



**HAL**  
open science

# LA FLUNIXINE ET SON UTILISATION CHEZ LE CHEVAL

P. Jaussaud

► **To cite this version:**

P. Jaussaud. LA FLUNIXINE ET SON UTILISATION CHEZ LE CHEVAL. Annales de Recherches Vétérinaires, 1986, 17 (4), pp.353-362. hal-00901672

**HAL Id: hal-00901672**

**<https://hal.science/hal-00901672>**

Submitted on 11 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Article de Synthèse**

## **LA FLUNIXINE ET SON UTILISATION CHEZ LE CHEVAL**

P. JAUSSAUD

*Laboratoire des Xénobiotiques chez le Cheval de Sport, INRA - ENVL,  
Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, BP 31, 69752 Charbonnières cedex, France*

### **Summary**

**FLUNIXIN AND ITS USE IN THE HORSE.** — Flunixin is a non-steroidal anti-inflammatory agent, with a potent analgesic activity and a slight toxicity. It is largely used in horses, in the form of meglumine salt, for the treatment of inflammatory diseases or colics, and often identified in doping cases. Physical and chemical properties of the drug, its pharmacological and toxicological properties, and its use in equine species are depicted.

La flunixin, anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide nicotinique, présente l'originalité de n'être employée qu'en médecine vétérinaire. L'observation de l'activité analgésique particulièrement marquée d'un composé administrable par voie orale, la clonixine (Finch et De Kornfeld, 1971), conduisit à sa découverte et à l'étude de ses propriétés, vers 1975 (Ciofalo *et al.*, 1975 et 1977).

Aujourd'hui, la flunixin est administrée de plus en plus fréquemment chez le cheval, tant pour des motifs thérapeutiques qu'à des fins illicites de dopage. D'autre part, depuis les premiers travaux relatifs à son activité, et après sa commercialisation en France, de nombreuses études portant sur ses caractères analytiques, sa pharmacocinétique ou ses effets, ont été publiées. Il nous a donc paru utile de réunir les données souvent fragmentaires de la littérature et de consacrer une revue à ce médicament, dont la pharmacologie présente des aspects originaux.

Après avoir envisagé les propriétés physico-chimiques fondamentales du composé, indispen-

sables à la compréhension et à la critique raisonnée des données analytiques et pharmacocinétiques, nous décrivons ses principales propriétés pharmacologiques et toxicologiques, ainsi que ses utilisations dans l'espèce équine.

### **1. Propriétés physico-chimiques**

#### *1.1. Structure*

La flunixin est l'acide (méthyl-2 trifluorométhyl-3 phénylamino)-2 pyridine carboxylique-3. Le poids moléculaire de ce dérivé phénylamino-nicotinique est de 296. Il s'agit d'un analogue structural de l'acide niflumique, différant de celui-ci par l'introduction d'un substituant méthyle au niveau du noyau benzénique. Sa structure est tout-à-fait comparable à celle de la clonixine, dont le chlore est remplacé par son équivalent biologique, le groupement trifluorométhyle (fig. 1). En thérapeutique, la flunixin est utilisée sous forme d'un sel de N-méthyl d-glucamine ou meglumine, appelé flunixin méglu-

mine (fig. 2), dont le poids moléculaire est de 491.

## 1.2. Propriétés physiques

### 1.2.1. Caractères organoleptiques

La flunixine méglumine se présente sous la forme d'un solide cristallisé, de couleur blanche ou crème, et de saveur acide (Houdeshell et Hennessey, 1977).

### 1.2.2. Solubilité

La flunixine est soluble dans l'eau à pH alcalin, en raison de son caractère d'acide faible, et dans la plupart des solvants organiques ainsi que les lipides à pH neutre. La flunixine méglumine est hydrosoluble (Houdeshell et Hennessey, 1977).

### 1.2.3. Propriétés spectrales

#### 1.2.3.1. Spectrométrie de masse

Le spectre de masse de la flunixine, qui permet d'observer la présence de l'ion moléculaire (masse 296), indique une fragmentation comportant une perte de méthyle initiale (masse 281), puis une perte d'eau (masse 263), d'acide formique (masse 235) ou de formaldéhyde (masse 251) (Mc Nicholas *et al.*, 1981). Un mode de fragmentation accessoire est constitué par une perte d'un proton et d'un atome de fluor appartenant au groupement trifluorométhyle (Mc Nicholas *et al.*, 1981). Le spectre de masse de l'ester méthylique de la flunixine est semblable.

#### 1.2.3.2. Spectrophotométrie infrarouge

Le spectre infrarouge du produit comporte les bandes d'absorption principales figurant dans le tableau 1. Il indique notamment l'existence de cycles aromatiques et d'une fonction acide carboxylique.

### 1.2.3.3. Spectrophotométrie ultraviolette

L'étude du spectre ultraviolet de la flunixine extraite d'urine de cheval permet de noter deux maxima (250 et 330 nm) en milieu acide, et un seul maximum (290 nm) avec un épaulement (vers 340 nm) dans des conditions basiques (Tobin, 1978).

### 1.2.4. Méthodes d'analyses chromatographiques

Ces méthodes, très utilisées pour identifier et doser la flunixine dans les extraits obtenus à partir de liquides biologiques (plasma, urine) permettent de réaliser chez le cheval des études pharmacocinétiques et des contrôles anti-dopage.

#### 1.2.4.1. Chromatographie sur couche mince

Les plaques utilisées pour séparer la flunixine par chromatographie sur couche mince sont habituellement des plaques de silicagel (Merck 60 F 254 ou Whatman K 6 F ou Analtech HLF) (Mc Nicholas *et al.*, 1981). Un ensemble de mélanges éluants a été testé sur des plaques Whatman K 6 F à 47 % d'humidité relative, afin de déterminer les Rf du produit dans ces systèmes chromatographiques (Mc Nicholas *et al.*, 1981). Le mélange chloroforme, cyclohexane et acide acétique (60 ; 40 ; 15) peut être employé par exemple pour isoler la flunixine à partir d'un extrait urinaire (Chay *et al.*, 1982).

#### 1.2.4.2. Chromatographie en phase gazeuse

Avec cette technique, la séparation de la flunixine est rendue difficile par la polarité du reste nicotinique, qui provoque une forte rétention sur les phases usuelles (Mc Nicholas *et al.*, 1981). Il faut donc réaliser des dérivations par transformation en ester méthylique (méthylation), ou pentafluorobenzyle. On préfère en général les dérivés

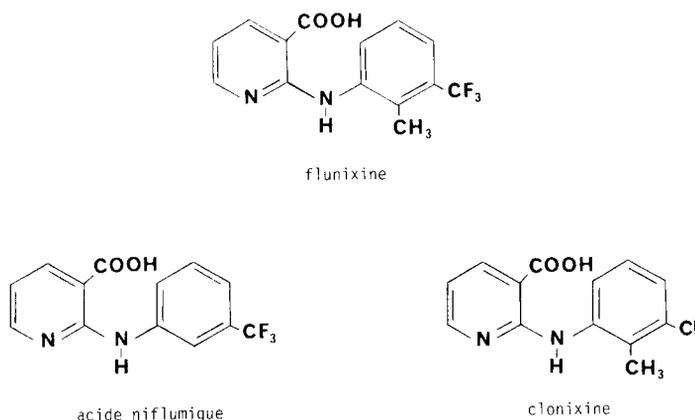


Fig. 1 — Structures chimiques de la flunixine, de l'acide niflumique et de la clonixine.

méthylés, en raison d'une volatilité maximale pour une faible augmentation du poids moléculaire du composé initial. La méthylation peut être réalisée avec l'hydroxyde de triméthylanilinium (TMAH), la réaction se déroulant dans l'injecteur (Mc Nicholas *et al.*, 1981).

La séparation s'effectue sur des phases stationnaires à base d'esters de silicones de polarité modérée : il est possible d'employer un enrobage à 2 à 3 % de méthylsilicones, placé sur un support inerte, dans une colonne de 3 à 6 pieds (Mc Nicholas *et al.*, 1981). On a pu utiliser par exemple, pour l'analyse d'extraits urinaires et plasmatiques dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, un chromatographe équipé d'un détecteur spécifique azote, avec une colonne de 6 pieds contenant un enrobage de méthylsilicone à 3 %. Les températures choisies étaient de 275 °C pour l'injecteur et de 225 °C pour la colonne (Chay *et al.*, 1982). Les échantillons recélant les teneurs les plus faibles en flunixinine étaient analysés sur un deuxième appareil équipé d'un détecteur à capture d'électrons et muni de la même colonne. La température de l'injecteur était alors de 260 °C, celle de la colonne de 225 °C et celle du détecteur de 270 °C. Le débit de l'azote, choisi comme gaz vecteur, était de 30 cm<sup>3</sup>/min (Chay *et al.*, 1982).

En fait, les analyses sont souvent réalisées grâce à un appareillage couplant la chromatographie en phase gazeuse à la spectrométrie de masse (Mc Nicholas *et al.*, 1981 ; Soma *et al.*, 1981). Ce dispositif est applicable à la détection en screening des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'urine de cheval (Hunt *et al.*, 1979).

1.2.4.3. *Chromatographie liquide haute performance*

Ce type d'analyse chromatographique a été préconisé par exemple pour la détection simultanée de quatre composés couramment recherchés dans le cadre du contrôle anti-dopage chez le cheval : la flunixinine, la phénylbutazone, l'oxyphénylbutazone et la  $\gamma$ -hydroxyphénylbutazone (Hardee *et al.*, 1982). Les auteurs utilisent un appareil équipé d'un détecteur ultraviolet à longueur d'onde fixe (254 nm) et d'une colonne analytique de Sphérisorb 5  $\mu$ m ODS. La phase mobile, employée dans des conditions isocratiques (méthanol : 300 ml/l, acétonitrile : 200 ml/l et tampon acétate 0,0735 M pH 3 : 500 ml/l), a un débit de 1,2 ml/min. Dans ces conditions, le naproxène étant choisi comme étalon interne, le seuil de détection pour chacun des composés est de 50 ng/ml.

1.3. *Propriétés chimiques*

La flunixinine est un composé amphotère. Comme l'acide niflumique (Bres *et al.*, 1976), elle possède le double caractère d'acide faible et de base faible, avec prédominance du premier. Son degré de dissociation, et par là-même ses caractères de solubilité, varient donc en fonction du pH du milieu où elle se trouve.

Elle réagit, par sa fonction amine tertiaire, avec divers réactifs généraux des alcaloïdes, dont le réactif de Dragendorff. Celui-ci permet notamment de révéler les spots de flunixinine après séparation par chromatographie sur couche mince (Chay *et al.*, 1982). Une coloration orange apparaît alors après un léger chauffage (Mc Nicholas *et al.*, 1981).

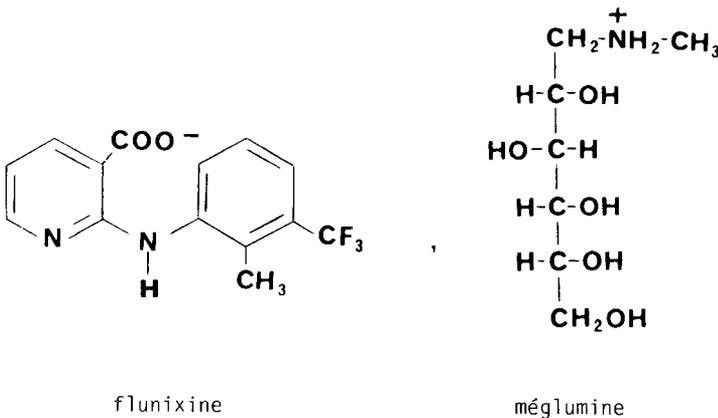


Fig. 2 — Structure chimique de la flunixinine méglumine.

Tableau 1. — Spectre infrarouge de la flunixinne (produit sous forme solide, en pastille de KBr).

Fréquences d'absorption (cm <sup>-1</sup> )	Groupements fonctionnels
3280	—N—H
2500	nu = C—H aromatiques
2000-3100 (bande large)	nu —OH de COOH
1680	nu—C = O de COOH (et secondairement nu—C = N de la pyridine)
1450, 1500 et 1600	nu—C = C—aromatiques
1250	nu—C—O de COOH
1320, 1180 et 1140	—CF <sub>3</sub>

## 2. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques

Hormis la citation de quelques résultats expérimentaux obtenus chez des animaux de laboratoire, nous limiterons notre étude à l'espèce équine.

### 2.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la flunixinne chez le cheval justifie déjà en partie l'intérêt de ce produit en thérapeutique, et fournit des données intéressantes pour le contrôle anti-dopage.

#### 2.1.1. Absorption

L'absorption du produit est bonne par voie orale. Le passage sanguin s'effectue aisément au niveau du tube digestif, puisque le pic plasmatique peut apparaître en trente minutes (Chay *et al.*, 1982). Ceci pourrait expliquer que l'on ne rencontre pas, avec ce médicament, la toxicité gastro-intestinale observée avec la phénylbutazone (Chay *et al.*, 1982).

Lors d'administration parentérale, intraveineuse ou intramusculaire, la flunixinne est également bien résorbée (Chay *et al.*, 1982 ; Houdeshell et Hennessey, 1977). La possibilité que l'on a de l'injecter par voie intramusculaire constitue même une rareté pour un analgésique mineur, le caractère irritant de ces dérivés acides prohibant habituellement cette voie d'administration (Snow, 1983a). Mais c'est la voie intraveineuse qui est la plus couramment utilisée en thérapeutique.

La détermination de l'instant d'apparition et de l'importance du pic plasmatique, rend compte de la cinétique d'absorption du médicament. Après injection intraveineuse de 1 mg/kg de flunixinne, le taux plasmatique maximal est de 10 µg/ml. Puis cette concentration décroît rapidement, pour

atteindre une valeur d'environ 5 µg/ml (Chay *et al.*, 1982). Lorsqu'on injecte, par la même voie, 1,1 mg/kg du composé, le pic plasmatique qui est atteint une heure plus tard est de 16 µg/ml (Houdeshell et Hennessey, 1977). Si l'on répète quatre fois l'administration de cette même dose à raison d'une injection par jour, on obtient des taux plasmatiques qui se stabilisent à la valeur de 2,9 µg/ml (Tobin, 1981).

#### 2.1.2. Transport et distribution

Le taux de fixation de la flunixinne sur les protéines plasmatiques n'a semble-t-il pas encore été évalué. Le médicament est par ailleurs largement distribué dans l'organisme (Chay *et al.*, 1982). La demi-vie de la phase de distribution est d'environ douze minutes après une administration par voie intraveineuse (Chay *et al.*, 1982).

#### 2.1.3. Biotransformations

Les biotransformations de la flunixinne chez le cheval sont encore peu connues. Elles sont certainement proches de celles mises en évidence avec la clonixine et l'acide niflumique chez l'homme ou diverses espèces animales : le produit doit subir initialement une hydroxylation des cycles aromatiques suivie de conjugaisons (Boissier *et al.*, 1968 ; Glasson *et al.*, 1969 ; Katchen *et al.*, 1973 ; Lan *et al.*, 1973).

La flunixinne retrouvée dans les urines de cheval est une forme conjuguée, puisqu'une hydrolyse alcaline augmente la quantité de composé libre que l'on peut doser (Chay *et al.*, 1982).

#### 2.1.4. Élimination

D'une façon générale, l'élimination de la flunixinne se fait essentiellement par voie urinaire. Mais on retrouve un peu moins du composé ou de ses métabolites dans l'urine après administration

Tableau 2. — Importance de la flunixiné parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens mis en cause dans des cas de dopage en 1983 (statistiques AORC).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Nombre de cas de dopage répertoriés
Phénylbutazone	429
Flunixiné	78
Naproxène	17
Acide méclofénamique	8
Acide acétylsalicylique	1

orale qu'à la suite d'une injection intraveineuse (Chay *et al.*, 1982).

Si l'on injecte une dose de 1,1 mg/kg (Houdeshell et Hennessey, 1977) ou de 1 mg/kg (Chay *et al.*, 1982) par voie intraveineuse, la demi-vie apparente d'élimination du produit est de 1,6 h. Douze heures après l'administration, la concentration plasmatique n'est plus que d'environ 0,1 µg/ml (Chay *et al.*, 1982). En donnant la même quantité de flunixiné *per os*, on retrouve la même demi-vie (Chay *et al.*, 1982). Les teneurs plasmatiques décroissent alors jusqu'à 0,8 µg/ml, puis s'abaissent avec une demi-vie plus longue (4,04 h) qu'à la suite d'une injection intraveineuse (Chay *et al.*, 1982).

Le pic de concentration urinaire en flunixiné apparaît une à deux heures après l'injection quand on administre une dose de 1,1 mg/kg par voie intraveineuse, et les teneurs décroissent ensuite lentement, jusqu'à atteindre la valeur de 6 µg/ml au temps 24 h. A ce moment, on peut considérer que 13,8 % de la dose initiale sont éliminés dans les urines (Houdeshell et Hennessey, 1977). A la suite d'une injection de 1 mg/kg de flunixiné par la même voie, Chay *et al.* (1982) observent un pic de concentration urinaire de 200 µg/ml, représentant à la fois le médicament non biotransformé et ses métabolites. Les teneurs décroissent rapidement dans les urines durant les douze premières heures, puis plus lentement, avec une demi-vie apparente d'environ 5 h (Chay *et al.*, 1982). Lorsque la flunixiné est donnée par voie orale, l'évolution des concentrations urinaires est semblable à celle observée à la suite d'une administration intraveineuse, à l'image de ce que l'on note au niveau plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination urinaire est alors d'environ 4 h (Chay *et al.*, 1982).

La durée pendant laquelle on peut retrouver, dans le plasma ou l'urine, de la flunixiné en phase d'élimination, revêt une importance particulière pour la conduite des analyses destinées au contrôle anti-dopage. Si l'on réitère l'administration intraveineuse d'une dose de 1,1 mg/kg pendant quatre jours (à raison d'une injection par jour), on observe la présence de traces de flunixiné dans l'urine au moins quarante-huit heures après la dernière administration (Tobin, 1981). Il en va

de même à la suite d'une injection intraveineuse unique de la même dose (Chay *et al.*, 1982). Mais ce délai dépend de la limite de détection de la méthode analytique choisie. Ainsi, l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse permet d'identifier la flunixiné dans le plasma jusqu'à cent quarante-quatre heures (soit 6 jours) après l'administration d'une seule dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse (Doron, 1985). Il est possible d'autre part de retrouver le composé dans les urines jusqu'au quinzième jour suivant une administration de 1,1 mg/kg, faite pendant un jour ou deux jours successifs (Soma *et al.*, 1981).

La pharmacocinétique de la flunixiné chez le cheval se prête à la modélisation. On peut choisir, pour rendre compte de l'évolution des taux plasmatiques après injection intraveineuse, un modèle ouvert à deux compartiments (Chay *et al.*, 1982). Il est alors possible de distinguer une phase de distribution ( $\alpha$ ), de demi-vie 12 min, et une phase d'élimination ( $\beta$ ), de demi-vie 1,6 h (Tobin, 1981 ; Chay *et al.*, 1982). Mais l'activité pharmacologique de longue durée de la flunixiné, qui s'étend jusqu'à trente heures après l'administration et semble en désaccord avec une demi-vie d'élimination aussi courte que 1,6 h (Tobin, 1979 et 1981) suggère l'existence d'un troisième compartiment (Chay *et al.*, 1982). Une activation métabolique ou un mécanisme d'action particuliers pourraient également intervenir pour expliquer cette apparente contradiction. L'existence d'un troisième compartiment, si elle était démontrée, confirmerait que la diffusion de la flunixiné est très large, et donc son volume de distribution important (Chay *et al.*, 1982).

## 2.2. Action sur l'organisme

La flunixiné possède essentiellement trois activités : analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Les deux premières, les plus utilisées chez le cheval sur le plan thérapeutique, seront d'abord envisagées avec leur mécanisme d'action. Nous évoquerons ensuite plus brièvement l'effet anti-agrégant plaquettaire du médicament.

### 2.2.1. Activité analgésique

La flunixiné semble bénéficier, par rapport aux

autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'une activité analgésique très marquée. Celle-ci a été étudiée sur des animaux de laboratoire, grâce à différents tests permettant de mesurer une sédation de la douleur (Ciofalo *et al.*, 1975 et 1977). Le composé possède, chez la souris et le rat, des effets comparables à ceux de dérivés morphiniques tels que la pentazocine, la péthidine ou la codéine, ou même meilleurs. Administré par voie intramusculaire chez le singe, il est pratiquement aussi efficace que la morphine (Ciofalo *et al.*, 1977). Il est actif par voie orale, comme le montre par exemple le test à la levure sur la patte du rat (Ciofalo *et al.*, 1977). Enfin, il n'induit pas de tolérance simple ou croisée avec la codéine, ni d'antagonisme avec la naloxone, ce qui confirme que la flunixin ne appartient pas à la classe des analgésiques morphiniques et ne présente pas leurs inconvénients (Ciofalo *et al.*, 1977).

Chez le cheval, on retrouve ces propriétés analgésiques. La douleur consécutive à diverses atteintes de l'appareil locomoteur, appréciée par différentes explorations cliniques (évaluation de boiteries, tests de compression ou de rotation, etc.), est bien amendée par une administration de flunixin (Houdeshell et Hennessey, 1977). Le produit calme également la douleur associée aux coliques. Il donne une bonne, voire une excellente réponse, dans 93 % des cas de coliques de flatulence, 72 % des cas de coliques de spasme, 52 % des cas de coliques d'occlusion, et 60 % des coliques d'une autre nature. Il agit alors en quinze minutes et son effet dure six à huit heures (Vernimb et Hennessey, 1977). En l'occurrence, il semble que l'efficacité de la flunixin ne doive être attribuée qu'à son action antalgique et non à un effet quelconque sur la motricité digestive. Car, aux doses thérapeutiques, le médicament ne modifie pas la motricité du jejunum ou de la courbure pelvienne chez le poney (Adams *et al.*, 1984), et il ne supprime pas les variations de pression intra-luminale provoquées par occlusion de la courbure pelvienne, bien qu'il amende alors les symptômes douloureux (Lowe *et al.*, 1980).

### 2.2.2. Activité anti-inflammatoire

Le test à la carragénine sur patte de rat montre que la flunixin est 0,4 fois plus puissante comme anti-inflammatoire que l'indométacine (Ciofalo *et al.*, 1977). L'activité du produit a pu être étudiée sur 262 chevaux présentant des affections diverses, de type inflammatoire (arthrites, contusions, myosites, fractures, maladie naviculaire, tendinites, ostéites, synovites, orchites, etc.). Administrée par voie orale ou parentérale à la dose de 1,1 mg/kg/jour, la flunixin commence à agir deux heures après la première administration, l'intensité d'action maximale se manifeste à la dixième heure, et l'effet persiste trente heures. Les signes cliniques associés aux affections

traitées sont totalement amendés, pour 74 % des animaux, dans un délai maximum de cinq jours, et l'on observe le plus souvent une rémission dès le 2ème ou le 3ème jour (Houdeshell et Hennessey, 1977). Par ailleurs, les résultats montrent que le médicament a une activité quatre fois plus puissante que celle de la phénylbutazone, et se révèle plus efficace pour combattre la douleur et l'inflammation associées à des boiteries provoquées (Houdeshell et Hennessey, 1977).

### 2.2.3. Mécanisme d'action

Les effets que nous venons de décrire, comme ceux de tout anti-inflammatoire non stéroïdien, sont liés à une diminution de la synthèse des prostaglandines, consécutive à une inhibition compétitive de la cyclooxygénase (Flower *et al.*, 1972; Flower, 1974; Ferreira, 1979; Snow, 1981). A l'image des fénamates, dont elle est isostère, la flunixin pourrait également bloquer les récepteurs des prostaglandines (Collier et Sweatman, 1968), d'où une action plus rapide sur les phénomènes inflammatoires (Snow, 1983a).

L'inhibition de la biosynthèse de prostaglandines a été vérifiée avec la flunixin sur divers modèles pathologiques. Ainsi, lors d'un choc endotoxique, les concentrations plasmatiques de thromboxane et de prostaglandine I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) augmentent, modifiant la pression artérielle, le débit et le rythme cardiaques (Bottoms *et al.*, 1982 et 1983), l'hémogramme et la composition chimique du sang (Fessler *et al.*, 1982), et provoquant une vasodilatation importante au niveau du tractus gastro-intestinal (Bottoms *et al.*, 1981). Or, la synthèse de PGI<sub>2</sub> est nettement inhibée par la flunixin chez le chien (Bottoms *et al.*, 1983) et le poney (Bottoms *et al.*, 1982). Chez cette dernière espèce, l'administration du médicament, si elle est réalisée avant le choc endotoxique expérimental, prévient l'augmentation des concentrations de thromboxane et de PGI<sub>2</sub>, et par là-même les perturbations hémodynamiques associées (Bottoms *et al.*, 1982). Si le traitement n'intervient qu'après le choc, il prévient cependant la vasodilatation gastro-intestinale (Bottoms, 1981). Mais l'effet anti-prostaglandines de la flunixin n'empêche pas l'apparition des lésions tissulaires, sauf au niveau cérébral (Fessler *et al.*, 1982). Encore cet effet est-il probablement dû au maintien de la perfusion des organes vitaux, en raison de l'inhibition de la vasodilatation gastro-intestinale (Fessler *et al.*, 1982).

Le blocage de la synthèse des prostaglandines par la flunixin peut être mis en évidence sur un autre modèle. En effet, une injection par voie intra-conjonctivale de 25 mg de produit, avant ouverture chirurgicale de la chambre antérieure de l'œil, prévient l'augmentation des taux de PGI<sub>2</sub> dans l'humeur aqueuse. Or cet accroissement est habituellement responsable d'une rupture de la

« barrière » sang-humeur aqueuse, et d'un reflux de protéines dans la chambre antérieure, responsable de phénomènes inflammatoires. Cependant, le modèle ne permet pas de reproduire tous les types d'inflammation oculaire (Cooley *et al.*, 1984).

Indépendamment du mécanisme général que nous venons d'évoquer, il est probable qu'une autre modification biochimique puisse être mise en relation spécifiquement avec les propriétés analgésiques de la flunixin. Une hypothèse avait été proposée, selon laquelle l'action de nombreuses molécules analgésiques s'exercerait grâce à une inhibition du recaptage de l'adénosine, conduisant à un blocage de la transmission synaptique par diminution de la mobilisation du calcium responsable de la libération des neurotransmetteurs (Phillis et Wu, 1981). Or, étudiée sur synaptosomes de cerveau de rat, la flunixin est, comme l'indométacine ou l'ibuprofène, un puissant inhibiteur du recaptage de l'adénosine (Phillis et Wu, 1982). De bonnes présomptions existent donc en faveur d'un mécanisme d'action de ce type chez l'animal.

#### 2.2.4. Action sur l'agrégation plaquettaire

De nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant un effet anti-agrégant plaquettaire, ce dernier était intéressant à rechercher dans le cas de la flunixin, pour une éventuelle utilisation dans la prévention de thromboses chez le cheval. Une étude comparative *in vitro*, basée sur l'observation de l'aptitude des plaquettes à former des agrégats et à rendre disponible le facteur III plaquettaire, a montré que le composé est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire plus puissant que la phénylbutazone ou le naproxène (Johnstone, 1983). Mais un traitement préalable des thrombocytes par la flunixin n'entraîne aucun effet appréciable sur la disponibilité du facteur III plaquettaire provoquée par l'adénosine diphosphate ou le collagène (Johnstone, 1983). Et le temps de saignement n'est pas significativement augmenté après administration orale d'une dose de 0,5 mg/kg/jour pendant trois jours, ce qui semble indiquer une faible efficacité comme anti-agrégant plaquettaire chez le cheval (Kopp *et al.*, 1985).

#### 2.3. Toxicité

Les données fournies par la littérature semblent indiquer que la flunixin ne possède pas une toxicité importante. Les études de toxicité subaiguë et aiguë chez le rat, de toxicité aiguë chez le chien, et de toxicité subaiguë chez le singe, ainsi que des études de tératologie chez la souris, le rat et le lapin, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet indésirable à des doses supérieures à la posologie recommandée chez le cheval (Robbins,

résultats non publiés ; Houdeshell et Hennessey, 1977).

Par ailleurs, les expérimentations cliniques ont montré que la flunixin ne reproduit pas les effets secondaires indésirables observés avec les glucocorticoïdes : modification du fonctionnement surrénalien, immuno-suppression, augmentation de la rétention d'eau tissulaire et apparition de déséquilibres électrolytiques (Houdeshell et Hennessey, 1977). Elle ne provoque pas de phénomènes inflammatoires ni de phlébites lorsqu'on l'injecte par voie intramusculaire ou en zone périvasculaire. Pourtant l'injection intra-artérielle est déconseillée (Houdeshell et Hennessey, 1977). Enfin, l'absorption rapide après administration orale semble entraîner, comme nous l'avons mentionné plus haut, une toxicité pour le tractus gastro-intestinal inférieure à celle de la phénylbutazone (Snow et Bogan, 1979 ; Chay *et al.*, 1982).

Des observations ont été conduites chez le cheval pour évaluer l'indice thérapeutique du produit. Différents lots d'animaux ont reçu 1,1 mg/kg/jour pendant quinze jours, 3,3 mg/kg/jour pendant dix jours et 5,5 mg/kg/jour pendant cinq jours (Houdeshell et Hennessey, 1977). L'examen de divers paramètres, comme la biochimie sérique, la cytologie sanguine, la pression artérielle, le rythme cardiaque ou le comportement des animaux, n'a permis de mettre en évidence aucun changement significatif. Les analyses d'urine et de fèces ont donné également des résultats normaux, montrant notamment l'absence de sang fécal. Au bilan, aucune anomalie ni réaction inhabituelle n'ont pu être mises en relation avec l'administration de flunixin, même à des doses cinq fois supérieures à la posologie usuelle (Houdeshell et Hennessey, 1977).

### 3. Utilisations

Souvent administrée chez le cheval à des fins thérapeutiques, la flunixin peut être également utilisée dans cette espèce, de manière illicite, comme agent dopant.

#### 3.1. Utilisations thérapeutiques

##### 3.1.1. Indications

Compte-tenu de ses propriétés pharmacologiques, ce médicament relève de deux indications principales :

— les états inflammatoires et douloureux liés à des atteintes du squelette ou des tissus mous (Houdeshell et Hennessey, 1977 ; Snow, 1983b). Nous avons signalé à ce propos qu'une rémission des signes cliniques intervient habituellement après deux à trois jours de traitement.

— les crises de coliques, en particulier de coliques spasmodiques ou de flatulence (Vernimb et Hennessey, 1977).

D'autres indications moins importantes peuvent être mentionnées, telles le choc endotoxique dont le produit minimise les effets (Bottoms *et al.*, 1982; Moore *et al.*, 1981), ou l'uvéite post-chirurgicale consécutive à des interventions intra-oculaires, qui semble améliorée par une injection intra-conjonctivale pré-opératoire de flunixin (Cooley *et al.*, 1984).

### 3.1.2. Mode d'administration et formes pharmaceutiques

Aux États-Unis, la flunixin méglumine est commercialisée sous le nom de Banamine<sup>R</sup>, sous forme de solution injectable ou de granulés (Houdeshell et Hennessey, 1977). En France, elle est vendue sous les mêmes formes galéniques, sous la dénomination commerciale de Finadyne<sup>R</sup> (Meissonnier *et al.*, 1984).

La posologie optimale est de 1,1 mg/kg de flunixin, administrée sous forme de sel de méglumine (Houdeshell et Hennessey, 1977) aussi bien par voie intraveineuse qu'intramusculaire ou orale.

### 3.2. Utilisation comme agent dopant

Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la flunixin peut être employée de manière frauduleuse lors des compétitions hippiques, afin de modifier le comportement et les performances d'un animal par masquage de phénomènes douloureux (Courtot, 1977; Courtot et Jaussaud, 1981). Elle est même l'un des principaux agents dopants appartenant à cette famille thérapeutique, comme le montrent les statistiques établies pour l'année 1983 par l'Association of Official Racing Chemists (AORC) (tabl. 2).

On recherche alors essentiellement ses propriétés antalgiques, qui permettent de masquer la douleur liée à des lésions de l'appareil locomoteur. L'intérêt de la flunixin réside également dans le fait que, les doses à administrer étant plus faibles que les doses équivalentes d'un autre anti-inflammatoire comme la phénylbutazone, les teneurs en produit ou en ses métabolites susceptibles d'être retrouvées, lors d'un contrôle, dans le plasma ou les urines du cheval, seront plus basses (Tobin, 1981). Cependant nous avons vu que les techniques d'analyses les plus performantes permettent une détection de l'agent dopant assez longtemps après son administration.

Enfin, la flunixin peut être donnée de façon illicite avant une visite d'achat, dans le but de masquer un vice rédhibitoire ou de fausser l'évaluation des capacités et de la valeur marchande réelles d'un cheval.

### Conclusion

La flunixin est un médicament dont les propriétés analgésiques puissantes et la faible toxicité expliquent l'utilisation thérapeutique ou frauduleuse fréquente dans l'espèce équine.

Néanmoins, pour mieux appréhender le mode et la cinétique d'action du produit chez le cheval, des études ultérieures seraient souhaitables. Celles-ci devraient porter sur la fixation aux protéines plasmatiques et les biotransformations — notamment de type oxydatif —, ainsi que sur la définition d'une méthode de quantification précise des effets analgésiques et anti-inflammatoires.

Reçu, le 7 novembre 1985

Accepté, le 28 janvier 1986

### Résumé

La flunixin est un anti-inflammatoire non stéroïdien, doué d'une activité analgésique importante et possédant une faible toxicité. Fréquemment administré chez le cheval, sous forme de sel de méglumine, pour le traitement d'affections inflammatoires ou de coliques, ce médicament est souvent mis en cause dans des cas de dopage. Les propriétés physico-chimiques du composé sont d'abord étudiées, puis ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques, ainsi que son utilisation dans l'espèce équine.

### Références

- ADAMS S., LAMAR C., MASTY J., 1984. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. *Am. J. Vet. Res.*, **45**, 795-799.
- BOISSIER J., TILLEMENT J., FROSSARD C., FABIANI P., 1968. Métabolisme de l'acide niflumique chez le lapin. *Ann. Pharm. Fr.*, **26**, 707-716.
- BOTTOMS G., FESSLER J., ROESEL O., MOORE A., FRAUENFELDER H., 1981. Endotoxin-induced hemodynamic changes in ponies: effects of flunixin meglumine. *Am. J. Vet. Res.*, **42**, 1514-1518.

- BOTTOMS G., TEMPLETON C., FESSLER J., JOHNSON M., ROESEL O., EWERT K., ADAMS S., 1982. Thromboxane, prostaglandin I<sub>2</sub> (epoprostenol), and the hemodynamic changes in equine endotoxin shock. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 999-1002.
- BOTTOMS G., JOHNSON M., ROESEL O., 1983. Endotoxin-induced hemodynamic changes in dogs : role of thromboxane and prostaglandin I<sub>2</sub>. *Am. J. Vet. Res.*, **44**, 1497-1500.
- BRES J., BRESSOLLE F., HUGUET M., 1976. Importance de la dissociation ionique des médicaments en pharmacocinétique. Méthodes de détermination de leur pKa. *Trav. Soc. Pharm. Montp.* **36**, 331-364.
- CHAY S., WOODS W., NUGENT T., BLAKE J., TOBIN T., 1982. The pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the horse : flunixin meglumine (Banamine<sup>R</sup>). *Equine Pract.* **4**, 16-23.
- CIOFALO V., LATRANYI M., PATEL J., TABER R., 1975. Analgesic properties of flunixin (SCH 14714) in animals. *Pharmacologist*, **17**, 188.
- CIOFALO V., LATRANYI M., PATEL J., TABER R., 1977. Flunixin meglumine : a non-narcotic analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **200**, 501-507.
- COLLIER H., SWEATMAN W., 1968. Antagonism by fenamates of prostaglandin F<sub>2</sub> and slow reacting substance on human bronchial muscle. *Nature*, **219**, 864-865.
- COOLEY P., MILVAE R., RIIS R., LARATTA L., 1984. Effect of flunixin meglumine on prostacyclin accumulation in the equine eye. *Am. J. Vet. Res.*, **45**, 1383-1385.
- COURTOT D., 1977. *Le dopage chez le cheval*, 34-35, André Leson, Paris.
- COURTOT D., JAUSSAUD Ph., 1981. Intérêt de la pharmacocinétique de la phénylbutazone dans le contrôle anti-dopage chez le cheval de sport. *Recl. Méd. Vét.*, **157**, 785-790.
- DORON Ph., 1985. *Analyse des anti-inflammatoires non stéroïdiens par CPG-SM chez le cheval. Application au contrôle anti-dopage*. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Lyon.
- FERREIRA S., 1979. A discussion on the mode of action of non-steroid anti-inflammatory drugs : inhibition of prostaglandin synthesis. In : Berti F., Velo G. (Eds), *Prostaglandin systems*, 139-168, Plenum Press, New York.
- FESSLER J., BOTTOMS G., ROESEL O., MOORE A., FRAUENFELDER H., BOON G., 1982. Endotoxin-induced change in hemograms, plasma enzymes, and blood chemical values in anesthetized ponies : effects of flunixin meglumine. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 140-144.
- FINCH J., DE KORNFELD T., 1971. Clonixin : a clinical evaluation of a new oral analgesic. *J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 371-377.
- FLOWER R., 1974. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.*, **26**, 33-67.
- FLOWER R., GRYGLEWSKI R., HERBACZYNSKA-CEDRO K., VANE J., 1972. Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nature*, **238**, 104-106.
- GLASSON B., BENAKIS A., STROLIN-BENEDETTI M., 1969. Distribution, excretion, metabolism and localization of a new anti-inflammatory drug niflumic acid labelled with <sup>14</sup>C. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 633-643.
- HARDEE G., LAI J., MOORE J., 1982. Simultaneous determination of flunixin, phenylbutazone, oxyphenbutazone and  $\gamma$ -hydroxyphenylbutazone in equine plasma by high-performance liquid chromatography : with application to pharmacokinetics. *J. Liq. Chromatogr.*, **5**, 1991-2003.
- HOUESHELL J., HENNESSEY P., 1977. A new nonsteroidal anti-inflammatory analgesic for horses. *J. Equine Med. Surg.*, **1**, 57-63.
- HUNT J., HAYWOOD P., MOSS M., 1979. A gas chromatographic screening procedure for the detection of non-steroidal anti-inflammatory drugs in horse urine. *Equine Vet. J.*, **11**, 259-263.
- JOHNSTONE I., 1983. Comparative effects of phenylbutazone, naproxen and flunixin meglumine on equine platelet aggregation and platelet factor 3 availability *in vitro*. *Can. J. Comp. Med.*, **47**, 172-179.
- KATCHEN B., BUXBAUM S., MEYER J., NING J., 1973. Metabolism and pharmacokinetics of a new non-steroid, anti-inflammatory agent, 2-(3-chloro-o-toluidino) nicotinic acid (clonixin) in rats, dogs and monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **184**, 453-464.
- KOPP K., MOORE J., BYARS T., BROOKS P., 1985. Template bleeding time and thromboxane generation in the horse : effects of three non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Equine Vet. J.*, **17**, 322-324.
- LAN S., CHANDO T., WELIKY I., SCHREIBER E., 1973. Metabolism of niflumic acid -<sup>14</sup>C : absorption, excretion and biotransformation by human and dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **186**, 323-330.
- LOWE J., SELLERS A., BRONDUM J., 1980. Equine pelvic flexure impaction : a model used to evaluate motor events and compare drug response. *Cornell Vet.*, **70**, 401-412.
- Mc NICHOLAS T., RUDY J., COCHRAN T., RAILING F., GALLIS D., ENRIGHT J., WOODWARD C., 1981. The detection and confirmation of flunixin in equine plasma and urine. *Proceedings of the 35 th meeting of the Association of Official Racing Chemists*, New-Orleans, 5-9 avril 1981, 239-253.
- MEISSONNIER E., DEVISME P., JOIN-LAMBERT P., 1984. *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. 3ème éd., 341-342, Point Vétérinaire, Maisons-Alfort.
- MOORE J., GARNER H., SHAPLAND J., HATFIELD D., 1981. Prevention of endotoxin-induced arterial hypoxaemia and lactic acidosis with flunixin meglumine in the conscious pony. *Equine Vet. J.*, **13**, 95-98.
- PHILLIS J., WU P., 1981. The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. *Prog. Neurobiol.*, **16**, 187-239.

- PHILLIS J., WU P., 1982. The effect of various centrally active drugs on adenosine uptake by the central nervous system. *Comp. Biochem. Physiol.*, **72C**, 179-187.
- SNOW D., 1981. Non-steroidal anti-inflammatory agents in the horse. *Practice*, **3**, 24-31.
- SNOW D., 1983a. Anti-inflammatory agents. In : Bogan J., Lees P., Yoxall A. (Eds), *Pharmacological basis of large animal medicine*, 391-427, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- SNOW D., 1983b. Non-steroidal anti-inflammatory agents in the horse. *Vet. Annu.*, **23**, 157-161.
- SNOW D., BOGAN J., 1979. Phenylbutazone toxicity in ponies. *Vet. Rec.*, **105**, 26-30.
- SOMA L., Mc NICHOLAS T., BAMBERGER M., RUDY J., COCHRAN T., WOODWARD C., 1981. Flunixin clearance in the equine. *Proceedings of the 35 th meeting of the Association of Official Racing Chemists*, New-Orleans, 5-9 avril 1981, 137-140.
- TOBIN T., 1978. Pharmacology review : testing for drugs in horses. *J. Eq. Med. Surg.*, **2**, 518-524.
- TOBIN T., 1979. Pharmacology review : the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 2. Equiproxen, meclofenamic acid, flunixin and others. *J. Eq. Med. Surg.*, **3**, 298-302.
- TOBIN T., 1981. Phenylbutazone and its brothers : the non-steroidal anti-inflammatory drugs. In : *Drugs and the performance horse*, 85-110, Charles C. Thomas, Springfield.
- VERNIMB G., HENNESSEY P., 1977. Clinical studies on flunixin meglumine in the treatment of equine colic. *J. Eq. Med. Surg.*, **1**, 111-116.