

GUIDE DE RECOMMANDATIONS ISFM-AAFP

Utilisation long terme des AINS chez le chat



Les AINS et le chat Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe importante de médicaments en médecine féline, du fait de leur activité analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Bien que la plupart des données publiées dans cette espèce concernent leur utilisation court terme (souvent péri-opératoire), un nombre croissant d'éléments montrent l'intérêt de ces médicaments dans le traitement de la douleur chronique chez le chat (associée à l'arthrose par exemple), et certains AINS sont aujourd'hui enregistrés pour une administration long terme chez le chat dans certains pays. La majorité de nos connaissances des mécanismes thérapeutiques ou des réactions indésirables liés aux AINS sont extrapolées à partir des travaux menés dans d'autres espèces, et la littérature contient peu de données relatives au chat.

Recommandations Ces recommandations ont été établies par un panel d'experts, qui ont passé en revue les publications existantes sur l'utilisation long terme des AINS chez le chat et dans d'autres espèces, et en ont déduit des directives. L'objectif est de fournir des informations pratiques pour encourager les vétérinaires à utiliser les AINS de façon raisonnée chez les chats pour lesquels ces médicaments s'avèrent bénéfiques.

Introduction

La douleur chez le chat a de nombreux effets négatifs, tant physiologiques qu'émotionnels.^{1,2} Il est aujourd'hui admis qu'il n'existe pas de « bonne douleur » après une chirurgie ou pendant le traitement de traumatismes ou de pathologies – par ex. la douleur qui inhibe les mouvements potentiellement néfastes après une chirurgie. La douleur retarde le rétablissement, influe négativement sur le bien-être de l'animal et altère les rapports avec le propriétaire et avec l'équipe vétérinaire.^{1,3}

Des études ont examiné l'intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur la douleur aiguë, notamment péri-opératoire, chez le chat.⁴⁻⁷ Les enquêtes ont montré que les vétérinaires avaient plus tendance à traiter la douleur chez le chien que chez le chat,^{8,9} du fait de leurs difficultés à reconnaître la douleur, de leur manque de connaissances concernant l'utilisation des analgésiques, et de leur crainte des effets secondaires chez le chat. Moins d'articles ont été publiés sur la prise en charge de la douleur chronique chez le chat, mais il est

admis que les signes peuvent en être discrets et incluent l'isolement, la baisse de mobilité, la diminution des interactions avec l'homme et les autres animaux, le manque d'appétit et l'agressivité.¹⁰⁻¹²

La douleur chronique peut être définie comme toute douleur durant depuis plus de 2 à 3 semaines, souvent depuis des mois voire des années, et qui peut perdurer après la guérison. Fait important, la douleur chronique peut se dissocier de sa cause et se révéler inadaptée, de sorte que le degré de douleur n'est pas nécessairement corrélé à la pathologie observée ou perçue par l'individu, et n'est pas associé à la guérison.¹² L'analgésie multimodale est généralement conseillée, mais il devient évident que les AINS vont jouer un rôle clé dans la prise en charge de la douleur chronique chez le chat, notamment la douleur musculosquelettique, comme c'est le cas chez l'Homme et chez le chien.^{10,13-16} Jusqu'assez récemment, alors que de nombreux AINS sont disponibles sur le marché pour traiter l'arthrose canine,¹⁷ seuls quelques produits étaient enregistrés pour une

Andrew H Sparkes
BVetMed PhD DipECVIM MRCVS
Président du Panel, ISFM
(International Society of Feline Medicine)

Reidun Heiene
DVM PhD MRCVS
Professeur Adjoint, Département des Sciences Cliniques des Animaux de Compagnie, Ecole Norvégienne des Sciences Vétérinaires, Oslo, Norvège

B Duncan X Lascelles
BSc BVSc PhD MRCVS CertVA DSAS(ST) DipECVS DipACVS
Professeur Adjoint de Chirurgie, Directeur, Laboratoire de Recherche Comparée sur la Douleur, Directeur, Service de Prise en Charge Intégrée de la Douleur, Collège de Médecine Vétérinaire de l'Université de l'Etat de Caroline du Nord, Raleigh, NC 27606, Etats-Unis

Richard Malik
DVMSc DipVetAn MVetClinStud PhD FACVSc FASM
Centre de Formation Vétérinaire, Université de Sydney, Camperdown, NSW 2006, Australie

Llibertat Real Sampietro
DVM
Clinica Veterinaria Bendinat, Majorque, Espagne

Sheilah Robertson
BVMS (Hons) PhD CVA DACVA DECVAA MRCVS
Section Anesthésie et Prise en Charge de la Douleur, Collège de Médecine Vétérinaire, Université de Floride, Gainesville, Florida 32610, Etats-Unis

Margie Scherk
DVM DABVP (Feline Practice)
CatsINK, Vancouver, BC, Canada

Polly Taylor
MA VetMB PhD DVA MRCVS
Taylor Monroe, Ely, Royaume-Uni



PARTENAIRES STRATÉGIQUES DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE DES CHATS
AMÉLIORER ENSEMBLE LA VIE DES CHATS DU MONDE ENTIER

Collaborer pour bâtir une médecine féline sans précédent en :

- ❖ **Rehaussant le statut du chat** dans la clinique vétérinaire
- ❖ Créant des occasions de **formation continue pour les professionnels** de la santé animale
- ❖ Développant **des recommandations pratiques** pour favoriser des normes supérieures en matière de soins aux chats
- ❖ **Fournissant des moyens et des ressources** permettant d'améliorer les compétences et les connaissances des vétérinaires

La douleur retarde le rétablissement, influe négativement sur le bien-être de l'animal et altère les rapports avec le propriétaire et avec l'équipe vétérinaire.

utilisation court terme (quelques jours maximum) chez le chat. Au moment où nous rédigeons cet article, au moins un AINS – le méloxicam – a été enregistré pour une utilisation long terme chez le chat dans plusieurs pays, nous permettant désormais une prise en charge nouvelle de la douleur dans cette espèce, et un deuxième – le robénacoxib – a été enregistré pour un maximum de 6 jours de traitement chez le chat (voir Tableau 1, page 529). Il fait peu de doutes que d'autres molécules seront par la suite enregistrées pour l'utilisation long terme, le besoin et l'intérêt de ce type de traitement AINS étant reconnus dans cette espèce.^{10,11,13-15,18}

Les vétérinaires ont conscience qu'ils doivent œuvrer pour le bien-être animal et le soulagement de la douleur, mais gardent souvent en tête le conseil d'Hippocrate, « d'abord, ne pas nuire ». Ce conseil est souvent judicieux quand il s'agit de savoir si une intervention ne s'avèrera pas plus néfaste que bénéfique, et de ne pas la pratiquer s'il existe un doute. Mais nous devons aussi reconnaître que se passer de traitements tels que les analgésiques peut parfois être pire, car nous ne traiterons plus alors la douleur et la souffrance que l'animal endure. Dans l'établissement de ces recommandations, l'objectif du panel international d'experts a été de passer en revue la littérature disponible sur l'utilisation long terme des AINS chez le chat, et de donner des directives pratiques concernant leur administration. Le but premier est d'encourager une utilisation plus large et raisonnée des AINS, quand les chats sont des bons candidats à ce type de traitement. Cependant, la majorité de nos connaissances des mécanismes thérapeutiques ou des réactions indésirables liés aux AINS sont extrapolées à partir des travaux menés dans d'autres espèces, et la littérature contient peu de données relatives au chat.

Causes fréquentes de douleur et d'inflammation chroniques chez le chat

Une des difficultés de la prise en charge de la douleur chez le chat réside dans sa reconnaissance initiale. Il est donc important de savoir quelles sont les causes fréquentes de douleur et de suspecter systématiquement une douleur lors de signes cliniques et de comportements d'origine potentiellement douloureuse. Si une chose est douloureuse pour nous, il est probable qu'elle le soit aussi pour le chat.



Arthrose

La cause la plus fréquente de douleur chronique chez le chat semble être l'arthrose, et cette pathologie a fait l'objet de nombreuses grandes études au cours de ces dix dernières années.^{11,15,16,18-24} Ces études montrent que l'arthrose est très fréquente, avec des modifications radiographiques observées chez 60 à 90 % des chats (Fig 1 et 2),^{18,24} qu'elle peut toucher à la fois la colonne vertébrale et les articulations des membres, et que son incidence est particulièrement élevée chez les individus âgés.^{18,24} Les hanches, grassets, épaules, coudes et tarsi ainsi que la colonne sont les sites les plus touchés, bien que d'autres articulations puissent également être atteintes. Les études radiographiques ont néanmoins leurs limites, car les modifications observées ne reflètent pas nécessairement l'expression clinique ni la sévérité de la maladie et de la douleur. Toutefois, les propriétaires sont

nombreux à mettre simplement les signes cliniques de l'arthrose sur le compte de la « vieillesse », et même ceux qui sont informés et attentifs peuvent ne pas percevoir la douleur associée à l'arthrose sans le recours et l'évaluation du vétérinaire.

En l'absence d'intervention médicale, de nombreux chats arthrosiques souffrent de douleur et de gêne pendant des années, ce qui altère leur qualité de vie et le lien Homme-animal. Chez tous les chats âgés, il est impératif de rechercher d'éventuels signes d'arthrose, via l'anamnèse et l'examen clinique, et de réaliser au besoin des radiographies et un diagnostic thérapeutique. Le contrôle du poids, l'exercice physique et les adaptations environnementales peuvent aider les chats arthrosiques, tout comme les traitements médicaux. Mais les

Si une chose est douloureuse pour nous, il est probable qu'elle le soit aussi pour le chat.



réponses spectaculaires observées avec les AINS^{13,21,23} indiquent l'énorme potentiel d'utilisation sûre et efficace du traitement AINS long terme dans la vaste population des chats âgés arthrosiques (Fig 3).

Autres maladies

Il existe de nombreuses autres maladies chez le chat où le contrôle de l'inflammation et de la douleur chroniques est important. Elles incluent différents cancers (Fig 4a), notamment ceux qu'il est impossible de traiter de façon définitive, ou certains cas pour lesquels les



FIG 4 Carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (a) et lésions multifocales d'ostéomyélite (b) chez deux chats. Chez le premier chat, la tumeur été réduite chirurgicalement et du piroxicam a été administré ; chez le second chat, du méloxicam a été administré en plus des antibiotiques. Avec l'aimable autorisation de Randolph Baral (a) et Emma Hughes (b)

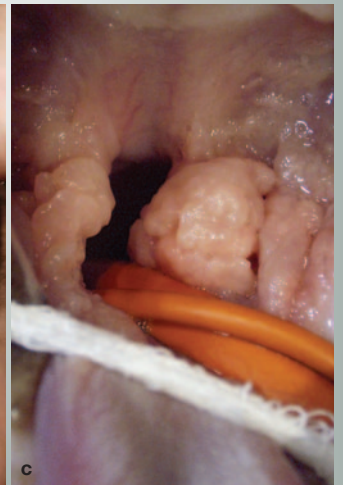
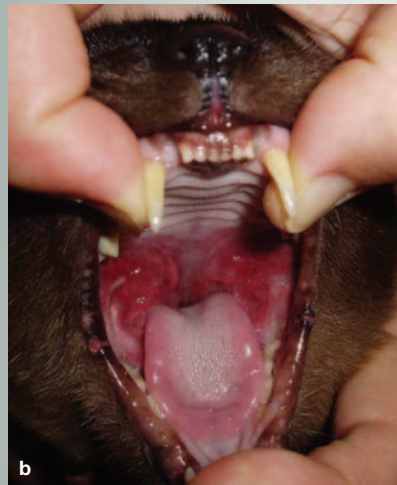
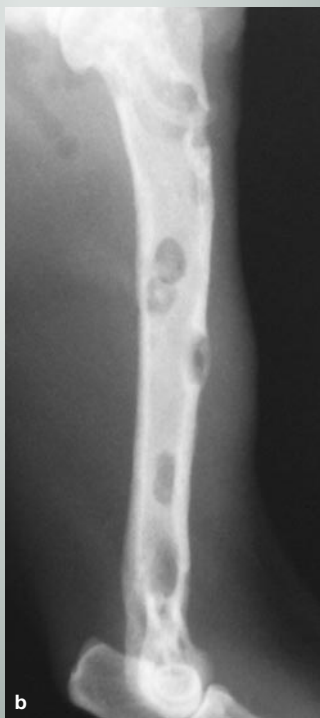


FIG 5 (a-c) Gingivo-stomatite ulcéro-proliférative sévère et douloureuse chez trois chats (c). Avec l'aimable autorisation d'Alberto Barneto

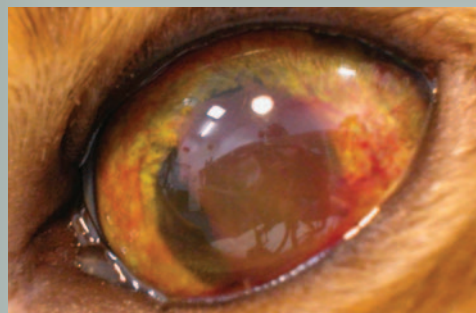


FIG 6 Uvéite chez un chat atteint de toxoplasmose. Avec l'aimable autorisation de Carolyn O'Brien

AINS peuvent offrir un effet anti-néoplasique.²⁵⁻²⁸ Parmi les autres maladies fréquentes avec douleur chronique où les AINS peuvent faire partie du traitement, citons les traumatismes, les stomatites lymphoplasmocytaires (Fig 5),²⁹ les cystites idiopathiques,^{30,31} les dermatoses et les uvéites (Fig 6). Enfin, les traitements AINS locaux et/ou systémiques peuvent s'avérer utiles.³² Grâce à leurs effets antipyrétiques, les AINS peuvent également s'avérer utiles dans certaines situations pour contrôler la fièvre. En l'absence de diagnostic définitif, un traitement AINS court est parfois intéressant, la réponse au traitement servant à orienter le diagnostic et le traitement ultérieur. Un consentement éclairé du propriétaire et un suivi rapproché de l'animal sont obligatoires, surtout dans ce type de cas.

Les AINS et l'inhibition des cyclo-oxygénases/lipo-oxygénases

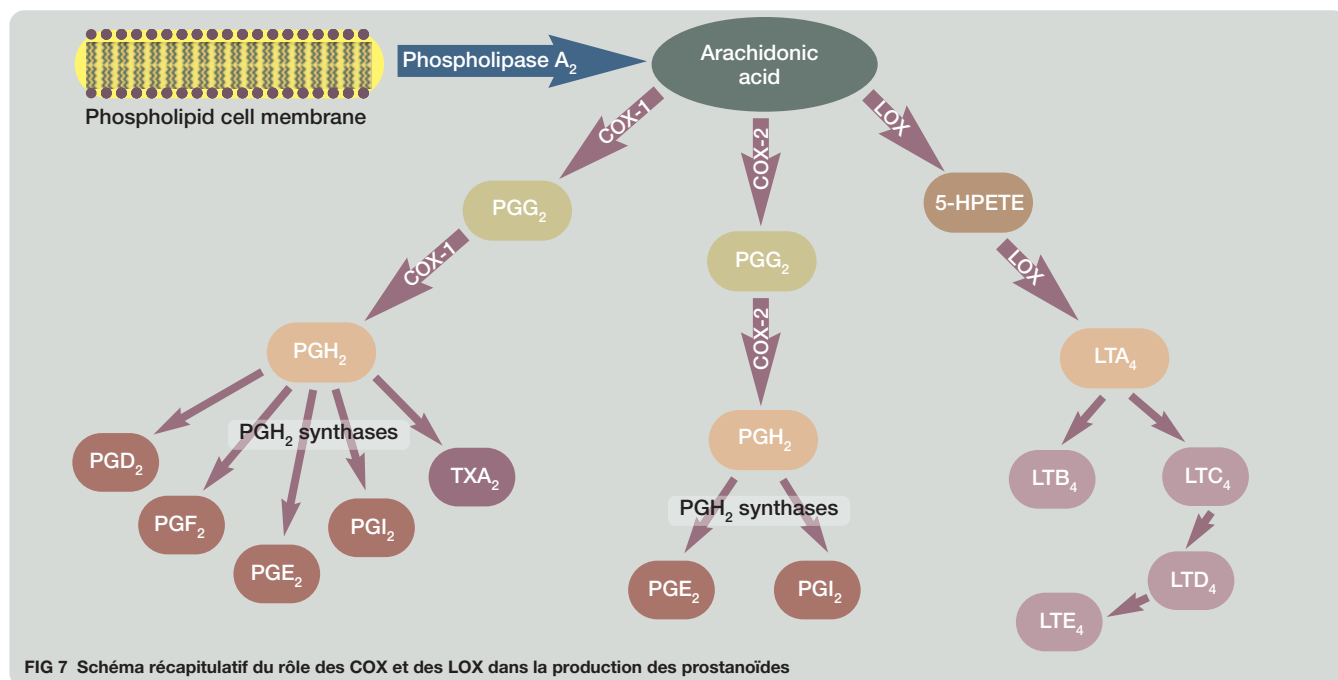
Les bénéfices thérapeutiques des AINS découlent de leurs effets antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires. Ces actions s'exercent principalement via l'inhibition de la production des prostaglandines (PG) et des leucotriènes (LT) respectivement par les cyclo-oxygénases (COX) et la lipo-oxygénase-5 (5-LOX). Bien que certains AINS inhibent également les LOX, cette action est généralement de courte durée comparée à l'inhibition des COX observée avec les médicaments actuellement enregistrés chez le chat, et nous manquons d'éléments démontrant un bénéfice clinique supplémentaire de cette inhibition. Il est possible que des inhibiteurs doubles



COX/LOX plus efficaces soient commercialisés dans les années à venir.³⁶⁻³⁸

Deux isoformes distinctes de la COX (la COX-1 et la COX-2) ont été identifiées comme étant responsables de la production des prostaglandines (Fig 7).³⁵ Une troisième isoforme a également été identifiée, d'abord appelée COX-3, puis décrite comme une variante d'épissage de la COX-1, et qui semble jouer un rôle dans le contrôle central de la douleur.³⁸ La phospholipase A₂ est l'enzyme limitante à la base de la voie des COX, c'est elle qui libère l'acide arachidonique (AA) des phospholipides membranaires. Les deux isoformes de la COX convertissent ensuite l'AA en PGG₂ et PGH₂ par des réactions enzymatiques identiques. Après ces premières étapes, la PGH₂ est utilisée comme substrat intermédiaire pour la biosynthèse, par des synthèses et isomérases spécifiques, des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. La COX-1 convertit l'AA en différentes molécules, dont des thromboxanes (TX), comme le thromboxane A₂ (TXA₂), des prostaglandines, comme la PGD₂, la PGE₂ et la PGF₂, et la prostacycline (PGI₂). L'activité de la COX-2 produit un spectre plus étroit de prostaglandines, en particulier la PGE₂, et la prostacycline.

Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans de nombreux domaines de la physiologie normale, dont l'homéostasie vasculaire, la gastroprotection, le développement et la perfusion rénale, la coagulation, la reproduction, le métabolisme osseux, la cicatrisation, le développement et la croissance nerveuse, et les réactions immunitaires. Elles sont également impliquées dans des processus physiopathologiques, dont la douleur et l'inflammation et la progression des cancers.



Cependant, une grande partie de nos connaissances sont extrapolées à partir d'autres espèces, car nous disposons de peu de données chez le chat.

Expression des enzymes COX

La COX-1 et la COX-2 sont des enzymes à la fois constitutives (normalement présentes dans certains tissus à des concentrations relativement constantes), et inductibles (apparaissant et/ou produites en plus grande concentration en réponse à un facteur déclenchant, souvent associé à une inflammation). La COX-1 est considérée comme majoritairement constitutive, étant exprimée dans la quasi-totalité des tissus, et impliquée dans la production des prostaglandines responsables des fonctions dites « de protection », comme la cytoprotection de la muqueuse gastrique, la fonction plaquettaire normale et le maintien de la perfusion rénale.³⁹ L'expression constitutive de la COX-2 semble être plus limitée,^{39,40} bien qu'elle soit présente, avec la COX-1, dans le système nerveux central, les reins, l'endothélium vasculaire, l'appareil reproducteur et le tube digestif – des sites où l'activité de la COX-2 contribue aux fonctions d'homéostasie.^{35,41} Il semble que la COX-2 joue un rôle important dans la cicatrisation des lésions de la muqueuse digestive, et bien qu'il ait été démontré qu'elle est exprimée de manière constitutive dans l'appareil digestif du chien,^{42,43} nous manquons d'information chez le chat.

Alors que la COX-1 est une enzyme majoritairement constitutive, la COX-2 est majoritairement inductible et sa production est fortement augmentée en cas d'inflammation, processus dans lequel elle joue elle-même un rôle central.⁴⁴ L'expression de la COX-2 pourrait aussi être augmentée dans le cas de certaines tumeurs, et une expression variable a été décrite chez le chat lors de carcinomes à cellules transitionnelles, de carcinomes à cellules squameuses, de carcinomes mammaires et de carcinomes pancréatiques.^{25-28,45-47} Mais de même que la COX-2 présente une certaine expression constitutive, l'expression de la COX-1 a également un rôle à jouer dans la réaction inflammatoire.^{39,40}

Sélectivité COX et LOX, et effets indésirables des AINS

L'inhibition de la COX-1, l'enzyme majoritairement associée aux fonctions homéostatiques, serait la cause de la plupart des effets secondaires des AINS, comme les ulcères gastriques et les dyscrasies sanguines. Pour éviter ces effets indésirables, des AINS ayant une plus grande propension à inhiber la COX-2 que la COX-1, dits « COX-2 préférentiels » (ou « épargneurs COX-1 »),

ont été développés. Les AINS ayant un effet négligeable sur la COX-1 sont appelés « COX-2 sélectifs » plutôt que « préférentiels », bien qu'il n'existe aucune définition précise communément admise de ces termes. Mais les études menées chez l'homme ont rapidement montré que les AINS COX-2 préférentiels ou sélectifs, bien que réduisant certains des effets secondaires classiquement associés à l'inhibition de la COX-1, entraînaient toujours des événements indésirables de type insuffisance rénale aiguë, maladie thromboembolique et ulcération gastrique,^{49,50} compatibles avec un rôle physiologique de la COX-2 dans un certain nombre de tissus. Par exemple, la COX-1 et la COX-2 sont toutes les deux exprimées dans les reins des mammifères. Elles sont présentes dans différentes cellules du rein (macula densa, tubule collecteur cortical, cellules interstitielles médullaires) et jouent différents rôles, mais toutes les deux sont importantes pour préserver la fonction rénale pendant l'hypovolémie.⁵⁰ En outre, l'inhibition de la COX semble être associée à une augmentation de l'activité de la LOX, qui pourrait entraîner des effets indésirables au niveau de la muqueuse digestive. De plus, il a été suggéré que les inhibiteurs doubles pourraient être associés à moins d'effets indésirables digestifs que les inhibiteurs COX-1 ou COX-2.

Même si la sélectivité COX/LOX d'un AINS peut être un facteur important, elle n'annule pas tous les effets secondaires potentiels, et l'évaluation de la sélectivité COX/LOX n'est évidemment pas le seul critère à prendre en compte pour prédire la tolérance d'un AINS.

Plusieurs autres éléments sont à envisager. Premièrement, le risque d'effets indésirables peut dépendre des concentrations tissulaires du médicament – quand le milieu extracellulaire est d'un pH inférieur au milieu intracellulaire, un « piègeage ionique » des molécules peu acides, comme le sont la plupart des AINS, peut se produire, avec accumulation du médicament dans les cellules (ex. cellules de la muqueuse gastrique).⁵¹ L'ampleur de ce phénomène varie selon les médicaments mais cette accumulation locale peut influencer la prévalence des effets secondaires. Deuxièmement, des différences sont reconnues entre les espèces tant dans l'expression que dans la distribution des enzymes COX.⁵²⁻⁵⁵ Peu de données spécifiques à l'espèce féline sont disponibles, mais il pourrait y avoir des différences de sensibilité aux effets indésirables du fait de telles différences chez les chats.

Troisièmement, des variations substantielles existent dans la sélectivité COX décrite d'un AINS en fonction du type d'analyse in vitro utilisée pour mesurer l'activité COX-1 et COX-2. Ces résultats varient selon l'espèce de



Recommandations du panel

Sélectivité COX-2

- ❖ A l'instar des autres espèces, les études réalisées sur les AINS chez le chat ne suggèrent aucune différence d'efficacité anti-inflammatoire ou analgésique entre les inhibiteurs COX non sélectifs et les inhibiteurs plus ou moins sélectifs COX-2.
- ❖ Il a été supposé, comme dans les autres espèces, que le fait d'utiliser des inhibiteurs à forte sélectivité COX-2 chez le chat aiderait à prévenir certains des effets indésirables potentiels associés à la suppression de la COX-1, comme l'irritation/ulcération digestive et l'inhibition plaquettaire. Mais l'inhibition sélective de la COX-2 ne supprime pas totalement le risque d'effets indésirables et pourrait n'avoir aucun effet néphroprotecteur par rapport aux inhibiteurs non sélectifs.
- ❖ L'inhibition double COX/LOX entraînerait une réduction des effets indésirables digestifs par rapport à l'inhibition COX seule. Mais, il est peu probable que l'inhibition double supprime totalement le risque d'effets indésirables.



provenance du matériel utilisé pour l'analyse ; et même quand le tissu analysé provient de l'espèce cible, les différentes analyses donnent des résultats différents.^{36,38,56} De plus, les différences de métabolisme du médicament entre les espèces peuvent entraîner des différences de sélectivité. Chez le chien, la tépoxaline est un inhibiteur double utilisable uniquement à court terme ; mais, chez le chat, la pharmacocinétique de la tépoxaline indique une inhibition COX et LOX potentiellement équilibrée sur tout le profil de cinétique.³⁸

D'autres facteurs jouent aussi sur le risque d'évènements indésirables, l'âge par exemple. Les patients humains âgés ont un risque supérieur reconnu d'ulcération digestive et en médecine humaine, une insuffisance rénale pré-existante, les maladies cardiovasculaires et les hépatopathies sont toutes des contre-indications relatives à l'utilisation des AINS. Cependant, la prise en charge de la douleur chez les patients gériatriques devient indispensable pour maintenir la qualité de vie. Il est donc impératif d'envisager un choix minutieux des AINS et de leur dose, et l'utilisation de traitements adjuvants (ex. inhibiteurs de la pompe à protons pour favoriser la protection gastrique, autres analgésiques pour moduler les autres voies de la douleur et réduire les doses d'AINS nécessaires, fluidothérapie pour limiter les effets de l'hypovolémie) plutôt que de s'abstenir simplement de traiter la douleur, que ce soit chez l'Homme⁵⁷⁻⁶⁰ ou chez l'animal.⁶¹ Sélectionner les patients, bien doser le médicament et assurer un suivi continu pour repérer les premiers signes de toxicité sont des éléments cruciaux.^{62,63}

Qu'est-ce que cela signifie pour le chat ?

En raison des différences observées d'expression des enzymes COX et de sélectivité COX in vitro entre les espèces, il est imprudent de généraliser les résultats d'une quelconque étude.⁶⁴ Toutes ces variables expliquent qu'il

n'y a pas de réponse simple à la question de savoir s'il vaut mieux utiliser un inhibiteur COX sélectif ou double COX/LOX, et quelle est la sélectivité COX/LOX et le profil « idéaux » d'un AINS chez le chat. Cela peut même dépendre du processus pathologique existant et de l'individu traité. Malgré tous ces avertissements, et au vu de la pauvreté des données disponibles chez le chat, nous ne pouvons rien faire d'autre qu'extrapoler avec prudence les données issues des autres espèces.

Traitement AINS en pratique chez le chat

Outre la question de la sélectivité COX, plusieurs autres facteurs sont également importants à prendre en compte pour choisir et utiliser les AINS sur le long terme chez le chat.

Observance

Il peut s'avérer difficile pour les propriétaires d'administrer un médicament à leur chat, mais l'efficacité du traitement repose sur une bonne observance du propriétaire. En plus des AINS, de nombreux chats recevront d'autres médicaments et la « charge d'administration » pourra rebuter les propriétaires, entraînant des variations de dose administrée. Pour favoriser l'utilisation long terme, un médicament doit idéalement être hautement appétent et ingéré spontanément par le chat – par exemple, dans la nourriture ou comme une friandise – et les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires font beaucoup de recherches sur ce point.⁶⁵ Les études publiées indiquent que la forme liquide du méloxicam serait très appétente pour le chat,^{13,16} une étude suggérant même une appétence significativement supérieure à celle des comprimés de kétoprofène.¹⁶ D'autres médicaments peuvent être formulés avec des arômes spécialement appétents pour les chats. Il est toutefois important de respecter toutes les réglementations et règles de qualité pour la formulation des médicaments,⁶⁶ qui diffèrent

selon les pays, et de considérer l'éventuel effet de la composition sur la biodisponibilité et la stabilité/durée de conservation du médicament.

En outre, les propriétaires doivent être rigoureux et ne pas oublier d'administrer le médicament. Du fait de la longue durée d'action de nombreux AINS chez le chat, l'administration doit être faite à heure fixe les jours de traitement. Des systèmes de rappels créatifs peuvent aider à faire en sorte que les chats reçoivent leur traitement au(x) bon(s) jour(s), à la bonne (aux bonnes) heure(s) et à la bonne dose. Administrer le traitement avec un des repas (ce qui doit également être fait pour assurer la tolérance) peut être un bon moyen de ne pas l'oublier, et de favoriser l'implication des propriétaires dans le suivi.

Posologie – intervalles, fréquence et heure d'administration et « dose minimale efficace »

Les données pharmacocinétiques à court terme d'un certain nombre d'AINS sont disponibles chez le chat, ce qui fournit un repère pour les intervalles d'administration. Alors que nombre d'AINS sont métabolisés par glucuroconjugaison hépatique, et que le relatif déficit d'enzyme glucuronyltransférase du chat risque de prolonger la demi-vie de certains d'entre eux,^{37,56} d'autres, comme le piroxicam et le méloxicam,^{56,67} sont métabolisés par oxydation. Les doses uniques de nombreux AINS approuvés/enregistrés pour traiter la douleur aiguë chez le chat semblent avoir une durée d'action d'environ 18–20 h.⁵⁶ Toutefois, nous ignorons si une telle pharmacocinétique est nécessaire pour une bonne efficacité. Par exemple, le méloxicam et le robénacoxib affichent des demi-vies sériques respectives d'environ 24 et 2 h,^{68,69} mais ils ont tous deux été démontrés efficaces pour le traitement quotidien de la douleur musculosquelettique chez le chat comme l'indiquent leurs enregistrements européens.

Pour la majorité des AINS utilisés chez le chat, nous ignorons si l'administration répétée sur le long terme altère la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique du médicament. Dans une étude, l'administration quotidienne de flunixin pendant 7 jours a entraîné une accélération du métabolisme du médicament après 7 jours et une diminution de ses effets pharmacodynamiques ;⁷⁰ ce phénomène n'a pas semblé évident après l'administration quotidienne de méloxicam pendant 7 jours.⁶⁸ En outre, les données concernant l'efficacité

Recommandations du panel

Fréquence des administrations

- ❖ Pour prévenir les effets secondaires potentiels, il faut inciter les propriétaires à participer à la détermination de la « dose minimale efficace » chez leur chat, en leur faisant comprendre que celle-ci peut évoluer avec le temps. Cette dose est souvent inférieure à la dose enregistrée.^{13,14,21}
- ❖ Chez les chats en surpoids ou obèses, il est prudent de calculer la dose initiale d'AINS en fonction de leur poids de forme ou idéal.
- ❖ Dans l'objectif de réduction de la dose totale d'AINS, il semblerait prudent de choisir une dose inférieure à la dose enregistrée tout en maintenant la fréquence enregistrée, quand c'est possible.
- ❖ Le panel reconnaît qu'un traitement intermittent (ex. bi- ou trihebdomadaire) est préférable à une absence de traitement, et qu'il s'avère parfois efficace chez certains chats. Il comporte néanmoins le risque de périodes importantes de temps sans traitement efficace ou avec un traitement sous-optimal.
- ❖ L'arrêt momentané du traitement, l'espacement des administrations ou la réduction de la dose peut aider les propriétaires à évaluer l'efficacité du médicament.
- ❖ Le panel considère l'administration intermittente des AINS comme peu justifiée, sauf si la sévérité du processus pathologique sous-jacent varie suffisamment pour ne pas nécessiter de traitement analgésique/anti-inflammatoire constant.



apparente du traitement quotidien par rapport au traitement à jours alternés ou à fréquence inférieure sont rares, sans aucune étude comparative publiée. L'administration quotidienne de méloxicam à une dose inférieure à celle enregistrée, pendant 5,8 mois en moyenne a été jugée cliniquement efficace et associée à des effets indésirables minimes dans une étude ouverte,¹³ bien que l'efficacité n'ait pas été mesurée de manière objective ou avec un système d'évaluation validé. Mais du fait de la variabilité de pharmacocinétique observée entre les chats avec différents AINS, il est probable que l'administration quotidienne puisse convenir à certains chats tandis que des administrations plus espacées conviennent à d'autres.

Malheureusement, il n'existe pas de moyen pratique de déterminer parmi les chats lesquels sont des métaboliseurs « rapides » et lesquels sont des métaboliseurs « lents ». En outre, sans doute en raison de leur taux élevé

Le traitement peut être adapté pour obtenir une efficacité clinique maximale quand le chat est le plus actif. Mais un propriétaire peut aussi décider d'administrer le médicament de façon à favoriser le repos et le sommeil de l'animal au moment le plus approprié pour toute la famille.



Recommandations du panel

Précision du dosage

- ❖ Les formulations liquides sont les plus faciles à mesurer et permettent le meilleur ajustement de la dose d'AINS chez le chat ; nous encourageons les fabricants à explorer cette voie d'administration.
- ❖ L'utilisation d'une seringue graduée lisiblement et spécialement prévue pour l'administration du produit liquide (Fig 8) doit être encouragée pour éviter toute administration excessive accidentelle de médicament distribué directement avec le flacon.

de liaison aux protéines, pouvant permettre aux AINS de persister plus longtemps dans les sites tissulaires inflammatoires que dans le plasma, l'activité anti-inflammatoire et analgésique de ces médicaments est souvent plus longue que ne le laisse présumer leur demi-vie sérique. Une seule administration quotidienne pourrait donc suffire, même pour les médicaments de demi-vie relativement courte.^{38,69} En effet, une persistance au site d'inflammation a été démontrée dans une étude expérimentale réalisée avec le robénacoxib chez le chat.⁶⁷ Il est, par conséquent, peu probable qu'un seul et unique schéma posologique donne une efficacité comparable chez tous les chats ; en outre, les variations d'intensité de la douleur peuvent faire varier les besoins du chat dans le temps.

Peu de recherches ont essayé de déterminer le meilleur moment de la journée pour administrer les AINS aux chats afin d'obtenir l'effet bénéfique maximum, notion appelée « chronothérapie ».⁷¹ En théorie, le traitement long terme devrait parvenir à un équilibre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Mais « des hauts et des bas » peuvent toujours exister. Si l'effet bénéfique maximal sur la boiterie est observé, disons, 5 h après l'administration, le traitement peut être adapté pour obtenir une efficacité clinique maximale quand le chat est le plus actif. L'heure

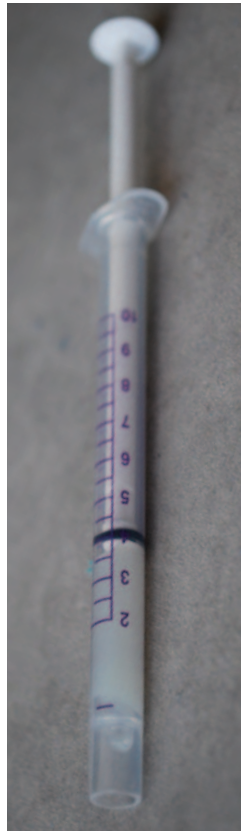


FIG 8 L'utilisation d'une seringue graduée spécifique est recommandée

idéale d'administration peut donc dépendre du mode de vie du chat. Mais un propriétaire peut aussi trouver que quand son chat a le moins mal, il dort plus longtemps et décider d'administrer le médicament pour favoriser le repos et le sommeil au moment le plus approprié pour toute la famille.

Dose – précision

La précision de la dose dépend de la formulation du médicament. Les formulations liquides sont plus faciles à mesurer et peuvent être données en petites quantités. Toute augmentation ou diminution de la dose est donc potentiellement plus facile à réaliser. Mais selon les méthodes d'administration, les variations de dose peuvent être importantes. Les comprimés ne sont pas toujours faciles à diviser et les petites doses peuvent donc être problématiques et imprécises. Les comprimés entiers donnent lieu à des différences de dose entre les chats de poids différents, ce qui peut ne pas poser de problème si le médicament est enregistré avec une fenêtre posologique (ex. robénacoxib) ou poser problème si une dose très précise doit être administrée. Les injections sous-cutanées répétées peuvent constituer une autre option chez certains chats et avec certains propriétaires, bien qu'aucun AINS ne soit actuellement enregistré pour le long terme par cette voie.

Dose – changement de médicament

Il existe peu de données objectives sur la meilleure manière de passer d'un AINS à un autre, et aucune chez le chat en particulier. Dans d'autres espèces, le passage de l'aspirine à un autre AINS est préoccupant du fait des mécanismes d'adaptation COX-2 dépendants qui peuvent se développer pendant le traitement.^{38,61} Mais nous ne savons pas s'il faut respecter une « période sans traitement » et si oui, de quelle durée.^{38,61}

Recommandations du panel

Passage d'un AINS à l'autre

- ❖ Par précaution, une période sans traitement d'environ 7 à 10 jours doit être respectée entre l'aspirine et un autre AINS.
- ❖ Il serait prudent de respecter une période sans traitement de 3 à 5 jours lors du passage d'un AINS à un autre, voire plus si le premier AINS a une demi-vie longue. Si nécessaire, un traitement adjuvant avec d'autres analgésiques doit être envisagé pendant cette période.



Un élément clé de l'évaluation de la douleur chronique est l'implication et la capacité d'observation du propriétaire.



TABLEAU 1 AINS enregistrés pour un usage systémique chez le chat (NB : ces médicaments ne sont pas tous enregistrés dans tous les pays et les vétérinaires doivent se reporter aux informations et réglementations de leur pays)

AINS	Sélectivité COX*	Formulation	Dose	Voie d'administration	Fréquence	Indications enregistrées	Durée
Carprofène	COX-2 préférentiel	Injectable, 50 mg/ml	4 mg/kg (= 0,08 ml/kg)	SC, IV	Administration unique	Douleur post-opératoire	Une seule administration
Kétoprofène	Aucune	Injectable, 10 mg/ml	2 mg/kg (= 0,2 ml/kg)	SC	Toutes les 24 h	Soulagement de la douleur et de l'inflammation aiguës associées aux troubles musculosquelettiques et autres troubles douloureux	Jusqu'à 3 jours
		Comprimés, 5 mg	1 mg/kg (= 1 comprimé/5 kg)	PO	Toutes les 24 h		Jusqu'à 5 jours, injection à la place à J1
Méloxicam	COX-2 préférentiel	Injectable, 5 mg/ml	0,3 mg/kg (= 0,06 ml/kg)	SC	Administration unique	Analgesie post-opératoire après ovariohystérectomie et chirurgie mineure des tissus mous	Une seule administration
		Injectable, 2 mg/ml	0,2 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	SC	Administration unique	Douleur post-opératoire légère à modérée	Suivi éventuellement de 0,05 mg/kg toutes les 24 h PO pendant 4 jours
		Suspension orale, 0,5 mg/ml	0,1 mg/kg (= 0,2 ml/kg) à J1, puis 0,05 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	PO	Toutes les 24 h	Inflammation et douleur associées aux troubles musculosquelettiques chroniques	Sans limitation de durée
Robénacoxib	COX-2 sélectif	Comprimés, 6 mg	1 mg/kg (= 1 comprimé/6 kg)	PO	Toutes les 24 h	Douleur et inflammation associées aux troubles musculosquelettiques	Jusqu'à 6 jours
		Injectable, 20 mg/ml	2 mg/kg (= 1 ml/10 kg)	SC	Administration unique	Douleur et inflammation associées aux chirurgies des tissus mous	Une seule administration
Acide tolfénamique	Aucune ?	Comprimés, 6 mg	4 mg/kg (= 1 comprimé/1,5 kg)	PO	Toutes les 24 h	Traitement des syndromes fébriles	3 jours
		Injectable, 40 mg/ml	4 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	SC	Toutes les 24 h	Traitement adjuvant des affections respiratoires hautes	2 jours, ou une seule administration, puis comprimés (ci-dessus)
Acide acétylsalicylique†	Aucune	Comprimés	1–25 mg/kg	PO	Toutes les 72 h	s/o	Sans limitation de durée

†L'aspirine n'est PAS enregistrée chez le chat, mais est présentée dans ce tableau car son utilisation est couramment recommandée chez le chat comme anti-thrombotique pour aider à prévenir les thromboembolies, notamment celles associées aux cardiomyopathies. Des doses très variables ont été recommandées (généralement entre 5 et 75 mg/chat tous les 3 jours) et son efficacité n'est toujours pas prouvée.

*COX-2 préférentiel = suppression plus grande de la COX-2 que de la COX-1 ; COX-2 sélectif = suppression quasi-inexistante de la COX-1 aux doses thérapeutiques

Différents autres schémas posologiques (hors AMM) ont été recommandés pour un certain nombre d'AINS chez le chat, en plus des schémas posologiques pour d'autres types d'analgésiques – pour un récapitulatif récent, voir références 10, 11 et 57

Suivi de l'efficacité

Il n'existe aucune méthode validée pour évaluer la douleur aiguë ou chronique chez le chat, mais des études sont en cours.⁷² Dans des études explorant l'efficacité des AINS chez des chats souffrant de douleur musculosquelettique, les signes les plus visibles d'amélioration ont été l'augmentation de la mobilité et en particulier la volonté de sauter et la hauteur des sauts,^{13,21} et une autre étude a montré une augmentation de la

mobilité après l'administration d'un AINS.¹⁵ Un élément clé de l'évaluation de la douleur chronique est l'implication et la capacité d'observation du propriétaire, surtout que la douleur peut s'exprimer de différentes manières selon les chats.^{56,73} Il a été établi que quatre domaines comportementaux – mobilité, activité, toilette et humeur – sont particulièrement utiles aux vétérinaires et aux propriétaires pour évaluer la douleur musculosquelettique chronique et la réponse au traitement.²³



Dans le cas du traitement de maladies de longue durée, une évaluation globale de la « qualité de vie » peut s'avérer bénéfique ; elle inclut la douleur mais pas seulement. Il serait peut-être nécessaire de personnaliser la méthode d'évaluation en fonction de ce qui est important pour chaque animal : monter aux arbres, chasser ou jouer avec d'autres animaux dans la maison, et ainsi de suite.¹⁵ C'est la raison pour laquelle des mesures d'évaluation spécifiques aux propriétaires ont été utilisées dans une étude récente.¹⁵ Les propriétaires doivent tenir à jour un journal des activités du chat, car les modifications de la mobilité et du comportement peuvent être discrètes et progressives. Le propriétaire est la personne la mieux placée pour juger et suivre le comportement de son chat. Ce n'est parfois qu'en consultant le « journal » qu'il apparaît nécessaire de modifier le traitement.

AINS et maladies concomitantes

Néphropathies

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la physiologie rénale des mammifères, participant à la régulation du tonus vasculaire, du débit de filtration glomérulaire (DFG), de la production de rénine et de l'équilibre hydrosodé. Si les paramètres hémodynamiques sont normaux, le rôle des prostaglandines apparaît minime. Pour preuve, une étude récente évaluant l'effet d'une cure de 5 jours de méloxicam chez le chat adulte a mis en évidence l'absence d'altération du DFG mesuré par clairance du iohexol,⁷⁴ et de même, le méloxicam a montré son innocuité chez des chats sains anesthésiés quand des précautions standards sont prises pour éviter l'hypovolémie et l'hypotension.⁵ En cas d'hypoperfusion rénale en revanche, les prostaglandines deviennent essentielles pour maintenir la fonction rénale et le DFG. L'inhibition des prostaglandines par les AINS peut entraîner une baisse de la perfusion rénale et du DFG et provoquer une éventuelle insuffisance rénale aiguë (IRA) chez l'Homme.⁷⁵

Les enzymes COX-1 et COX-2 semblent toutes deux importantes pour maintenir la fonction rénale, mais leur importance et leur rôle physiologique relatifs peuvent différer selon les espèces;^{56,74} par exemple, une récente étude immunohistochimique a mis en évidence une expression rénale de la COX-2 plus élevée chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale chronique que chez les chats.⁵⁵ Ces observations laissent à penser que la propension des AINS à provoquer une IRA peut varier selon les espèces. Chez l'Homme, le risque d'IRA est jugé faible, et peut concerner les AINS non sélectifs comme les AINS COX-2 sélectifs, bien que le risque puisse varier d'une

molécule à l'autre.^{50,75-79} En général, les risques d'IRA AINS-induite chez l'Homme sont plus élevés dans les cas d'hypoperfusion rénale (ex. déshydratation, hypovolémie, insuffisance cardiaque congestive), d'âge avancé (insuffisance rénale occulte) et d'insuffisance rénale pré-existante, de traitement médicamenteux concomitant (ex. diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de



Recommandations du panel

Néphropathies

- ❖ D'après les données existantes dans l'espèce féline et dans d'autres espèces, le risque qu'une IRA se développe pendant un traitement AINS adéquat est faible chez le chat et n'est pas supprimé par l'utilisation d'inhibiteurs COX-sélectifs.
- ❖ Par mesure de précaution, il est fortement recommandé d'évaluer les paramètres rénaux sanguins et urinaires avant et après le début du traitement AINS, afin d'identifier toute IRA débutante (voir paragraphe sur le suivi).
- ❖ Les facteurs de risque de néphrotoxicité chez l'Homme sont supposés s'appliquer aussi aux chats. Si un risque accru de néphrotoxicité est anticipé, il faut toujours administrer la « dose efficace minimale » (ce qui peut être facilité par l'ajout d'un autre traitement analgésique) et il est prudent d'augmenter le suivi.
- ❖ Les AINS doivent être administrés avec de la nourriture, et le traitement doit être interrompu si l'animal ne mange pas – voir recommandations relatives aux affections digestives. Chez les chats prédisposés à la déshydratation, comme les insuffisants rénaux chroniques, il est préférable d'utiliser un aliment humide plutôt que sec afin d'optimiser la consommation hydrique.
- ❖ Les facteurs de risque spécifiques, comme la déshydratation et l'hypovolémie, doivent toujours être corrigés avant de commencer le traitement AINS, et si une analgésie est nécessaire pendant cette période intermédiaire, un autre type de médicament (ex. opiacé) peut être utilisé. Il faut veiller également à maintenir une bonne perfusion rénale si une anesthésie est nécessaire pendant le traitement.
- ❖ Les données actuelles suggèrent qu'au moins certains AINS peuvent être utilisés de façon sûre chez les chats en IRC stable à des doses judicieuses, et que cela ne justifie pas l'arrêt du traitement analgésique quand celui-ci est indiqué. Il serait utile de disposer de plus de données, notamment chez les chats en IRC avancée, et des études de pharmacovigilance sur ce point sont nécessaires.
- ❖ La présence concomitante d'une cardiopathie et d'une néphropathie est problématique, et impose la prudence concernant l'utilisation des AINS dans ce contexte, du fait du risque accru d'IRA. Il pourrait être plus sage de rechercher d'autres options analgésiques, mais les risques potentiels d'exacerbation de ces maladies ne doivent pas dissuader d'utiliser un traitement analgésique quand celui-ci est nécessaire.
- ❖ Comme il existe un risque d'hyperkaliémie pendant le traitement AINS dans d'autres espèces, notamment en cas d'insuffisance rénale ou de supplémentation potassique, il est recommandé de surveiller le taux de potassium pendant le traitement.

l'angiotensine [IECA]) et de doses élevées d'AINS. L'IRA résultante est habituellement réversible, si elle est détectée à temps.^{50,63,76,77,79-81} L'utilisation des AINS est également associée à un petit risque d'hyperkaliémie chez l'Homme, qui est accru chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et les patients supplémentés en potassium.^{50,57,75}

En médecine humaine, le rôle des AINS lors d'insuffisance rénale chronique (IRC) est bien moins évident. Alors que certaines études ont suggéré que les AINS pourraient être un facteur de risque du développement de l'IRC (« néphropathie analgésique »),⁸²⁻⁸⁴ ou de la progression d'une IRC existante,⁸⁵ d'autres études n'ont mis en évidence aucun lien de cause à effet,^{86,87} et ont souligné les difficultés de l'interprétation des résultats d'étude.⁸⁸ Dans les études suggérant un lien entre l'IRC et l'utilisation des AINS, le risque apparaît faible et pourrait être exacerbé par l'utilisation massive d'un ou de plusieurs AINS.^{85,88,89}

Deux études rétrospectives ont évalué la tolérance d'AINS chez un total de 76 chats âgés, dont certains présentaient une IRC stable. Dans les deux études, les chats ont reçu du méloxicam par voie orale (environ 0,02 mg/kg/j) de manière prolongée pour soulager les douleurs d'arthrose. Une étude a inclus trois chats souffrant d'IRC de stade 3 selon la classification de l'IRIS (International Renal Interest Society)⁹⁰ et 10 chats supplémentaires sans IRC mais dont les concentrations sériques de créatinine étaient suivies,¹³ et l'autre a inclus 22 chats en IRC de stade IRIS 1 à 3.¹⁴ Aucune des deux études n'a montré de différence significative en termes de développement ou de progression d'une dysfonction rénale entre les chats traités et les chats témoins de même âge et de même stade de maladie, sur une période moyenne de 6 mois¹³ ou de plus d'un an.¹⁴ Une autre étude a suivi 73 chats recevant du piroxicam par voie orale à la dose moyenne de 0,2-0,3 mg/kg/j pendant 1 à 38 mois. Dans cette étude, aucune modification significative des paramètres sériques rénaux ou hépatiques n'a été observée pendant le premier mois de traitement chez les 43 chats soumis à des prises de sang de contrôle.⁹¹ Par la suite, cinq cas d'insuffisance rénale ont été détectés chez 58 chats recevant le piroxicam, mais comme d'autres traitements étaient administrés, que les chats avaient une tumeur sous-jacente et qu'ils constituaient une population plus âgée sans témoin, il était impossible de savoir si l'insuffisance rénale était liée ou non à l'administration du piroxicam.⁹¹ Il a été démontré que les chats atteints d'IRC ont des taux de gastrine supérieurs⁹² et, par conséquent, ces chats peuvent présenter un risque accru d'événements indésirables digestifs s'ils sont traités avec des AINS.

Recommandations du panel

Affections digestives

✦ Les AINS épargneurs COX-1 sont supposés, comme dans les autres espèces, présenter un meilleur profil de tolérance que les AINS non sélectifs. La douleur et la gêne digestives pouvant être difficiles à détecter cliniquement, le panel recommande l'utilisation systématique des AINS épargneurs COX-1 pour le traitement long terme chez le chat.

✦ Les AINS doivent toujours être administrés avec ou après un repas chez le chat. L'anorexie pouvant être un signe précoce d'événement indésirable digestif, il est prudent d'interrompre le traitement AINS si l'animal ne mange pas. En outre, les chats anorexiques ont beaucoup plus de risques de se déshydrater, ce qui augmenterait les risques d'événements indésirables rénaux si le traitement devait être maintenu.



Affections digestives

En raison du rôle physiologique de la COX dans le maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique, les saignements digestifs supérieurs sont les principales complications graves associées à l'utilisation des AINS chez l'Homme. En effet, l'appareil digestif est considéré comme le principal site d'expression de la toxicité des AINS chez l'Homme comme chez l'animal, y compris le chat.^{13,16,21,48,57,93} Dans une étude sur l'administration long terme du piroxicam chez 73 chats atteints de tumeurs,⁹¹ les vomissements arrivaient en tête des effets indésirables rapportés (concernant 16 % des chats le premier mois), même s'il est clair que les autres traitements utilisés (ex. chimiothérapie) ont contribué à cette prévalence. L'administration long terme du méloxicam par voie orale à la dose de 0,1 mg/chat a entraîné des vomissements chez 2 chats sur 46 (4 %).¹⁴ Une altération locale directe de la muqueuse digestive peut aussi se produire et contribuer aux effets indésirables digestifs.^{38,59} Bien que nous manquions d'études chez le chat, nous savons que, chez l'Homme et dans d'autres espèces, la COX-1 joue un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité muqueuse. Toutefois, le rôle de la COX-2 est également supposé important, notamment pour la réparation des lésions muqueuses.^{48,49,94,95}

Parmi les facteurs de risque reconnus d'événements indésirables digestifs chez l'Homme, citons les doses élevées d'AINS, la nature des AINS utilisés, l'âge, les antécédents de problèmes digestifs liés aux AINS, les hépatopathies, les ulcères digestifs pré-existants, et l'utilisation concomitante d'anti-coagulants ou de corticoïdes.^{57,59,63,77} Certains de ces facteurs de risque ont également été identifiés chez le chien.³⁸ Chez l'Homme, deux grandes stratégies sont utilisées pour prévenir les événements indésirables digestifs liés aux AINS ; elles

consistent à choisir un AINS épargneur COX-1 et/ou à associer un AINS et un mucoprotecteur de type analogue des prostaglandines (ex. misoprostol) ou inhibiteur de la pompe à protons (ex. oméprazole).^{49,57,59,62,63,77} Chez le chat, le risque d'ulcération et de perforation gastriques et intestinales associées aux AINS est reconnu, et en l'absence actuelle d'études dans l'espèce féline, les données chez l'Homme sont considérées comme pertinentes.⁵⁶

Maladies cardiovasculaires

L'inhibition de l'activité des COX par les AINS peut avoir un certain nombre d'effets indésirables potentiels sur le système cardiovasculaire de l'Homme. Ces effets sont rares, mais citons parmi eux l'exacerbation occasionnelle de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et/ou (de) l'hypertension par rétention hydrosodée liée à l'inhibition de l'expression des COX-1 et COX-2 dans les reins ; la réduction de l'aggrégation plaquettaire et les saignements par inhibition de la production des thromboxanes plaquettaires faisant intervenir la COX-1, et les maladies thromboemboliques par inhibition de la production des prostacyclines endothéliales faisant intervenir la COX-2.^{77,96-98} Bien qu'une inhibition ex vivo des thromboxanes plaquettaires ait été démontrée pour un certain nombre d'AINS chez le chat, les études n'ont pas permis de démontrer un effet clinique bénéfique dans la prévention des maladies thromboemboliques, ni une augmentation des saignements indésirables.^{56,59} Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée concernant les effets potentiels du traitement AINS sur la pression artérielle ou l'ICC chez le chat, ou l'existence d'un éventuel effet prothrombotique des inhibiteurs COX-2 sélectifs chez certains individus, notamment ceux prédisposés aux thromboembolies.

Hépatopathies

Chez l'Homme, l'hépatotoxicité liée aux AINS est rare. Elle est considérée comme une réaction idiosyncrasique liée à une hypersensibilité ou une anomalie métabolique, résultant potentiellement d'un polymorphisme génétique, bien que ce type de réaction soit observé de manière dose-dépendante avec les salicylés.^{77,100,101} Ce risque pourrait être accru chez les patients recevant d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et varie selon les AINS, la toxicité apparaissant habituellement dans les 6 à 12 premières semaines de traitement.¹⁰⁰⁻¹⁰² Une hépatotoxicité idiosyncrasique a également été décrite chez le chien sous traitement AINS.¹⁰³

Aucune hépatotoxicité sévère n'a été décrite chez le chat suite à l'utilisation clinique d'AINS, bien que cela puisse simplement être le reflet de la faible prévalence des prescriptions d'AINS

Recommandations du panel

Maladies cardiovasculaires

- ❖ Les risques du traitement AINS chez les chats souffrant de maladies cardiovasculaires sont inconnus.
- ❖ Le panel recommande, d'après les études menées chez l'Homme, de surveiller régulièrement la pression artérielle des chats hypertendus sous traitement AINS. Les animaux atteints d'insuffisance cardiaque congestive doivent également être suivis de près et la dose d'AINS utilisée doit correspondre à la plus petite dose efficace.
- ❖ En raison de la prévalence relativement élevée des thromboembolies chez le chat, des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si l'administration long terme des inhibiteurs COX-2 sélectifs pourrait aggraver ce risque.



dans cette espèce.⁵⁶ Même si les AINS sont métabolisés par le foie, il ne semble pas que les hépatopathies pré-existantes prédisposent à l'hépatotoxicité induite par les AINS.³⁸ Les voies de métabolisation des médicaments étant souvent préservées lors d'atteinte hépatique, il ne paraît pas nécessaire de proscrire le traitement AINS en l'absence de preuve de dysfonction hépatique importante,³⁸ mais il est recommandé chez l'Homme de réduire les doses en cas d'hépatopathie sévère/avancée.¹⁰⁴ Chez l'Homme, les hépatopathies avancées pré-existantes pourraient être un facteur de risque d'événements indésirables rénaux et digestifs liés aux AINS.^{63,81}

AINS et traitements concomitants

Corticoïdes

L'utilisation concomitante de corticoïdes et d'AINS comporte un risque bien identifié d'événements indésirables digestifs chez l'Homme et le chien,^{38,56} avec une augmentation estimée du risque d'ulcère peptique gastro-duodéal d'un facteur 2 à 15 chez l'Homme.^{59,63}

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétiques

L'utilisation d'IECA (et/ou d'antagonistes des



Recommandations du panel

Hépatopathies

- ❖ En raison du risque faible d'hépatotoxicité observé dans les autres espèces, une surveillance biochimique systématique, incluant les enzymes hépatiques, est recommandée chez les chats sous traitement AINS long terme.
- ❖ Une réduction de la dose (titrage) doit être envisagée chez les chats souffrant d'hépatopathie pré-existante. En présence d'une dysfonction hépatique sévère (par ex. révélée par une augmentation modérée à sévère des acides biliaires) et/ou d'une hypoalbuminémie (quelle qu'en soit la cause), les AINS doivent être utilisés avec une extrême prudence, s'ils sont utilisés.

Recommandations du panel

Traitement concomitant

- ❖ Le panel conseille d'éviter, dans la mesure du possible, d'associer AINS et corticoïdes. Pour les corticoïdes à courte durée d'action, une période « sans traitement » d'environ 5 jours pourrait être appropriée avant de commencer à administrer un AINS,⁶¹ mais des périodes plus longues doivent être respectées quand des corticoïdes longue action ont été utilisés.
- ❖ Du fait du fort taux de liaison des AINS aux protéines et de la compétition possible avec d'autres médicaments liés aux protéines, l'utilisation concomitante de médicaments liés aux protéines à faible marge de sécurité comme la warfarine, la digoxine, les anticonvulsivants type phénobarbital, et les anticancéreux, doit être maintenue avec une grande prudence, si elle l'est.
- ❖ D'après les données disponibles dans les autres espèces, il est probable que l'utilisation concomitante des IECA et/ou diurétiques et des AINS augmente le risque d'événements indésirables rénaux. La prudence est de mise si ces associations sont utilisées, avec un suivi étroit et une dose minimale efficace d'AINS administrée. L'utilisation d'autres analgésiques (ex. opiacés) doit être envisagée pour remplacer les AINS, ou pour aider à limiter la dose d'AINS nécessaire.



récepteurs de l'angiotensine) et/ou de diurétiques concomitamment aux AINS comporte un risque identifié d'apparition d'événements indésirables rénaux aigus liés aux AINS chez l'Homme,^{63,75,81,105} et il est démontré que le risque est augmenté quand ces trois médicaments sont associés.¹⁰⁵ Les IECA et les AINS pouvant individuellement altérer l'hémodynamie rénale et réduire le DFG, leur association risque d'aggraver ce risque, et l'utilisation de diurétiques risque de faire baisser la volémie et d'augmenter la dépendance des reins aux prostaglandines pour maintenir le DFG.¹⁰⁵

Anticoagulants

Bien que les AINS inhibant la COX-1 puissent supprimer la production de thromboxanes plaquettaires et réduire l'aggrégation plaquettaire, les saignements cliniquement significatifs résultant de ce phénomène sont rares chez l'Homme et n'ont, à ce jour, pas été décrits chez le chat.^{56,61,63} Toutefois, les AINS sont susceptibles de potentialiser sensiblement l'effet de la warfarine et d'autres médicaments fortement liés aux protéines, par compétition pour la liaison aux protéines,⁶³ et l'utilisation concomitante de ces médicaments est à éviter.

Suivi des chats sous traitement AINS long terme

Les effets indésirables (EI) liés à l'utilisation des AINS concernent le plus souvent le système digestif, le foie, les reins et la fonction plaquettaire, mais notre expérience de l'administration long terme des AINS chez le chien suggère un usage souvent inapproprié de cette classe de médicaments sans examen préalable ni suivi.¹⁰⁶

Bien que la nécessité et l'intérêt du traitement AINS ne fassent aucun doute dans de nombreuses situations, l'examen préalable et le suivi sont importants pour le vétérinaire, le

propriétaire et l'animal afin d'aider à limiter les risques d'EI. Jusqu'à la publication de nouvelles données, issues notamment des études de pharmacovigilance, les protocoles proposés pour la sélection et le suivi des chats sous traitement AINS long terme doivent se baser sur nos connaissances de l'utilisation de ces médicaments chez l'animal comme chez l'Homme, et il est important d'adapter ces protocoles aux besoins particuliers du patient.

Examens et sélection avant traitement

Un examen complet de l'animal est indispensable avant de commencer le traitement, pour pouvoir identifier les maladies ou traitements concomitants pouvant interférer avec les AINS, et recueillir le consentement éclairé du propriétaire.



Recommandations du panel

Examens avant traitement

- ❖ Une anamnèse et un examen clinique complets sont obligatoires chez tous les chats avant tout traitement AINS, avec une attention particulière pour les maladies et les traitements existants pouvant interférer avec le traitement AINS. Une mesure de la pression artérielle, si possible, doit être incluse (Fig 9).
- ❖ Idéalement, l'examen clinique doit s'accompagner d'analyses de laboratoire. Ces analyses doivent explorer les fonctions rénales et hépatiques, ainsi que les taux de protéines plasmatiques et l'hématocrite (voir Tableau 2). Ces derniers paramètres peuvent servir de « marqueurs » de saignements et/ou de lésions muqueuses digestives. Ces examens aident à identifier d'éventuels problèmes et permettent d'établir une référence pour toute comparaison ultérieure.
- ❖ Les anomalies identifiées à l'occasion de l'examen clinique et des analyses de laboratoire n'excluent pas nécessairement l'utilisation des AINS, mais les risques et les bénéfices d'un tel traitement doivent être discutés avec le propriétaire, et les maladies concomitantes peuvent influencer les recommandations de suivi.

TABLEAU 2 Suivi proposé pour les chats sous traitement AINS long terme

Paramètres	Toujours nécessaire	Minimum proposé	Idéal si possible
Anamnèse détaillée avec le propriétaire	✓	✓	✓
Examen clinique complet (incluant si possible une mesure de la pression artérielle)	✓	✓	✓
Hématologie :			
Hématocrite		✓	
Numération formule			✓
Biochimie :			
Protéines totales, albumine			✓
Urée		✓	✓
Créatinine		✓	✓
ALAT, PAL		✓	✓
ASAT, gamma-GT, acides biliaires			✓
Na, K			✓
Analyse urinaire :			
Densité urinaire		✓	✓
Bandelette		✓	✓
Rapport protéines/créatinine			✓
Culot urinaire			✓



FIG 9 Une mesure de la pression artérielle doit idéalement être réalisée comme mesure de dépistage avant d'initier un traitement AINS chez le chat

Examens pendant le traitement

Chez le chien, la majorité des EI liés aux AINS apparaissent entre 14 et 30 jours (à partir de 3 jusqu'à 90 jours) après le début du traitement.¹⁰⁷ Il est néanmoins reconnu que le temps d'apparition d'un EI est extrêmement variable, et dépend probablement du médicament utilisé, de la dose et de l'individu traité. Chez l'Homme, l'hépatotoxicité se développe généralement dans les 6 premiers mois de traitement, avec plus de 60 % des cas décrits dans les 3 premiers mois,¹⁰² alors que l'insuffisance rénale aiguë apparaît généralement tôt, souvent dans les tous premiers jours ou premières semaines de traitement.⁷⁸

Avec une bonne utilisation des AINS dans les autres espèces, la prévalence des EI est faible chez les individus en bonne santé. Cependant, la fréquence de certains EI augmente dans certains groupes d'individus, ce qui permet de déterminer des catégories à risque « important » ou « faible ». Cette approche permet d'ajuster les programmes de traitement et de suivi en fonction des risques perçus.^{57,59,60,62,63,81} Chose extrêmement importante, les EI sont habituellement réversibles s'ils sont détectés et pris en charge rapidement. Catégoriser les patients en patients à risque « important » ou « faible » d'EI est évidemment bénéfique et devrait également s'appliquer aux chats, bien que cette classification doive reposer en grande partie sur nos connaissances des EI dans d'autres espèces, étant donné le manque de données spécifiques à l'espèce féline.

Recommandations du panel



Classification des animaux

Il est important d'identifier les animaux « à risque » d'EI liés aux AINS – non pas nécessairement pour exclure le traitement, mais pour encourager un dosage plus prudent et un suivi adapté plus étroit. D'après l'expérience acquise en médecine humaine principalement, le panel suggère la nécessité d'un suivi plus attentif dans les situations suivantes :

- ✦ Un risque accru d'EI rénaux peut être anticipé chez les chats présentant une hypovolémie fonctionnelle (hypoperfusion rénale, y compris celle associée à l'hypotension lors d'une anesthésie), un âge avancé (ex. plus de 8–10 ans), une maladie cardiovasculaire, rénale ou hépatique concomitante et les chats sous traitement concomitant IECA, diurétique ou bêta-bloquant. Comme chez l'Homme, le risque d'hyperkaliémie lié aux AINS peut être augmenté chez les animaux supplémentés en potassium.
- ✦ Un risque accru d'EI digestifs peut être anticipé chez les chats qui sont âgés, ont déjà présenté des signes digestifs avec des AINS, souffrent de néphropathie, reçoivent un traitement corticoïde ou anticoagulant, ont des antécédents de maladie digestive ou souffrent de maladie hépatique ou d'une autre maladie grave.
- ✦ Un risque accru d'EI hépatiques peut être anticipé chez les chats qui sont âgés, souffrent de néphropathie ou reçoivent plusieurs traitements médicamenteux.
- ✦ Un risque accru d'EI cardiovasculaires peut être anticipé chez les chats qui présentent un âge avancé, une hypertension ou une maladie rénale ou cardiaque pré-existante. Des précautions particulières doivent être prises avec toute maladie instable (ex. insuffisance cardiaque congestive, maladie thromboembolique).
- ✦ Le panel recommande, en cas de traitement AINS chez des animaux à risque anticipé d'EI, une attention particulière, l'utilisation de la dose minimale efficace et un suivi plus étroit (voir Tableau 2).

Le traitement de la douleur (AINS) et votre chat

Un « anti-douleur » appelé « anti-inflammatoire non stéroïdien » (ou AINS) a été prescrit pour votre chat. Ces médicaments sont couramment utilisés chez l'Homme et les animaux pour aider à soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation, souvent associées à l'arthrose. Le contrôle de la douleur est indispensable au bien-être de votre chat. De nombreux chats profitent des bienfaits de ces médicaments, qui améliorent leur mobilité, soulagent leur douleur, augmentent leur appétit et améliorent leur qualité de vie.

L'arthrose chez le chat

L'arthrose est fréquente, notamment chez les chats âgés. Comme pour d'autres maladies, les chats peuvent en dissimuler les signes.

Les problèmes et modifications du comportement liés à l'arthrose chez le chat incluent :

- **La baisse d'activité** – par ex. l'animal dort plus, ne bouge plus autant, joue ou chasse moins
- **La baisse de mobilité** – par ex. l'animal hésite à sauter, ne saute plus aussi haut, a des difficultés à utiliser la litière, est raide, et boite parfois franchement
- **La diminution du toilettage** – l'animal passe moins de temps ou a du mal à faire sa toilette, a un pelage en mauvais état, des griffes trop longues
- **Les modifications de la personnalité** – l'animal interagit moins avec la famille ou les autres animaux, recherche la solitude, est « grognon »
- **D'autres signes** – entre autres, l'animal peut être agressif ou gémir quand on le touche, ou perdre l'appétit

Connaître ces signes vous aidera, vous et votre vétérinaire, à repérer une éventuelle douleur et de l'arthrose, et vous aidera à évaluer l'utilité du traitement.

Les AINS sont-ils sûrs chez le chat ?

Les AINS jouent un rôle essentiel dans le traitement de nombreux chats, mais du fait des différences existant entre les chats et les autres animaux, vous ne devez utiliser un médicament que s'il a été prescrit spécifiquement pour votre animal par votre vétérinaire. Plusieurs médicaments humains comme l'aspirine, l'ibuprofène et le paracétamol/acétaminophène peuvent s'avérer très toxiques chez le chat – les utiliser peut mettre en danger la vie de votre animal. Des effets indésirables peuvent être observés avec les AINS, comme avec tous les médicaments. Certains individus peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables (par ex. chats âgés, chats atteints de certaines maladies). Votre vétérinaire peut alors recommander un suivi plus étroit et un ajustement minutieux du traitement afin d'utiliser la plus petite dose efficace pour votre chat.

A quels effets indésirables dois-je faire particulièrement attention ?

Les AINS enregistrés ont démontré leur sécurité d'emploi chez le chat. Toutefois, des effets indésirables peuvent toujours se produire. La plupart sont légers, mais certains peuvent être graves – comme dans les autres espèces, ils peuvent concerner l'appareil digestif, les reins, le système cardiovasculaire ou le foie. Les effets indésirables peuvent se manifester par un certain nombre de signes, dont :

- La perte d'appétit
- Les nausées ou vomissements
- La léthargie et l'ennui/la dépression
- La modification de la consommation d'eau et/ou du volume urinaire
- La diarrhée et/ou des selles noires
- Le jaunissement de la peau, des gencives ou du blanc des yeux

Que faut-il que je sache ?

- ✓ Assurez-vous d'avoir bien compris quelle quantité de médicament vous devez donner, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Si vous n'êtes pas sûr, demandez confirmation à votre vétérinaire.
- ✓ Donnez toujours le médicament avec ou après un repas. Votre vétérinaire peut vous suggérer de donner des boîtes plutôt que des croquettes pour favoriser la consommation d'eau de votre chat, car il est important d'entretenir un apport hydrique suffisant.
- ✓ Si votre chat ne mange pas, ne lui donnez PAS le médicament. Contactez votre vétérinaire.
- ✓ Discutez avec votre vétérinaire du type de suivi qui doit être réalisé pour assurer la sécurité de votre chat – à quelle fréquence votre chat doit-il être réexaminé, quelles analyses sanguines et urinaires faut-il effectuer, et à quelle fréquence.
- ✓ Ne donnez jamais à votre chat un autre médicament en même temps sans en parler au préalable avec votre vétérinaire.
- ✓ A tout moment, si vous avez une inquiétude, ou si vous observez des effets indésirables potentiels, CESSEZ le traitement et contactez immédiatement votre vétérinaire.

Sécurité d'abord : Si vous avez le moindre doute, CESSEZ le traitement et CONTACTEZ votre vétérinaire



ISFM et AAFP
PARTENAIRES STRATÉGIQUES DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE DES CHATS
AMÉLIORER ENSEMBLE LA VIE DES CHATS DU MONDE ENTIER



FIG 10 Brochure client d'information sur le bon usage des AINS Cette brochure peut être téléchargée sur www.isfm.net/toolbox

Recommandations du panel

Suivi pendant traitement

- ✦ Un suivi régulier doit être mis en place chez tous les chats sous traitement AINS (Tableau 2), mais le panel reconnaît que le degré de suivi sera influencé par de nombreux facteurs, dont les risques anticipés particuliers de l'animal, les contraintes financières et l'observance du propriétaire. En outre, la multiplication des visites chez le vétérinaire peut être une source de stress chez certains chats. Chacune des recommandations doit être adaptée aux situations individuelles.
- ✦ L'implication des propriétaires dans le suivi du traitement est cruciale. Les propriétaires doivent connaître les signes qui nécessitent un arrêt du traitement et/ou une consultation chez le vétérinaire. Idéalement, une brochure client, comme celle présentée avec ces recommandations (Fig 10), ou une fournie par le laboratoire, doit être utilisée pour rappeler ces informations.
- ✦ Pour réduire les risques d'EI, le panel suggère de toujours administrer les AINS avec ou après un repas. En cas d'anorexie, le traitement doit être interrompu.
- ✦ Une réévaluation initiale est recommandée chez tous les chats après 5 à 7 jours de traitement, ou plus tôt en cas de problème particulier. Même si elle est rare, l'insuffisance rénale aiguë engage potentiellement le pronostic vital et peut se développer dans les tous premiers jours de traitement. Dans certains cas, une discussion téléphonique avec le propriétaire peut suffire.
- ✦ Une réévaluation systématique de tous les chats (Tableau 2) est recommandée après 2 à 4 semaines de traitement AINS. Ensuite, la fréquence des réévaluations doit dépendre des risques présumés et des particularités de l'animal.
- ✦ Pour les animaux « à risque faible », le panel conseille une réévaluation (Tableau 2) tous les 6 mois minimum.
- ✦ Pour les patients « à risque important », le panel conseille une réévaluation (Tableau 2) tous les 2 à 6 mois généralement, en fonction des risques présumés.
- ✦ Le risque potentiel d'EI peut évoluer avec le temps, et à chaque visite le vétérinaire doit réévaluer l'état de l'animal en fonction de l'anamnèse, de l'examen clinique et éventuellement des résultats de laboratoire pour déterminer le protocole de suivi le plus adapté.



Evènements indésirables et notification des évènements indésirables (pharmacovigilance)

En cas d'EI ou d'effets indésirables observés, il existe une conduite à tenir. Si des EI digestifs apparaissent, le traitement AINS doit être interrompu, et un traitement symptomatique adapté mis en place, jusqu'à cicatrisation complète des lésions muqueuses. Si le traitement est repris, la dose doit être ramenée à la dose minimale efficace, et il faut envisager l'utilisation concomitante d'oméprazole (0,7-1,0 mg/kg PO toutes les 24 h) ou de misoprostol (5,0 µg/kg PO toutes les 8 h),^{99,108} et/ou d'un autre AINS autorisé.

L'hépatotoxicité et l'insuffisance rénale aiguë sont généralement réversibles dans les autres espèces à l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement symptomatique, à condition qu'elles soient détectées à temps – cela souligne l'importance du suivi des animaux et l'implication du propriétaire dans ce processus. Chez l'Homme, il est recommandé d'arrêter le traitement AINS si le taux d'ALAT est multiplié par trois. Les augmentations plus modérées doivent inciter à resserrer le suivi, et à réaliser des examens supplémentaires si les valeurs d'ALAT ne reviennent pas à la normale.⁵⁷ La reprise du traitement avec un autre AINS après une hépatotoxicité ou une insuffisance rénale aiguë nécessite la plus grande prudence. Des augmentations de la pression artérielle ont été décrites dans d'autres espèces avec les AINS, et ce paramètre doit être surveillé chez le chat – un traitement anti-hypertenseur léger ou plus puissant doit être utilisé le cas échéant.

Tous les EI doivent être notifiés au laboratoire pharmaceutique correspondant et aux autorités réglementaires compétentes pour venir en aide au patient et permettre un recueil précis des informations afin d'en savoir plus sur le moment et la raison de leur apparition.

Les effets indésirables médicamenteux sont habituellement réversibles s'ils sont détectés et pris en charge rapidement.



Remerciements

Boehringer Ingelheim Animal Health GmbH a apporté son soutien généreux pour faciliter l'établissement de ces recommandations.

Références bibliographiques

- 1 Hellyer P, Rodan I, Brunt J, et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 466–80.
- 2 ACVA. American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 628–30.
- 3 Mathews K. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 729–55, v.
- 4 Slingsby L, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract* 2000; **41**: 447–50.
- 5 Carroll G, Howe L, Peterson K. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; **226**: 913–19.
- 6 Taylor P, Robertson S, Dixon M. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 313–18.
- 7 Benito-De-La-Vibora J, Lascelles B, Garcia-Fernandez P, et al. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 2008; **35**: 501–10.
- 8 Lascelles B, Capner C, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999; **145**: 601–4.
- 9 Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, et al. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; **31**: 154–63.
- 10 Robertson S. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; **38**: 1267–90.
- 11 Lascelles B, Robertson S. DJD-associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort? *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 200–12.
- 12 Robertson S, Lascelles B. Long-term pain in cats: how much do we know about

POINTS CLÉS

- ❖ Ce n'est que récemment que des AINS ont été enregistrés pour l'utilisation long terme chez le chat dans certains pays.
- ❖ Le panel pense que ces médicaments ont un rôle majeur à jouer dans la prise en charge de la douleur chronique chez le chat, mais nous ne disposons actuellement que de très peu de données dans l'espèce féline.
- ❖ Les études publiées à ce jour sur l'administration à moyen et à long terme du méloxicam, un AINS épargneur COX-1, chez le chat âgé et le chat insuffisant rénal chronique sont encourageantes et suggèrent que ces médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité et doivent être utilisés pour soulager la douleur quand il convient.
- ❖ Bien que d'autres études soient nécessaires, et qu'elles amèneront sans doute à affiner les recommandations présentées ici, le panel espère que ces directives favoriseront une utilisation long terme raisonnée et sûre des AINS chez le chat, améliorant ainsi la qualité de vie des animaux confrontés à des maladies douloureuses.

- this important welfare issue? *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 188–99.
- 13 Gunew M, Menrath V, Marshall R. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J Feline Med Surg* 2008; **10**: 235–41.
 - 14 Gowan R. Retrospective analysis of the long-term use of meloxicam in aged cats with musculoskeletal disorders and the effect on renal function [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; **23**: 1347.
 - 15 Lascelles B, Hansen B, Roe S, et al. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2007; **21**: 410–16.
 - 16 Lascelles B, Henderson A, Hackett I. Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J Small Anim Pract* 2001; **42**: 587–93.
 - 17 Beale B. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; **34**: 271–89.
 - 18 Lascelles B. Feline degenerative joint disease. *Vet Surg* 2010; **39**: 2–13.
 - 19 Allan G. Radiographic features of feline joint diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 281–302.
 - 20 Hardie E, Roe S, Martin F. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994–1997). *J Am Vet Med Assoc* 2002; **220**: 628–32.
 - 21 Clarke S, Bennett D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006; **47**: 439–45.
 - 22 Clarke S, Mellor D, Clements D, et al. Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet Rec* 2005; **157**: 793–99.
 - 23 Bennett D, Morton C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. *J Feline Med Surg* 2009; **11**: 997–1004.
 - 24 Slingerland L, Hazewinkel H, Meij B, et al. Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *Vet J*. In press, 2010. doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.014.
 - 25 Beam S, Rassnick K, Moore A, et al. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; **40**: 496–500.
 - 26 Dibernardi L, Dore M, Davis J, et al. Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; **76**: 245–50.
 - 27 Hayes A, Scase T, Miller J, et al. COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol* 2006; **135**: 93–99.
 - 28 Hayes A, Adams V, Scase T, et al. Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. *J Small Anim Pract* 2007; **48**: 394–99.
 - 29 Healey K, Dawson S, Burrow R, et al. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 373–81.
 - 30 Buffington C, Westropp J, Chew D, et al. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2006; **8**: 261–68.
 - 31 Gerber B, Boretti F, Kley S, et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; **46**: 571–77.
 - 32 Giuliano E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; **34**: 707–23.
 - 33 Lees P, Giraudel J, Landoni M, et al. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; **27**: 491–502.
 - 34 Lees P, Landoni M, Giraudel J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; **27**: 479–90.
 - 35 Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; **18**: 790–804.
 - 36 Clark T. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; **36**: 1061–85.
 - 37 Maddison J. Cats and NSAIDs – what are the issues? *Ir Vet J* 2007; **60**: 174–78.
 - 38 Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; **38**: 1243–66.
 - 39 Crofford L. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; **49** (suppl): 15–19.
 - 40 Wallace J. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999; **107**: 11S–16S; discussion 16S–17S.
 - 41 Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001; **41**: 299–332.
 - 42 Wooten J, Blikslager A, Marks S, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 1243–49.
 - 43 Wooten J, Blikslager A, Ryan K, et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2008; **69**: 457–64.
 - 44 Claria J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2005; **11**: 3431–47.
 - 45 Landolfi J, Terio K. Transitional cell carcinoma in fishing cats (*Prionailurus viverrinus*): pathology and expression of cyclooxygenase-1, -2, and p53. *Vet Pathol* 2006; **43**: 674–81.
 - 46 Millanta F, Citi S, Della Santa D, et al. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **98**: 115–20.
 - 47 Newman S, Mrkonjich L. Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas. *J Vet Diagn Invest* 2006; **18**: 590–93.
 - 48 Bergh M, Budsberg S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005; **19**: 633–43.
 - 49 Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; **78**: 96–110.
 - 50 Harris RJ. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 10D–17D.
 - 51 Ellis G, Blake D. Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. *Ann Rheum Dis* 1993; **52**: 241–43.
 - 52 Radi Z. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol* 2009; **37**: 34–46.
 - 53 Khan K, Venturini C, Bunch R, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 1998; **26**: 612–20.
 - 54 Sellers R, Senese P, Khan K. Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition. *Drug Chem Toxicol* 2004; **27**: 111–22.
 - 55 Yabuki A, Endo Y, Fujiki M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-1 in kidneys of dogs and cats with renal failure. Bulletin of the Faculty of Agriculture-Kagoshima University (Japan). 2007.
 - 56 Lascelles B, Court M, Hardie E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007; **34**: 228–50.
 - 57 Bush T, Shlotzhauer T, Imai K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med* 1991; **155**: 39–42.
 - 58 Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; **22**: 185–200.
 - 59 Schoenfeld P, Kimmey M, Scheiman J, et al. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications – guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 1273–85.
 - 60 Dubois R, Melmed G, Henning J, et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 197–208.

- 61 Lascelles B, McFarland J, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005; **6**: 237–51.
- 62 Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 481–96.
- 63 Tannenbaum H, Davis P, Russell A, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ* 1996; **155**: 77–88.
- 64 Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 773–81.
- 65 Thombre A. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; **56**: 1399–1413.
- 66 Papich M. Drug compounding for veterinary patients. *AAPS J* 2005; **7**: E281–87.
- 67 Thoulon F, Narbe R, Johnston L, et al. Metabolism and excretion of oral meloxicam in the cat [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; **23**: 695.
- 68 Lher T, Narbe R, Jons O, et al. Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; **33**: doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01134.x.
- 69 Giraudel J, King J, Jeunesse E, et al. Use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; **32**: 18–30.
- 70 Taylor P, Lees P, Reynoldson J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of flunixin in the cat: a preliminary study. *Vet Rec* 1991; **128**: 258.
- 71 Smolensky M, Peppas N. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; **59**: 828–51.
- 72 Zamprognio H, Hansen B, Bondell H, et al. Development of a questionnaire to assess degenerative joint disease associated-pain in cats: item generation and questionnaire format. *Am J Vet Res*. In Press, 2010.
- 73 Lascelles B, Hansen BD, Thomson A, et al. Evaluation of a digitally integrated accelerometer-based activity monitor for the measurement of activity in cats. *Vet Anaesth Analg* 2008; **35**: 173–83.
- 74 Goodman L, Brown S, Torres B, et al. Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 826–30.
- 75 Weir M. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; **69** (suppl 1): S153–58.
- 76 Griffin M, Yared A, Ray W. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 488–96.
- 77 Laine L, White W, Rostom A, et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **38**: 165–87.
- 78 Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2159–73.
- 79 Winkelmayer W, Waikar S, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* 2008; **121**: 1092–98.
- 80 Juhlin T, Jonsson B, Hoglund P. Renal effects of aspirin are clearly dose-dependent and are of clinical importance from a dose of 160 mg. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 892–98.
- 81 Leloir J, Bombardier C, Burgess E, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002; **18**: 1301–8.
- 82 Morlans M, Laporte JR, Vidal X, et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; **30**: 717–23.
- 83 Perneger T, Whelton P, Klag M. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1675–79.
- 84 Rexrode K, Buring J, Glynn R, et al. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; **286**: 315–21.
- 85 Gooch K, Culleton B, Manns B, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; **120**: 280.e1–280.e7.
- 86 Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 473–84.
- 87 Van Der Woude FJ, Heinemann L, Graf H, et al. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. *BMC Nephrol* 2007; **8**: 15.
- 88 Mclaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 933–49.
- 89 Forel C, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1801–8.
- 90 IRIS. International Renal Interest Society – Staging of CKD. http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf. Accessed May 2010.
- 91 Bulman-Fleming JC, Turner T, Rosenberg M. Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 262–68.
- 92 Goldstein R, Marks S, Kass P, et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 826–28.
- 93 Cariou M, Halfacree Z, Lee K, et al. Successful surgical management of spontaneous gastric perforations in three cats. *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 36–41.
- 94 Jones C, Budsberg S. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; **217**: 721–29.
- 95 Tomlinson J, Blikslager A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. *J Am Vet Med Assoc* 2003; **222**: 946–51.
- 96 Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; **115**: 1634–42.
- 97 Gluszeko P, Bielinska A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular diseases: are we going to see the revival of cyclooxygenase-2 selective inhibitors? *Pol Arch Med Wewn* 2009; **119**: 231–35.
- 98 Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; **19**: 102–7.
- 99 Carroll G, Simonson S. Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; **41**: 347–54.
- 100 Aithal GP, Day C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 563–75.
- 101 Rubenstein J, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 373–80.
- 102 O'Connor N, Dargan P, Jones A. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM* 2003; **96**: 787–91.
- 103 Macphail C, Lappin M, Meyer D, et al. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **212**: 1895–1901.
- 104 Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; **64**: 1147–61.
- 105 Loboz K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **59**: 239–43.
- 106 Lascelles B, Blikslager A, Fox S, et al. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; **227**: 1112–17.
- 107 Hampshire V, Doddy F, Post L, et al. Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 2004; **225**: 533–36.
- 108 Kuehn NF. North American Companion Animal Formulary. North American Compendiums, Inc; 2008.