# Autres effets biologiques

◆ Effets digestifs

◆ Effets rénaux

# Plan

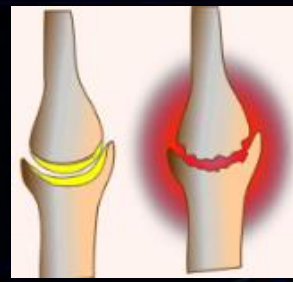
- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
  - Indications
  - Formes pharmaceutiques
  - Effets indésirables : surveillance et prévention
  - Critères de choix thérapeutiques
- Conclusion

# Plan

Espèce animale	Indications
<b>Bovins</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contrôle de la fièvre et de l'inflammation causées par l'endotoxémie</li><li>- Réduction de la fièvre associée à des mammites ou des maladies respiratoires et de la douleur post-écorne</li><li>- Réduction de la douleur et de la boiterie associées à un phlegmon interdigité (panaris), une dermatite interdigitée (fourchet) et une dermatite digitée (maladie de Mortellaro)</li></ul>
<b>Equins</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contrôle de la douleur et de l'inflammation causées par les troubles musculosquelettiques et l'arthrose</li><li>- Réduction de la douleur viscérale associée à la colique.</li><li>- Contrôle de la fièvre</li></ul>
<b>Chien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contrôle de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose</li><li>- Contrôle de la douleur et de l'inflammation en post-opératoire</li></ul>
<b>Chat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contrôle de la douleur et de l'inflammation en post-opératoire</li></ul>
<b>Porc</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Syndrome mammitaire métrite agalactie de la truie.</li><li>- Réduction de la fièvre dans les affections respiratoires en complément d'une antibiothérapie spécifique.</li></ul>
<b>Volaille</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Traitement symptomatique des affections fébriles et des douleurs modérées (choc thermique, troubles locomoteurs...)</li></ul>



# Indications (1) pratique clinique



- ◆ Motivées par l'effet anti-inflammatoire (et/ou analgésique)
  - ◆ Affections articulaires aiguës
  - ◆ Affections musculo-squelettiques
    - ◆ Boiteries (chien et cheval notamment)
    - ◆ Fractures et séquelles, hernies discales
    - ◆ Contusions, hématomes (phase tardive)



Méloxicam, acide tolfénamique, acide salicylique



# Indications (2) pratique clinique

- Motivées par l'effet anti-inflammatoire (et/ou antipyrétique)
- Associés à la thérapeutique anti-infectieuse



Kétoprofène, flunixinine méglumine





# Indications (3) pratique clinique



- 💧 Motivées par l'effet analgésique
  - 💧 Affections articulaires dégénératives (arthroses en poussées évolutives)
  - 💧 Douleur post-opératoire
  - 💧 Douleurs diverses ( coliques du cheval)



Carprofène, Méloxicam, Grapiprant





# Indications (4) pratique clinique



- ◆ Motivées par l'effet anti-agrégant
- ◆ Thrombo-embolies  
(dirofilariose, cardiomyopathies,...)



Aspirine (en association avec  
d'autres antiagrégants)

# Plan

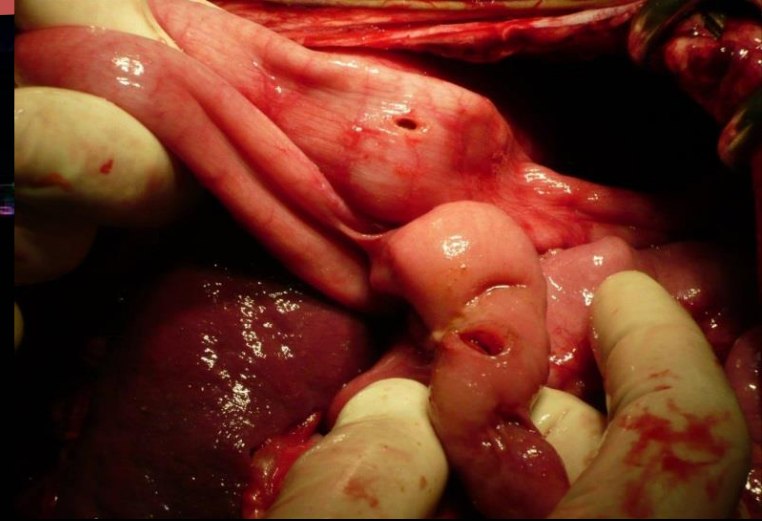
- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
  - Indications
  - Formes pharmaceutiques
  - Effets indésirables : surveillance et prévention
  - Critères de choix thérapeutiques
- Conclusion

# Effets indésirables aigus

- 🔴 carnivores surtout
- 🔴 troubles nerveux convulsifs (chat)
- 🔴 vomissements, hémorragies digestives
- 🔴 troubles rénaux
  - 🔴 insuffisance rénale aiguë
  - 🔴 nécrose papillaire ischémique
- 🔴 thrombocytopénie

# Effets indésirables à long terme

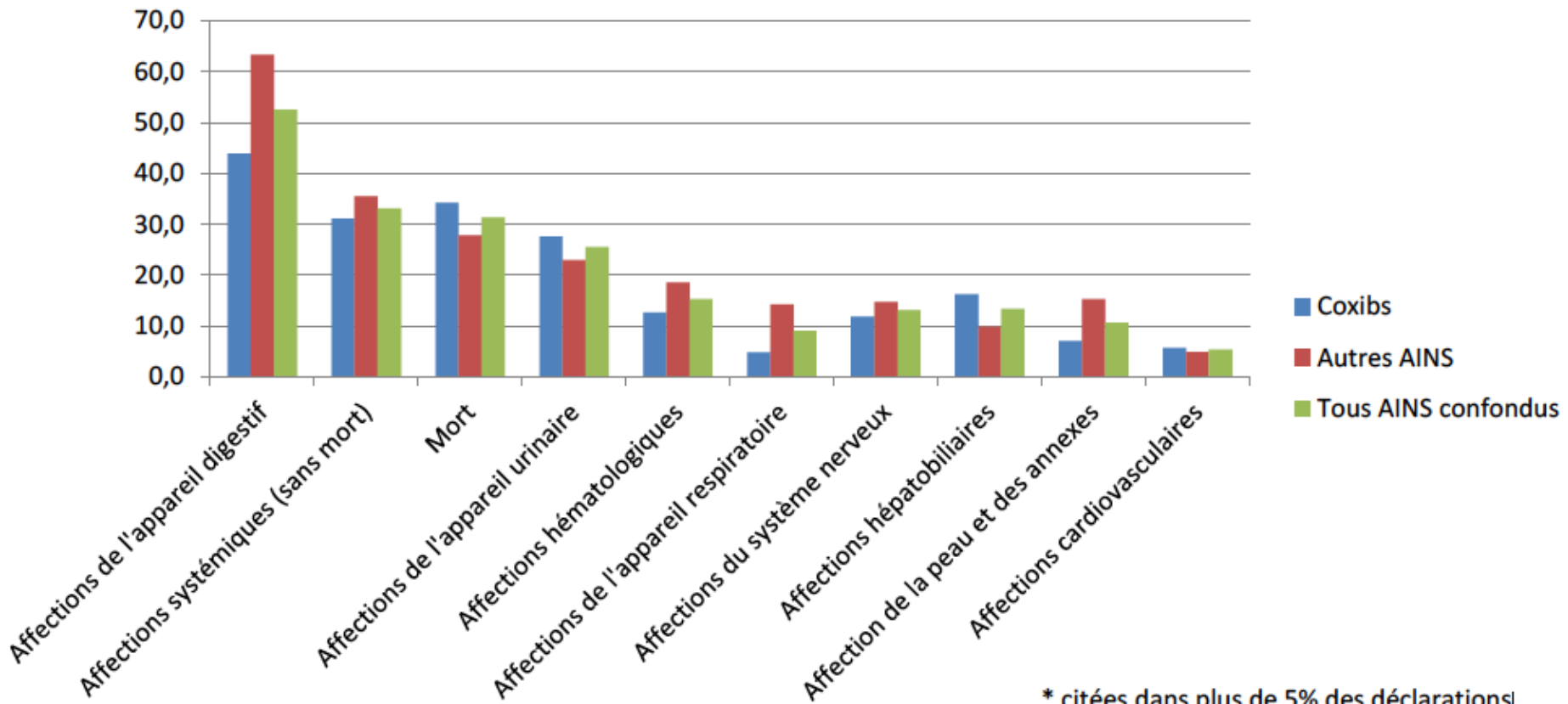
- 👉 carnivores surtout
- 👉 vomissements, diarrhées
- 👉 érosions et ulcères gastro-duodénaux
- 👉 hémorragies plus rares



# Pharmacovigilance

## Différences AINS classiques vs Coxibs ?

Principales fonctions atteintes\*  
(en % de citations par rapport au nombre de déclarations)



\* citées dans plus de 5% des déclarations

# Plan

- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
  - Indications
  - Formes pharmaceutiques
  - Effets indésirables : surveillance et prévention
  - Critères de choix thérapeutiques
- Autres perspectives thérapeutiques
- Conclusion

# Critères de choix d'un AINS

---

## 🔹 Selon l'activité principale

- 🔹 anti-inflammatoire (méloxicam, firocoxib, etc...)
- 🔹 analgésique/antipyrétique (carprofène,...)
- 🔹 anti-agrégante (aspirine)

## 🔹 Selon la sécurité d'emploi

- 🔹 identification des facteurs de risque
  - 🔹 âge, espèce, maladies sous-jacentes

# Critères de choix d'un AINS

- Selon l'activité principale
  - anti-inflammatoire (meloxicam, firocoxib, etc...)
  - analgésique/antipyrétique (carprofène,...)
  - anti-agrégante (aspirine)
- Selon la sécurité d'emploi
  - identification des facteurs de risque
    - âge, espèce, maladies sous-jacentes
- **Selon la forme galénique :**
  - Topiques cutanés contenant des AINS
  - surdosage due à une forme inadaptée (firocoxib)



# Recommandations

- ⦿ respecter les recommandations de l'A.M.M.
- ⦿ utiliser uniquement dans l'espèce destinataire
- ⦿ proscrire les spécialités humaines
- ⦿ informer les propriétaires
- ⦿ AMM sur traitements courts (majorité des AINS)
  - ⦿ Fractionner le traitement en cas d'emploi prolongé ("fenêtres thérapeutiques »)
- ⦿ AMM sur traitement prolongés
- ⦿ Choix des molécules autorisées (Carprofène)

# Plan

- Rappels physiopathologiques
- Classification
- Pharmacie chimique
- Propriétés pharmacocinétiques
- Propriétés pharmacodynamiques
- Applications thérapeutiques
  - Indications
  - Formes pharmaceutiques
  - Effets indésirables : surveillance et prévention
  - Critères de choix thérapeutiques
- Autres perspectives thérapeutiques
- Conclusion

# Conclusion - 1

## 💧 Principaux AINS

- Méloxicam, acide tolfénamique,
- Kétoprofène, Flunixin
- Carprofène, méloxicam

## 💧 Pharmacologie

- \* demi-vies d'élimination variables selon l'espèce
- \* inhibition de la synthèse des prostaglandines
- \* Inhibition sélective des récepteurs EP4 : Piprants

## 💧 Applications thérapeutiques

- \* affections articulaires
- \* douleurs péri-opératoires et traitement des inflammations

## 💧 Principaux effets secondaires

- \* effets secondaires (doses normales) : vomissements
- \* effets toxiques (surdosage) : troubles nerveux, troubles rénaux, troubles digestifs

# Conclusion - 2

---

- ◆ Données de la pharmacovigilance :
  - ◆ **Un même profil d'effets indésirables pour les coxibs et les autres AINS**
  - ◆ Une prédominance des symptômes **digestifs** et **rénaux**
  - ◆ Une sécurité **thérapeutique faible**
- Des précautions à prendre, quel que soit l'AINS prescrit