



Thierry POITTE

- Docteur Vétérinaire
- CES traumatologie et chirurgie ostéo-articulaire
- DIU prise en charge de la douleur
- Prix de l'Ordre des Vétérinaires 2015  
Projet CAP Douleur

## Prise en charge des douleurs articulaires chroniques

### Actualités sur les AINS inhibiteurs des COX et antagonistes des récepteurs EP4

La prise en charge des douleurs articulaires chroniques bénéficie aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique large. Les diverses options doivent être choisies selon trois critères majeurs : l'intensité de la douleur, les mécanismes impliqués, le rapport bénéfice/risque pour chaque cas particulier.

**Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont la pierre angulaire du traitement étiologique et symptomatique de 1<sup>ère</sup> intention des crises arthrosiques aiguës.**

L'inflammation et les douleurs entraînent une inactivité, une fonte musculaire et une instabilité articulaire. L'ensemble de ces sollicitations nociceptives durables modifie structurellement les récepteurs NMDA, qui deviennent sensibles au moindre stimulus. **L'allodynie** (douleur pour un stimulus non douloureux) et l'**hyperalgésie** (douleur accrue pour un stimulus douloureux) sont les traductions cliniques de cette hypersensibilisation centrale. **Utilisés sur de longues périodes, les AINS sont à même de rompre cet enchaînement itératif, d'améliorer sur le long terme le confort de vie des animaux arthrosiques**, et justifient leur place dans le traitement de l'arthrose au stade chronique.





## Anti-inflammatoires non stéroïdiens

# Les AINS inhibiteurs des COX

**Les AINS inhibiteurs des COX ont des propriétés antalgiques (blocage des canaux ASIC), anti-inflammatoires (réduction des prostaglandines) et anti-hyperalgésiantes (réduction des mécanismes auto-entretenus d'hypersensibilisation périphérique).**

L'action **anti-cyclo-oxygénase** inhibe la synthèse des prostaglandines (PgD<sub>2</sub>, PgE<sub>2</sub>, PgF<sub>2</sub>alpha...), de la prostacycline (Pgl<sub>2</sub>) et du thromboxane (TXA<sub>2</sub>). Cette action **prévient la sensibilisation des nocicepteurs périphériques** par la PgE<sub>2</sub>, principal médiateur de l'inflammation et de la douleur.

L'action anti-COX s'exerce à la fois sur les COX-1 dites constitutives et bénéfiques car elles sont présentes physiologiquement (reins, plaquettes, tube digestif, etc.) et sur les COX-2 dites inductibles et délétères, accompagnant les macrophages et les leucocytes lors des processus inflammatoires.

Ce double ciblage est à l'origine de complications digestives, rénales et vasculaires, plus ou moins variables selon le degré d'inhibition préférentielle des COX-1 ou -2.

La très forte sélectivité COX-2 (cyclo-oxygénases de type 2) des nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (firocoxib, cimicoxib, robenacoxib, ...) n'améliore pas significativement la tolérance aux effets digestifs indésirables par rapport aux préférentiels COX-2 (meloxicam, carprofen). **Les intérêts majeurs du firocoxib et du meloxicam résident dans la thérapie adjuvante anticancéreuse pour les tumeurs surexprimant les COX-2** (seuls ou en association avec un protocole de chimiothérapie ou de radiothérapie) : Carcinomes nasaux, mammaires, transitionnels de la vessie, épidermoïdes <sup>1</sup>.

**Plusieurs études confirment cependant la très bonne tolérance digestive des AINS** : 3,9% de vomissement et 0,8% de diarrhée pour 128 chiens traités au firocoxib (Hanson PD 2006). La méta analyse de Innes en 2010 (1589 chiens) a révélé qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'augmentation des effets indésirables et l'allongement de la durée de traitement <sup>2</sup>.

Les effets délétères des AINS sur la fonction rénale, proviennent également de l'inhibition de la synthèse de PgE<sub>2</sub> qui, physiologiquement, maintient la filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale est donc redoutée avec ces AINS classiques chez les chiens arthrosiques âgés, pré-insuffisants rénaux ou insuffisants cardiaques et traités par un IECA ou le pimobendane.

Les AINS inhibiteurs des COX-2 sont des acides faibles hydrosolubles, au faible volume de distribution : **leur distribution extracellulaire est à l'origine d'une action analgésique périphérique et non centrale.**





## Anti-inflammatoires non stéroïdiens

# Les AINS antagonistes des récepteurs EP4

**Le grapiprant de la famille des piprants est un AINS non inhibiteur des COX mais antagoniste compétitif des récepteurs EP4 des PGE2 pro-inflammatoires.**

Le grapiprant de la famille des piprants est un AINS non inhibiteur des COX mais antagoniste compétitif des récepteurs EP4 des PGE2 pro-inflammatoires. L'affinité nulle pour les récepteurs EP1, EP2 et EP3 évite le blocage des prostaglandines constitutives (sécrétion du mucus gastroprotecteur et filtration rénale)<sup>3</sup>. Très lipophile, neutre et largement distribué, le grapiprant a une double action analgésique périphérique et centrale. **Il doit être administré au moins une heure avant le repas** compte tenu de la biodisponibilité (89 % à jeun, 33 % avec le repas).

Séduisant par son mode d'action inédit sur les récepteurs EP4, le grapiprant est recommandé, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), **pour le traitement de la douleur associée à une arthrose peu sévère à modérée chez le chien**, en raison des résultats des essais cliniques : *pour obtenir une réponse significative au traitement, utiliser le médicament vétérinaire uniquement pour les cas d'arthrose légère à modérée.*

Dans une 1<sup>ère</sup> étude, le taux de succès, basé sur le score de la grille CBPI (Canine Brief Pain Inventory) évaluée par le propriétaire, est de 41,2 % pour le placebo (35/85 chiens) et de 61,5 % à 2 mg/kg/j (56/91 chiens) pour le groupe traité au grapiprant.

Dans une 2<sup>ème</sup> étude (285 chiens), le taux de succès (entre 45 et 48 %) du grapiprant est supérieur au placebo (aux alentours de 32 %) avec un écart autour du seuil de 5 % de signification statistique.

Selon les deux études cliniques effectuées sur le terrain, les taux de réussite globaux basés sur l'échelle CBPI (Canine Brief Pain Inventory, telle que complétée par le propriétaire) à 28 jours après le début du traitement étaient de **51,3 %** (120/235) pour grapiprant et de **35,5 %** (82/231) pour le groupe placebo<sup>4</sup>.

Le grapiprant est à l'origine très fréquemment de vomissements, non associés à des érosions ou ulcérations digestives. L'étude de Rausch-Derra signale que le grapiprant a généralement été bien toléré, mais qu'un pourcentage plus élevé de chiens traités (17,02%) a présenté des vomissements occasionnels par rapport au groupe placebo (6,25%) et un pourcentage élevé de diarrhées (12%) par rapport au groupe placebo (7%). Le RCP précise *que les effets indésirables peu sévères et généralement transitoires suivants ont été observés au cours des études cliniques : vomissements, selles molles, diarrhée et inappétence. Les vomissements ont été observés très fréquemment, tandis que les selles molles, la diarrhée et l'inappétence l'ont été fréquemment.*



# Actualités sur les AINS inhibiteurs des COX et antagonistes des récepteurs EP4

La prise en charge des douleurs articulaires chroniques bénéficie aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique large.

Les diverses options doivent être choisies selon trois critères majeurs :  
l'intensité de la douleur, les mécanismes impliqués et le rapport bénéfice/risque pour chaque cas particulier.

## 1 Intensité

Les douleurs articulaires sévères seront traités préférentiellement par les AINS inhibiteurs COX compte tenu des données des RCP.

## 2 Qualité de la douleur

Les douleurs articulaires peu sévères à modérées, mécaniques (liées à l'exercice) ou inflammatoires (nocturnes) aiguës et chroniques peuvent être prises en charge par les AINS inhibiteurs des COX ou antagonistes des récepteurs EP4, administrés selon un schéma posologique adapté à la récurrence de la douleur (7 à 10 jours en phase aiguë épisodique ou lors de rechute ; 21 à 45 jours lors de phase aiguë sur fond de douleur chronique ; 60 à 90 jours avec titration lors de douleurs permanentes).

Les mesures complémentaires (diététique, recommandations d'exercice à faible impact, amélioration de l'environnement, physiothérapie manuelle et instrumentale, biothérapies, omega3, chondroprotecteurs, etc.) évitent généralement le recours à des traitements AINS continus.

Concernant le grapiprant, le RCP précise que *si aucune amélioration clinique n'est observée après 14 jours, le traitement avec Galliprant devra être arrêté et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées en accord avec le vétérinaire.*

**Récemment 2 études portant sur des modèles d'arthrite aiguë (injection intra-articulaire de cristaux d'urate) simulant une crise d'arthrose aiguë réversible en 48h ont révélé la supériorité d'efficacité du carprofen et du firocoxib par rapport au galliprant (mesure des pics de force verticaux)<sup>5</sup>.**

Les douleurs neuropathiques (spontanées et qualifiées de décharge électrique par le propriétaire) sont réfractaires aux AINS et doivent être prises en charge par les anti-épileptiques (gabapentine) et/ou les antidépresseurs tricycliques (clomipramine).

Les douleurs centrales se manifestent par de l'hyperalgésie et de l'allodynie : elles témoignent d'une sensibilisation exacerbée des voies de la douleur et peuvent être prise en charge par des anti-NMDA (kétamine, amantadine, méthadone, lidocaïne et gabapentine chez le chat).



## Actualités sur les AINS inhibiteurs des COX et antagonistes des récepteurs EP4

La prise en charge des douleurs articulaires chroniques bénéficie aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique large.

Les diverses options doivent être choisies selon trois critères majeurs :  
l'intensité de la douleur, les mécanismes impliqués et le rapport bénéfice/risque pour chaque cas particulier.

### 3 Rapport bénéfices /risques

Il faut **éviter d'utiliser les AINS inhibiteurs des COX chez des animaux déshydratés, en hypovolémie ou en hypotension**, en raison du risque accru de toxicité rénale. Le grapiprant pourrait constituer une alternative car son affinité pour EP2 (filtration rénale) est nulle. Cependant le RCP précise que *le grapiprant est à utiliser avec prudence chez les chiens souffrant de troubles rénaux préexistants*.

Les RCP des AINS inhibiteurs des COX (cimicoxib, robenacoxib, firocoxib, meloxicam) signalent fréquemment des intolérances digestives (vomissements, diarrhée), possiblement associés à des érosions ou des ulcérations, généralement passagers et réversibles à l'arrêt du traitement.

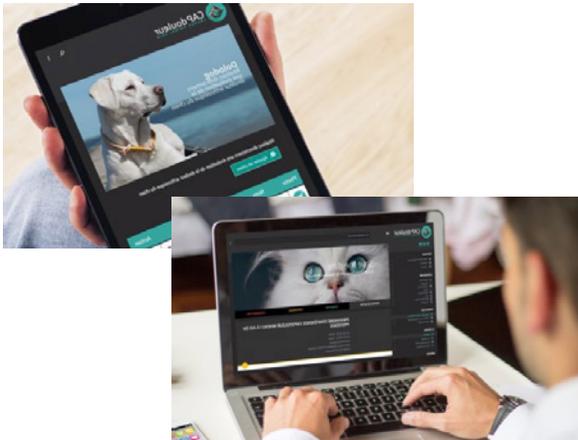
Ces AINS sont donc contre-indiqués chez les animaux présentant un saignement gastro-intestinal et à utiliser avec prudence en cas d'antécédents de troubles digestifs.

Le grapiprant pourrait constituer une alternative car son affinité pour EP3 (gastroprotection) est nulle. Cependant la grande fréquence des vomissements observés dans les essais cliniques (sans érosions ou ulcérations digestives relevées) incite à cette même prudence car ces effets indésirables peuvent être mal vécus par les propriétaires et diminuer ainsi l'observance. De plus le RCP précise que *le grapiprant est à utiliser avec prudence chez les chiens souffrant d'une affection gastro-intestinale*.

Enfin le RCP du grapiprant signale qu'*un traitement préalable avec d'autres anti-inflammatoires peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'effets indésirables, en relation avec un risque de retard de la cicatrisation gastrique*. Le RCP recommande d'observer une période sans traitement (7 jours) avec de tels médicaments vétérinaires avant d'instaurer le traitement avec le grapiprant. La durée de cette période de transition doit tenir compte des propriétés pharmacocinétiques des produits utilisés précédemment.

« l'individualisation  
du traitement  
doit être la règle »

La prise en charge raisonnée et protectrice des douleurs arthrosiques chroniques doit tenir compte de ces 3 critères majeurs. Elle doit aussi s'intéresser au vécu de l'animal douloureux, replacé dans un contexte émotionnel et environnemental propre : l'individualisation du traitement doit être la règle, construit avec l'accord du propriétaire et soumis à une évaluation partagée régulière (CSOM, Dolodog).



AINS		ESPÈCES CIBLES	INDICATIONS	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	EFFETS INDÉSIRABLES	COMMENTAIRES
Inhibiteurs COX Préférentiels COX-2	Meloxicam	Chiens Chats	Réduction de l'inflammation et de la douleur lors de troubles musculo-squelettiques aigus et chroniques	Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, hypovolémiques ou présentant une hypotension en raison des risques potentiels de toxicité rénale. Chiens Chats < 6 semaines Chats < 2kg	<u>Fréquents</u> : Vomissements Diarrhée - Inappétence <u>Très rares</u> : Hématémèse Diarrhée hémorragique	% de vomissements dans les essais cliniques Vomissements généralement transitoires disparaissant à l'arrêt du traitement Possiblement associés à des érosions ou des ulcères digestifs  Administer par voie orale au cours du repas
Inhibiteurs COX Préférentiels COX-2	Carprofen	Chiens	Diminution de l'inflammation et de la douleur liées aux affections musculo-squelettiques et aux affections dégénératives des articulations.	Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, hypovolémiques ou présentant une hypotension en raison des risques potentiels de toxicité rénale. Chiens < 4 mois	<u>Rares cas</u> : Vomissements Selles molles Eruptions cutanées	
Inhibiteurs COX Hautement sélectifs COX-2	Firocoxib	Chiens	Soulagement de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose chez le chien.	Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, hypovolémiques ou présentant une hypotension en raison des risques potentiels de toxicité rénale. Très jeunes chiens Chiens < 3 kg	<u>Occasionnels</u> : Vomissements Diarrhée - Inappétence	Vomissements et diarrhées généralement passagers et réversibles à l'arrêt du traitement. Possiblement associés à des érosions ou des ulcères digestifs 3,9% de vomissements et 0,8% de diarrhée (étude Hanson 2006 128 chiens)
Inhibiteurs COX Sélectifs COX-2	Cimicoxib	Chiens	Traitement de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose	Risque supplémentaire en cas d'insuffisance cardiaque ou hépatique Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, hypovolémiques ou présentant une hypotension en raison des risques potentiels de toxicité rénale. Chiens < 10 semaines ou < 3 kg	<u>Très fréquents</u> : Vomissements Diarrhée <u>Rares</u> : Troubles GI sérieux : hématémèse, diarrhée hémorragique Ulcères	Vomissements et diarrhées généralement passagers et réversibles à l'arrêt du traitement.
Inhibiteurs COX Sélectifs COX-2	Robenacoxib	Chiens Chats	Traitement de la douleur et de l'inflammation associées aux troubles musculo-squelettiques aigus ou chroniques	Éviter l'utilisation chez les animaux déshydratés, hypovolémiques ou présentant une hypotension en raison des risques potentiels de toxicité rénale. Chiens < 3 mois ou < 2,5 kg Chats < 4 mois ou < 2,5kg	<u>Très fréquents</u> : Vomissements – Selles molles <u>Fréquents</u> : Diarrhée - Perte appétit <u>Rares</u> : Sang dans les selles <u>Très rares</u> : Léthargie (chat)	Vomissements et diarrhées généralement passagers et réversibles à l'arrêt du traitement.
Antagoniste compétitif des récepteurs EP4	Grapiprant	Chiens	Traitement de la douleur associée à une arthrose peu sévère à modérée. Pour obtenir une réponse significative au traitement, utiliser le médicament vétérinaire uniquement pour les cas d'arthrose légère à modérée.	Troubles hépatiques Troubles cardiovasculaires Troubles rénaux Affection gastro-intestinale Chiens < 9 mois ou < 3,6 kg	<u>Très fréquents</u> : Vomissements <u>Fréquents</u> : Selles molles - Diarrhée – Inappétence <u>Très rare</u> : Hématémèse - Diarrhée hémorragique	17% de vomissements et 12% de diarrhées dans les essais cliniques Vomissements peu sévères et généralement transitoires, non associés à des érosions ou des ulcères digestifs Administer par voie orale au moins 1 heure avant le prochain repas

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

**Très fréquent** : > 10% des animaux traités **Fréquent** : 1 à 10 % traités **Peu fréquent** : 0,1 à 1% des animaux traités

**Rare** : 0,01 à 0,1% des animaux traités **Très rare** : < 0,01% des animaux traités

# Bibliographie

1. Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, et al (2013) Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 27:126–33  
Arenas C, Peña L, Granados-Soler JL, Pérez-Alenza MD (2016) Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: COX-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. *Vet Rec* 179  
Bommer NX, Hayes AM, Scase TJ, Gunn-Moore DA. Clinical features, survival times and COX-1 and COX-2 expression in cats with transitional cell carcinoma of the urinary bladder treated with meloxicam. *J Feline Med Surg*. 2012 Aug;14(8):527-33.  
Borrego JF, Cartagena JC, Engel J. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007)\*. *Vet Comp Oncol*. 2009 Dec;7(4):213-21.
2. Hanson PD1. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet Ther*. 2006 Summer;7(2):127-40.  
Innes JF1, Clayton J, Lascelles BD. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec*. 2010 Feb 20;166(8):226-30
3. Kirkby Shaw K, Rausch-Derra LC, Rhodes L. Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. *Vet Med Sci*. 2015 Dec 21;2(1):3-9
4. Rausch-Derra L, Huebner M, Wofford J, Rhodes L. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *J Vet Intern Med*. 2016 May;30(3):756-63  
RCP
5. Budsberg SC, Kleine SA, Norton MM, Sandberg GS. Comparison of two inhibitors of E-type prostanoid receptor four and carprofen in dogs with experimentally induced acute synovitis. *Am J Vet Res*. 2019 Nov;80(11):1001-1006.  
García de Salazar Alcalá A, Gioda L, Dehman A, Beugnet F. Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC Veterinary Research* (2019) 15:309

