

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2003- Thèse n°

***NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LA
GESTION DE LA DOULEUR CHRONIQUE ARTHROSIQUE,
CANCEREUSE ET NEUROGENE CHEZ LE CHIEN***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 04 novembre 2003
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

POUZOT Céline
Née le 04 septembre 1979
à Paris (75)



A Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD,

Professeur à la Faculté de Médecine de LYON,

Qui nous a fait l'honneur et la gentillesse d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre GENEVOIS,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON,

Qui a accepté d'être notre Premier Assesseur malgré un emploi du temps que l'on sait bien chargé.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Philippe JAUSSAUD

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON,

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de Thèse.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Vétérinaire Eric TRONCY

Professeur adjoint à la Faculté de Médecine Vétérinaire de Saint-Hyacinthe (Québec)

Qui nous a fait l'honneur d'accepter notre invitation en tant que membre de notre jury

Et pour sa disponibilité à toute épreuve et son aide précieuse.

Un grand merci.

A mes parents, pour tous vos témoignages d'amour, votre soutien, tout le temps et quelle que soit la distance. Merci pour tout.

A Camille, pour les longues soirées potins, et ta bonne humeur communicative.

A Pierre, pour les crêpes et autres gâteaux au chocolat... Hum !

A mes grands-parents, pour toutes les vacances passées avec vous, et tous vos précieux conseils.

A Alex, grâce à qui tout le monde pourra avoir son exemplaire dédicacé !

A toute ma famille que j'aime tant.

A Damien, pour tous tes « sauvetages informatiques » qui m'ont évité à de nombreuses reprises de perdre mon travail... et pour tout le bonheur et le calme que tu m'apportes tous les jours. Un énorme merci.

A Céline, pour tes bourdes journalières (il faut vraiment que j'écrive un livre !), mais surtout pour ton amitié intarissable. Ne change jamais !

A Isa, même après 8 mois de collocation québécoise, et bientôt 1 mois d'occupation de ma chambre ! Et fait un peu attention à Persianouche (et à Alexis...) !

A Steph, qui a été et qui sera toujours ma plus gentille maman de clinique.

A Fred, pour te rappeler que les chiens ne rentrent pas en salle d'opération par la salle de brossage ! En espérant qu'Alice ne t'emmènera pas aux Urgences après une partie de hockey sur la rivière gelée.

A Colette et Daniel, pour les week-end paisibles et à la campagne, et pour votre gentillesse.

A tous les internes de Saint-Hyacinthe, pour votre bonne humeur et les nuits de folie au Chien Jaune ou à Montréal !

A tous ceux avec qui j'ai partagé cette année formidable au Québec : les deux Seb, Antoine, Aurélia, Reunan, Nancy, Guylaine... et tous les autres. En espérant que nos chemins se croisent à nouveau.

A Madame Royce, qui m'a permis de rencontrer tant de gens formidables, en particulier Audrey et sa famille, et qui a réveillé des vocations.

A Twist, qui prend le même chemin que Royce...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10

Première partie : Rappels sur la douleur animale

I. DEFINITIONS DE LA DOULEUR	13
A. DEFINITIONS PROPOSEES PAR L'ASSOCIATION INTERNATIONALE POUR L'ETUDE DE LA DOULEUR	13
B. CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS	14
1. <u>Douleur aiguë et douleur chronique</u>	14
a. <u>Douleur aiguë</u>	14
b. <u>Douleur chronique</u>	14
2. <u>Douleur physiologique et douleur pathologique</u>	16
a. <u>Douleur physiologique</u>	16
b. <u>Douleur pathologique</u>	16
3. <u>Douleur nociceptive, douleur neurogène et douleur sine materia</u>	17
a. <u>Douleur nociceptive</u>	17
(1) <i>Douleur nociceptive somatique</i>	17
(2) <i>Douleur viscérale</i>	17
b. <u>Douleur neurogène</u>	18
c. <u>Douleur sine materia</u>	19
II. PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR	19
A. VOIES ANATOMIQUES DE LA DOULEUR	19
1. <u>Genèse de l'influx nerveux</u>	20
a. <u>Les nocicepteurs</u>	20
b. <u>Les fibres nerveuses afférentes</u>	21
c. <u>Genèse de l'influx nerveux</u>	21
(1) <i>Nociception cutanée</i>	21
(2) <i>Nociceptions somatique et viscérale</i>	22
(3) <i>Récepteurs périphériques spécifiques et implications thérapeutiques</i>	23
2. <u>Transmission et modulation de l'influx nerveux</u>	23
a. <u>Projections des fibres périphériques dans la moelle épinière</u>	23
b. <u>Neurones de relais</u>	25
c. <u>Processus neuro-chimiques</u>	25

3. <u>Projection et perception de l'influx nerveux</u>	28
a. <u>Voies spinales ascendantes</u>	28
b. <u>Centres supraspinaux</u>	28
c. <u>Processus neuro-chimiques</u>	29
B. PHYSIOLOGIE DU CONTROLE DE LA DOULEUR	29
1. <u>Contrôles d'origine médullaire</u>	29
a. <u>Rôle des neurones à convergence</u>	29
b. <u>Les contrôles segmentaires</u>	30
2. <u>Contrôles d'origine supraspinale</u>	32
3. <u>Contrôles inhibiteurs diffus</u>	32
C. PHENOMENES D'HYPERSENSIBILITE	33
1. <u>Sensibilisation périphérique</u>	33
a. <u>« Soupe » inflammatoire</u>	34
b. <u>Rôle des nocicepteurs silencieux</u>	35
c. <u>Rôle du système sympathique</u>	35
2. <u>Sensibilisation centrale</u>	36
a. <u>Augmentation des effets excitateurs</u>	36
b. <u>Diminution des contrôles inhibiteurs</u>	37
c. <u>Neuroplasticité du système nerveux central</u>	37
3. <u>Implications thérapeutiques</u>	38
a. <u>Importance d'une bonne gestion de la douleur</u>	38
b. <u>Cibles thérapeutiques</u>	40
c. <u>Arbre décisionnel simplifié</u>	42

Deuxième partie : Gestion de la douleur chronique arthrosique

I. DEFINITION DE L'ARTHROSE	46
A. ANATOMIE D'UNE ARTICULATION SYNOVIALE	47
1. <u>Composants d'une articulation synoviale</u>	47
2. <u>Physiologie</u>	49
3. <u>Neuro-anatomie</u>	51
4. <u>Origine de la douleur arthrosique</u>	52
B. METHODES DIAGNOSTIQUES	52
1. <u>Anamnèse</u>	52
2. <u>Examen myo-arthro-squeletique</u>	52
3. <u>Signes radiographiques</u>	53
4. <u>Autres examens complémentaires</u>	53
C. CHANGEMENTS PATHOLOGIQUES DE L'ARTICULATION LORS D'ARTHROSE ET MECANISMES DE DOULEUR MIS EN JEU	54
1. <u>Phénomènes d'ordre biochimique</u>	55
2. <u>Modifications lésionnelles</u>	57
3. <u>Mécanismes nerveux</u>	58

D. BUTS DU TRAITEMENT ANALGESIQUE	59
II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS : PRINCIPAUX ACTEURS DU TRAITEMENT DE L'ARTHROSE	60
A. MECANISMES D'ACTION	60
1. <u>Voies de production des médiateurs de l'inflammation</u>	60
2. <u>Mécanismes d'action</u>	64
a. <u>Inhibition des COX</u>	64
b. <u>Ratio COX-1/COX-2</u>	65
3. <u>Autres mécanismes d'actions des AINS</u>	66
B. EFFETS INDESIRABLES	66
1. <u>Effets indésirables</u>	66
a. <u>Troubles digestifs</u>	66
b. <u>Troubles rénaux</u>	67
c. <u>Toxicité hématologique</u>	68
d. <u>Toxicité cartilagineuse</u>	68
2. <u>Conséquence : contre-indications relatives et absolues des AINS</u>	68
a. <u>Contre-indications relatives</u>	68
(1) <i>L'âge</i>	68
(2) <i>Insuffisance hépatique</i>	69
(3) <i>Suite à un traumatisme récent</i>	69
b. <u>Contre-indications absolues</u>	69
C. ETUDE SPECIALE	70
1. <u>Aspirine</u>	70
2. <u>Paracétamol</u>	70
3. <u>Méloxicam</u>	71
4. <u>Acide tolénamique</u>	72
5. <u>Carprofène</u>	72
6. <u>Kétoprofène</u>	73
7. <u>Védaprofène</u>	74
8. <u>Tepoxalin</u>	75
III. LES AGENTS CHONDROPROTECTEURS	78
A. DEFINITION	78
B. AGENTS A ACTION LENTE MODIFICATEURS DE L'ARTHROSE ADMINISTRES PAR VOIE ORALE	79
1. <u>Glucosamine</u>	79
2. <u>Chondroïtine sulfate</u>	80
3. <u>Combinaison de glucosamine et de chondroïtine sulfate</u>	81
4. <u>S-adenosylméthionine</u>	82

C. AGENTS A ACTION LENTE MODIFICATEURS DE L'ARTHROSE	
<u>ADMINISTRES PAR VOIE PARENTERALE</u>	83
1. <u>Glycosaminoglycans polysulfatés</u>	83
2. <u>Acide hyaluronique</u>	84
3. <u>Pentosane sulfaté</u>	85
4. <u>Acides gras</u>	85
IV. GLUCOCORTICOÏDES	86
A. <u>MODE D'ACTION</u>	86
B. <u>DONNÉES IN VITRO ET IN VIVO SUR L'UTILISATION DES GLUCOCORTICOÏDES LORS D'ARTHROSE</u>	86
1. <u>Données chez l'Homme</u>	86
2. <u>Données chez les animaux</u>	88
a. <u>Études <i>in vitro</i></u>	88
b. <u>Études <i>in vivo</i></u>	88
V. AUTRES MODALITÉS DE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE CHEZ LE CHIEN	89
A. <u>CHIRURGIE</u>	89
B. <u>CONTRÔLE DE LA NUTRITION</u>	90
C. <u>EXERCICES ET PHYSIOTHÉRAPIE</u>	90
D. <u>AUTRES AGENTS MÉDICAMENTEUX</u>	91
1. <u>Doxycycline</u>	91
2. <u>Anti-oxydants</u>	91
3. <u>Morphiniques</u>	92
E. <u>ACUPUNCTURE ET AUTRES MÉTHODES ALTERNATIVES</u>	92
1. <u>Acupuncture</u>	92
2. <u>Autres méthodes alternatives</u>	93

Troisième partie : Gestion de la douleur chronique cancéreuse

I. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ETIOLOGIE DE LA DOULEUR CANCEREUSE	97
A. <u>MANIFESTATIONS CLINIQUES</u>	97
B. <u>ETIOLOGIE</u>	98
1. <u>Douleur liée à la tumeur et à son évolution</u>	98
2. <u>Douleur liée aux méthodes diagnostiques et thérapeutiques</u>	98
3. <u>Douleur sans relation avec la maladie</u>	99

II.	<u>IMPORTANCE DE LA GESTION DE LA DOULEUR CANCEREUSE</u>	100
	A. <u>POURQUOI TRAITER ?</u>	100
	B. <u>RAISONS DE LA NON-PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR</u>	101
	1. <u>Difficultés à évaluer la douleur</u>	101
	2. <u>Manque de connaissances sur les produits et moyens disponibles</u>	106
	3. <u>Craintes liées à l'utilisation des analgésiques sur des animaux débilités</u>	106
	C. <u>PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CANCEREUSE</u>	107
	1. <u>Gestion globale de la maladie</u>	107
	2. <u>Approche analgésique par paliers</u>	108
	3. <u>Anticipation des effets secondaires</u>	108
III.	<u>TRAITEMENT ETIOLOGIQUE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CANCEREUSE</u>	109
	A. <u>CHIRURGIE</u>	109
	B. <u>RADIOTHÉRAPIE</u>	110
	C. <u>CHIMIOTHÉRAPIE</u>	110
	D. <u>ANTIBIOTHÉRAPIE</u>	111
IV.	<u>TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CANCEREUSE</u>	111
	A. <u>PREMIER PALIER</u>	111
	B. <u>DEUXIEME PALIER</u>	112
	1. <u>Rappels sur les morphiniques</u>	113
	a. <u>Récepteurs morphiniques</u>	113
	b. <u>Classification</u>	114
	c. <u>Mode d'action</u>	114
	d. <u>Pharmacocinétique et conséquences pratiques</u>	114
	e. <u>Effets secondaires</u>	115
	(1) <i>Troubles digestifs</i>	115
	(2) <i>Sédation et effet euphorisant</i>	115
	(3) <i>Dépression respiratoire</i>	116
	(4) <i>Dépression cardio-vasculaire</i>	116
	2. <u>Morphiniques faibles, agonistes μ</u>	116
	a. <u>Dextropropoxyphène</u>	117
	b. <u>Tramadol</u>	117
	c. <u>Codéine</u>	118
	d. <u>Dihydrocodéine</u>	118

3. <u>Agonistes partiels</u>	118
C. <u>TROISIEME PALIER</u>	119
1. <u>Agonistes μ</u>	119
a. <u>Morphine</u>	119
b. <u>Hydromorphone</u>	120
c. <u>Fentanyl</u>	121
d. <u>Péthidine</u>	121
2. <u>Agonistes-antagonistes</u>	122
a. <u>Pentazocine</u>	122
b. <u>Butorphanol</u>	122
3. <u>Voies d'administration</u>	122
a. <u>Voie orale</u>	123
b. <u>Voie rectale</u>	124
c. <u>Voie parentérale</u>	124
(1) <i>Voie sous-cutanée</i>	124
(2) <i>Voie intraveineuse</i>	124
(3) <i>Voie intramusculaire</i>	125
d. <u>Voie transdermique</u>	125
(1) <i>Structure et fonctionnement du patch de fentanyl</i>	125
(2) <i>Utilisation pratique du patch</i>	127
e. <u>Voie épidurale</u>	128
(1) <i>Réalisation pratique</i>	128
(2) <i>Contre-indications</i>	129
(3) <i>Anesthésiques utilisés</i>	130
i. Opioïdes	130
ii. Anesthésiques locaux	131
iii. Association opioïdes/anesthésiques locaux	131
iv. Kétamine	132
v. Autres	133
D. <u>THERAPEUTIQUE ADJUVANTE</u>	133
1. <u>Corticoïdes</u>	135
2. <u>Anticonvulsivants</u>	135
a. <u>Gabapentine</u>	136
b. <u>Carbamazepine</u>	137
c. <u>Phénytoïne</u>	138
d. <u>Autres</u>	138
3. <u>Antidépresseurs tricycliques</u>	139
a. <u>Amitriptyline</u>	139
b. <u>Imipramine</u>	140
4. <u>Capsaïcine</u>	140
5. <u>Autres</u>	141
E. <u>APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES</u>	143
CONCLUSION	146
BIBLIOGRAPHIE	148

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des voies de la douleur

Figure 2 : Phénomène de double douleur

Figure 3 : Organisation de la corne dorsale de la moelle épinière

Figure 4 : Schématisation de la transduction, transmission et modulation de l'influx nociceptif

Figure 5 : Organisation schématique des influences périphériques s'exerçant sur les neurones à convergences

Figure 6 : Schéma résumant les différents mécanismes de la sensibilisation périphérique

Figure 7 : Mécanismes mis en jeu lors d'hypersensibilisation centrale

Figure 8 : Conséquences physiopathologiques des phénomènes algiques

Figure 9 : Sites d'action des principales molécules analgésiques

Figure 10 : L'échelle analgésique

Figure 11 : Représentation schématique d'une articulation synoviale

Figure 12 : Constitution de la matrice extra-cellulaire du cartilage sain

Figure 13 : Représentation schématique de l'orientation des fibres de collagène dans le cartilage articulaire

Figure 14 : Etiologie de l'arthrose

Figure 15 : Physiopathologie de la composante inflammatoire

Figure 16 : Voies métaboliques de l'acide arachidonique et principaux sites d'action des corticoïdes et des AINS

Figure 17 : Représentation schématique des voies et tissus cibles des COX-1 et COX-2

Figure 18 : Structure du patch de fentanyl

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différences entre douleur aiguë et douleur chronique

Tableau II : Différents rôles des éicosanoïdes

Tableau III : Caractéristiques des principaux AINS utilisés dans le traitement de la douleur chronique arthrosique

Tableau IV : Grille d'évaluation de la douleur

Tableau V : Interprétation du score de douleur

LISTE DES ABREVIATIONS

- AH** : Acide Hyaluronique
- AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AMPA** : Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
- CGRP** : Calcitonin Gene Related Peptid (peptide lié au gène de la calcitonine)
- CIDN** : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulation Nociceptive
- COX** : Cyclooxygénases
- GAGs** : Glycosaminoglycans
- IASP** : International Association for the Study of Pain (Association Internationale pour l'Etude de la Douleur)
- IL** : Inter-Leukine
- IM** : Intramusculaire
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- IV** : Intraveineuse
- LOX** : Lipoxygénases
- MEC** : Matrice extracellulaire
- NGF** : Nerve Growth Factor (gène de croissance neuronale)
- NMDA** : N-methyl-D-aspartate
- NO** : Monoxyde d'azote
- O.M.S.** : Organisation Mondiale de la Santé
- PGs** : Prostaglandines
- PK** : Protéine kinase
- PSGAG** : Glycosaminoglycans Polysulfatés
- SAME** : S-adénosylméthionine
- SNC** : Système Nerveux Central
- SC** : Sous-Cutanée
- TNF α** : Tumor necrosis factor α
- TX** : Thromboxane
- VIP** : Polypeptide vasointestinal
- WDR** : Wide Dynamic Range neurons (Neurones à Convergence ou Neurones à large gamme réceptive)

INTRODUCTION

Définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur comme « *une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes* », la douleur est un signal d'alarme indispensable à la survie de tout être vivant. Ce système d'alarme n'est cependant pas parfait : une pathologie peut se développer à bas bruit sans aucune manifestation, ou au contraire avoir des répercussions désastreuses sur le bien-être de l'individu.

On a longtemps pensé que l'animal ne ressentait pas de douleur, ou en tout cas, pas dans les mêmes proportions que l'Homme. La perception de la douleur diffère de la nociception, qui regroupe les étapes de transduction du stimulus douloureux en un message nerveux transmis et modulé jusqu'à sa livraison et sa perception au niveau cérébral. Il a été démontré depuis quelques années que les mammifères et les oiseaux ressentent la douleur, mais ceci n'avait pas encore été exploré chez les vertébrés inférieurs. Les travaux de Seddon et al. ont prouvé l'existence de nocicepteurs chez le poisson, ainsi que des modifications comportementales liées à la douleur [Seddon 2003]. En soit, ce n'est pas une surprise. Ce qui retient le plus notre attention, ce sont les réactions passionnées suscitées par une telle découverte et qui opposent diamétralement les associations de droit animal aux associations de pêcheurs. La place croissante de nos animaux de compagnie dans la société, associée à une évolution importante des mentalités concernant la douleur (telle que relatée dans l'anecdote précédente) font que celle-ci est devenue une préoccupation majeure des propriétaires d'animaux. Le vétérinaire doit donc être en mesure de répondre aux différentes attentes en sachant reconnaître et traiter correctement cette douleur.

Contrairement à la douleur aiguë, qui s'exprime de multiples façons (aussi bien comportementales que physiologiques), la douleur chronique représente un défi pour le vétérinaire dans sa reconnaissance et dans son traitement. Evoluant par définition depuis une longue période, elle perd le caractère protecteur de la douleur, est inutile, morbide et doit être combattue par tous les moyens. Il est donc essentiel de savoir la reconnaître le plus précocement possible, et de l'aborder de manière rationnelle et raisonnée.

De nombreuses causes ont été recensées comme causes potentielles de douleur chronique. Les deux causes que nous nous sommes proposés d'étudier sont l'arthrose et le cancer chez le chien, étant dans la plupart des cas des atteintes dégénératives à forte composante inflammatoire et neuropathique. La connaissance de plus en plus précise des phénomènes impliqués dans la persistance de la douleur lors de ces deux maladies a permis le développement de thérapeutiques plus précises, plus efficaces et plus sûres.

Dans une première partie, nous proposerons des définitions de la douleur, puis nous décrirons les phénomènes physiopathologiques complexes qui permettent la naissance, la propagation, la modulation et la perception du message douloureux, ainsi que les phénomènes responsables de la persistance de cette douleur lors de pathologies chroniques.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude de l'arthrose et de son traitement. Quels sont les changements se produisant dans une articulation arthrosique ? Quelles sont les molécules disponibles pour nous aider dans le traitement, et quels sont leurs effets positifs et négatifs, aussi bien sur les différents systèmes vitaux de l'animal, que sur les composants de l'articulation ?

La troisième et dernière partie étudiera les manifestations cliniques de la douleur cancéreuse, particulièrement lorsque le cancer touche des structures nerveuses, ainsi que les circonstances dans lesquelles on doit s'attendre à cette douleur. Un point sur les différentes molécules disponibles ainsi que leurs voies d'administration sera également fait. Nous verrons alors les utilisations nouvelles pouvant être faites des analgésiques connus depuis de nombreuses années, ainsi que les molécules non destinées primitivement à l'analgésie mais faisant l'objet de nombreuses recherches dans ce domaine.

Première partie :

Rappels sur la Douleur Animale

I. DEFINITIONS DE LA DOULEUR

A. DEFINITIONS PROPOSEES PAR L'ASSOCIATION INTERNATIONALE POUR L'ETUDE DE LA DOULEUR

La douleur apparaît comme un processus physiopathologique complexe. Physiologiquement, elle reste un moyen essentiel de protection de l'organisme, mais lorsqu'elle dure ou devient très intense, la souffrance qu'elle engendre va entraîner de nombreuses réactions végétatives délétères.

Même si la douleur est considérée comme un phénomène sensoriel à part entière, elle diffère fondamentalement des autres modalités sensorielles. Il n'est généralement pas difficile de définir une grandeur physique (cas des systèmes visuel, auditif et somesthésique) ou physico-chimique (cas des systèmes gustatif et olfactif) susceptible d'activer un récepteur périphérique. Pour la douleur, il n'existe pas forcément de relation entre le stimulus causal et la sensation perçue. Elle résulte de facteurs objectifs, notamment la diversité des stimuli susceptibles de la générer, et de facteurs subjectifs (affectifs, émotionnels ou motivationnels).

Le Comité de Taxinomie de l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain – I.A.S.P.-) a d'abord défini la douleur comme « *une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes* ». La douleur relève donc d'une expérience subjective et multidimensionnelle, qui ajoute encore à notre difficulté à la caractériser chez l'animal. L'absence de communication verbale est un obstacle incontournable pour évaluer la douleur d'un animal. Face au polymorphisme de la douleur décrite chez l'homme en tant que sensation, celle de l'animal n'est estimée que par l'examen de ses réactions. On admettra donc facilement qu'une douleur vive soit ressentie par un animal lorsqu'il l'extériorise par des manifestations comportementales (vocalisation, gémissement...), mais il est beaucoup plus difficile de certifier qu'à un moment donné, un animal ne ressent aucun phénomène douloureux alors qu'il ne présente aucun symptôme typique [Le Bars 1998A].

C'est pourquoi l'I.A.S.P. a complété sa définition, en spécifiant que « *l'incapacité de communiquer n'exclut pas la possibilité qu'un individu ressente de la douleur et qu'il nécessite donc un traitement approprié* » [Muir 2001, www.iasp-pain.org/dict.html].

B. CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS

Etant donné la diversité des réponses possibles à un stimulus nociceptif, la classification des différents types de douleurs est un acte difficile. La douleur a fait l'objet de nombreux essais de classification, chacun possédant un intérêt sans pour autant refléter la pluralité du phénomène douloureux. Les classifications selon la durée du phénomène douloureux, selon leur action physiologique ou pathologique, et par la nature du mécanisme algogène mis en jeu seront successivement étudiées.

1. Douleur aiguë et douleur chronique [Hardie 1995, Blais 1992, Lamont 2000A,]

Cette classification se base sur le temps depuis lequel évolue la pathologie. La durée conventionnellement établie pour séparer les deux est située entre **3 et 6 mois** [Lamont 2000A]. La distinction entre ces deux entités est primordiale, car les répercussions systémiques, et donc la gestion thérapeutique, diffèrent grandement.

a. Douleur aiguë

La douleur aiguë résulte généralement d'un traumatisme ou d'une inflammation des tissus mous, l'exemple le plus typique étant la douleur post-chirurgicale. C'est une douleur d'apparition brutale, bien identifiable, et qui va générer un état de stress physiologique inducteur de réactions comportementales réflexes et somato-végétatives protectrices. Elle diminue avec la guérison de la lésion, et rétrocède bien à l'utilisation d'antalgiques.

b. Douleur chronique

La douleur chronique va persister au-delà du temps attendu pour une pathologie donnée, et a été définie arbitrairement comme ayant **une durée supérieure à 3 mois**. Le moment d'apparition de cette douleur est difficile à préciser chez les animaux, et son évolution peut se faire de manière continue ou intermittente. Cette douleur peut se manifester spontanément, ou être provoquée par un stimulus extérieur. Dans ce dernier cas, la réponse au stimulus est exagérée en durée, en intensité ou les deux.

Quelle que soit sa manifestation, il n'y a généralement pas de modifications systémiques et la douleur chronique perd l'intérêt protecteur de la douleur aiguë. Le système nerveux devient lui-même la cible de la pathologie, et contribue au mal-être de l'individu.

Ainsi, abattement, perte de poids, troubles du sommeil, désintérêt pour l'environnement en relation avec un état dépressif sont des signes fréquents associés à un état de douleur chronique, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Moins bien connue que la douleur aiguë, elle est aussi plus difficile à évaluer et va nécessiter une observation attentive de la part du propriétaire et du professionnel de la santé. Elle répond mal aux différents analgésiques et le traitement étiologique est souvent difficile à établir. Le recours à diverses médications (antalgiques, sédatifs, antidépresseurs...) associées à des mesures plus générales (physiothérapie, conditionnement comportemental...) ne sont pas toujours suffisantes pour en venir à bout.

Tableau n°I : Différences entre douleur aiguë et douleur chronique.
[D'après www.paincare.ca/hcp/nonCancerPain/acuteNonCancer.cfm]

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Cause	Dommages tissulaires, nerveux	Anomalies du système nerveux périphérique ou central
Durée	De quelques jours à quelques semaines	Plus de 3 mois Plus que la durée de résolution attendue Peut être associée à une pathologie chronique
Evolution	Résolution rapide	Résolution difficile et longue
Réponse comportementale	Anxiété, agitation	Calme, dépression
Rôle biologique protecteur	Présent	Aucun

2. Douleur physiologique et douleur pathologique [Lamont 2000A, Muir 2001]

Cette classification permet de souligner le caractère néfaste que peut avoir la douleur sur la récupération et la convalescence de l'individu.

a. Douleur physiologique

La douleur physiologique est une douleur aiguë, bien localisée, temporaire et qui joue un rôle vital dans les mécanismes normaux de défense de l'organisme en initiant des réflexes protecteurs comme le réflexe de retrait. Elle permet ainsi à l'individu de se soustraire à un stimulus douloureux. Elle n'est déclenchée que par des stimuli de haute intensité (supérieurs au seuil douloureux nociceptif) et de différentes natures (thermiques, mécaniques et chimiques) en fonction des récepteurs mis en jeu.

b. Douleur pathologique

Contrairement à la douleur physiologique, la douleur pathologique va survenir lors de stimuli intenses et prolongés induits par des dommages tissulaires. Elle reflète alors un dysfonctionnement du système somatosensoriel caractérisé par l'abaissement des seuils d'excitabilité des neurones impliqués dans la nociception.

La douleur pathologique peut se présenter de différentes manières :

- **douleur** spontanée
- **allodynie** : sensation douloureuse perçue lors de stimulation quelconque (mécanique, tactile, thermique...), en dessous du seuil nociceptif
- **hyperalgésie** : sensation douloureuse amplifiée vis à vis d'un stimulus nociceptif normal :
 - au site de la lésion : hyperalgésie primaire
 - autour du site primaire de lésion tissulaire ou nerveuse : hyperalgésie secondaire

3. Douleur nociceptive, douleur neurogène et douleur sine materia

a. Douleur nociceptive [www.iasp-pain.org/dict.html; Cadoré 1993, Blais 1992]

D'après la définition de l'I.A.S.P., un nocicepteur est « *un récepteur plus particulièrement sensible à un stimulus capable d'induire une lésion tissulaire* », engendrant un message nociceptif (« *noxious stimulus* »), « *stimulus capable d'induire une lésion tissulaire* ».

La douleur nociceptive est la conséquence d'un excès de stimulation des nocicepteurs somatiques ou viscéraux, ou de stimulation normale de nocicepteurs dont le seuil d'activation est abaissé, en l'absence de toute lésion nerveuse. Elle répond généralement bien aux traitements antalgiques, qu'ils aient une cible périphérique (traitement étiologique) ou centrale (traitement symptomatique).

Dans le passé, il était accepté que le modèle de la douleur nociceptive somatique puisse être appliqué à la douleur nociceptive viscérale. Mais il est devenu évident que les mécanismes nerveux qui génèrent ces deux types de douleurs diffèrent grandement.

(1) Douleur nociceptive somatique

La douleur nociceptive somatique résulte de l'activation de nocicepteurs au niveau des structures superficielles de la peau, des tissus sous-cutanés, des parois, des os, des ligaments et des tendons par des stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques. Elle peut être encore sous divisée en **douleur superficielle ou profonde**, cette dernière étant rattachée au système myo-arthro-squelettique.

Cette douleur est le plus souvent aiguë et bien localisée au site lésionnel. Elle est perçue de façon **continue** ou **pulsative** et décrite alternativement comme une sensation de pression, d'étreinte, de brûlure ou de tiraillement.

(2) Douleur viscérale [Blais 1992, Lamont 2000A, Siddall 2000]

Les viscères sont plus rarement exposés à des traumatismes extérieurs, mais ils sont plus souvent la cible de processus pathologiques. De plus, le concept des afférences nociceptives activées par un stimulus donné qui perturbe directement l'homéostasie des tissus est difficile à appliquer à la douleur viscérale.

La sensibilité des viscères aux traditionnels stimuli (chimique, thermique et mécanique) diffère profondément de celles des tissus superficiels. Cliniquement, la plupart des destructions tissulaires très préjudiciables pour la vie comme la perforation d'un organe creux sont proportionnellement moins douloureuses que celles atteignant les structures superficielles. Les viscères semblent beaucoup plus sensibles à une distension lumineuse (par exemple le tractus digestif, le tractus urinaire, et la vessie) mais aussi à l'ischémie (notamment le myocarde chez l'Homme) et à l'inflammation (comme les cystites ou les pancréatites). De plus, la douleur est souvent associée à une inflammation des séreuses [Blais 1992].

La difficulté à localiser une douleur viscérale tient au fait que les nerfs afférents des viscères vers le système nerveux central sont beaucoup moins nombreux que ceux de la peau. Ainsi, **la douleur viscérale est typiquement perçue comme étant extensive et diffuse**, et est souvent associée avec une sensation de nausée ou de vomissement. Cette différence de précision dans la localisation de la douleur entre les territoires cutanés et les viscères vient aussi du **ratio (nombre de fibres C)/(nombres de fibres A δ)**. Pour la peau, il est de 4/1, alors que pour les viscères, il est de 8/1 [Siddall 2000].

Elle semble parfois également venir d'une zone cutanée, voire de tissus profonds - en particulier musculaires - qui ne sont pas directement concernés par le processus lésionnel. On parle alors de **douleur projetée ou référée** aux structures cutanées [Cadoré 1993, Siddall 2000].

b. Douleur neurogène [Lamont 2000A, Pascoe 2000A, Troncy 2002]

Encore appelée **douleur neurologique** ou **douleur neuropathique**, la douleur neurogène est la conséquence d'une lésion du système nerveux central ou périphérique. Elle est une cause fréquente de douleur chronique, et est réputée rebelle aux traitements antalgiques. Les patients souffrant de douleur neurogène ressentent souvent une sensation de brûlure (composante continue), ou de décharge électrique (composante fulgurante, paroxystique et intermittente), ainsi qu'une perte focale ou partielle de sensibilité, de l'allodynie et/ou de l'hyperalgésie.

On distingue deux types de douleurs neurogènes :

- la **compression et/ou l'inflammation** d'un tronc, d'une racine ou d'un plexus nerveux engendre un excès de stimulation périphérique à l'origine d'une douleur neurogène nociceptive

- une **lésion ou une section de nerfs périphériques**, ou plus rarement une lésion du système nerveux central, rend les neurones spinaux et supraspinaux hyperexcitables sous l'action de mécanismes centraux (défaut d'inhibition, démasquage de connexions excitatrices...).

c. **Douleur sine materia** [Brasseur 1997]

La douleur sine materia, encore appelée douleur idiopathique est un symptôme qui ne s'explique par aucune anomalie organique. Elle n'est évoquée qu'après qu'un bilan clinique et paraclinique complet minutieux soit resté négatif. L'origine psychogène repose également sur une sémiologie psychopathologique positive. Ce type de douleur semble ainsi réservé à la médecine humaine.

II. PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

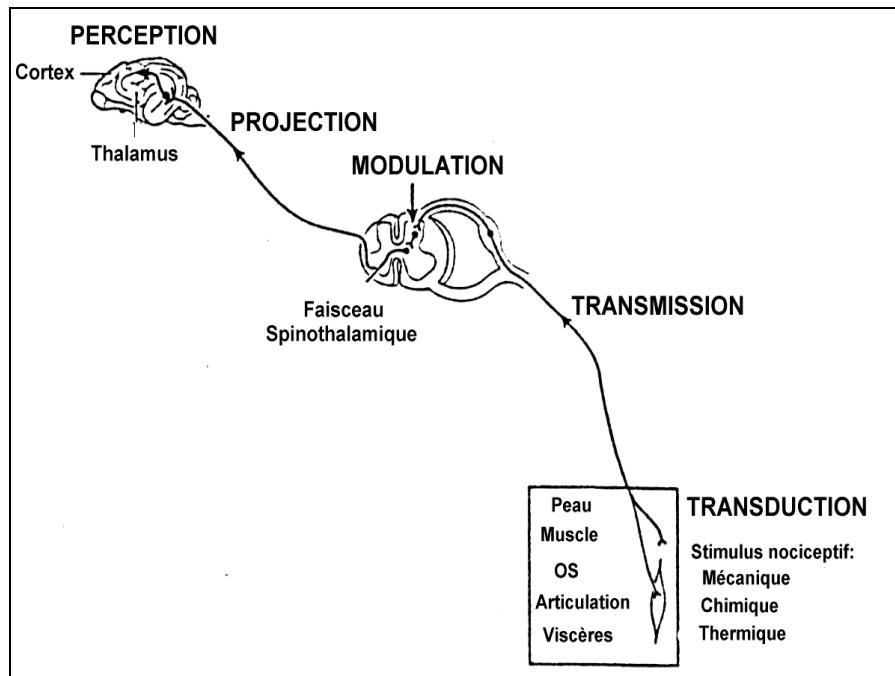
Face au polymorphisme de la douleur décrite par l'homme en tant que sensation, celle de l'animal n'est estimée que par rapport à ses réactions. Le physiologiste étudie les conséquences de l'application d'un stimulus nociceptif sur l'organisme même lorsque celui-ci ne provoque pas de douleur, et l'étude des mécanismes périphériques ou spinaux s'effectue sur des animaux décérébrés. En ce sens, la physiologie de la douleur reflète plutôt celle de la nociception, mais a permis la mise en évidence de nombreux mécanismes douloureux permettant aujourd'hui une démarche thérapeutique plus appropriée aux différents types de douleur.

A. VOIES ANATOMIQUES DE LA DOULEUR

La voie nociceptive est la succession de 5 étapes bien déterminées : la **transduction** du stimulus par les nocicepteurs, la **transmission** de l'influx nociceptif à l'étage médullaire, la **modulation** dans la moelle épinière, la **projection** vers les centres supérieurs et enfin la **perception** de la douleur au niveau de ces centres. En pratique, l'utilisation de différentes substances agissant aux différents niveaux du trajet douloureux, permet une meilleure gestion de la douleur. C'est le concept de **l'analgésie multimodale**.

Le cheminement de l'influx nerveux nociceptif est représenté à la figure 1.

Figure 1 : Schéma des voies de la douleur [D'après Muir 2001]



1. Genèse de l'influx nerveux

a. Les nocicepteurs [Le Bars 1998A, Lamont 2000A, Siddall 2000]

A l'inverse de ce que l'on observe pour tous les autres systèmes sensoriels, on ne peut caractériser, sur le plan histologique, de récepteurs individualisés spécialisés dans la détection de la douleur. Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres amyéliniques constituant une arborisation plexiforme dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux : c'est ce que l'on appelle les **nocicepteurs**.

Ce sont les acteurs principaux dans la première étape de la conduction de l'influx nerveux : la **transduction**. Leur rôle est de convertir un stimulus douloureux mécanique, chimique ou thermique en un message nerveux conduit au système nerveux central. Ils sont donc capables de discerner une stimulation non nociceptive d'une stimulation nociceptive, et d'en coder la durée, l'intensité, la qualité et, par leur organisation topographique, la localisation [Lamont 2000A]. Ils permettent ainsi de préserver l'homéostasie des tissus en signalant un traumatisme réel ou potentiel.

On distingue classiquement 2 types de nocicepteurs : les **mécanorécepteurs** et les **nocicepteurs polymodaux**, en fonction des fibres nerveuses afférentes auxquels ils sont associés.

b. Les fibres nerveuses afférentes [Le Bars 1998A, Lamont 2000A, Siddall 2000]

Les nerfs cutanés afférents sont constitués de 3 grands groupes de fibres dont les corps cellulaires se trouvent dans les ganglions rachidiens :

- **les fibres A $\alpha\beta$** : elles sont myélinisées, de gros diamètre (6 à 20 μm) et à conduction rapide (30 à 120 m/s). Elles sont responsables des sensations tactiles et proprioceptives, non nociceptives dans les conditions normales
- **les fibres A δ** : elles sont peu myélinisées, de faible diamètre (2 à 5 μm) et à conduction relativement rapide (6 à 30 m/s)
- **les fibres C** : elles sont non myélinisées, de petit diamètre (0,3 à 1,5 μm) et conduisent l'influx lentement (moins de 2 m/s). Elles sont très nombreuses, et constituent 60 à 90% des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales.

c. Genèse de l'influx nerveux

Selon le stimulus initiateur de l'influx, différents nocicepteurs vont être activés.

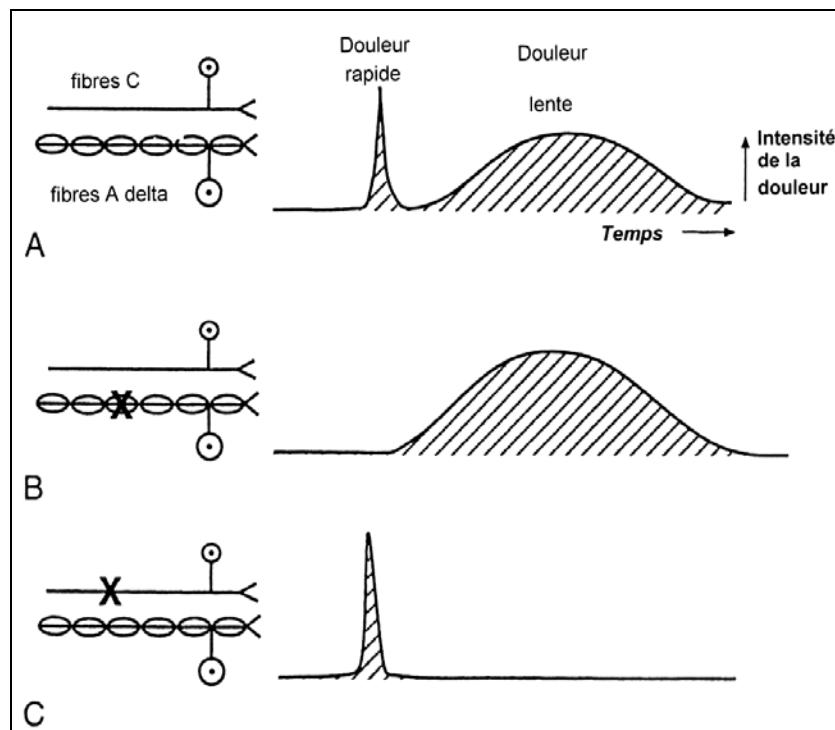
(1) Nociception cutanée

Au niveau de la peau, on trouve :

- les **mécanonocicepteurs**, encore appelés **nocicepteurs spécifiques**. Ils sont associés aux fibres A δ . Activés par des stimuli ponctuels de forte intensité et de nature mécanique uniquement (pincement, piqûre, pression), on les qualifie de récepteurs à haut seuil
- les **nocicepteurs polymodaux** sont associés aux fibres C et peuvent être activés par des stimuli thermiques, chimiques ou mécaniques.

L'existence de ces deux catégories de fibres A δ et C et de nocicepteurs permet d'expliquer le phénomène de **double douleur** déclenché par l'application d'un stimulus bref mais intense. Les mécanorécepteurs associés aux fibres A δ sont responsables d'une douleur rapide de type piqûre, bien localisée. La deuxième douleur, type brûlure, survient plus tardivement et est diffuse, mal localisée. Elle correspond à l'activation des nocicepteurs des fibres C [Lamont 2000A, Siddall 2000].

Figure 2 : Phénomène de double douleur [d'après Lamont 2000A]



(2) Nociceptions somatique et viscérale

Les muscles, les articulations et les viscères contiennent des récepteurs polymodaux A δ et C répondant aux stimulations mécaniques et thermiques mais leur caractère spécifiquement nociceptif n'est pas démontré.

Les terminaisons nerveuses des fibres A δ et C sont bien caractérisées sur le plan anatomique au niveau de l'os, du périoste, de la capsule, des ligaments, des amas graisseux et des sites périvasculaires, mais elles semblent absentes au niveau des cartilages. Par ailleurs, il existe dans les articulations une catégorie particulière de nocicepteurs C dits « silencieux » qui ne sont pas capables de répondre à des stimuli mécaniques même très intenses dans les conditions physiologiques mais qui le deviennent lors de processus inflammatoires.

Pour la douleur viscérale, on ignore dans quelle mesure elle résulte de la mise en jeu de nocicepteurs spécifiques ou de l'activation excessive de récepteurs qui normalement participent à la régulation réflexe de la fonction viscérale.

(3) Récepteurs périphériques spécifiques et implications thérapeutiques

La connaissance de plus en plus précise des récepteurs présents au niveau des terminaisons libres laisse entrevoir la possibilité de nouvelles thérapeutiques.

La particularité de la majorité des nocicepteurs est d'être également des **chémorécepteurs**. Or, la plupart des douleurs ont une origine inflammatoire, d'où l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens afin de bloquer précocement le phénomène de douleur.

De plus, il existe au niveau des terminaisons libres des fibres C différents types de canaux ioniques, sensibles à diverses molécules [Muir 2001] :

- les **canaux sodiques voltage-dépendants** : ils sont très importants dans la différenciation entre un stimulus nociceptif et non nociceptif. Ils sont la cible préférentielle des anesthésiques locaux comme la lidocaïne et la bupivacaïne. Les anesthésiques locaux ont la capacité unique de bloquer complètement la genèse et la conduction de l'influx nociceptif et préviennent le développement du phénomène de sensibilisation [Lemke 2000].
- les **canaux calciques voltage-dépendants** : ils sont atténués par l'utilisation d'anticonvulsivants comme la gabapentine, qui va aider à réduire les phénomènes d'hyperalgésie au froid et aux stimuli mécaniques [Muir 2001].

Il existe encore de nombreux récepteurs, et l'utilisation future de molécules analgésiques très spécifiques permettra une analgésie très ciblée.

2. Transmission et modulation de l'influx nerveux

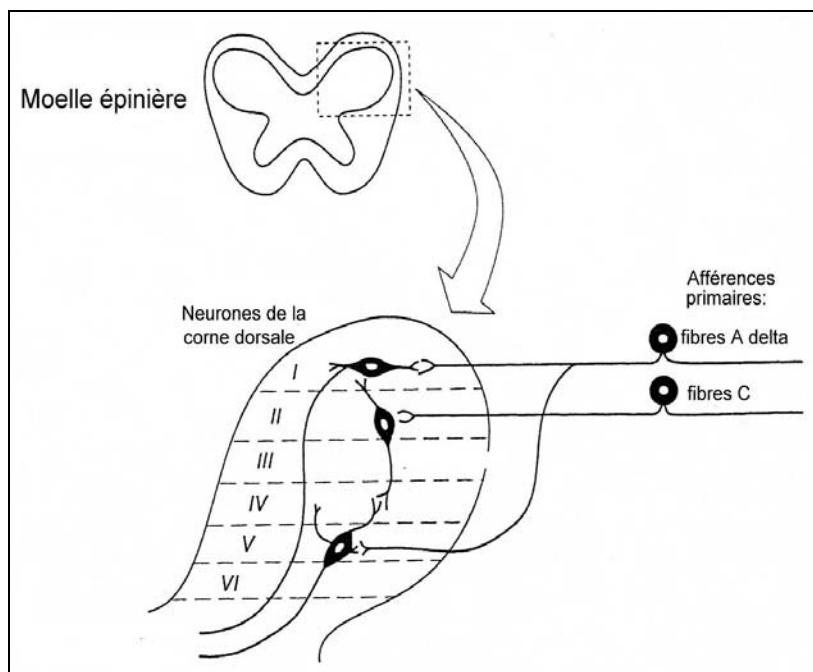
a. Projections des fibres périphériques dans la moelle épinière [Le Bars 1998A, Lamont 2000A, Siddall 2000, Muir 2001]

La moelle épinière est le premier relais de la sensation périphérique lors de son cheminement vers le cerveau. La grande majorité des fibres périphériques afférentes atteint le système nerveux central par les racines rachidiennes dorsales, puis se sépare pour aller innérer des neurones de 2^{ème} ordre dans les différentes zones de la lamina de la matière grise de la moelle épinière.

Les fibres A $\alpha\beta$, responsables des sensations tactiles et proprioceptives, envoient des collatérales vers la corne dorsale de la moelle épinière mais aussi, via les colonnes dorsales, vers le cerveau. Elles appartiennent au système lemniscal.

Les fibres A δ et C n'envoient des collatérales que vers la corne dorsale de la moelle épinière. Ces afférences nociceptives convergent principalement et respectivement dans les couches I et V de la substance grise. L'organisation de la corne dorsale est illustrée à la figure 3.

Figure 3 : Organisation de la corne dorsale de la moelle épinière
[D'après Lamont 2000A]



La propagation de l'influx nerveux se fait grâce aux potentiels d'action, le long des membranes axonales des neurones sensitifs. C'est la **transmission** de la douleur. On peut agir contre la douleur en stoppant la propagation des potentiels d'action par l'utilisation des anesthésiques locaux, des anesthésiques dissociatifs (kétamine, tilétamine) et de l'acupuncture. Bien qu'il n'existe pas de récepteurs α -2 sur les axones des nerfs périphériques, les α -2 agonistes semblent également capables de produire un certain degré de blocage de la conduction des fibres C. Cette action renforce l'effet de bloc sensoriel quand ils sont combinés avec des anesthésiques locaux [Lamont 2000A].

b. Neurones de relais [Le Bars 1998A, Lamont 2000A]

On trouve dans la corne dorsale deux catégories principales de neurones répondant à des mécanismes nociceptifs :

- des **neurones spécifiquement nociceptifs**, activés spécifiquement par des stimuli nociceptifs mécaniques ou thermiques venant des fibres A δ et C
- des **neurones à convergence** (ou « Wide Dynamic Range neurons » - WDR-), activés de manière préférentielle mais non exclusive par les stimuli nociceptifs (ils sont activés indifféremment par les fibres A δ , A $\alpha\beta$ et C). Ils répondent à des stimuli de nature et d'origine variées, sont capables d'en extraire le caractère nociceptif ou non et de coder l'intensité de la stimulation nociceptive.

Quelle que soit la catégorie à laquelle ils appartiennent, les neurones médullaires reçoivent fréquemment des projections de fibres afférentes d'origine somatique ou viscérale. On parle de convergence viscéro-somatique, qui explique le phénomène de douleur projetée (douleurs viscérales projetées ressenties dans un territoire cutané éloigné) [Le Bars 1998A].

c. Processus neuro-chimiques [Le Bars 1998A, Lamont 2000A, Siddall 2000]

La transmission de l'influx nociceptif implique la mise en jeu de synapses activatrices dont l'activité est modulée par des systèmes inhibiteurs de type dopaminergique, GABAergique, sérotoninergique, noradrénergique et opioïdergiques [Verwaerde 2001B].

Dans la corne dorsale, la communication entre les multiples neurones se fait par l'intermédiaire de médiateurs chimiques, excitateurs et inhibiteurs. Ces neuromédiateurs sont produits, stockés et libérés au niveau des afférences terminales des fibres nerveuses.

Il existe deux types de neurotransmetteurs :

- les **acides aminés excitateurs** : glutamate, aspartate
- les **neuropeptides** : comme la substance P, le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), le polypeptide vasointestinal (VIP) pour ne citer que les principaux.

Sur la partie post-synaptique des synapses, il existe deux grands types de récepteurs :

- les **récepteurs AMPA-kaïnate** (acide α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionique), permettant une dépolarisation post-synaptique rapide
- les **récepteurs NMDA** (N-methyl-D-aspartate), assurant une transmission de l'influx nerveux sur un mode de dépolarisation lente et longue.

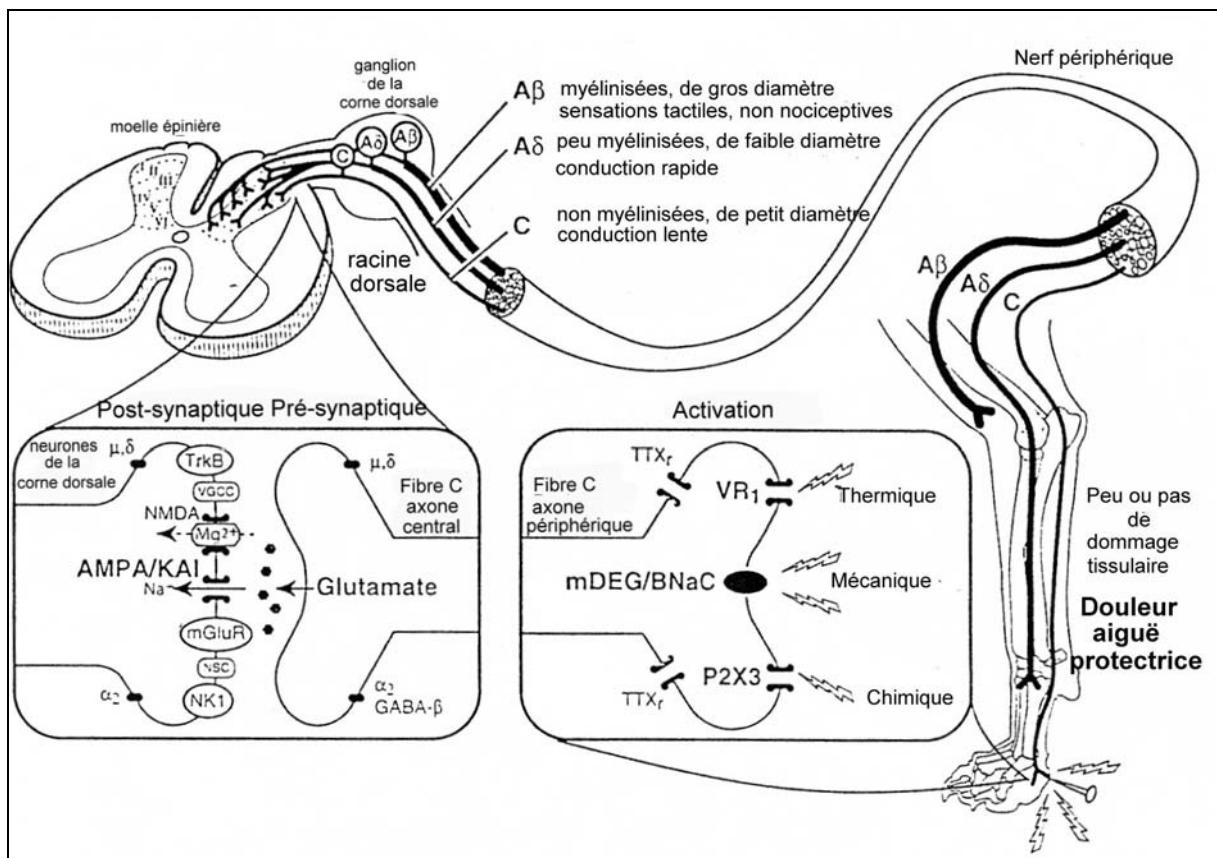
En temps normal, les récepteurs NMDA sont bloqués par des ions magnésium Mg^{2+} . Ils sont localisés sur des canaux ioniques perméables au calcium et au sodium et sont activés par le glutamate. L'influx de calcium et de sodium provoque la dépolarisation des membranes neuronales et l'excitation des cellules. Un stimulus thermique ou mécanique intense augmente la quantité de glutamate et de substance P relâchée par les terminaisons nerveuses, activant les récepteurs post-synaptiques à neurokinine 1 et à glutamate (mGluR), facilitant et prolongeant le relargage de calcium intracellulaire, et provoquant l'activation des canaux ioniques voltage-dépendants. L'amplitude de ces mécanismes varie en fonction du stimulus et va entraîner une réponse douloureuse se prolongeant après l'arrêt de la stimulation.

Les **anesthésiques dissociatifs** comme la kétamine, antagonistes des récepteurs NMDA, vont bloquer ces récepteurs, et donc en diminuant la perméabilité au calcium et au sodium, vont diminuer l'excitabilité neuronale [Kona-Boun 2003].

L'activité excitatrice est enfin régulée par la présence de récepteurs pré- et post-synaptiques de différentes natures : des **récepteurs opioïdes** (μ , κ et δ), **noradrénergiques** (α_1 et α_2) et **muscariniques**. Ainsi, on voit que l'utilisation d'opioïdes comme la morphine (bloque la libération de la substance P, facilite la fixation du GABA sur ses récepteurs inhibiteurs, diminue l'excitabilité post-synaptique), d' α_2 -agonistes comme la médétomidine (bloque la libération de noradrénaline) permet une modulation de la conduction de l'influx nerveux.

Les différentes étapes de la conduction de l'influx nerveux sont résumées à la figure 4.

Figure 4 : Schématisation de la transduction, transmission et modulation de l'influx nociceptif [d'après Muir 2001]



Après l'intégration par les neurones de la corne dorsale, les messages nociceptifs vont être orientés simultanément dans deux directions différentes : la première, vers les motoneurones des muscles fléchisseurs, est à l'origine des activités réflexes (réflexe de retrait, utilisé chez l'animal pour explorer la fonctionnalité de la moelle épinière). Les autres messages sont envoyés vers les centres supraspinaux : c'est la **projection**, puis la **perception** du message douloureux.

3. Projection et perception de l'influx nerveux

a. Voies spinales ascendantes [Lamont 2000A]

La projection de l'influx nerveux vers les centres supraspinaux se fait par différentes voies. La plus importante est représentée par le **faisceau spino-thalamique**, qui débute des axones des neurones spécifiquement nociceptifs et des neurones à convergence, se projette de manière contro-latérale par rapport à son site d'origine et se termine dans le thalamus. Une partie des axones va se terminer dans le **thalamus latéral** et représente la **partie sensori-discriminative** de la douleur, tandis que l'autre partie se termine dans le **thalamus médial** et est impliquée dans les **dimensions affective et motivationnelle** de la douleur.

Les axones des neurones localisés dans les couches plus profondes de la lamina (VII et VIII) forment le **faisceau spino-réticulaire**. Bien que la majorité des fibres de ce faisceau se terminent dans la formation réticulée, une partie se rend au thalamus. Il est impliqué dans les réactions de défense, mais surtout dans la mémorisation, l'apprentissage de la douleur et ses conséquences émotionnelles.

b. Centres supraspinaux

Des neurones nociceptifs ont été identifiés dans des portions de la médulla, du pont, du mésencéphale, du diencéphale (thalamus et hypothalamus), et du cortex cérébral. Les structures du tronc cérébral (médulla, pont, mésencéphale) contribuant à la nociception sont principalement la **formation réticulée mésencéphalique** et la **substance grise péliaqueducale** [Lamont 2000A].

La **substance grise péliaqueducale mésencéphalique** joue également un rôle très important dans la modulation descendante de l'information nociceptive [Lamont 2000A]. En effet, elle projette des neurones contrôlant beaucoup de réponses anti-nociceptives et autonomes suite à une stimulation douloureuse [Muir 2001].

Le **thalamus** intègre et relaie l'information au cortex cérébral, qui va ensuite la projeter aux aires corticales associées, incluant mais ne se limitant pas au système limbique.

Le **système limbique** est formé par l'amygdale (conditionne la peur et l'anxiété), l'hippocampe (mémoire), le « cingulate gyrus » (comportement et émotion), l'hypothalamus (activité autonome sympathique), le « locus coeruleus » (vigilance, comportement) et une portion de la matière grise péliaqueducale (analgésie induite par le stress) [Muir 2001].

Le système limbique joue donc un rôle important dans les comportements d'évitement de la douleur.

La transmission au **cortex cérébral** joue un rôle déterminant dans la **perception** de la douleur. Le cortex semble capable de moduler à la fois l'aspect cognitif de la douleur, et l'aspect affectif, et il est le médiateur de nombreux comportements instinctifs face à la douleur [Lamont 2000A].

c. **Processus neuro-chimiques** [Lamont 2000A]

En comparaison avec les fibres afférentes primaires et les terminaisons au niveau de la moelle épinière, peu de choses sont connues concernant les neurotransmetteurs et les récepteurs à l'étage du thalamus et du cortex cérébral.

Le **glutamate** et l'**aspartate** semblent être les principaux **médiateurs excitateurs**.

Les **acides aminés inhibiteurs** (glycine, GABA), les **mono-amines** (noradrénaline, sérotonine, dopamine), l'**acétylcholine** et l'**histamine** affectent quand à eux l'excitabilité dans le thalamo-cortex et font partie du **contrôle descendant de la douleur**.

B. PHYSIOLOGIE DU CONTROLE DE LA DOULEUR

Comme tous les systèmes sensoriels, la transmission nociceptive est sujette à diverses influences inhibitrices agissant à différents niveaux.

1. **Contrôles d'origine médullaire**

a. **Rôle des neurones à convergence** [Le Bars 1998B ; Lamont 2000A, Siddall 2000]

La transmission spinale des messages nociceptifs est soumise à divers contrôles. D'après la **théorie du portillon médullaire de MELZACK et WALL** (« *gate control theory* »), l'**activité des neurones à convergence est sous la dépendance non seulement d'influences excitatrices mais également d'influences inhibitrices**. Ces dernières peuvent être d'origines segmentaire ou supraspinale. Ainsi, la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre ces diverses influences, et la douleur ne survient que lorsqu'il existe une rupture d'équilibre en faveur des messages excitateurs (soit par « excès de nociception », soit par déficit des contrôles inhibiteurs). Ces neurones à convergence (« *trigger cells* »), sont les cibles préférentielles des mécanismes de modulation de la douleur à l'étage médullaire [Le Bars 1998B].

Ces contrôles segmentaires sont basés sur la libération de neurotransmetteurs au niveau des jonctions synaptiques. Dans la corne dorsale, on trouve une concentration importante de **GABA**, **glycine**, **sérotonine**, **noradrénaline**, et **d'opioïdes endogènes** (enképhalines, endorphines, dynorphines), qui produisent un fort effet inhibiteur [Lamont 2000A]. Plus spécifiquement, les récepteurs inhibiteurs opioïdes sont aussi bien pré-synaptiques (inhibent la libération de la substance P, facilitent la fixation du GABA) que post-synaptiques (provoquent une hyperpolarisation de la membrane neuronale par sortie de K^+). Ainsi, l'utilisation de différentes molécules analgésiques vraies comme les opioïdes ou facilitatrices comme les benzodiazépines (Diazepam, Midazolam), permet de faciliter ces voies descendantes inhibitrices. De plus, il existe des récepteurs α -2 adrénergiques, qui, une fois activés par les α -2 agonistes, vont diminuer la libération de substance P, de CGRP et d'autres neurotransmetteurs impliqués dans la transmission de la sensation douloureuse. Les opioïdes et les α -2 agonistes présentent la même voie de transduction de leur signal cellulaire, et une administration concomitante aboutit à des effets synergiques [Lamont 2000A].

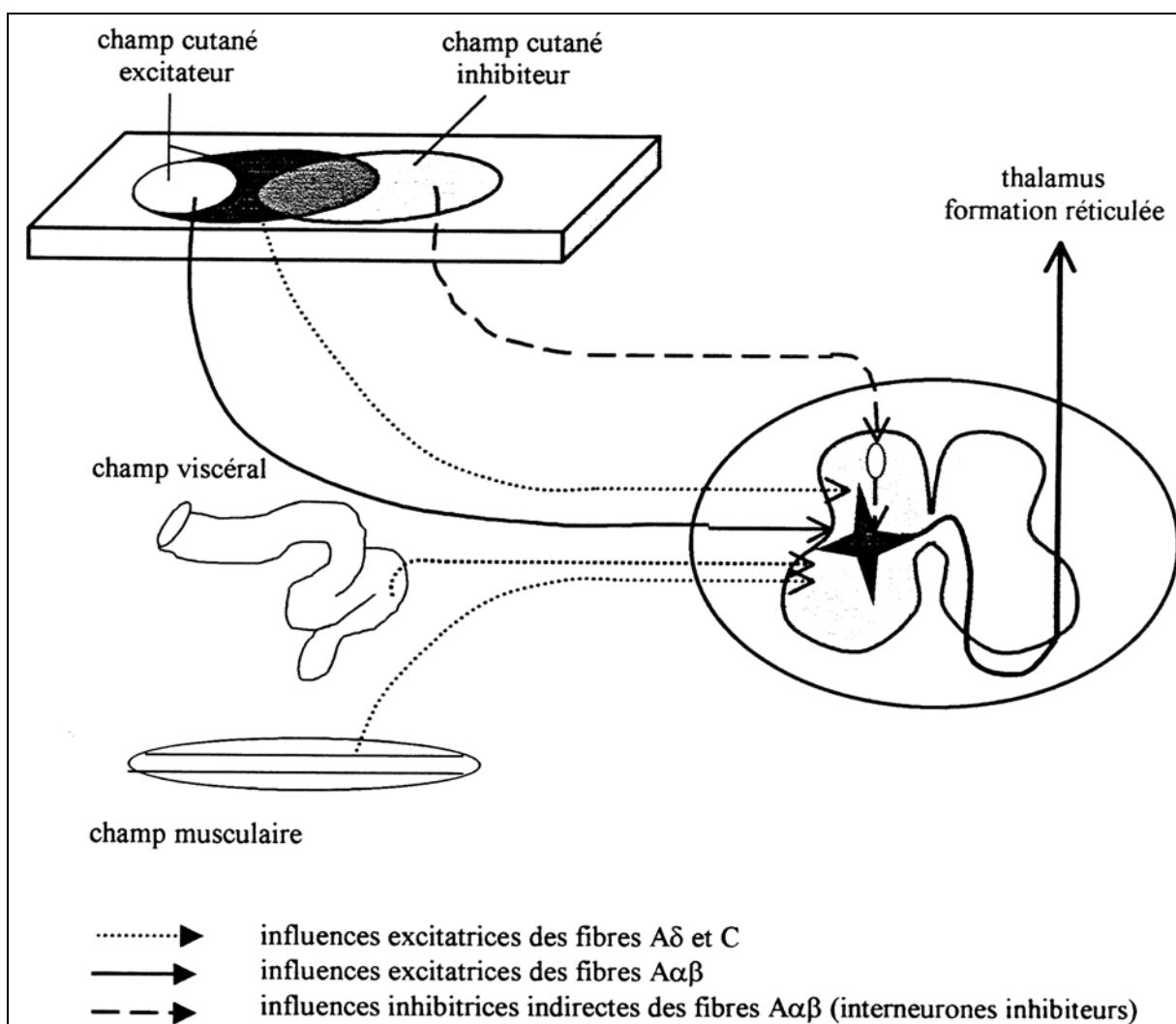
b. Les contrôles segmentaires [Le Bars 1998B]

L'activation des afférences cutanées de grand diamètre responsables des sensations tactiles est susceptible de provoquer des effets inhibiteurs importants sur les réponses des neurones spinaux aux stimuli nociceptifs. Les mécanismes à l'origine de ces effets sont organisés au niveau segmentaire, c'est-à-dire qu'ils ne concernent que le dermatome sur lequel est situé le champ récepteur du neurone étudié.

Ce sont des fibres A δ que résultent les inhibitions les plus puissantes, mais les fibres A β jouent également un rôle. Ces effets, d'origine essentiellement métamérique, dérivent des propriétés des champs récepteurs des neurones à convergence. Ils comprennent une partie cutanée, composée d'un champ excitateur et d'un champ inhibiteur, et fréquemment une partie viscérale sensible uniquement aux stimuli nociceptifs.

L'organisation schématique des influences périphériques s'exerçant sur les neurones à convergence est représentée sur la figure 5.

Figure 5 : Organisation schématique des influences périphériques s'exerçant sur les neurones à convergences [D'après Le Bars 1998B]



Des stimulations non nociceptives mais répétitives appliquées sur le champ inhibiteur sont capables d'inhiber les réponses déclenchées par stimulation du champ excitateur. Ceci expliquerait qu'un frottement intense de la peau soulage la douleur déclenchée par une piqûre, un coup...etc.

L'existence de ces mécanismes permet d'expliquer les effets hypoalgésiques obtenus chez l'homme lors de stimulation électrique à haute fréquence et faible intensité de nerfs périphériques, et de certaines formes d'acupuncture, lorsque les aiguilles sont insérées à proximité du foyer douloureux.

2. Contrôles d'origine supraspinale

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

La stimulation de certaines zones très localisées de la substance grise périaqueducale et de certains noyaux du raphé (noyau du raphé magnus) induit une inhibition très forte des neurones spinaux. Elle est donc capable d'induire une profonde analgésie sans affecter, semble-t-il, les autres fonctions sensorielles [Le Bars 1998B].

Cette analgésie résulte de l'activation de voies inhibitrices descendantes qui bloqueraient la transmission spinale des messages nociceptifs par la libération de **sérotonine** et d'**opioïdes endogènes** dans les couches superficielles de la corne dorsale. En outre, il existe une forte concentration d'opioïdes et de récepteurs opioïdes dans la substance grise périaqueducale, ce qui explique l'action centrale des opioïdes [Lamont 2000A]. Le rôle central des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être d'entre autres à une interaction avec l'activité centrale de la sérotonine [Johnston 1997]. Les récepteurs α -2 sont également localisés au niveau supraspinal et leur activation va inhiber la libération de noradrénaline, aboutissant à un état de sédation profonde qui diminue la perception consciente de la douleur [Lamont 2000A].

Chez l'homme, la stimulation intracérébrale a été utilisée pour soulager certaines douleurs rebelles à tout traitement médical ou chirurgical, mais l'efficacité thérapeutique de ce traitement est encore controversée.

3. Contrôles inhibiteurs diffus [Le Bars 1998B]

Si les mécanismes segmentaires peuvent bien être déclenchés par stimulation du métamère correspondant, certains contrôles inhibiteurs descendants sont également déclenchés par la stimulation d'autres parties du corps. En effet, les neurones à convergence sont fortement inhibés lorsque l'on applique une stimulation nociceptive, et seulement nociceptive, sur une autre partie du corps, différente du champ périphérique excitateur. On les désigne sous le terme de **Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulation Nociceptive** (CIDN).

D'un point de vue anatomique, les CIDN s'organisent sous la forme d'une boucle complexe faisant intervenir des structures supraspinales et au moins un relais opioïdergique. Ils ne sont pas observés chez les animaux spinaux.

D'un point de vue physiologique, les CIDN joueraient un rôle de filtre dans la détection des messages nociceptifs. En effet, les neurones à convergence transmettent en permanence « l'activité somesthésique de base » aux centres supérieurs. Cette activité constitue un « **bruit de fond somesthésique** ». Lorsqu'un foyer nociceptif apparaît, les CIDN vont inhiber l'ensemble des neurones à convergence qui ne sont pas directement concernés par le stimulus initial, et ainsi permettre aux centres supérieurs d'isoler le message nociceptif.

Ainsi, si on inhibe les CIDN, on augmente l'information somesthésique de base, et le message nociceptif est moins facile à détecter : l'**analgésie morphinique** reposeraient en partie sur ce principe.

Enfin, les CIDN permettraient d'expliquer le phénomène d'interaction entre des douleurs d'origines topographiques différentes. Lorsque deux stimulations nociceptives sont appliquées sur des régions distinctes du corps, le foyer de neurones à convergence activé par le stimulus le plus faible est inhibé. On se sert de cela chez les animaux, avec l'utilisation d'un tord-nez chez le cheval ou d'une mouchette chez la vache. Ces mécanismes permettent également d'expliquer les phénomènes d'hypoalgésie acupuncturale.

C. PHENOMENES D'HYPERSENSIBILITE

La lésion tissulaire et l'inflammation qu'elle engendre va aboutir à un état d'hypersensibilité, caractérisé par une réponse exagérée à un stimulus nociceptif (**hyperalgésie**) et à une réduction de l'intensité du stimulus nécessaire pour provoquer de la douleur, de telle manière qu'un stimulus normalement non nociceptif va être ressenti comme douloureux (**allodynie**). Ces phénomènes sont dus à des changements dynamiques aussi bien au niveau périphérique que central.

1. Sensibilisation périphérique [Lamont 2000A, Muir 2001, Siddall 2000]

Comme nous l'avons vu précédemment, les stimuli mécaniques, chimiques et thermiques activent dans les conditions normales les nocicepteurs à haut seuil associés aux fibres A δ et C et génèrent un message nociceptif. Mais ce système d'alarme primaire est relayé par un système d'alarme secondaire lié à la lésion tissulaire, provoquant une sensibilisation périphérique. Les mécanismes de l'hypersensibilisation sont schématisés à la figure 6.

a. « Soupe » inflammatoire

Toute lésion tissulaire s'accompagne d'une altération des membranes cellulaires à l'origine d'une libération de médiateurs de l'inflammation. Les cellules endommagées et les terminaisons libres libèrent un nombre important de médiateurs chimiques, incluant la **substance P**, la **neurokinine A** et le **CGRP**, qui ont des effets directs sur l'excitabilité neuronale.

Ces médiateurs provoquent également une vasodilatation avec extravasation de protéines plasmatiques et le **recrutement de cellules inflammatoires**, comme les neutrophiles, les mastocytes, les macrophages et les lymphocytes. Les tissus endommagés et inflammés contribuent à la formation d'un milieu inflammatoire complexe incluant entre autres des ions hydrogène, de l'histamine, des ions potassium et des enzymes comme la **protéine kinase (PK)**, les **cyclooxygénases** et la **NO synthase**. Les cellules inflammatoires vont libérer une grande variété de médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, les prostaglandines, les cytokines, le *tumor necrosis factor α* (TNF α), et le gène de croissance neuronale (Nerve Growth Factor -NGF-).

Les prostaglandines, produites en réponse à l'activation des voies de l'acide arachidonique par les cyclooxygénases, vont provoquer la sensibilisation des neurones. Ainsi, l'utilisation d'AINS, bloquant l'action des cyclooxygénases, permet de diminuer la sensibilisation. L'augmentation de la quantité de NGF va provoquer des changements phénotypiques des terminaisons nerveuses en faveur d'une augmentation de l'excitabilité.

Toutes ces molécules vont agir en synergie, formant la « **soupe** » **inflammatoire**, et diminuer significativement le seuil de réponse des fibres A δ et C. Cette sensibilisation des terminaisons libres provoque ce que l'on appelle **l'hyperalgésie primaire**, c'est-à-dire au site de la lésion.

La diffusion de ces médiateurs, par exsudation vasculaire et conduction antidromique le long de fibres C (« réflexe d'axone »), va provoquer une zone d'**hyperalgésie secondaire** autour du site lésionnel.

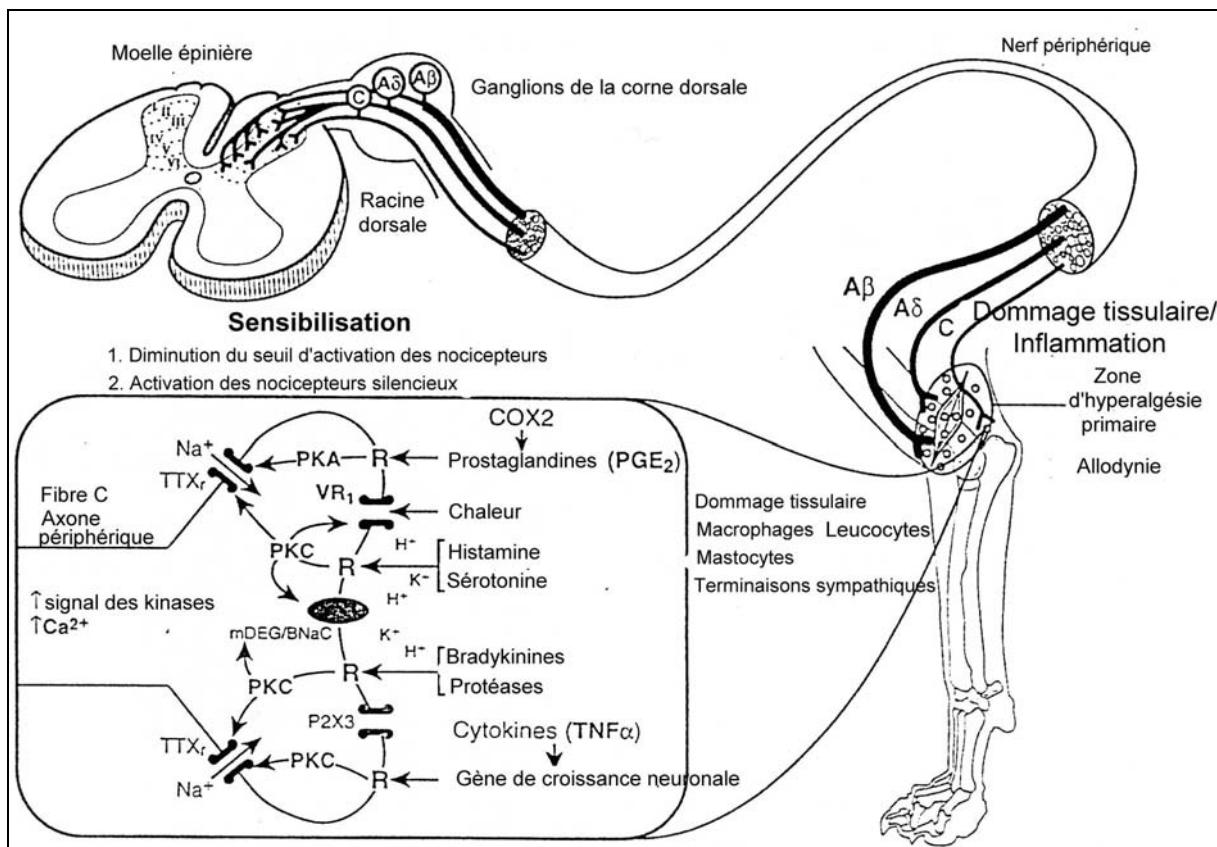
b. Rôle des nocicepteurs silencieux [Siddall 2000, Muir 2001]

Les lésions tissulaires vont également activer des « **nocicepteurs silencieux** » (« silent » ou « sleeping nociceptors »). Cette classe de nocicepteurs appartenant aux nocicepteurs polymodaux des fibres C, ne démontre en temps normal qu'une très faible activité lorsqu'ils sont soumis à une très forte stimulation. Ils sont cependant très sensibles à l'inflammation, et vont s'activer spontanément dans ces conditions. Ils semblent être plus importants dans les articulations [Muir 2001].

c. Rôle du système sympathique

La sensibilisation périphérique peut être empirée par l'augmentation de l'activité des efférences postganglioniques sympathiques [Muir 2001]. Il peut parfois survenir de véritables **syndromes douloureux à participation sympathique** (« Complex Regional Pain Syndromes ») associant douleur, troubles moteurs et trophiques et dysrégulation de la circulation et de la sudation. Lors de processus inflammatoires persistants, un couplage chimique de nature essentiellement noradrénergique relie les voies sympathiques et somato-sensorielles, normalement distinctes. L'activité des neurones sympathiques engendre une décharge continue des neurones afférents nociceptifs à l'origine de la sensibilisation des neurones de la corne dorsale (sensibilisation centrale).

Figure 6 : Schéma résumant les différents mécanismes de la sensibilisation périphérique [d'après Muir 2001]



2. Sensibilisation centrale

Le phénomène d'hyperalgésie secondaire ne peut pas être expliqué uniquement par les changements au niveau des nocicepteurs à haut seuil, car aucun changement dans leur sensibilité n'a pu être mis en évidence en dehors de la zone d'hyperalgésie primaire. Ces hypersensibilités sont dues à des modifications dynamiques des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière.

a. Augmentation des effets excitateurs [Lamont 2000A, Siddall 2000, Muir 2001]

On observe dans la corne dorsale un afflux excessif et non contrôlé de stimulations nociceptives par les fibres A δ et C, qui aboutit à une sommation des potentiels d'action, créant une dépolarisation croissante et de longue durée des neurones et des modifications structurales des récepteurs NMDA. C'est ce que l'on appelle l'**effet « wind-up »**.

L'activation des **récepteurs NMDA**, par suppression du blocage par le magnésium modifie la structure de ces récepteurs et les rend sensibles au glutamate, acide aminé excitateur. Il y a alors un influx de calcium intracellulaire (d'où une **augmentation de l'excitabilité neuronale**) et activation de différentes enzymes. Par exemple, l'activation de la **PK C** par l'entrée de calcium facilite l'expression en surface de récepteurs ainsi que leur fonctionnalité, et induit des changements post-synaptiques qui augmentent l'excitabilité neuronale. L'augmentation de la concentration de la **NO synthase** et des **prostaglandines** cause une hyperexcitabilité et une augmentation de la libération de la substance P et des acides aminés excitateurs par les neurones pré-synaptiques.

La sensibilisation centrale va également provoquer le recrutement des fibres A β , normalement non nociceptives. Les phénomènes d'hyperalgésie secondaire et d'allodynie peuvent être expliqués partiellement par ce mécanisme.

b. Diminution des contrôles inhibiteurs

Comme nous l'avons vu précédemment, les influx générés par les fibres myélinisées ou non et par les centres supraspinaux vont activer des **interneurones inhibiteurs**, qui vont stopper activement la conduction de l'influx. Ces mécanismes se font grâce à l'action de médiateurs inhibiteurs : le **GABA** et la **glycine**. Lors d'hypersensibilisation, il existerait un blocage des récepteurs GABA_A et GABA_B sur lesquels agissent le GABA et la glycine [Muir 2001].

Un traumatisme des nerfs périphériques est associé à une augmentation de l'expression d'un antagoniste endogène des opioïdes : la **cholecystokinine**, ainsi qu'une augmentation de la synthèse des récepteurs associés. Ce mécanisme va diminuer la protection induite par la libération d'opioïdes endogènes lors de traumatisme, et explique en partie la diminution d'efficacité des opioïdes lors de douleur chronique neurogène [Muir 2001].

c. Neuroplasticité du système nerveux central [Siddall 2000, Muir 2001]

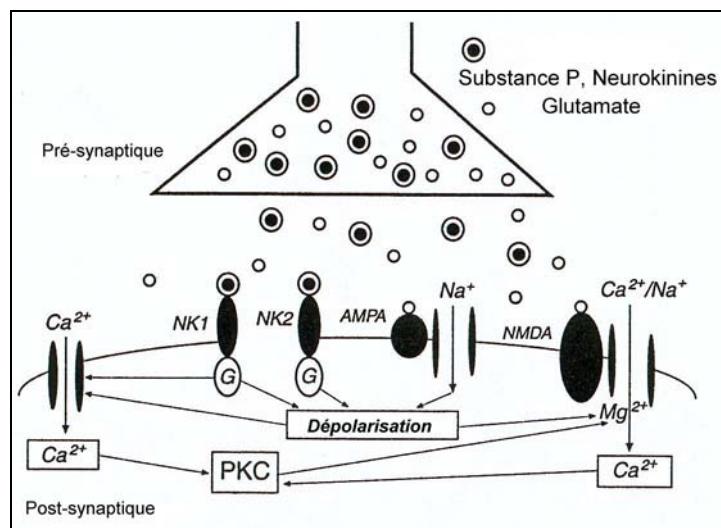
Tous les phénomènes précédemment décrits vont induire des changements phénotypiques au niveau des neurones. Ces changements sont essentiellement sous la dépendance du **facteur de croissance neuronale** (« Nerve Growth Factor -NGF-). Cette augmentation du NGF est critique pour l'excitabilité neuronale et déclenche de nombreux messages intracellulaires qui vont changer l'expression des gènes.

Ainsi, en bloquant l'action du NGF, on peut inhiber la majorité de l'hyperalgésie provoquée par l'inflammation (le développement de telles molécules est encore au stade expérimental).

L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et de PK va activer une famille de **PK activant les mitoses**, qui va modifier les récepteurs membranaires, augmenter l'excitabilité neuronale et prolonger l'effet de sensibilisation centrale [Muir 2001].

Enfin, l'inflammation va induire un changement de phénotype résultant en une augmentation de la libération de la substance P. Ainsi, le contrôle de l'inflammation périphérique par l'utilisation d'AINS va permettre une diminution des mécanismes menant à la sensibilisation centrale.

Figure 7 : Mécanismes mis en jeu lors d'hypersensibilisation centrale [d'après Lamont 2000A]



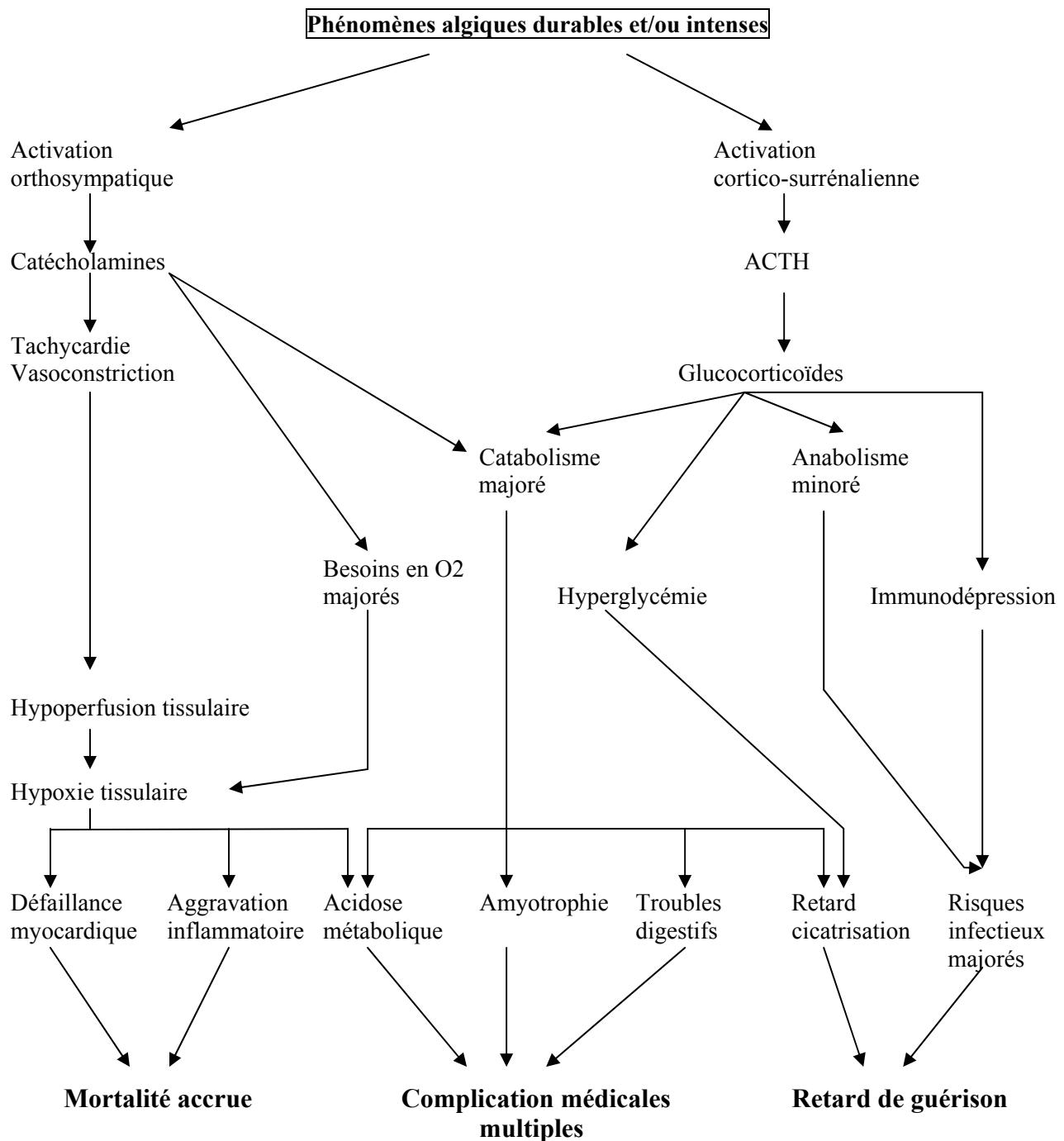
3. Implications thérapeutiques [Muir 2001, Verwaerde 2001B]

a. Importance d'une bonne gestion de la douleur

La douleur permet initialement à l'organisme de se protéger contre les agressions. Cependant, lorsque ces agressions deviennent durables ou très intenses, les phénomènes d'hypersensibilisation sont non seulement à l'origine d'une auto-aggravation de la douleur, mais sont aussi susceptibles de majorer la morbi-mortalité de l'affection initiale.

Les conséquences physiopathologiques des phénomènes douloureux sont présentées à la figure 8.

Figure 8 : Conséquences physiopathologiques des phénomènes algiques
 [D'après Verwaerde 2001A].



b. Cibles thérapeutiques

Le traitement de la douleur va reposer sur deux principes très importants :

- **l'analgésie préventive**, afin de diminuer la mise en place des phénomènes de sensibilisations périphérique et centrale
- **l'analgésie multimodale**, afin d'agir aux différents étages de transmission de la douleur.

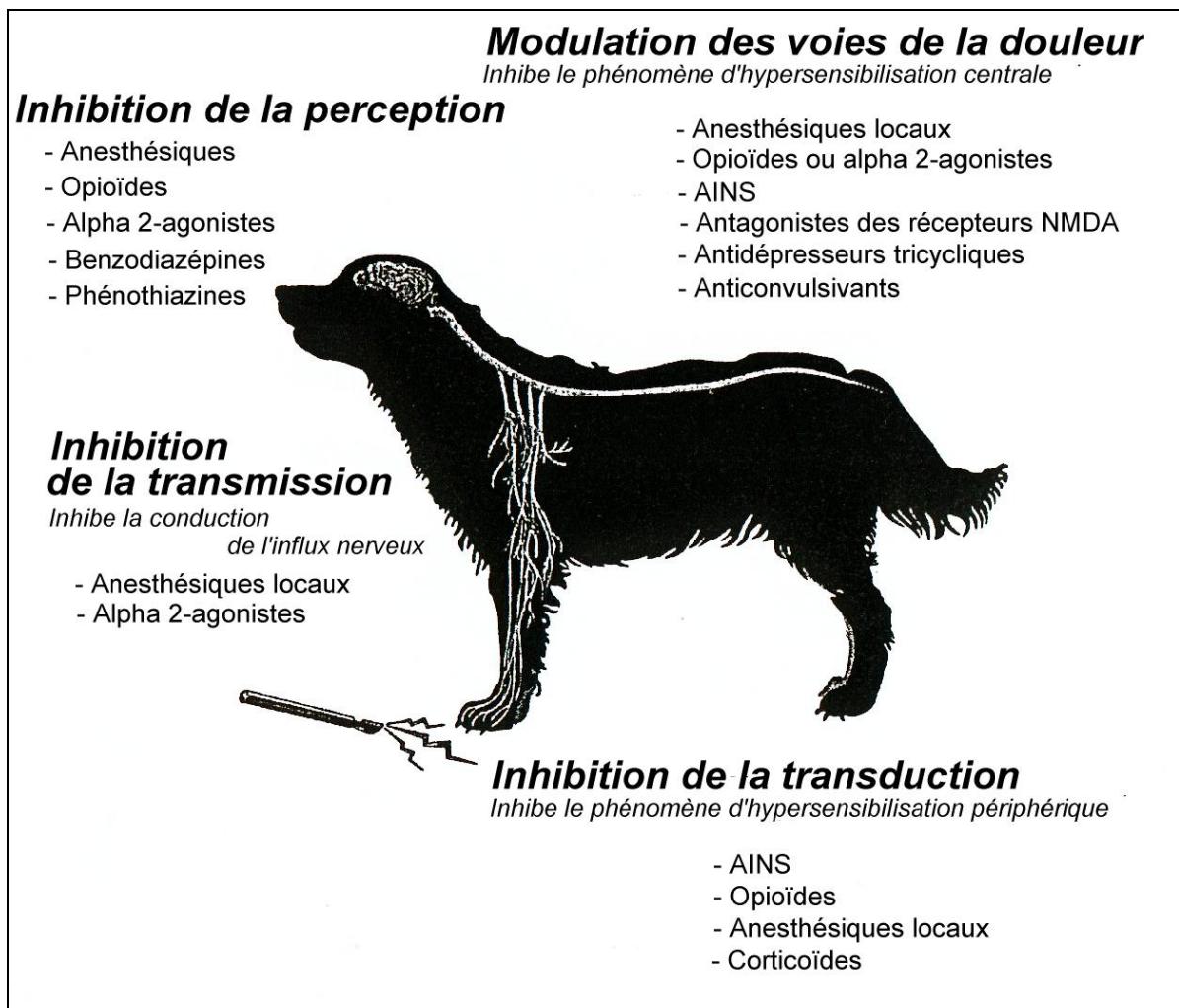
Les **anesthésiques locaux**, les **morphiniques**, les **corticoïdes** et les **AINS** sont capables de réduire *in situ* l'intensité de la « soupe inflammatoire » et donc la stimulation des fibres sensitives et les phénomènes de sensibilisations périphérique et centrale. La découverte de récepteurs opioïdes, α -2 adrénnergiques et à prostaglandines dans la corne dorsale et dans les tissus inflammés justifie l'utilisation épидurale, intra-articulaire et intra-lésionnelle d'opioïdes, d' α -2 agonistes, d'AINS et de corticoïdes pour le traitement de la douleur.

La remontée de l'influx nerveux peut être stoppée par les **anesthésiques locaux** et les **α -2 agonistes**.

Les **anesthésiques généraux**, les **morphiniques**, les **α -2 agonistes**, le **tramadol** (μ -agoniste et agoniste adrénnergique), les **AINS** et les **benzodiazépines** renforcent l'activité des systèmes inhibiteurs médullaires et centraux. Ils réduisent ainsi directement ou indirectement l'intégration centrale de la sensation douloureuse. De plus, les anesthésiques locaux, les morphiniques, les **antagonistes NMDA** (famille de la kétamine) et les **antidépresseurs tricycliques** s'avèrent capables de diminuer les phénomènes d'hypersensibilisation centrale.

Les différences neuro-chimiques entre les différentes douleurs chroniques expliquent l'efficacité variable des substances anesthésiques. Ainsi, la morphine est très efficace pour le traitement des douleurs inflammatoires, mais l'est moins pour le traitement des douleurs neuropathiques. Au contraire, les antidépresseurs tricycliques comme l'amytriptyline et les anti-convulsivants (gabapentine) sont plus efficaces lors de douleur neurogène.

Figure 9 : Sites d'action des principales molécules analgésiques.
[D'après Lamont 2000A]



c. **Arbre décisionnel simplifié** [Brasseur 1997, Troncy 2001]

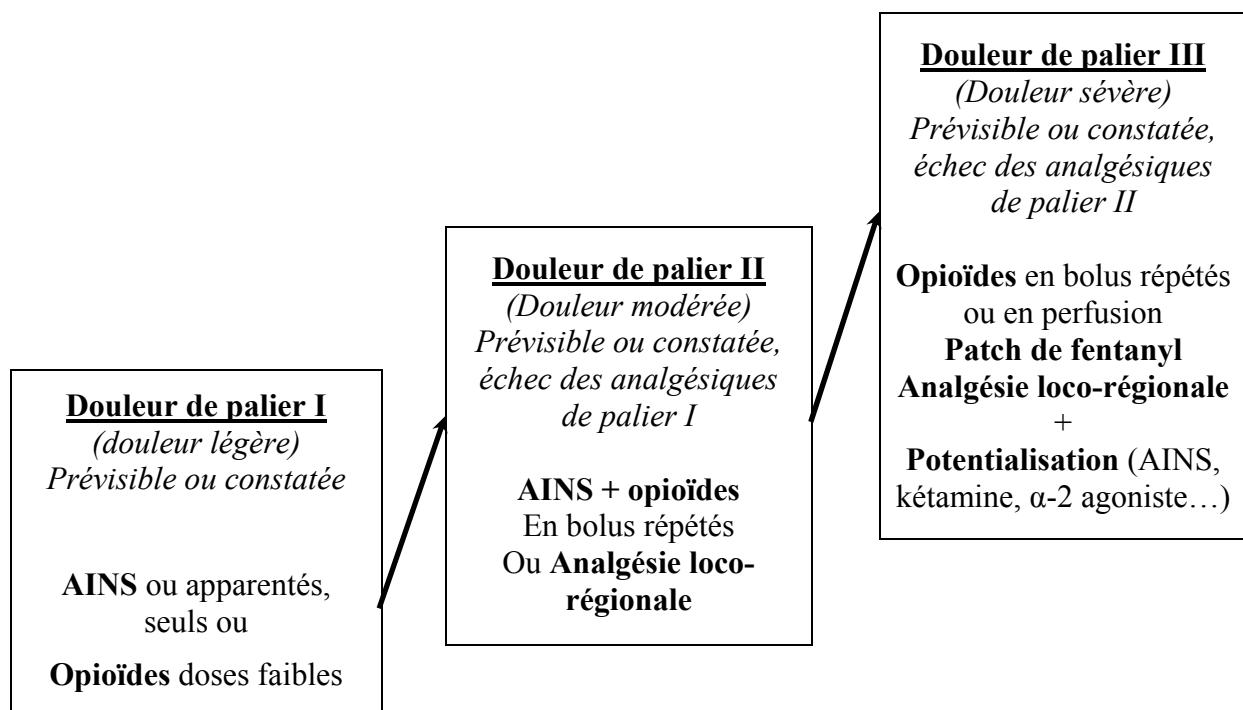
La stratégie thérapeutique doit tenir compte de la nature et de l'intensité des phénomènes douloureux. **L'Organisation Mondiale de la Santé** (O.M.S.) a ainsi proposé une méthode simple et validée de prise en charge de la douleur cancéreuse humaine : **l'échelle analgésique**. Celle-ci peut être adaptée aux autres types de douleurs et à la douleur animale. En fonction de l'intensité douloureuse attendue ou constatée, une thérapeutique appropriée peut être mise en place. Ainsi, on voit que dans le cas de la douleur, surtout celui de la douleur chronique, une **évaluation régulière du patient** est très importante, autant pour le degré de douleur que pour l'évaluation des effets secondaires des molécules analgésiques.

Cette échelle se compose de **trois paliers de douleurs**, auxquels correspondent des protocoles analgésiques spécifiques.

- **palier I** (douleurs d'intensité faible ou modérée) : on a recours aux médicaments non morphiniques, essentiellement des AINS. Si la douleur persiste, on peut y associer des opioïdes faibles, à faibles doses
- **palier II** (douleurs modérées à fortes) : on a recours à des morphiniques faibles associés aux médicaments du premier palier (AINS)
- **palier III** (douleurs sévères) : les produits de choix sont les morphiniques, avec possibilité d'association avec différents analgésiques. On peut également potentialiser l'effet des morphiniques par l'utilisation d'AINS, de kétamine, d' α -2 agonistes...

L'échelle analgésique et les traitements associés sont représentés à la figure 10.

Figure 10 : l'échelle analgésique [D'après Troncy 2003]



La connaissance des différents mécanismes mis en jeu lors de la douleur, les techniques d'évaluation et les guides thérapeutiques qui commencent à être mis en place chez les carnivores domestiques, permettent une meilleure prise en charge de la douleur. Le respect des principes de l'analgésie préventive et multimodale permet une gestion efficace de la douleur.

Cependant, la gestion de la douleur chronique, quelle qu'en soit son origine, reste souvent difficile. La facilité d'administration du traitement, l'évaluation répétée du patient et son suivi rapproché sont des conditions importantes pour la réussite d'un traitement analgésique de longue haleine.

Deuxième partie :

Gestion de la douleur chronique

arthrosique

I. DEFINITION DE L'ARTHROSE

Une boiterie chez un animal peut être la conséquence d'une multitude de pathologies. Elle est la plupart du temps associée à une anomalie au niveau de l'articulation, plus qu'à une anomalie des os longs, surtout lorsqu'elle est d'évolution chronique, car l'articulation joue un grand rôle dans la démarche. En effet, elle permet le transfert de charge d'un os à un autre, permettant des mouvements fluides. Toute modification d'un des composants articulaires va entraîner de la douleur et de la boiterie.

L'arthrose est définie comme étant une **affection caractérisée par une inflammation chronique d'intensité variable et une dégradation du cartilage articulaire**. Elle s'accompagne rapidement de l'apparition d'ostéophytes, un remodelage osseux, et des modifications des tissus périarticulaires [Genevois 2003]. On estime qu'elle concerne plus de 20% de la population canine chez les individus âgés de plus d'un an !

L'arthrose résulte d'un déséquilibre entre les contraintes qui s'exercent sur le cartilage et la résistance mécanique de ce dernier [Genevois 2003]. On distingue classiquement deux phénomènes :

- des contraintes mécaniques anormalement élevées s'exerçant sur un cartilage initialement normal (instabilité articulaire, fractures, anomalie de conformation articulaire...) : **arthrose mécanique**
- des contraintes mécaniques normales s'exerçant sur un cartilage dont les propriétés mécaniques sont altérées (consécutives à une inflammation articulaire chronique, liée à l'âge, d'origine auto-immune...) : **arthrose structurale**.

A. ANATOMIE D'UNE ARTICULATION SYNOVIALE

Un traitement adéquat de l'arthrose passe tout d'abord par une connaissance des structures anatomiques et nerveuses mises en jeu.

1. Composants d'une articulation synoviale [Anderson 1999B, Loneux 1999A, Johnston 2001B, Genevois 2003]

Une articulation synoviale est composée des deux épiphyses des os adjacents recouverts par du cartilage hyalin, d'une membrane synoviale, de la synovie, de l'os sous-chondral et des structures de soutien (capsule articulaire, muscles, tendons, ligaments...) [Johnston 2001B, Genevois 1992].

Le **cartilage hyalin** ou cartilage articulaire, est un tissu non vascularisé, **non innervé** et dépourvu de vaisseaux lymphatiques [Loneux 1999A]. Son rôle est de disperser de manière efficace les forces de pression à l'os sous-chondral sous-jacent et constitue une surface lisse, résiliente et pratiquement dépourvue de friction, permettant un mouvement fluide de l'articulation. Une rupture de l'homéostasie cartilagineuse va mener à une perte de l'élasticité du cartilage hyalin, changeant la répartition des forces de pression, et amenant des pressions anormales sur l'os sous-chondral.

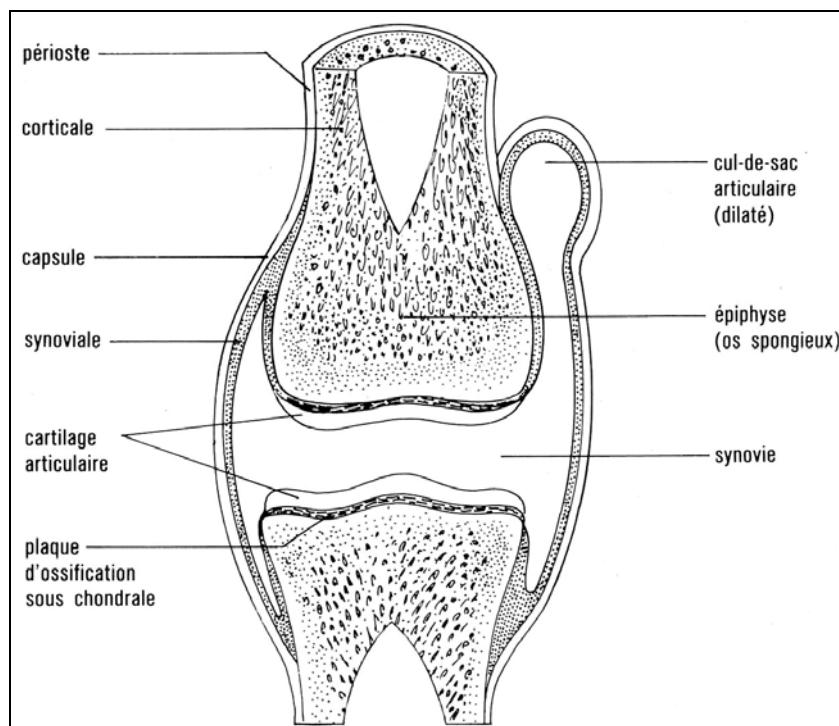
La **membrane synoviale** recouvre tous les éléments situés à l'intérieur de la cavité articulaire, à l'exception du cartilage articulaire et des ménisques. Elle est constituée par un réseau très lâche de fibres de collagènes et de fibres élastiques au sein duquel on trouve un nombre relativement réduit de cellules particulières : les **cellules synoviales** ou synoviocytes. Elle contient trois types de **synoviocytes** : les synoviocytes A jouant un rôle de phagocytes, les synoviocytes B produisant l'acide hyaluronique, et les synoviocytes C, aux caractères intermédiaires entre les deux précédents types. Ils participent à la formation du liquide synovial.

Le **liquide synovial** est élaboré par la membrane synoviale. C'est un ultra-filtrat du plasma auquel les synoviocytes ajoutent l'acide hyaluronique. Il joue un rôle essentiel dans la nutrition du cartilage articulaire et dans la lubrification des surfaces articulaires et de la membrane synoviale. Par ailleurs, il existe dans le liquide synovial de nombreux systèmes enzymatiques (**protéases**, parmi lesquelles on trouve les **métalloprotéases de la matrice**) sans action sur le cartilage normal. Ils ont un rôle très important dans la cascade inflammatoire de l'arthrose. Dans certains processus pathologiques cette protection peut disparaître, induisant une dégradation enzymatique du cartilage [Genevois 1992].

L'**os sous-chondral** est constitué par du tissu osseux spongieux. Sa vascularisation très riche et sa faible densité lui confèrent une possibilité d'évolution et de remaniement très rapide. Il se modifie pour former juste en dessous du cartilage articulaire, une couche particulièrement dense et solide : la **plaqué osseuse sous-chondrale**. Elle se modifie lors de processus pathologiques [Genevois 1992].

L'**appareil de contention** désigne l'ensemble des structures qui solidarisent les éléments articulaires entre eux : **muscles, capsule et ligaments**. Les principaux constituants d'une articulation synoviale sont représentés à la figure 11.

Figure 11 : Représentation schématique d'une articulation synoviale [d'après Genevois 1992]



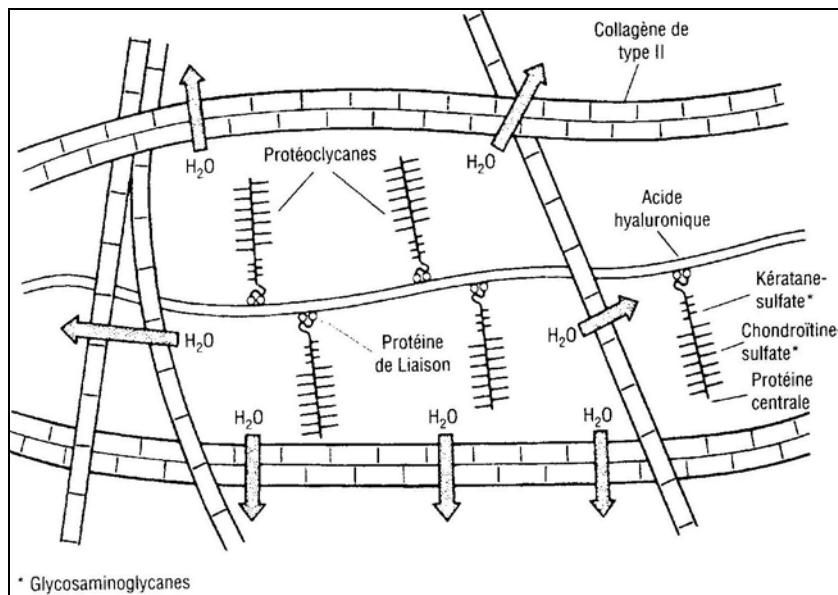
2. Physiologie [Genevois 1992, Fayolle 1997, Loneux 1999A]

L'arrangement spécifique des différents éléments structuraux est responsable des propriétés physiques de l'articulation.

Le cartilage articulaire est une structure hautement spécialisée dont la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) est particulièrement bien adaptée à la résistance aux charges compressives. Il est composé d'environ 80% d'eau, retenue sous la forme d'un gel macromoléculaire très stable grâce à la présence d'un type de macromolécules très hydroscopiques : les **protéoglycane**s. Les **protéoglycane**s constituent la majeure partie de la MEC qui n'est pas du collagène.

Un monomère de protéoglycane est une protéine à laquelle un ou plusieurs types de chaînes de glycosaminoglycane sont attachés. Les glycosaminoglycane (GAGs) au niveau du cartilage articulaire sont la chondroïtine sulfate et le kératane-sulfate. Les protéoglycane sont pour la majorité d'entre eux liés à l'acide hyaluronique pour former de très grosses molécules : les **agrégats de protéoglycane**s. Ceux-ci possèdent d'importantes propriétés hydrophiles et la rétention d'eau qu'ils engendrent au sein de la MEC confère au cartilage normal ses propriétés d'élasticité qui lui permettent de jouer son rôle biomécanique d'amortissement des contraintes (figure 12).

Figure 12 : Constitution de la matrice extra-cellulaire du cartilage sain [d'après Fayolle 1997]

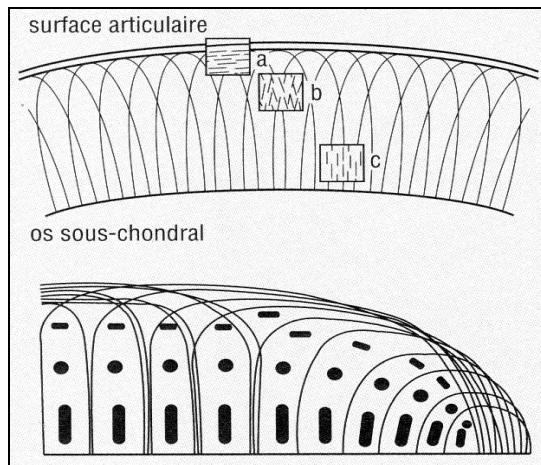


La cohésion mécanique du gel de protéoglycane est assurée par un **réseau tridimensionnel de fibres de collagène** (principalement de type II) qui l'emprisonne et évite sa dispersion [Genevois 1992]. Les **fibrilles de collagène** fournissent le support structural de la MEC. Des modifications dans l'orientation des fibres permettent de distinguer grossièrement 3 couches différentes au sein du cartilage articulaire (figure 12) :

- une couche superficielle, où les fibres sont globalement parallèles à la surface articulaire
- une zone centrale, où les fibres n'ont pas de direction préférentielle
- une couche profonde, où les fibres sont perpendiculaires à la surface de l'épiphyse et viennent s'ancrer dans la couche calcifiée du cartilage et dans la zone épiphysaire [Genevois 1992].

Cette différence d'orientation permet d'expliquer la nature des lésions cartilagineuses dans le phénomène arthrosique.

Figure 13 : Représentation schématique de l'orientation des fibres de collagène dans le cartilage articulaire [d'après Genevois 1992]



Les cellules cartilagineuses, ou **chondrocytes**, ont une activité métabolique à l'origine de la synthèse et du renouvellement des protéoglycane et des fibres de collagène. Chez l'animal jeune, le cartilage joue un rôle de croissance pour le noyau épiphysaire. Il est donc le siège de multiplications cellulaires et d'une activité métabolique intense. Chez l'adulte, l'activité et le nombre des chondrocytes est diminué, ce qui implique que toute lésion cartilagineuse est définitive.

3. Neuro-anatomie [Johnston 2001B]

Les articulations sont innervées par les branches articulaires de la plupart des nerfs périphériques. Ces nerfs contiennent des afférences de fibres myélinisées, non myélinisées et appartenant au système sympathique.

On décrit dans l'articulation 4 types de récepteurs :

- **types I et II** : mécanorécepteurs
- **types III et IV** : nocicepteurs.

Les **mécanorécepteurs de type I et II** sont présents dans la capsule articulaire. Ce sont des récepteurs à bas seuil d'action. Ils sont activés par les mouvements d'elongation et de pression exercés sur l'articulation. Leur transmission rapide aux centres supérieurs *via* les fibres myélinisées permet à l'individu de connaître l'orientation de son membre et de l'articulation dans l'espace. Les propriétés de réponse des récepteurs de types II (surtout associés aux fibres A β), sont identiques que l'articulation soit normale ou inflammée, et ces fibres n'ont pas de rôle connu dans la nociception.

Les **nocicepteurs de type III** se trouvent à la surface des ligaments. Ils sont principalement associés aux fibres A α , et permettent une conduction rapide de l'influx. Ils sont inactifs lors de mouvements normaux de l'articulation, et ne sont activés que par un stimulus risquant de créer une réelle lésion tissulaire.

Les **nocicepteurs de type IV** se différencient des autres types de récepteurs car ils ne sont pas spécifiques à un organe. A l'exception du cartilage articulaire non innervé, ces récepteurs se trouvent dans toutes les structures articulaires. Ils sont considérés comme étant des récepteurs polymodaux, pouvant répondre aussi bien à des stimuli mécaniques comme les autres récepteurs, mais aussi chimiques et thermiques. Ils sont donc étroitement impliqués dans la douleur lors de phénomènes inflammatoires. Ils correspondent aux terminaisons libres des fibres A δ et C. Certains de ces récepteurs représentent les **récepteurs silencieux** activés lors d'inflammation.

4. Origine de la douleur arthrosique [Autefage 2001, Troncy 2001]

Le cartilage articulaire n'étant pas innervé, la douleur d'une articulation arthrosique est :

- soit **d'origine osseuse** à la suite d'un décollement périosté lié aux ostéophytes, de microfractures de l'os sous-chondral ou à l'hyperpression de la moelle osseuse au niveau des épiphyses
- soit **d'origine articulaire**, par l'inflammation synoviale liée à la libération des produits de dégradation du cartilage et à leurs effets sur les cellules synoviales et à la distension articulaire
- soit **d'origine péri-articulaire** par les spasmes musculaires et les lésions ligamentaires.

B. METHODES DIAGNOSTIQUES

1. Anamnèse

Les signes cliniques les plus fréquemment associés à l'arthrose sont de la **douleur articulaire et de la boiterie**. Cette boiterie est souvent intermittente, chronique, aggravée par l'activité physique, le repos prolongé et le temps froid [MacPhail 2000]. La boiterie, lorsqu'elle s'est installée de manière insidieuse, peut être difficile à reconnaître [McLaughlin 2000]. L'animal sera plutôt présenté avec un commémoratif de perte de poids, de diminution d'appétit, de réticence au mouvement...

2. Examen myo-arthro-squeletique

A l'examen myo-arthro-squeletique, on va trouver de la **douleur** à la manipulation des articulations, des **craquements**, de **l'épanchement synovial**, de la **fibrose périarticulaire**, une **atrophie musculaire** et une **diminution de l'amplitude de mouvement** des articulations concernées. Les animaux arthrosiques sont affectés de diverses façons, qui peuvent aller d'une claudication occasionnelle et peu marquée à une invalidité totale, d'où l'importance d'un bon diagnostic et d'une stratégie thérapeutique appropriée.

Des maladies auto-immunes peuvent avoir la même présentation clinique, il est donc important de réaliser des examens complémentaires, car le traitement varie beaucoup en fonction de la cause incriminée.

3. Signes radiographiques

Les signes radiographiques que l'on peut observer sont [Fayolle 1997] :

- un **pincement de l'interligne articulaire** : il résulte du rapprochement des structures osseuses épiphysaires autorisé par l'usure ou la disparition focale du cartilage articulaire
- une **condensation de l'os sous-chondral** : elle est d'apparition plus tardive et traduit l'excès de contrainte auquel l'os est soumis
- une **ostéophytose** : siégeant aux marges de l'articulation à la jonction chondrosynoviale, en des sites propres à chaque articulation
- une **distension de la capsule articulaire** : elle sera visible ou non en fonction des paramètres radiographiques choisis
- un **épanchement articulaire** : rare chez le chien, sauf au niveau du genou
- un **épaississement de la capsule articulaire**

Ces signes radiographiques de l'arthrose vont varier avec le stade évolutif et l'articulation affectée. De plus, il existe souvent une grande variabilité entre les signes radiographiques observés et les signes cliniques associés. Ainsi, un chien avec de grosses lésions radiographiques ne va pas présenter de douleur, alors qu'un autre, avec des lésions moins marquées, ne sera plus ambulatoire ! Cependant, il est quand même reconnu que pour un animal donné, les signes algiques augmentent avec les signes radiographiques.

4. Autres examens complémentaires

Ce sont des examens que l'on peut réaliser lorsque l'évolution arthrosique est très minime et qu'il subsiste un doute.

Lors d'arthrose, le **liquide synovial** a une viscosité dont l'évolution est variable (diminution ou augmentation de cette dernière). Il a un aspect normal, bien que de manière exceptionnelle, il puisse présenter une turbidité augmentée (augmentation de la concentration de cellules inflammatoires > 3000 par microlitre). Ces cellules inflammatoires sont alors souvent des neutrophiles.

Des recherches sont également effectuées pour mettre en évidence des marqueurs précoces de l'arthrose pouvant être utilisés en routine [Innes 1999, Loneux 1999B]. Massicotte et al. ont par exemple mis en évidence deux populations de patients arthrosiques (hauts et bas producteurs) en fonction du taux de production d'interleukine (IL)-6 et de PGE₂ par les ostéoblastes [Massicotte 2002]. Ils ont également montré que le taux d'IL-1 était identique quel que soit le degré d'arthrose, et que le taux de TGF-β (transforming growth factor- β) était augmenté chez tous les patients arthrosiques.

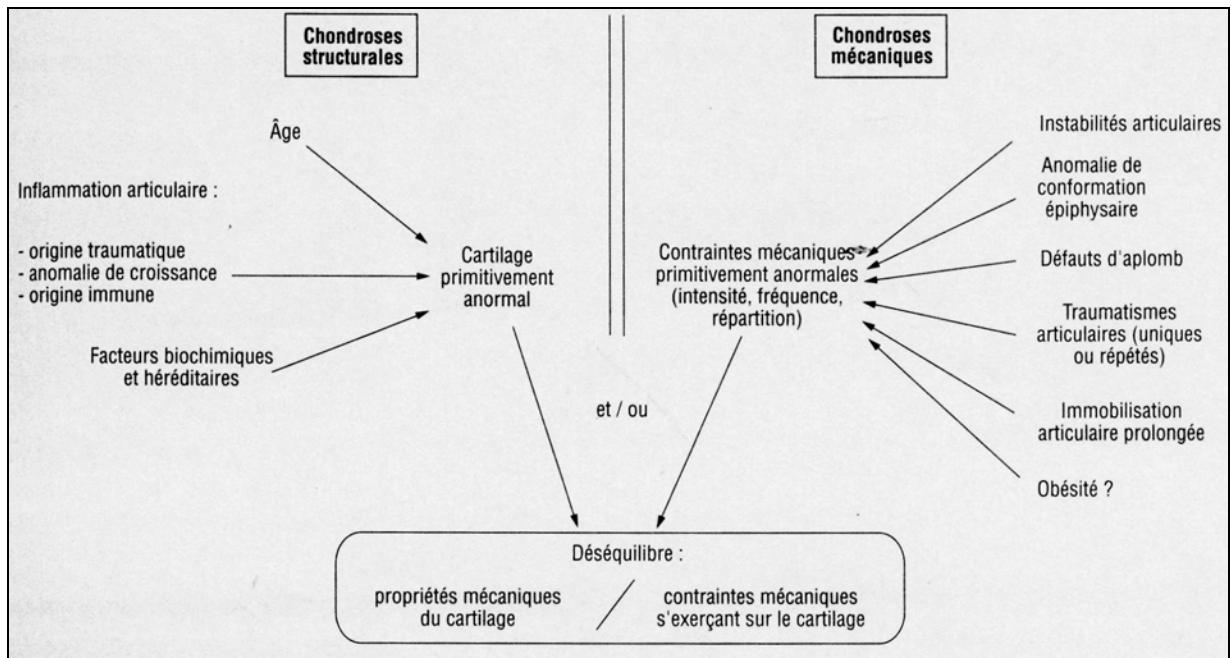
D'autres techniques diagnostiques comme la tomographie par reconstruction d'image, l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), l'analyse cinématique de la démarche et la scintigraphie nucléaire, fournissent parfois des indications supplémentaires, notamment pour les chiens chez lesquels l'affection est bénigne [MacPhail 2000].

C. CHANGEMENTS PATHOLOGIQUES DE L'ARTICULATION LORS D'ARTHROSE ET MECANISMES DE DOULEUR MIS EN JEU

La stabilité de l'articulation, avec une transmission, dispersion, et absorption normales des forces, n'est possible que si tous les constituants de l'articulation sont normaux. Les anomalies vont entraîner une altération physique de la microstructure du cartilage, et des lésions cellulaires et membranaires (figure 14). Toutes ces lésions sont à l'origine de libération de médiateurs inflammatoires par les chondrocytes et l'activation d'enzymes destructrices [Fayolle 1997, Loneux 1999A].

Ainsi, bien que classée parmi les arthropathies non inflammatoires, l'arthrose est caractérisée par la présence d'une réaction inflammatoire d'intensité variable responsable de la mise en place d'un cercle vicieux pathologique, avec un auto-entretien des phénomènes douloureux.

Figure 14 : Etiologie de l'arthrose [d'après Fayolle 1997]



1. Phénomènes d'ordre biochimique [Fayolle 1997, Loneux 1999A, Genevois 2003]

La dégradation du cartilage peut être initiée par des causes mécaniques et/ou biochimiques [Genevois 2003]. La réaction inflammatoire provoquée par des contraintes mécaniques anormales va entraîner une rupture de l'équilibre dynamique de l'articulation et les activités cataboliques vont prendre le dessus.

Le **chondrocyte** est considéré comme une **cellule mécanosensible** susceptible de s'activer lorsque les contraintes mécaniques dépassent un certain seuil [Fayolle 1997 Genevois 2003]. Une fois activé (sous l'action des cytokines ou d'un stress mécanique important), le chondrocyte libère des enzymes regroupées sous le nom de **métalloprotéases**. Les métalloprotéases existent dans une articulation saine, mais sont inactivées par les inhibiteurs des métalloprotéases.

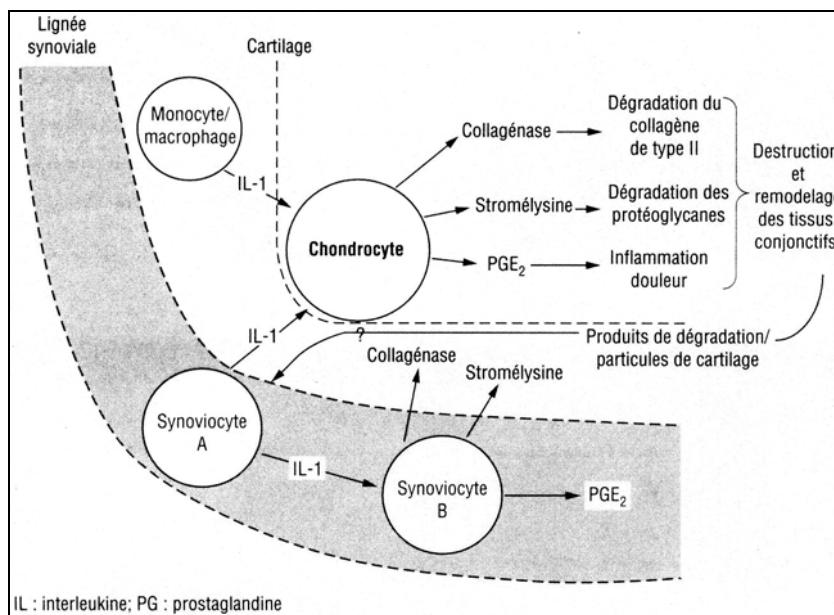
Les chondrocytes vont libérer :

- des **collagénases** (qui dégradent la matrice collagénique du cartilage)
- des **stromélysines** et des agrécanases qui dépolymérisent et dégradent les agrégats de protéoglycans

- des **prostaglandines** (PGs, principalement PGE₂) à action pro-inflammatoire pour la membrane synoviale et médiatrices du phénomène douloureux. Elles provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation et possèdent des effets chimiotactiques. Ainsi, l'action des AINS et des corticoïdes, en bloquant la synthèse de PGs et de leukotriènes, permet de diminuer les phénomènes inflammatoires et destructeurs sur l'articulation.

Ces mêmes enzymes peuvent être synthétisées par les **synoviocytes B** suite à la résorption par les synoviocytes A de fragments cartilagineux et de produits de dégradation du cartilage. De l'**oxyde nitrique (NO)** apparaît dans le liquide synovial suite à l'activation d'une « NO-synthase inducible », ce dernier empêchant toute action des inhibiteurs des interleukines. Le processus va donc s'auto-entretenir. Or, comme nous l'avons vu dans la première partie, tous ces médiateurs jouent un rôle important dans la sensibilisation périphérique et centrale du système nerveux. On comprend donc que l'arthrose soit à l'origine d'une douleur persistante, et qu'un traitement spécifique contre les principaux médiateurs de l'inflammation va permettre une bonne gestion de cette douleur.

Figure 15 : Physiopathologie de la composante inflammatoire [d'après Fayolle 1997]



2. Modifications lésionnelles [Fayolle 1997, Genevois 2003]

Les modifications cellulaires et biochimiques vont peu à peu aboutir à des modifications macroscopiques. Les lésions du cartilage vont principalement s'installer en zone de charge. L'élément central de modification du cartilage articulaire est la perte de protéoglycans au sein de la MEC, suivi d'une désorganisation du réseau des fibres de collagène entraînant une modification du contenu en eau du cartilage, altérant ses propriétés biomécaniques.

Cette modification résulte dans un premier temps en une augmentation du contenu en eau de la MEC, rendant le cartilage mou au toucher : c'est la **chondromalacie**. Puis le cartilage subit une perte de substance fondamentale qui lui donne un aspect opaque et dépoli. Il apparaît fibrillaire et irrégulier au microscope. Ceci correspond à une fuite du gel d'agrégats hors des mailles du filet collagénique, provoquant une aggravation de la perte d'élasticité et de résistance, puis une rupture des fibres de collagènes. C'est l'apparition de **fissures cartilagineuses**. Leurs orientations vont suivre l'orientation des fibres de collagène : dans un premier temps, les lésions sont superficielles et tangentes à la surface, puis deviennent progressivement perpendiculaires à la plaque osseuse sous-chondrale. La fissuration aboutit à une perte progressive de tissu cartilagineux dont l'épaisseur s'amenuise.

Le cartilage s'use de manière anormale, provoquant une **érosion** du cartilage, pouvant aller jusqu'à l'**éburnation**, c'est-à-dire la disparition totale du cartilage. L'os sous-chondral, subissant un stress anormal, va s'épaissir : c'est le phénomène de **sclérose**.

En périphérie de l'articulation, les vaisseaux sanguins envahissent la partie encore intacte du cartilage articulaire, la détruisent et forment de fines lamelles osseuses recouvertes de fibrocartilage : les **ostéophytes**. D'autres néo-formations peuvent apparaître au sein des insertions capsulaires, ligamentaires ou tendineuses : les **entésophytes**.

Tous ces changements expliquent la symptomatologie de l'arthrose, et les phénomènes douloureux.

3. Mécanismes nerveux [Johnston 2001B]

Les articulations sont innervées par les branches des racines nerveuses périphériques. On retrouve des fibres A $\alpha\beta$, A δ et C, et leurs récepteurs associés.

Les mécanorécepteurs et nocicepteurs vont envoyer différents stimuli à la corne dorsale de la moelle épinière et aux centres supraspinaux *via* les fibres A $\alpha\beta$, A δ et C. Une stimulation excessive de ces récepteurs par des mouvements anormaux de l'articulation ou une inflammation persistante va entraîner une **sensibilisation périphérique et/ou centrale**, et les phénomènes d'hyperalgésies primaire, secondaire et d'allodynie précédemment décrits.

Les **récepteurs de type IV** sont activés par les mouvements de pression et de tension, provoquant une augmentation de la pression à l'intérieur de l'articulation. Or, lors d'arthrose, ces récepteurs sont **sensibilisés** (chémorécepteurs), et toute augmentation de pression dans l'articulation va provoquer de la douleur. On comprend donc pourquoi les mouvements augmentent l'inconfort de l'animal, de même que la présence d'épanchement articulaire. D'autres situations peuvent augmenter la pression intra-articulaire comme une diminution de la pression atmosphérique. Ce sont les douleurs articulaires rapportées lors de mauvais temps.

Les **récepteurs de types I et II** auraient la capacité d'activer les interneurones inhibiteurs au niveau de la corne dorsale, ou de stopper directement l'influx nociceptif induit par les afférences nociceptives au niveau des neurones de 2^{ème} ordre [Johnston 2001B]. Ceci est utilisé à des fins thérapeutiques, en stimulant les mécanorécepteurs par des stimulations transcutanées des nerfs périphériques, des massages ou en comprimant la région à l'aide de bandages.

Les fibres sympathiques rencontrées dans les articulations sont associées au contrôle des vaisseaux sanguins articulaires, et leur activation provoque une vasoconstriction. Ces fibres vont également stimuler la production de PGs et d'IL-1, sensibilisant particulièrement les récepteurs de type IV.

D. BUTS DU TRAITEMENT ANALGESIQUE [Loneux 1999B, MacPhail 2000, McLaughlin 2000, Kuroki 2002]

De nombreux traitements médicaux et chirurgicaux ont été utilisés dans le traitement de l'arthrose, mais aucun ne permet une cure complète de la maladie. Les buts du traitement de l'arthrose chez le chien sont :

- soulager la douleur
- augmenter la mobilité articulaire et accroître le niveau d'activité de l'animal
- maintenir un environnement biochimique normal en réduisant l'inflammation et préserver les caractéristiques du liquide synovial
- prévenir la dégénérescence plus poussée du cartilage, la fibrose articulaire, les remaniements de l'os sous-chondral, l'ostéophytose

Tout ceci dans le but d'améliorer la qualité de vie de nos animaux de compagnie. De manière générale, le traitement doit être adapté aux besoins de chaque chien et tenir compte des attentes du propriétaire en terme de qualité de vie de l'animal et de traitement. Ainsi, si les propriétaires sont convaincus de l'efficacité d'un produit, il est bon de l'intégrer dans notre protocole analgésique, si ses avantages sont, bien entendu, supérieurs à ses inconvénients [Lascelles 2003]. Il faut également bien faire comprendre au propriétaire que le traitement de l'arthrose n'est pas curatif mais seulement palliatif, et que dans certains cas, un inconfort résiduel risque d'être présent [www.ivis.org/special_books/ortho/chapter_87/87mast.asp].

Ainsi, la douleur arthrosique doit bénéficier de la gestion par paliers proposée par l'O.M.S. L'explication au propriétaire des différentes étapes du traitement en fonction du degré de douleur (voir partie I) va lui permettre de se sentir pleinement impliqué dans le bien-être de son animal, et de suivre la logique du traitement sans se décourager en cas d'échec d'un médicament.

II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS : PRINCIPAUX ACTEURS DU TRAITEMENT DE L'ARTHROSE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont le potentiel de contrôler aussi bien la douleur aiguë que la douleur chronique. Ils font partie des substances les plus fréquemment utilisées en médecine humaine, et contribuent grandement au contrôle de la douleur en médecine vétérinaire. Bien qu'ils n'arrêtent pas la progression des changements dégénératifs et qu'ils soient parfois associés à des effets secondaires importants, leur capacité à diminuer significativement la douleur, et leur facilité d'utilisation, expliquent leur large emploi.

A. MECANISMES D'ACTION

Malgré des structures chimiques toutes différentes, les AINS allient des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques.

Les mécanismes d'action des AINS sont complexes, mais le principal reste l'inhibition réversible des enzymes Cyclooxygénases (COX), responsables de la synthèse de PGs.

1. Voies de production des médiateurs de l'inflammation [Johnston 1997, Livingston 2000]

Nous avons vu que lors d'arthrose, l'équilibre fragile qui existe entre les activités anabolique et catabolique était rompu, et que de nombreux médiateurs de l'inflammation étaient libérés.

Les traumatismes appliqués sur l'articulation vont provoquer des dommages cellulaires importants, libérant ainsi des **phospholipides membranaires**, premiers acteurs d'une cascade inflammatoire complexe.

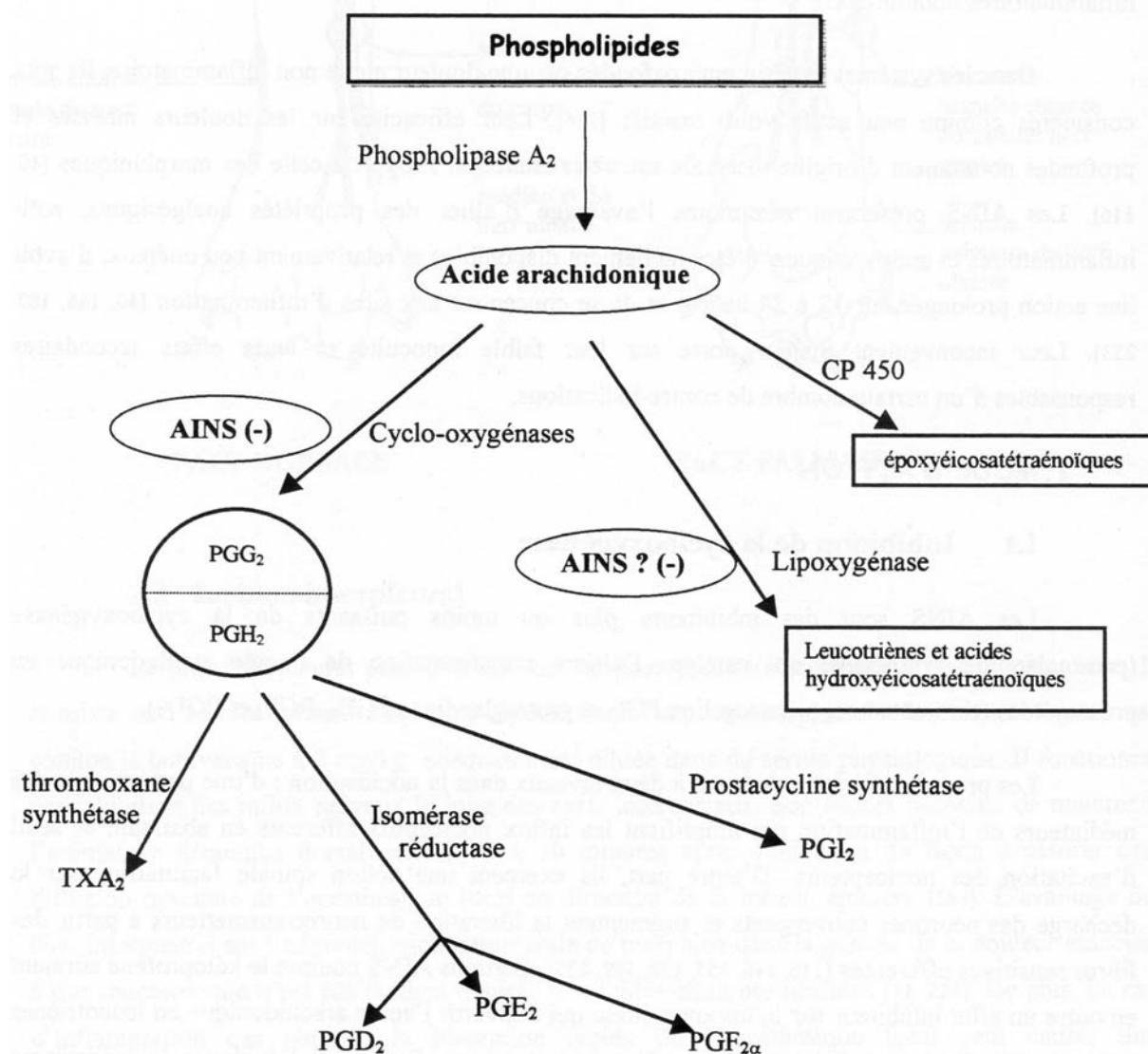
Les phospholipides membranaires vont être transformés en **acide arachidonique** par la **phospholipase A₂** (cible potentielle des corticoïdes). L'acide arachidonique ainsi libéré emprunte ensuite plusieurs voies de synthèse dont celle des éicosanoïdes, en étant pris en charge par deux groupes d'enzymes catalysant des réactions oxydatives: les **lipoxygénases** (LOX, principalement la 5-LOX et la 12-LOX) et les **COX** (principalement les COX-1, COX-2 et COX-3), aboutissant à la formation d'éicosanoïdes (PGs, thromboxanes et leukotriènes) et de **radicaux libres dérivés de l'oxygène, oxydatifs et potentiellement toxiques**. Les voies métaboliques de l'acide arachidonique sont résumées à la figure 16.

La 5-LOX va produire des molécules pro-inflammatoires ayant un rôle non négligeable dans les phénomènes d'hypersensibilité lors d'arthrose. Or, cette enzyme n'est inhibée que partiellement par les AINS, et cette voie métabolique permettrait d'expliquer en partie la douleur pouvant perdurer malgré ce traitement. De plus, il existerait lors de l'emploi des AINS un détournement de la voie des COX vers la voie de la 5-LOX formant des leucotriènes, puissants agents inflammatoires et vasoconstricteurs qui participeraient aux troubles gastro-intestinaux associés aux traitements par les AINS.

Les **éicosanoïdes** interviennent à deux niveaux dans la nociception : d'une part, ce sont des **médiateurs de l'inflammation** qui amplifient les influx nociceptifs afférents en abaissant le seuil d'excitation des nocicepteurs (source d'allodynie). D'autre part, ils exercent une **action spinale** facilitatrice sur la décharge des neurones convergents et augmentent la libération de neurotransmetteurs (source d'hyperalgésie) à partir des fibres sensitives afférentes [Mathews 1996].

Les **éicosanoïdes** remplissent de **nombreuses fonctions physiologiques** au sein de l'organisme. On les retrouve au niveau du système reproducteur, cardiovasculaire, gastro-intestinal, rénal, hémostatique, et respiratoire. Le rôle des éicosanoïdes dans l'organisme est résumé dans le tableau II. Les effets secondaires des AINS sont expliqués par les rôles importants que jouent ces molécules. Cependant, certaines sont présentes dans les conditions physiologiques, alors que la production d'autres molécules est induite lors de l'inflammation.

Figure 16 : Voies métaboliques de l'acide arachidonique et principaux sites d'action des corticoïdes et des AINS [d'après Livingston 2000]



CP 450 : Mono-oxygénase dépendante du cytochrome P450

PG : prostaglandines

PGI₂ : prostacycline

TXA₂ : thromboxane A₂

Tableau II: Différents rôles des éicosanoïdes [d'après Johnston 1997, Livingston 2000]

	Rôle physiologique
Système rénal	Vasodilatation médullaire $\Rightarrow \downarrow$ résistance vasculaire $\Rightarrow \uparrow$ perfusion (PGE ₂ , PGI ₂), excrétion de Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ et H ₂ O (PGE ₂ , PGI ₂), libération de rénine (PGE ₂ , PGI ₂). L'effet homéostatique vasculaire est surtout présent lors de conditions débouchant sur une hypoperfusion rénale (hypotension, vasoconstriction)
Système gastro-intestinal	Vasodilatation de la muqueuse gastrique Modulation de la sécrétion d'HCL Régulation de la synthèse de mucus gastrique et de HCO ₃ ⁻ duodénal (PGE ₂ , PGI ₂) Epithérialisation de la muqueuse (PGE ₂) \Rightarrow protection de la muqueuse gastrique contre l'acidité des sécrétions gastriques
Système hémostatique primaire	Activation de l'agrégation plaquettaire (TXA ₂ , synthétisée par les thrombocytes) Inhibition de l'agrégation plaquettaire (PGI ₂ , synthétisée par l'endothélium vasculaire)
Système respiratoire	Bronchodilatation (PGs, particulièrement PGE ₂ , PGI ₂) Bronchoconstriction (TXA ₂ , PGF _{2α})
Système reproducteur	PGF _{2α} , l'hormone lutéolytique, stimule aussi les contractions utérines
Système cardiovasculaire	Vasodilatation (PGs, particulièrement PGE ₂ , PGI ₂ , PGA, \pm LTC ₄ et D ₄) Vasoconstriction (PGF _{2α} , TXA ₂ , \pm LTC ₄ et D ₄ initialement)
Inflammation et système immunitaire	Douleur directe (PGs, stimulation des terminaisons nerveuses sensitives) et indirecte (PGs, sensibilisation des terminaisons nerveuses sensitives à d'autres substances algogènes telles que bradykinine et histamine) Vasodilatation (PGs telles que PGE2 et PGI2), Fièvre (PGs) Augmentation de la perméabilité vasculaire (LTs) Chimiotactisme leucocytaire (PGE ₂ , PGI ₂ , LTs, particulièrement LTB ₄) Modulation de l'activité des lymphocytes T et B.

2. Mécanismes d'action

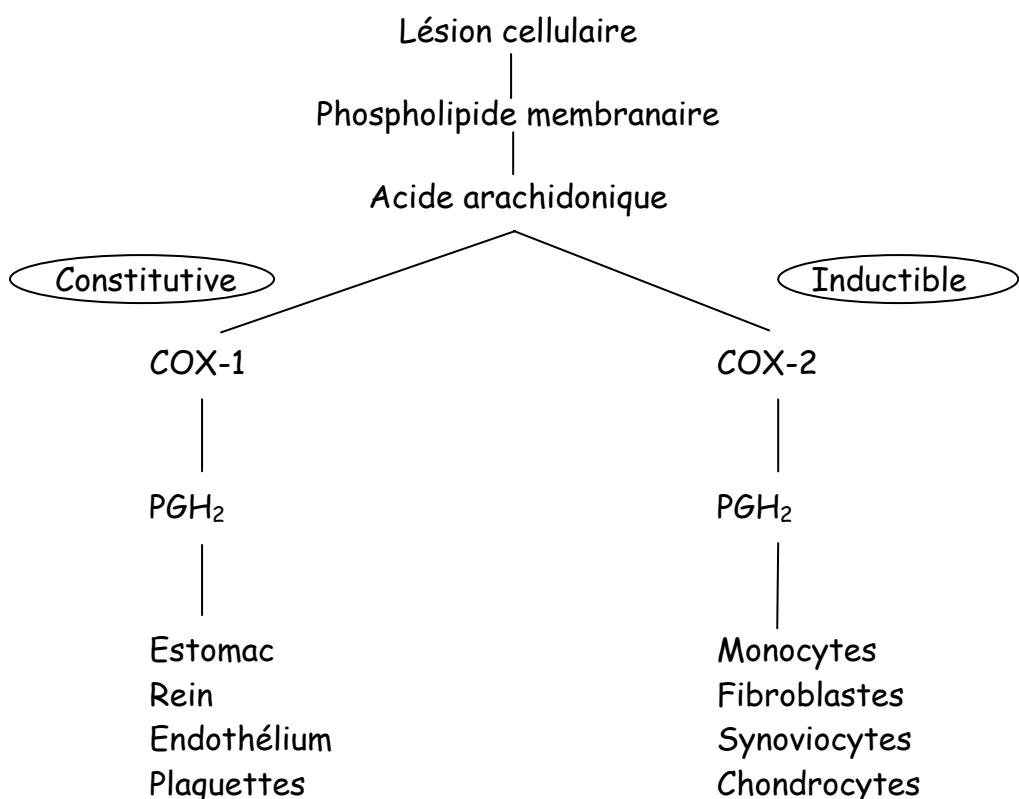
- a. **Inhibition des COX** [Jonhson 1997, Budsberg 1999, Livingston 2000, Mathews 2000, McLaughlin 2000]

L'action principale des AINS est de diminuer la quantité de PGs au site inflammatoire en inhibant les COX. Il existe 3 formes de COX, la COX-1, la COX-2 et la COX-3.

La **COX-1**, dite forme **constitutive**, est associée avec la production de PGs intervenant dans les conditions physiologiques (régulation du flux sanguin rénal, synthèse de mucus gastrique, maintien du fonctionnement plaquettaire...). Elle semblerait ne pas intervenir dans les mécanismes de la nociception [Yamamoto 2002].

Bien qu'impliquée également dans la formation de PGs physiologiques, la **COX-2** est plus particulièrement induite lors de dommages tissulaires, causant une augmentation de la synthèse de PGs associées à l'inflammation et la douleur (principalement la PGE₂). Elle est appelée la forme **inductible** (figure 17).

Figure 17 : Représentation schématique des voies et tissus cibles des COX-1 et COX-2 [D'après Johnston 1997, Budsberg 1999]



Cependant, cette vision binaire semble un peu simpliste. En effet, toutes les COX-2 ne sont pas inductibles (certaines semblent être constitutives, comme au niveau du système nerveux central ou du système rénal, ceci étant variable selon les espèces) et toutes les fonctions physiologiques ne sont pas régulées que par les COX-1 constitutives. De plus, le rôle de la COX-1 lors d'inflammation n'est pas clair et il se pourrait, au moins dans le cas d'inflammation chronique, qu'elle ait un rôle pro-inflammatoire aussi important que la COX-2.

b. Ratio COX-1/COX-2 [Johnston 1997, Papich 2000, Vandaële 2002]

Bien que la distinction simpliste "bonne COX" (COX-1) / "mauvaise COX" (COX-2) ne semble pas refléter fidèlement la réalité, les efforts de recherche sont actuellement orientés vers la synthèse d'AINS inhibiteurs préférentiellement, voire sélectifs COX-2.

L'aptitude d'un produit à inhiber chaque enzyme est donnée par un ratio, sur lequel repose la définition de sélectivité pour les enzymes. On peut définir indifféremment le **ratio COX-2/COX-1 ou COX-1/COX-2, où COX-2 et COX-1 sont les concentrations in vitro d'AINS nécessaires pour diminuer de 50% l'activité des enzymes (concentration inhibitrice 50)**. Cependant, selon les études et les méthodes utilisées (espèce cible, cellules souches, conditions *in vivo* ou *in vitro*, techniques de détection de l'activité enzymatique...) les résultats varient notablement. Ces ratios ne représentent que des lignes directrices car ils ne sont pas linéairement corrélés avec l'efficacité clinique ou la toxicité.

En médecine vétérinaire, les inhibiteurs totalement sélectifs de la COX-2, comme les « coxib » de médecine humaine (célecoxib, rofecoxib...), n'existent pas encore en France [Vandaële 2002]. Cependant, Novartis vient de lancer le derracoxib en Amérique du Nord, et plusieurs vétérinaires font des coxibs disponibles comme le rofecoxib une utilisation hors AMM malgré le coût prohibitif [Orchard 2003]. Le rofecoxib est par exemple utilisé à raison de 1 comprimé de 12.5 mg pour un chien de 30-40 kg, une fois par jour.

3. Autres mécanismes d'actions des AINS

Bien que l'inhibition des COX soit considérée comme étant la base du mécanisme d'action de AINS, certains d'entre eux possèdent d'autres actions, comme l'inhibition de la 5-LOX, de la fonction des neutrophiles, de la production de radicaux libres oxygénés et l'inhibition de l'activité des métalloprotéases. Cette dernière action montre que les AINS ont une action potentielle sur le cartilage [Johnston 1997]. Chaque AINS a son action propre, qui sera précisée ultérieurement.

Il est difficile de faire une corrélation entre l'action anti-inflammatoire et analgésique des AINS, ce qui laisse supposer une action centrale [Johnston 1997]. L'utilisation intrathécale de faible dose d'AINS provoque une analgésie [Yamamoto 2002]. De plus, certains anti-inflammatoires comme le paracétamol possèdent un effet antalgique sans activité anti-inflammatoire. Enfin, la découverte récente d'une nouvelle COX (**COX-3**), et de 2 petites protéines dérivées de la COX-1 (**protéines PCOX-1**), exprimées principalement au niveau du cortex cérébral du chien, pourrait expliquer l'action centrale de certains AINS comme le paracétamol (inhibant spécifiquement la COX-3), et d'autres AINS (le mécanisme d'action n'est pas encore démontré) dans la diminution de la douleur et de la fièvre [Chandrasekharan 2002].

B. EFFETS INDESIRABLES

Peu d'études ont été faites sur les effets secondaires des AINS lors d'utilisation prolongée. Les effets les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre digestifs et dans une moindre mesure, rénaux. Une toxicité hépatique, hématologique et cartilagineuse est également possible bien que d'incidence clinique plus faible.

1. Effets indésirables

a. Troubles digestifs [Johnston 1997, Mathews 2000]

Les effets secondaires digestifs des AINS proviennent de l'inhibition de la synthèse des PGs endogènes. Ils peuvent aller de simples vomissements et diarrhées à un ulcère perforant.

La PGE₂ est importante dans le maintien du flux sanguin dans la muqueuse digestive, de la quantité et de la qualité du mucus gastrique, et dans la régulation de l'acidité gastrique. Ainsi, son inhibition est délétère pour la muqueuse gastrique. Certains AINS comme l'acide tolénamique comportent un cycle entéro-hépatique important conduisant à une exposition répétée de la muqueuse duodénale à des doses élevées d'AINS. La survenue de troubles digestifs dépend à la fois de la dose et de la fréquence d'administration. Ainsi, les traitements au long court comme le traitement de l'arthrose majorent le risque d'ulcères digestifs et nécessitent une surveillance médicale appropriée. Cependant, il existe une adaptation de la muqueuse gastrique lors de l'utilisation prolongée des AINS [Papich 2000, Troncy 2001].

Ces troubles digestifs lorsqu'ils ne sont pas importants, s'arrêtent avec l'interruption du traitement [MacPhail 1998]. La prévention des troubles gastro-intestinaux est essentiellement basée sur l'utilisation du **misoprostol**, un analogue synthétique de la prostaglandine PGE₁ (2-3 µg/kg PO, 2-3 fois par jour) [Johnston 1997, Loneux 1999B, MacPhail 2000, Mathews 2000, Papich 2000]. Cependant, son utilisation systématique en prévention n'est pas indiquée à cause de ses effets secondaires potentiels. Lorsque les lésions sont établies, le misoprostol ne constitue plus une thérapie suffisante. Il faut alors rajouter des **inhibiteurs de la pompe à protons** (oméprazole, pantoprazole), des **protecteurs de la muqueuse gastrique** (sucralfate), et des **antagonistes des récepteurs H₂** (cimétidine, famotidine, ranitidine...) [Johnston 1997, Loneux 1999B, MacPhail 2000, Mathews 2000, Papich 2000].

b. Troubles rénaux

Les PGs jouent un rôle important dans le contrôle du flux sanguin rénal et régulent l'excration d'eau et de sodium. Ainsi, l'inhibition de l'effet vasodilatateur des PGs par les AINS interfère avec la filtration glomérulaire, la libération de rénine, la balance électrolytique, et augmente le risque d'ischémie rénale et d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, **ces effets secondaires s'observent presque uniquement lors d'un surdosage ou chez des animaux prédisposés** : déshydratés, hypovolémiques, anesthésiés, ou avec une insuffisance rénale préexistante [Johnston 1997, MacPhail 1998, Budsberg 1999, Mathews 2000, Papich 2000]. Les néphropathies induites par les AINS sont généralement temporaires et réversibles si le traitement est arrêté suffisamment tôt et que la volémie est restaurée par une thérapie liquidienne adéquate [Mathews 2000, Papich 2000]. Ainsi, il est **important de connaître le statut rénal d'un individu avant de lui prescrire des AINS**.

Un autre domaine éventuellement préoccupant et peut-être moins bien apprécié relève de l'administration d'un AINS chez un animal de travail : un effort important et prolongé peut entraîner une hypovolémie, et éventuellement une atteinte rénale, surtout lors d'utilisation prolongée [Budsberg 1999].

c. Toxicité hématologique

Les AINS empêchent la formation COX-1-dépendante de thromboxane A₂ dans les plaquettes, ce qui induit une baisse de l'agrégabilité plaquettaire et une tendance au saignement par altération de l'hémostase primaire [Grisneaux 1999, Mathews 2001].

d. Toxicité cartilagineuse

Bien que très utilisés dans le traitement de la douleur arthrosique, les AINS pourraient à long terme contribuer à aggraver le processus dégénératif du cartilage [Benton 1997, Mathews 2000, Papich 2000]. Cependant, certains AINS comme le méloxicam semblent avoir des propriétés chondroprotectrices [Rainsford 1999, Blot 2000] et d'autres comme le carprofène posséderaient une activité variable en fonction de la dose [Benton 1997, Pelletier 2000]. Ces données issues d'études expérimentales n'ont pas reçu à l'heure actuelle de confirmation clinique, pas plus que l'utilisation concomitante de chondroprotecteurs comme la chondroïtine sulfate ou les glucosamines [Papich 2000]. Des études à grande échelle commencent à être disponibles chez l'Homme, mais manquent encore à la littérature vétérinaire. Ainsi, le rôle des AINS sur les cartilages n'est-il pas encore clairement défini.

2. Conséquence : contre-indications relatives et absolues des AINS

a. Contre-indications relatives

(1) L'âge

L'âge est un facteur important à prendre en compte lors d'administration des AINS. Un **animal de moins de 6 semaines** ne sera pas en mesure d'éliminer les produits de manière convenable car ses systèmes hépatique et rénal ne sont pas encore matures. Chez les **animaux âgés**, plus sujets à des problèmes locomoteurs dus à l'arthrose, les AINS doivent être utilisés avec prudence en raison des fonctions rénale et hépatique souvent déficientes, qui doivent être explorées avant et tout au long du traitement, afin de pouvoir contrer au plus vite les éventuels effets néfastes [Mathews 2000, Papich 2000, Troncy 2001].

(2) Insuffisance hépatique

L'existence d'une maladie hépatique compromet en théorie l'élimination des AINS et le processus de liaison aux protéines plasmatiques tout en augmentant le risque d'ulcères gastriques, quoique peu de choses soient connues à ce sujet [Thomas 1998, Papich 2000]. En l'absence d'études à grande échelle, il est alors conseillé d'utiliser les AINS avec prudence.

(3) Suite à un traumatisme récent

L'utilisation d'AINS en cas de traumatisme n'est possible que si l'on s'est assuré de l'absence de saignements après plusieurs heures, et que l'animal a été placé sous fluidothérapie adéquate [Mathews 2000].

b. Contre-indications absolues [Mathews 2000, Troncy 2001]

Les contre-indications absolues de l'utilisation des AINS sont :

- les insuffisances rénale ou hépatique aiguës ou chroniques
- la déshydratation, l'hypotension ou toute condition associée à une baisse de la perfusion tissulaire (hémorragie, insuffisance cardiaque congestive, utilisation concomitance de diurétiques, anesthésie en l'absence de perfusion d'entretien...)
- l'administration d'autres AINS ou de corticoïdes
- l'évidence d'ulcérations gastriques
- la probabilité de saignements associés à un trouble de l'hémostase primaire (thrombocytopénie, maladie de Von Willebrand...), à une chirurgie lourde imminente (bien que ceci soit discutable si l'hydratation de l'animal est correctement assurée), à certaines tumeurs (hémangiosarcome ou hémangiome)
- l'administration à un animal traumatisé non stabilisé ou en choc, que la présence d'hémorragie soit évidente (épistaxis...) ou non
- l'asthme non contrôlé ou toute maladie pulmonaire modérée à importante
- les femelles gestantes

C. ETUDE SPECIALE

Cette étude spéciale n'a pas pour but une énumération exhaustive de tous les AINS existants, mais de mettre en évidence les caractéristiques découvertes récemment des AINS couramment utilisés dans le traitement de la douleur chronique arthrosique. Une sélection a donc été faite, basée sur les résultats d'une enquête épidémiologique récente réalisée sur l'évaluation et le traitement de la douleur chez les carnivores domestiques [Hugonnard 2001].

1. Aspirine

Bien qu'elle ne possède pas d'AMM chez les carnivores domestiques, l'aspirine est l'un des AINS les plus anciennement utilisés et les plus couramment employés pour ses propriétés antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Son mécanisme d'action passe par l'inhibition de la synthèse des PGs et de la libération des bradykinines secondaires à une lésion tissulaire, sans exclusion d'une participation centrale.

Son action est dose-dépendante, ainsi que l'apparition d'effets secondaires principalement gastro-intestinaux (ulcérations gastriques...) [Johnston 1997, Mathews 2000, McLaughlin 2000]. Les effets secondaires peuvent être diminués par l'utilisation d'aspirine tamponnée [Johnston 1997, Budsberg 1999, Mathews 2000, McLaughlin 2000].

Une étude récente réalisée *in vitro* montre que l'aspirine a des effets délétères sur la viabilité des chondrocytes et la production de GAGs [Collins 1999]. Les conclusions de ce type d'étude ne peuvent cependant pas être étendues aux conditions d'utilisation *in vivo*.

2. Paracétamol

Parce qu'il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires, le paracétamol (ou acétaminophène) n'est pas un AINS à proprement parler. Son mécanisme d'action principal serait associé avec le cycle du NO (monoxyde d'azote) [<http://www.paincare.ca>]. Le paracétamol influence peu les systèmes de protection gastrique, l'agrégation plaquettaire et la fonction rénale chez le chien. Une étude récente montre que le paracétamol diminue le flux rénal et la filtration glomérulaire sur des chiens normaux mais anesthésiés [Colletti 1999]. Il est donc conseillé de vérifier la fonction rénale avant l'utilisation chronique de paracétamol.

La **dose recommandée** pour le chien est de **15 mg/kg toutes les 8 heures** [Johnston 1997, Mathews 2000, McLaughlin 2000]. Cependant, l'efficacité reste encore à démontrer par de véritables études cliniques et expérimentales [Johnston 1997].

La découverte récente de la **COX-3**, présente principalement au niveau du système nerveux central, et inhibée sélectivement par le paracétamol, est une nouvelle voie à étudier dans son mécanisme d'action [Chandrasekharan 2002].

Le paracétamol semble être mieux toléré que l'aspirine chez le chien, il est par contre à proscrire chez le chat en raison d'une toxicité hépatique et hématologique marquée [Johnston 1997, Mathews 2000]. Cependant, deux cas récents d'intoxication au paracétamol chez le chien ont été rapportés [Wallace 2002, MacNaughton 2003]. Une réanimation précoce incluant une oxygénothérapie, l'administration de N-acétylcystéine et d'acide ascorbique ainsi que des mesures de soutien peuvent être curatives.

3. Méloxicam

Le méloxicam (METACAMND) est un anti-pyrétique, analgésique et anti-inflammatoire puissant de nouvelle génération COX-2 préférentiel [Jonhson 1997, Santos 1998, Budsberg 1999, Mathews 2000]. La forme galénique en sirop avec une seringue graduée en kilogrammes homologuée en Europe le rend très facile à utiliser. Il existe également en forme injectable.

Le méloxicam possède une très bonne efficacité et peu d'effets secondaires [Jonhson 1997, Budsberg 1999, Mathews 2000]. Une étude clinique le comparant au carprofène et à un neutraceutique (COSEQUINND) le désigne comme le traitement de choix lors d'arthrose face à ces deux composés [Moreau 2003], sans effet secondaire sur une durée de 60 jours.

Les **effets sur le cartilage articulaire** sont minimes. Une étude récente de l'effet *in vitro* du méloxicam sur le cartilage arthrosique humain montre qu'il augmente de manière dose-dépendante la synthèse de protéoglycans et d'acide hyaluronique lors d'arthrose modérée et sévère [Blot 2000]. Chez le chien, le méloxicam à de fortes doses n'inhibe pas la synthèse de protéoglycans par le cartilage *in vitro*, et n'a pas d'action néfaste à des doses thérapeutiques *in vivo* [Rainsford 1999].

4. Acide tolfénamique

L'acide tolfénamique (TOLFEDINEND) est un puissant inhibiteur des COX. Il est disponible sous forme orale et parentérale, et possède une AMM pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques chez le chien et le chat [Thomas 1998, Mathews 2000].

Son protocole d'utilisation en « fenêtres thérapeutiques » (cures de 3 jours consécutifs à 4 mg/kg/j, puis absence de traitement pendant 4 jours) a démontré son efficacité [Thomas 1998, Charrette 2002]. De plus, c'est un protocole facile à suivre pour les propriétaires, ce qui permet, lors d'utilisation prolongée, un meilleur suivi du traitement. L'avantage de pouvoir arrêter le traitement pendant 4 jours est également appréciable pour limiter les effets secondaires [Thomas 1998]. Le peu d'effets secondaires observés lors d'utilisation prolongée de l'acide tolfénamique pendant 120 jours [Charette 2002] ou 13 semaines [Thomas 1998] le rend intéressant.

Le cycle entéro-hépatique de l'acide tolfénamique le rend plus susceptible de provoquer des lésions du gros intestin et facilite une élimination plus rapide chez le chien insuffisant rénal [Troncy 2001]. Malgré son utilisation très répandue, peu d'études sont publiées jusqu'à présent. Son action sur le cartilage reste à préciser.

5. Carprofène

Le carprofène (RIMADYLND) est un AINS commercialisé en Europe depuis une dizaine d'années pour le contrôle de la douleur et de l'inflammation chez le chien.

Le carprofène, bloquant la production de PGs et avec un effet central encore indéterminé, est doué de propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et anti-pyrétiques. C'est un inhibiteur plus spécifique COX-2, ce qui expliquerait qu'il soit bien toléré [Johnston 1997, Ricketts 1998, Kay-Mugford 2000, McLaughlin 2000]. Disponible sous forme orale, il a été initialement conçu pour le traitement de la douleur chronique liée à des processus dégénératifs. De nombreux essais cliniques ont démontré son efficacité (amélioration de la mobilité des membres et de la qualité de vie de l'animal) à la **dose biquotidienne de 2,2 mg/kg** dans le traitement au long cours des douleurs arthrosiques chez le chien [Vasseur 1995, Mathews 1996, Fox 1997, Moreau 2003]. La dose possédant une AMM en France est de 4 mg/kg/j pendant 5 jours.

Le carprofène présente des effets variables sur le **métabolisme du cartilage** en fonction des doses [Benton 1997] : il aurait un effet chondroprotecteur à des doses faibles, mais destructeur à de plus hautes concentrations. Il diminue la synthèse de PGE2 par des chondrocytes en culture, ce qui aurait un effet bénéfique lors de phénomène arthrosique par la diminution de l'inflammation [Dvorack 2002].

Cependant, les études citées ici sont des études *in vitro*, et des études complémentaires *in vivo* sont souhaitables, afin de connaître les variations de concentrations du carprofène au niveau des articulations, et de déterminer la dose systémique optimale à administrer [Benton 1997]. Une étude plus récente montre que l'utilisation de carprofène dans les conditions thérapeutiques réduit la progression des changements précoce liés à l'arthrose (formation d'ostéophytes, diminution des lésions cartilagineuses macroscopiques et histologiques, diminution des remaniements de l'os sous-chondral) sur un modèle expérimental canin d'arthrose [Pelletier 2001].

Des études d'efficacité et d'innocuité du carprofène ont été menées, et très peu d'effets secondaires ont été rapportés, autant au niveau rénal qu'hépatique [Vasseur 1995, Moreau 2003]. L'administration de carprofène pour une durée limitée (5 jours), sur des chiens sains, provoque des altérations minimes et peu importantes cliniquement sur l'hémostase [Hickford 2001]. Les effets secondaires du carprofène sont essentiellement d'ordre digestif (vomissements, diarrhées, léthargie...) [MacPhail 1998]. Il est également rapporté 21 cas d'hépatites toxiques chez des Labradors, dont 4 mortels [MacPhail 1998]. Les cas documentés ne permettent pas de conclure à une toxicité intrinsèque du carprofène, mais plutôt à des réactions idiosyncrasiques et dépendantes de l'individu. L'incidence de ces disfonctionnements hépatiques ne représentent cependant que 0,02% [MacPhail 1998].

6. Kétoprofène

Le kétoprofène (KETOGENND) est un inhibiteur puissant de la synthèse des PGs dépourvu d'une sélectivité particulière pour la COX-2. Il possèderait une action sur la voie de la LOX [Budsberg 1999, Kay-Mugford 2000, Troncy 2001] et une action anti-bradykinine [Hazewinkel 2003].

Les recherches consacrées aux effets du kétoprofène sur le métabolisme cartilagineux, comme ceux de la plupart des composés, sont des études *in vitro*. Les conclusions de ces études sont que le **kétoprofène n'influence pas la synthèse de protéoglycane ni l'activité des collagénases dans le cartilage normal ou arthrosique**.

Il stimule *in vitro* la synthèse de protéoglycane par le cartilage humain à des concentrations basses [Collier 1991, Wilbrink 1991]. Disponible sous forme orale et injectable, la **dose préconisée** pour le traitement de l'arthrose est de **1 mg/kg/j**. Cependant, une étude récente montre qu'un traitement de 30 jours à la dose de 0.25 mg/kg/j est suffisant pour diminuer significativement la boiterie et n'entraîne pas d'effets secondaires lors d'évaluation clinique. De plus, il n'y a pas d'amélioration supplémentaire lorsque l'on augmente la dose de kétoprofène [Hazewinkel 2003]. Ainsi, une utilisation à des doses inférieures pour le traitement de l'arthrose permettrait de diminuer les effets secondaires tout en ayant la même efficacité.

Le kétoprofène possède peu d'effets secondaires à long terme (essentiellement des vomissements) [Mathews 2000, Papich 2000]. Ces résultats ont été confirmés par une exploration accrue (endoscopie gastro-intestinale, débit sanguin rénal) des effets secondaires possibles du kétoprofène à fortes doses [Lambert 2002]. Il augmente cependant les temps de saignements [Grisneaux 1999, Mathews 2001] et doit être évité avant et après des chirurgies où des saignements incontrôlables s'avéreraient dommageables. Une étude effectuée par Lemke et al. montre une diminution significative de l'agrégation plaquettaire lors d'injection préopératoire de kétoprofène sans augmentation du temps de saignement buccal ni des valeurs hématologiques [Lemke 2002]

7. Védaprofène

Le védaprofène (QUADRISOLND) est un AINS de nouvelle génération commercialisé sous forme d'un gel oral chez le chien pour le traitement des affections douloureuses chroniques du système musculo-squelettique. Une étude comparant le védaprofène au méloxicam dans le soulagement de la douleur aiguë ou chronique associée à des affections musculo-squelettiques a établi la similarité de leur performance et tolérance respectives [Bergman 1997].

Concernant sa sécurité d'emploi, une étude de toxicité aiguë a révélé l'innocuité du védaprofène à une dose 20 fois supérieure à la dose préconisée. Elle a été complétée par une étude de toxicité chronique, dans laquelle le védaprofène n'a entraîné que des effets secondaires légers, transitoires et inconstants. Il semble donc efficace et sûr d'emploi y compris en administration quotidienne sur de longues périodes [Bergman 1996].

8. **Tepoxalin** [Dossier d'AMM Tepoxalin]

Le tepoxalin (ZUBRINND) est un AINS mis sur le marché pour le chien depuis mars 2001, et commercialisé sous forme orale pour le traitement de l'inflammation et la gestion de la douleur associée avec des pathologies musculo-squelettiques aiguës et les exacerbations aiguës des douleurs chroniques arthrosiques. **Sa forme galénique peu commune en lyophilisat** permet une administration facile : il colle aux muqueuses et fond dans la bouche de l'animal en 3 secondes [Vandaële 2002]. L'administration du comprimé une à deux heures après le repas augmente sa biodisponibilité. **La posologie recommandée est de 10 mg/kg/j.** La durée du traitement dépend de la réponse clinique, et le patient doit être réexaminé à intervalles d'une semaine afin d'établir si la poursuite du traitement est indiquée.

Sa principale nouveauté réside dans son mécanisme d'action. **Le tepoxalin est un inhibiteur double des COX (plus spécifique COX-2) et de la 5-LOX**, ce qui lui confère une forte activité anti-inflammatoire. Une fois absorbé, le tepoxalin est largement transformé en métabolite acide ayant une activité anti-COX prolongeant l'activité du composé parental. Son excrétion pratiquement exclusive (99%) par la bile et les fèces rend son utilisation possible chez des chiens insuffisants rénaux [Vandaële 2002].

Les effets secondaires du tepoxalin sont rares et peu marqués [Willburger 1998, Vandaële 2002]. Son mécanisme de double inhibition permet de bloquer le détournement de la voie des COX vers la voie de la 5-LOX (voir II. A. 1.), et bloque ainsi la formation des leucotriènes impliqués dans les effets secondaires des AINS [Vandaële 2002]. Plusieurs études de tolérance sur 7 jours, un, trois, ou six mois et sur un an ont été menées, avec une bonne innocuité. Les doses auxquelles apparaissent les effets secondaires à court et à long terme sont très supérieures aux doses thérapeutiques [Vandaële 2002].

Son efficacité est également très bonne. Dans des études comparatives, le tépoxalin s'est avéré être aussi efficace que le carprofène ou le méloxicam sur des durées de 7 jours, et diminue significativement la douleur à la palpation ou au mouvement forcé sur des durées de 1 mois ou plus.

Les particularités spécifiques des AINS étudiés dans la gestion de la douleur chronique arthrosique sont synthétisées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques des principaux AINS utilisés dans le traitement de la douleur chronique arthrosique [d'après Mathews 2000, Troncy 2001]

	Cible principale	Posologie dans la douleur chronique arthrosique	Remarques
Aspirine	COX-1	30 à 75 mg/kg/j en 3 prises PO	Indiquée pour les douleurs musculaires et articulaires légères Effets secondaires marqués Effets délétères sur le cartilage <i>in-vitro</i> , non prouvés <i>in-vivo</i>
Paracétamol	NO synthase COX-3 ?	15 mg/kg toutes les 8 heures PO	Pas d'étude chez le chien
Méloxicam	COX-2	0.2 mg/kg en dose d'attaque puis 0.1 mg/kg/j pendant un maximum de 28 jours PO	Pas de limite de durée de traitement, sous réserve d'une évaluation répétée du patient Faible incidence des effets secondaires Effets minimes sur le cartilage (voire chondroprotecteur)
Acide tolfénamique	COX	4 mg/kg/j PO pendant 3 jours consécutifs sur une semaine (répétable jusqu'à 3 mois)	Très bonne sécurité d'emploi à court et à long terme Peu d'études publiées malgré l'emploi très répandu

Carprofène	COX-2	4 mg/kg/j en dose d'attaque puis 1-4 mg/kg/j PO en 1 prise (Dose recommandée : 2.2 mg/kg)	Pas de limite de durée de traitement, sous réserve d'une évaluation répétée du patient Faible incidence d'effets secondaires Réaction idiosyncrasique d'hépatotoxicité Action dose dépendante sur le cartilage
Kétoprofène	COX LOX	2 mg/kg/j pendant 3 à 5 jours PO	Très bonne efficacité et innocuité à court et à long terme ? Efficacité identique à des doses réduites ? Absence d'effets néfastes sur le cartilage Attention aux troubles de l'hémostase
Védaprofène	COX-2	0.5 mg/kg/j PO en 1 prise (3 jours minimum, 28 maximum)	Très bonne efficacité et innocuité à court et à long terme Action sur le cartilage articulaire à préciser
Tepoxalin	COX-2 5-LOX	10 mg/kg/j PO Maximum 7 jours	Très bonne efficacité et innocuité à court et à long terme

III. LES AGENTS CHONDROPROTECTEURS

La gestion de la douleur arthrosique passe largement par l'utilisation d'analgésiques et/ou d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non. Cependant, l'action de ces substances sur le cartilage articulaire est souvent néfaste, ce qui a poussé les scientifiques à chercher des agents « chondroprotecteurs » permettant la diminution de la dégradation cartilagineuse.

A. DEFINITION

Un agent chondroprotecteur est un agent permettant [McLaughlin 2000] :

- de soutenir et d'augmenter la synthèse de macromolécules (GAGs et protéoglycane) par les chondrocytes
- de soutenir et d'augmenter la synthèse d'acide hyaluronique par les synoviocytes
- d'inhiber les enzymes de dégradation et les médiateurs de l'inflammation
- de prévenir la formation de fibrine, thrombi, ou de plaque sur la membrane synoviale et les vaisseaux de l'os sous-chondral.

Aujourd'hui, aucune molécule n'est capable de réunir ces 4 propriétés. Ainsi, le terme **d'agents à action lente modificateurs de l'arthrose** doit être préféré à celui d'agents chondroprotecteurs. L'effet bénéfique de ces agents ne s'observe qu'après de longues périodes d'administration. De plus, un traitement initié avant que l'articulation ne soit fortement endommagée a plus de chance d'avoir de bons résultats [Anderson 1999A, Loneux 1999B]. Ces produits peuvent être divisés en agents administrés par voie orale (neutraceutiques) ou parentérale.

Il reste encore de nombreuses études à effectuer avant de connaître la réelle efficacité et les effets secondaires potentiels de ces produits. La grande majorité des études trouvées sont des études réalisées sur des cultures de chondrocytes, s'apparentant à des chondrocytes d'animaux jeunes (possibilité non négligeable de multiplication). Ainsi, les véritables effets *in vivo* chez des chiens âgés (qui sont les principales cibles d'une médication anti-arthrosique) restent obscurs. Les paragraphes qui suivent ont donc pour but de faire le point sur ce qui est aujourd'hui connu et inconnu sur les agents à action lente modificateurs de l'arthrose administrés par voie orale puis parentérale.

B. AGENTS A ACTION LENTE MODIFICATEURS DE L'ARTHROSE ADMINISTRES PAR VOIE ORALE

Les **neutraceutiques**, administrés uniquement par voie orale, sont des produits non pharmaceutiques qui sont considérés comme des suppléments diététiques [MacPhail 2000, McLaughlin 2000]. N'étant pas considérés comme des médicaments, ils ne sont soumis qu'à très peu de contraintes législatives avant d'être mis sur le marché. En conséquence, peu de données scientifiques objectives sont disponibles concernant leur utilisation dans le traitement de l'arthrose. De plus, il n'existe pas de réglementation pour assurer que l'agent vendu contient bien tous les éléments listés et aux concentrations voulues, et des études comparatives sont difficilement réalisables [McLaughlin 2000].

1. Glucosamine

La glucosamine (CARTIMAXND) est synthétisée par les chondrocytes à partir de glucose et de glutamine [Davidson 2000]. C'est un précurseur important dans la synthèse de nombreux composés comme les GAGs par les chondrocytes ou l'acide hyaluronique par les synoviocytes. Elle est très bien absorbée par voie orale [Davidson 2000, McLaughlin 2000]. Après une administration orale ou intra-articulaire, elle va se retrouver principalement dans le foie, les reins et le cartilage articulaire [Davidson 2000].

Les études biochimiques et pharmacologiques *in vitro* indiquent que la glucosamine régule le métabolisme cartilagineux, et stimule la synthèse de protéoglycans. Une étude récente sur l'action de la glucosamine sur des chondrocytes canins a cependant démontré une action délétère sur la viabilité des chondrocytes et la production de GAGs [Collins Anderson 1999].

Le mécanisme d'action n'est pas encore connu. Il est supposé que la glucosamine stimule la synthèse de GAGs et de collagène [Zupanets 2002]. Elle stimule en effet la réparation des structures du tissu conjonctif. Des études *in vitro* chez le cheval montrent que la glucosamine inhibe les facteurs promoteurs du catabolisme cartilagineux (PGE₂, NO, stromelysine...) [Fenton 2002].

Les études *in vivo* se réalisent pour l'instant principalement chez l'Homme. Ces études montrent une efficacité lors de douleur chronique arthrosique sur la diminution de la sensation douloureuse et une amélioration de la mobilité de l'articulation [Reginster 2001, Pavelka 2002A, Braham 2003, Cohen 2003].

Les résultats sont principalement observables entre 4 et 8 semaines [Pavelka 2002A, Braham 2003, Cohen 2003]. Des études à grande échelle sur plusieurs années montrent une bonne innocuité de ce produit [Reginster 2001, Pavelka 2002A]. Il reste cependant encore des controverses parmi les études publiées, certaines montrant que la glucosamine n'a pas d'effet sur la diminution de la douleur [Hughes 2002]. Les actions chez le chien ne sont pas encore bien connues, principalement en ce qui concerne l'efficacité, la biodisponibilité et la tolérance.

2. Chondroïtine sulfate

La chondroïtine sulfate (FORTIFLEXND, ARTROCALMND, CHONDROITINEND...) est une longue chaîne d'unités disaccharidiques. C'est le GAGs prédominant dans le cartilage articulaire. Elle peut être obtenue puis purifiée à partir de cartilage de bovin, de baleine et de requin [Davidson 2000, McLaughlin 2000]. Chez le chien, sa biodisponibilité par voie orale est très bonne [Conte 1995, McLaughlin 2000] et sa concentration dans le liquide synovial et le cartilage est supérieure à celle au sein des autres tissus après 24h [Conte 1995].

Chez l'homme, des études randomisées, en double aveugle et avec contrôle placebo sur plusieurs mois ont montré une efficacité de la chondroïtine sulfate avec très peu d'effets secondaires [Mazieres 1992, Mazieres 2001]. Cependant, les effets bénéfiques ne s'observent qu'après une durée plus ou moins longue d'administration, et ne résolvent pas la totalité de la sensation douloureuse. Il est conseillé de l'utiliser comme traitement adjuvant permettant de diminuer les doses d'AINS [Mazieres 1992].

Une étude réalisée *in vivo* sur des chiens recevant de la chondroïtine sulfate en complément alimentaire n'a montré aucune différence significative avec le groupe placebo, ni sur la boiterie, ni sur la diminution de la douleur [Dobenecker 2002]. La différence entre les études peut s'expliquer par les doses utilisées, la catégorie de patients inclus dans l'étude (jeunes *vs* âgés, arthrose débutante *vs* avancées...) et les méthodes d'administration.

La majorité des études facilement accessibles montrent une certaine efficacité de la chondroïtine sulfate utilisée par voie orale, en prévention, sur de longues périodes d'administration et sans effet néfaste lors d'utilisation à long terme.

3. Combinaison de glucosamine et de chondroïtine sulfate

La glucosamine et la chondroïtine sulfate sont souvent utilisées conjointement dans les préparations, car il est supposé qu'elles agissent en synergie en raison de leurs mécanismes d'action différents [McLaughlin 2000]. L'un des produits les plus populaires en Amérique du Nord est le **COSEQUINND**, dérivé de la trachée bovine et contenant des formes purifiées de glucosamine, de la chondroïtine sulfate, du manganèse et de l'ascorbate.

Le COSEQUINND est utilisé depuis plusieurs années avec la constatation d'une certaine efficacité. Dans une enquête clinique (non randomisée et sans lot témoin) réalisée auprès de plus de 3000 praticiens Nord-Américains sur l'efficacité et l'innocuité du COSEQUINND, il est ressorti que ce composé améliorait la mobilité de l'articulation, l'attitude générale de l'animal et diminuait la douleur [Anderson 1999].

Cependant, dans une étude comparative entre le COSEQUINND, le carprofène et le méloxicam, aucune amélioration n'a été notée ni par les propriétaires, ni sur l'examen orthopédique, ni sur l'analyse de la démarche à l'aide d'un plateau de force après l'administration de COSEQUINND seul pendant 60 jours sur des chiens présentant des signes cliniques liés à l'arthrose [Moreau 2003], le temps d'administration étant certainement trop court pour ce composé. En effet, son efficacité apparaît environ après 4 à 6 semaines de traitement [Davidson 2000].

Chez le chien, les deux principaux composés du COSEQUINND sont très bien absorbés par voie orale [Conte 1995, McLaughlin 2000]. Il a récemment été montré que lors d'administration de COSEQUINND, les biodisponibilités de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate étaient également très bonnes, et qu'il existe un effet cumulatif de la chondroïtine sulfate *in vivo* lors d'administrations répétées [Adebawale 2002].

Des études *in vitro* permettent de connaître l'action du COSEQUINND sur différents constituants de l'articulation. Une étude testant l'action de sérum de chiens traités pendant 30 jours avec ce composé sur du cartilage de bovin montre une augmentation significative de l'activité de synthèse des chondrocytes et une diminution de la dégradation de la MEC, suggérant qu'il a une action positive sur la santé cartilagineuse en améliorant la synthèse de GAGs et en diminuant la concentration d'enzymes protéolytiques [Lippiello 1998].

Plusieurs études *in vivo* ont permis d'explorer l'action du COSEQUINND sur le cartilage dans le traitement de l'arthrose. Une étude de 5 mois sur 16 chiens montre que l'administration orale de COSEQUINND augmente le métabolisme du cartilage articulaire *in vivo* [Johnston 2001A]. L'utilisation de COSEQUINND en prévention démontre une efficacité plus grande que lorsque le produit est utilisé une fois les modifications arthrosiques observées [Canapp 1999]. Son efficacité a également été prouvée dans d'autres espèces chez lesquelles existe une AMM comme le cheval [Hanson 1997].

Une étude évaluant les effets du COSEQUINND administré pendant 30 jours à des jeunes chiens Beagles en bonne santé sur les paramètres hématologiques et biochimiques a montré une diminution significative des valeurs de l'hématocrite, l'hémoglobine, des cellules de la lignée blanche et des neutrophiles segmentés à partir de 3 jours de traitement. Une diminution significative du taux de plaquettes a également été observée à 14 jours. Cependant, aucun changement dans les temps de coagulation, le temps de saignement buccal et les paramètres biochimiques n'ont été observés. **Le COSEQUINND provoque donc des changements hématologiques minimes et non évaluables cliniquement** [McNamara 1996]. Une autre étude sur 60 jours ne relève aucun changement dans les analyses sanguines sur des chiens cliniquement atteints d'arthrose [Moreau 2003].

Les différentes études *in vitro* et *in vivo* montrent une efficacité de l'administration *per os* du COSEQUINND, pour autant qu'il **soit utilisé plutôt en prévention et durant de longues périodes**.

4. S-adénosylméthionine

La S-adénosylméthionine (SAMe) est une molécule présente dans les cellules participant à de nombreuses réactions anaboliques et cataboliques. C'est un précurseur des polyamines qui protègent les protéoglycans contre les enzymes protéolytiques et glycolytiques, possèdent des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques et éliminent les radicaux libres [MaLaughlin 2000].

Des études *in vivo* chez l'humain ont démontré une efficacité de la SAMe lors d'administration orale prolongée, sans effet secondaire [Glorioso 1985]. Cependant, elle semble plus efficace lors d'arthrose modérée [Bradley 1994].

C. AGENTS A ACTION LENTE MODIFICATEURS DE L'ARTHROSE ADMINISTRES PAR VOIE PARENTERALE

1. Glycosaminoglycanes polysulfatés

Administrés par voie intramusculaire, les glycosaminoglycanes polysulfatés (PSGAG) sont utilisés aux USA chez le cheval et chez le chien depuis plusieurs années (ADEQUANND) avec une certaine innocuité et efficacité [McLaughlin 2000]. L'ADEQUANND ne possède pas d'AMM pour le chien en France.

Une étude montre que l'utilisation IM permet d'atteindre des doses thérapeutiques dans le sérum, le liquide synovial, le cartilage et les tendons lorsqu'il est administré à la dose de 4.4 mg/kg, avec des doses thérapeutiques pendant 3 jours, d'où une utilisation possible deux fois par semaine [Collier 1998].

Des études *in vitro* montrent l'efficacité du produit. Une étude *in vitro* démontre qu'un cartilage articulaire arthrosique canin répond par une augmentation de la synthèse de protéoglycanes à des doses 100 fois plus faibles qu'un cartilage sain [Sevalla 2000]. Les PSGAGs stimulent également la synthèse de protéoglycanes par les chondrocytes de cheval, inhibent l'action de l'IL-1 [Frean 2002], et la synthèse de PGE₂ par les synoviocytes de cheval [Frean 2000]. Dans cette dernière étude, les doses auxquelles sont observées l'activité anti-PGE₂ sont des doses pouvant être atteintes uniquement lors d'injection intra-articulaire.

Les résultats des études *in vivo* montrent une tendance à l'amélioration des symptômes, mais parfois sans différence significative avec le groupe de contrôle. L'utilisation précoce des PSGAGs (de 8 semaines à 6 mois d'âge) permettrait de diminuer le degré de dysplasie de la hanche chez de jeunes animaux prédisposés (diminution de la subluxation, amélioration de la congruence...) [Lust 1992]. Chez des chiens adultes atteints de dysplasie de la hanche, 8 injections de PSGAGs en IM à la dose de 4.4 mg/kg permettent une amélioration des symptômes mais de manière non significative [DeHaan 1994]. Certains vétérinaires l'utilisent en routine, et relatent une bonne efficacité [Golberg 2003]. Ces observations restent cependant très subjectives.

Les complications associées à l'utilisation des PSGAGs sont rares. Aucun article ne relatant d'effets secondaires n'a été trouvé pendant la recherche. Ce sont cependant des analogues de l'héparine, leur utilisation concomitante avec des AINS agissant sur les temps de coagulation ou chez des animaux présentant des troubles de l'hémostase doit être évitée [McLaughlin 2000].

2. Acide hyaluronique

L’acide hyaluronique (HYALOVETND) est un **GAG non sulfaté** et l’un des principaux composants du liquide synovial. Il a tout d’abord été utilisé en injection intra-articulaire, mais il existe maintenant des formulations intra-veineuses homologuées chez le cheval (HYONATEND) [McLaughlin 2000]. Au niveau articulaire, l’AH est synthétisé par les chondrocytes et les synoviocytes B. Il confère des propriétés visco-élastiques et de lubrification au liquide synovial, en plus d’interagir avec l’environnement cellulaire, *via* des récepteurs membranaires spécifiques [Kuroki 2002]. Dans le cartilage articulaire, ces derniers assureraient l’attachement, l’organisation et le remodelage de la MEC au niveau des surfaces des chondrocytes. En l’absence d’une quantité et d’une qualité normales d’AH, les propriétés visco-élastiques du liquide synovial vont être altérées, et l’articulation va subir les changements irréversibles de l’arthrose [Kuroki 2002]. Le liquide synovial va alors contenir de l’AH ayant un poids moléculaire anormalement bas, ainsi qu’une quantité moindre [Kuroki 2002], d’où une viscosité diminuée.

L’administration intra-articulaire de l’AH est utilisée depuis plusieurs décennies chez le cheval et chez l’Homme lors d’arthrose du genou, avec de bonnes réussites de traitement (diminution de la douleur, augmentation de la mobilité de l’articulation) et une bonne innocuité [McLaughlin 2000, Karlson 2002, Kuroki 2002, Pavelka 2002B].

Chez le chien, des études sur l’action de l’AH en intra-articulaire sur des modèles expérimentaux d’arthrose donnent des résultats contradictoires. La majorité montre des effets positifs sur la diminution des symptômes, la dégradation cartilagineuse [Wenz 1998] et sur l’inhibition de la PGE₂ [Frean 2000] lors d’un stade précoce d’arthrose. D’autres ne démontrent pas ces effets positifs [Smith 2001, Smith 1998B]. Dans leurs modèles expérimentaux, des injections répétées d’AH ne permettent pas une restauration de la quantité et de la qualité normale du liquide synovial [Smith 2001] ni la diminution de la formation d’ostéophytes et de la synovite [Smith 1998B]. Bien que l’AH ait été utilisé sur des modèles expérimentaux, **il n’existe aucune publication d’études cliniques**. Ce manque d’utilisation clinique découle certainement du manque de données disponibles et du coût important du produit [Kuroki 2002]. Pourtant, les injections intra-articulaires d’AH permettent de restaurer en partie les propriétés du liquide synovial normal, et l’AH possède des effets anti-inflammatoire et analgésique [Kuroki 2002]. Malgré les résultats encourageants obtenus *in vitro* chez le chien et *in vivo* chez d’autres espèces, l’utilisation intra-articulaire d’AH n’est pas encore recommandée.

3. Pentosane polysulfaté

Le pentosane polysulfaté (CARTROPHEN-VETND) est un ester polysulfaté de polysaccharide préparé semi synthétiquement à partir d'hémicellulose de hêtre. Son utilisation lors d'arthrose est approuvée en Europe et au Canada, mais il ne possède pas d'AMM en France. Utilisé au départ pour traiter les thromboses et l'hyperlipidémie, l'emploi du pentosane polysulfaté dans l'arthrose est récente. Il peut être administré par voie intra-articulaire, intramusculaire, sous-cutanée ou *per os*.

Une étude *in vivo* sur des chiens arthrosiques a montré une réelle efficacité après 4 injections sous cutanées, la dose la plus efficace étant 3 mg/kg [Read 1996]. Chez le lapin, l'administration intra-articulaire de CARTROPHENND inhibe même les effets néfastes de l'injection intra-articulaire d'hydrocortisone [Kongtawelert 1989].

Le pentosane polysulfaté exerce des effets au niveau articulaire *via* plusieurs mécanismes : inhibition de la destruction des protéoglycans grâce à l'inhibition de protéases et de certaines PGs, stimulation de la synthèse d'AH, piégeage des radicaux libres, stimulation de la fibrinolyse et de la lipolyse, augmentation du flux sanguin sous-chondral, diminution de l'agrégation plaquettaire [Loneux 1999B].

4. Acides gras

Des études chez l'Homme ont montré une action positive des acides gras poly-insaturés en compléments alimentaires depuis le début de leur utilisation. Les études chez le chien sont encore en nombre très réduit.

Les acides gras poly-insaturés, principalement les n-oméga-3, ont un effet bénéfique sur le cartilage (diminution du catabolisme et de l'inflammation sur les chondrocytes *in vitro*) [Curtis 2002A] et diminuent la synthèse de médiateurs de l'inflammation comme l'IL-1, l'expression d'ARNm des médiateurs de l'inflammation comme la COX-2 ou la 5-LOX et diminuent l'activité des collagénases [Curtis 2002B].

Un copolymère d'acide gras (ARA 3000 BETAND) a été utilisé avec un certain succès dans le traitement symptomatique de l'arthrose chez le chien. Les acides gras poly-insaturés sont utilisés principalement en dermatologie, et d'autres études doivent encore être menées pour connaître leur efficacité réelle sur l'arthrose [Loneux 1999B].

IV. GLUCOCORTICOÏDES

A. MODE D'ACTION

Les corticoïdes ont en commun avec les AINS des propriétés anti-inflammatoire, antipyrrétique et antalgique et possèdent en outre des propriétés immunosuppressives. Ils inhibent l'activité de la phospholipase A (voir figure 8) et donc la production d'acide arachidonique. En conséquence, ils inhibent la formation des tous les produits de la voie des COX et de la LOX [Jonhson 1997], ce qui en fait des anti-inflammatoires puissants. Ils inhibent également la synthèse de la NO synthase inducible. L'inhibition de ces médiateurs inflammatoires est bénéfique dans la gestion de la douleur arthrosique.

B. DONNÉES IN VITRO ET IN VIVO SUR L'UTILISATION DES GLUCOCORTICOÏDES LORS D'ARTHROSE

L'utilisation des corticoïdes dans le traitement de l'arthrose est encore controversée. Leur emploi à long terme est contre-indiqué en raison des effets indésirables systémiques difficilement acceptables par les propriétaires (polyphagie et polydipsie associées au syndrome de Cushing iatrogène) et sont potentiellement dangereux pour l'animal (risque de lésions digestives et rénales, induction d'un diabète sucré). Cependant, ils s'avèrent être utiles pour le traitement des crises arthrosiques aiguës par voie systémique ou en injection intra-articulaire. Bien que leur effet analgésique soit maintenant bien reconnu, leurs effets sur le cartilage sont encore discutés.

1. Données chez l'Homme

Les corticoïdes par voie intra-articulaire sont utilisés en pratique depuis plusieurs décennies dans le traitement de l'arthrose chez l'Homme, mais cette voie reste encore controversée à cause de la peur des effets délétères sur le cartilage lors d'utilisation à long terme [Raynauld 2003]. Les corticoïdes les plus utilisés sont la **méthylprednisolone** et la **triamcinolone**.

Une étude récente montre que l'hydrocortisone, la triamcinolone et la dexaméthasone provoquent l'apoptose de chondrocytes humains en culture et lors d'implant sur des souris immunodéficientes [Nakazawa 2002], ce qui pourrait faire partie des mécanismes possibles de dégradation du cartilage.

Cependant, de nombreuses études *in vivo* concluent à une efficacité et une innocuité des injections intra-articulaires de corticoïdes. Ces injections restaureraient par exemple une quantité normale d'acide hyaluronique dans le sérum et dans le liquide synovial lors d'arthrose [Pitsillides 1994]. Elles diminuent la sensation douloureuse, améliorent l'amplitude de mouvement, et ce pendant une durée moyenne de 1 mois. Trois études récentes confirment ceci. La première montre que l'injection de cortivazol a un effet marqué sur la sévérité de la douleur mais pendant une courte période (résultats significatifs jusqu'à 4 semaines). Les lavages articulaires, seuls ou en association avec le cortivazol ont des effets bénéfiques de plus longue durée (résultats significatifs jusqu'à 24 semaines) [Ravauaud 1999]. La deuxième montre qu'une injection de triamcinolone dans une articulation inflammée diminue significativement la douleur pendant au moins 3 mois. L'amélioration est encore plus rapide lorsqu'elle est associée à de la physiothérapie [Carette 2003]. Enfin, la dernière étude sur 2 ans est une étude randomisée, en double aveugle avec contrôle placebo réalisée sur 68 patients atteints d'arthrose. Bien qu'elle ne prenne pas en compte les éventuelles dégradations histologiques du cartilage, l'injection de triamcinolone tous les 3 mois pendant 2 ans diminue la sensation douloureuse, améliore l'utilisation du membre et n'est associée à aucune modification anatomique radiologiquement visible [Raynauld 2003].

Ces études montrent donc que l'utilisation à long terme des corticoïdes en intra-articulaire chez l'Homme :

- n'a pas d'effet délétère sur les structures anatomiques de l'articulation
- permet une amélioration de la douleur, de l'utilisation du membre atteint et de l'amplitude de mouvement de l'articulation
- a une efficacité de courte durée
- a des effets plus rapides et de plus longue durée lorsqu'ils sont associés à de la physiothérapie ou des lavages articulaires.

2. Données chez les animaux

a. Études *in vitro*

Les résultats des études *in vitro* montrent qu'une utilisation de corticoïdes à de fortes doses a des effets délétères sur la synthèse de collagène et de protéoglycane par les chondrocytes [Murphy 2000, Fubini 2001, Frean 2002]. Cependant, ces effets semblent être réversibles [Murphy 2000].

A des doses plus faibles, ils semblent avoir des effets bénéfiques en inhibant l'activité catabolique du cartilage due aux médiateurs de l'inflammation (principalement la PGE₂) et aux enzymes de dégradation [Murphy 2000, Dvorak 2002].

b. Études *in vivo*

Pelletier et *al.* ont réalisé de nombreuses études sur l'utilisation des corticoïdes dans le traitement de l'arthrose chez le chien.

Ces études ont démontré que l'utilisation de corticoïdes en prévention par voie orale [Pelletier 1989] ou intra-articulaire [Pelletier 1989, 1991, 1994, 1995] diminuait la formation des ostéophytes et réduisait les changements structuraux histologiques du cartilage sans augmentation de la dégénérescence cellulaire. Ces effets chondroprotecteurs sont observés non seulement après administration prophylactique, mais aussi thérapeutique.

Les auteurs ont également mis en évidence une diminution de l'activité catabolique au sein de l'articulation arthrosique lors de l'administration de corticoïdes, passant vraisemblablement par une réduction directe de l'activité des enzymes dégradant la matrice (collagénase, stromélysine), ou par une inhibition des cytokines ou oncogènes stimulant leur synthèse [Pelletier 1994, 1995]. Toutes ces expériences sont cependant réalisées sur un modèle canin d'arthrose (section du ligament croisé crânial), et devraient être confirmées par des études à grande échelle sur des chiens arthrosiques.

Les corticoïdes par voie orale sont plus fréquemment utilisés que par voie intra-articulaire dans le traitement de l'arthrose chez le chien, de manière intermittente afin d'éviter les effets secondaires précédemment cités. La dose de prednisone de 0.25 mg/kg/j s'est avérée efficace pour diminuer la douleur, sans engendrer de lésion du cartilage [Pelletier 1989].

Bien que peu de résultats soient aujourd’hui disponibles sur l’utilisation à long terme des corticoïdes pour le traitement de l’arthrose chez le chien, les résultats obtenus chez l’Homme (à long terme) et chez le chien (à court terme) semblent montrer qu’une utilisation intermittente des corticoïdes peut avoir une action bénéfique pour contrôler les phases aiguës de la douleur chronique. L’utilisation à long terme de la voie intra-articulaire, qui permet d’utiliser des doses inférieures à celles utilisées par voie systémique, peut être une bonne alternative afin de diminuer le risque d’effets secondaires des corticoïdes et même des AINS, ou dans les cas réfractaires aux autres médicaments, mais les effets sur le cartilage doivent encore être précisés.

V. AUTRES MODALITÉS DE TRAITEMENT DE L’ARTHROSE CHEZ LE CHIEN

Il est important de reconnaître que le traitement médical seul n’est parfois pas suffisant pour traiter convenablement l’arthrose. La chirurgie, l’exercice, le contrôle de la nutrition et donc du poids, l’acupuncture et d’autres méthodes alternatives peuvent être utilisées.

A. CHIRURGIE [MacPhail 2000, McLaughlin 2000]

Le rôle de la chirurgie dans le traitement de l’arthrose dépend du stade de la maladie et de l’articulation touchée. Les affections de la croissance et les lésions traumatiques doivent être identifiées et rectifiées à un stade précoce pour que l’évolution de l’arthrose puisse être ralentie ou empêchée. Au fur et à mesure que les modifications dégénératives progressent, la chirurgie devient indiquée en cas d’échec du traitement conservateur.

L’objectif initial de la chirurgie est de rétablir si possible des conditions biomécaniques normales et de soulager la douleur. C’est par exemple le cas lors de mise en place d’une prothèse totale de hanche ou la réparation d’un ligament croisé crânial. Parfois, seul un traitement de sauvetage peut être mis en place (aucune autre possibilité chirurgicale, chirurgie trop onéreuse). C’est le cas de la résection de la tête et du col du fémur lors de dysplasie de la hanche avancée, ou lors de l’arthrodèse pour les articulations distales. L’élimination arthroscopique des débris devient de plus en plus commune, notamment pour l’articulation du coude.

Toutes ces techniques chirurgicales visent principalement à **éliminer la cause primaire de l’inflammation** afin de diminuer la douleur. Malheureusement, une fois les dégradations articulaires installées, la chirurgie ne permet pas de les réverser.

B. CONTRÔLE DE LA NUTRITION

La nutrition est un facteur important dans le développement de maladies pouvant mener à la formation d'arthrose, incluant beaucoup d'affections orthopédiques de croissance chez les grandes races et les races géantes [McLaughlin 2000].

Une alimentation appropriée sans apport excessif, voire une alimentation limitée, chez les jeunes chiens prédisposés aux maladies orthopédiques diminue à terme significativement la prévalence et la sévérité de l'arthrose dans différentes articulations [Kealy 1997, 2000].

La nutrition joue également un rôle important dans le développement de l'obésité, qui exacerbe les signes arthrosiques. Sur des animaux en surcharge pondérale ou qui deviennent réticents aux exercices à cause de la douleur, une diète hypocalorique doit être recommandée. Une perte de poids entraîne une diminution significative de la boiterie lors d'arthrose [Impellizeri 2000].

L'alimentation peut également jouer un rôle dans le contrôle de l'inflammation arthrosique lors d'ajout de compléments alimentaires comme les acides gras n-oméga-3 qui diminueraient la dégradation du cartilage et l'inflammation en diminuant la synthèse des médiateurs inflammatoires (IL-1, COX-1 et -2, 5-LOX, TNF α) et des enzymes comme l'agrécanase et la collagénase [Curtis 2002A, 2002B]. Ces études ont été réalisées *in vitro* sur du cartilage humain. Peu de données existent chez le chien.

C. EXERCICES ET PHYSIOTHÉRAPIE

Bien que les exercices et la physiothérapie fassent partie intégrante du traitement et de la prévention de l'arthrose chez l'Homme, peu de choses sont encore connues chez le chien. Une étude récente montre que l'exercice contrôlé est très favorable à la reprise d'une utilisation normale du membre après une opération [Marsolais 2002]. On peut penser qu'il en est de même chez nos patients arthrosiques.

De plus, l'exercice permet une perte de poids que l'on a vue bénéfique dans l'amélioration de la condition générale du chien. Les exercices progressifs et non violents comme la marche ou la natation sont à préférer [McLaughlin 2000, Lascelles 2003, Hugues 2003A]. La natation permet un développement important de la musculature en préservant les articulations. La création de centres de rééducation en Amérique du Nord permet d'offrir aux propriétaires un programme de rééducation adapté aux besoins de l'animal et encadré par des professionnels [Lascelles 2003, Hugues 2003A].

Les chiens sont placés dans des piscines prévues à cet effet, dont l'eau est chauffée afin d'améliorer la circulation sanguine et marchent sur un tapis roulant [Hugues 2003A]. Il peut être également favorable d'apprendre aux propriétaires à mettre en œuvre des massages ou exercices de physiothérapie simples et pouvant être réalisés souvent [Lascelles 2003]. L'activité doit être reprise graduellement, et augmentée en fonction des progrès de l'animal.

D. AUTRES AGENTS MÉDICAMENTEUX

1. Doxycycline

En plus d'être un antibiotique bactériostatique à large spectre, la doxycycline a également montré des effets anti-inflammatoire et chondroprotecteur attribués à sa capacité à inhiber les métalloprotéases [Shlopov 1999, 2001] et la production de NO [Jauernig 2001]. Chez l'Homme, l'administration orale de doxycycline inhibe les collagénases au niveau du cartilage articulaire [Smith 1998A].

Des effets bénéfiques sur la sévérité des lésions associées à l'arthrose ont été rapportés chez le chien après administration prophylactique et thérapeutique de doxycycline [Yu 1992, 1996].

Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer son rôle dans le traitement de l'arthrose, et son utilisation est encore très limitée.

2. Anti-oxydants

On pense que les anti-oxydants sont utiles chez les patients atteints d'arthrose car les radicaux libres contribuent à l'évolution de la dégénérescence du cartilage en induisant une lésion cellulaire oxydative [MacPhail 2000, Tiku 1999].

Le **proanthozone** est un neutraceutique oral qui exerce des effets anti-oxydants puissants. Son efficacité a été démontrée dans des essais cliniques [MacPhail 2000], mais des recherches additionnelles sont requises.

La **superoxyde dismutase** semble également exercer des effets favorables dans le traitement de l'arthrose chronique en raison de son effet sur l'élimination des radicaux libres et de son action anti-inflammatoire marquée.

3. Morphiniques

L'augmentation de la présence de récepteurs opioïdes dans l'articulation lors d'inflammation chronique a été démontrée [Keates 1999, Pascoe 2000B], et justifie l'utilisation de morphiniques en intra-articulaire. De plus, l'ajout ou le changement pour des morphiniques faibles comme la codéine ou le tramadol lorsque les AINS n'ont plus d'effet doit permettre de contrer les douleurs de palier II, modérées à fortes [Lascelles 2003].

E. ACUPUNCTURE ET AUTRES MÉTHODES ALTERNATIVES

Les méthodes alternatives comme l'acupuncture ou les stimulations électriques transcutanées peuvent être essayées à tous les stades de la maladie. Bien que leur efficacité soit régulièrement mise en doute, ces techniques sont pour le moins inoffensives.

1. Acupuncture

Peu d'études d'efficacité sont actuellement disponibles sur l'acupuncture et l'électro-acupuncture. Cependant, des cas cliniques et des échanges d'informations entre praticiens semblent montrer une certaine efficacité de cette thérapeutique, et surtout l'intérêt croissant des praticiens et des propriétaires pour cette technique, en cas d'échec ou en complément de la médecine traditionnelle [Hellyer 2003, Lascelles 2003, Hugues 2003A].

L'acupuncture est utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise (premières traces écrites en 200 avant JC), et fait l'objet depuis quelques décennies d'un intérêt croissant. **Elle consiste en la stimulation de points anatomiques particuliers afin de produire un effet thérapeutique ou analgésique** [Gaynor 2000].

Son effet analgésique repose principalement sur 2 théories. La première explication, de nature philosophique, est basée sur une définition de la douleur comme la stagnation ou l'excès du « Qi » (l'énergie de vie) ou du sang (une substance vitale) au niveau des méridiens (voies de passages virtuelles et hypothétiques des flux énergétiques). En stimulant des points précis du corps, l'acupuncture va servir à équilibrer les flux énergétiques et combat la stagnation ou le blocage, procurant une sensation de soulagement [Gaynor 2000, Troncy 2001]. La deuxième repose sur la théorie de MELZAK et WALL. L'application d'aiguilles à des endroits spécifiques va stimuler des zones du système de contrôle endogène de la douleur par plusieurs mécanismes. Il a été démontré que certains points d'acupuncture induisent la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs comme la sérotonine ou le GABA, et d'opioïdes endogènes (endorphines, dynorphines...).

Il existe également une libération de neurotransmetteurs au niveau supra-spinal qui diminue la perception de la sensation douloureuse.

L'**électro-acupuncture** semble dans ce cas plus efficace. La libération de neurotransmetteurs diffère selon la fréquence de stimulation utilisée (libération préférentiellement d'endorphines et d'enképhalines à base fréquence, et de sérotonine, d'adrénaline et de noradrénaline à haute fréquence). Elles diminuent enfin les spasmes musculaires, augmentant ainsi le confort du patient.

2. Autres méthodes alternatives

Les **stimulations électriques transcutanées** ont été utilisées chez les humains pour traiter toutes sortes de douleurs, mais semblent plus efficaces lors de douleur neurogène ou arthrosique. Ces stimulations génèrent une réponse anti-nociceptive secondaire à l'activation des fibres A β par l'application de courant électrique [Lamont 2000B], et la libération de différentes endorphines et enképhalines [Hugues 2003B].

Diverses techniques alternatives suscitent un intérêt croissant en médecine vétérinaire : stimulation à l'aide de laser, d'ultrasons...[Lascelles 2003, Hugues 2003B]. Elles provoqueraient respectivement une modulation photochimique de la synthèse des prostaglandines ou une modulation de la libération de sérotonine et de mélatonine [Hugues 2003B]. Ces thérapies modulent également le processus inflammatoire en l'accélérant et en raccourcissant sa durée, augmentent la circulation sanguine locale, diminuent l'œdème et accélèrent la cicatrisation [Hugues 2003B]. L'intérêt de ces techniques est qu'elles semblent agir *via* des processus naturels, mais aucune n'a encore fait l'objet d'études scientifiques démontrant leur réelle efficacité à long terme.

Une étude récente comparant l'utilisation de stimulations électriques transcutanées, d'électro-acupuncture et de la cryothérapie montre une diminution significative de la douleur et de la fonctionnalité du membre avec des résultats supérieurs au groupe placebo [Yurtkuran 1999]. Des vétérinaires praticiens utilisent les stimulations à l'aide laser et semblent convaincus de leur efficacité, avec plus de 90% de réussite [Shearer 2003], ces observations restant subjectives.

Les effets favorables de thérapeutiques comme l'homéopathie, la chiropraxie, l'utilisation de plantes médicinales ne sont pas clairement établis. Cependant, leur utilisation en médecine vétérinaire commence à être répandue, et la demande de la part des propriétaires de plus en plus présente.

Ces techniques peuvent apporter un « petit plus » aux traitements conventionnels. Une étude récente montre par exemple l'efficacité de l'homéopathie utilisée en gel [Van Haselen 2000]. L'association d'homéopathie au mélange chondroïtine sulfate/glucosamine semble avoir, d'après certains praticiens, une meilleure efficacité que le mélange chondroïtine sulfate/glucosamine seul [McAroy 2003, Goldberg 2003]. Mais aucune étude formelle n'a encore été réalisée.

La prise en charge de la douleur dans le processus arthrosique est un devoir pour le vétérinaire. Il doit prendre en considération toutes les modifications liées au phénomène algique, les modifications comportementales de l'animal, et pas seulement considérer que cette douleur se manifeste par une boiterie.

La douleur arthrosique évolue dans le temps, de manière non linéaire. Un diagnostic précoce offrira aux traitements chondroprotecteurs un maximum de chance de modifier l'évolution de l'affection. Une fois le traitement mis en place, une évaluation constante du patient est primordiale aussi bien pour l'adaptation du protocole analgésique (en s'appuyant sur l'approche par gradation de l'O.M.S. par exemple), que pour le suivi des effets secondaires des molécules utilisées chez des patients souvent âgés.

Le traitement médical doit être intégré dans une gestion plus globale de la maladie. Ainsi, l'éducation du client est importante, non seulement pour lui faire prendre conscience de l'importance et de la durée d'un traitement qui ne sera que palliatif, mais aussi pour lui apprendre à déceler les effets secondaires le plus précocement possible. Des thérapeutiques alternatives doivent aussi pouvoir être proposées.

Il existe encore de nombreuses inconnues concernant le mécanisme d'action des substances utilisées aujourd'hui, leurs effets systémiques et directs sur le cartilage. La connaissance de plus en plus précise des mécanismes arthrosiques et la mise en évidence de nouveaux médiateurs de dégradation du cartilage offrent à chaque fois une cible pharmacologique potentielle et de nouveaux espoirs thérapeutiques. Une meilleure compréhension de ces mécanismes complexes et une maîtrise accrue de leur régulation permettront sans aucun doute la mise au point de traitements plus efficaces, plus ciblés, ayant moins d'effets secondaires indésirables.

Troisième partie :

Gestion de la douleur chronique

cancéreuse et neurogène

Le cancer est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez nos animaux de compagnie (cause de décès chez plus de 45% des patients de plus de 10 ans). La douleur est une complication omniprésente du cancer aussi bien par sa fréquence élevée que par son impact sur la qualité de vie du patient atteint. Chez l'Homme, la prévalence de la douleur s'élève à plus de 30%, ce pourcentage atteignant 60 à 80% dans les cas de cancer en stade avancé [Lester 2000]. Bien que des données épidémiologiques soient absentes en médecine vétérinaire, il ne peut qu'être admis que l'animal souffre de la douleur cancéreuse dans des proportions similaires. La prise en charge rapide et raisonnée de cette douleur va bien sûr être primordiale pour le bien-être de notre patient, mais va également permettre à ses propriétaires de mieux accepter la maladie et les aider à accompagner dignement leur compagnon jusqu'à la fin de sa vie.

I. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ETIOLOGIE DE LA DOULEUR CANCEREUSE

A. MANIFESTATIONS CLINIQUES

La douleur cancéreuse peut être aiguë ou chronique, et fluctue dans le temps autour d'une douleur de base. Chez le chien, l'évaluation de la douleur chronique est largement subjective. La présence de douleur peut provoquer des changements de comportement et des modifications des paramètres physiologiques de l'animal.

Elle s'exprime généralement par des **signes non spécifiques** : baisse de l'état général, anorexie, perte de poids, réduction d'activité, dépression mentale, diminution du comportement interactif... [Hardie 1995, Lester 2000, Maynard 2001]. Lors des épisodes aigus, elle peut induire des vocalisations, des tremblements, de l'anxiété et un refus de l'animal à être touché au niveau de la zone douloureuse. Les **signes physiologiques** comprennent alors une hypersalivation, une mydriase, une hyperventilation, de la tachycardie et de l'hyperglycémie (état de stress physiologique) [Hardie 1995, Lester 2000]. Lors de douleur chronique, une adaptation du système autonome rend ces modifications plus discrètes [Lester 2000].

Ces critères doivent aider le vétérinaire à évaluer le degré de douleur, sans oublier qu'un animal stressé dans une salle de consultation peut être inhibé et masquer des signes comportementaux de douleur. Ainsi, plus la douleur est chronique, plus l'anamnèse dirigée par des questions pertinentes et l'écoute du propriétaire sont primordiales.

Il est en effet le plus à même de remarquer des changements comportementaux minimes. Ensuite, un examen clinique minutieux permettra de mettre en évidence les zones douloureuses, et d'orienter ainsi les examens complémentaires et la démarche clinique.

B. ETIOLOGIE

La douleur chronique cancéreuse peut être divisée en 3 grandes catégories :

- la douleur liée à la tumeur elle-même et à son évolution
- la douleur associée aux méthodes diagnostiques et thérapeutiques
- la douleur non liée au phénomène cancéreux

1. Douleur liée à la tumeur et à son évolution

Plusieurs enquêtes épidémiologiques chez les humains montrent que la douleur liée à la tumeur primitive représente entre 70 et 80% des cas [Brasseur 1997].

Cette douleur est due à l'évolution de la tumeur dans des structures sensibles comme les tissus mous, les os, les nerfs et les viscères [Lester 2000]. Les douleurs les plus fréquemment rencontrées sont dues aux métastases osseuses, à la compression de nerfs, à l'atteinte d'un organe creux ou de tissus mous, et aux spasmes musculaires [www.paincare.ca/hc/cancerPain.index.cfm].

Selon la localisation de la tumeur, on sera face à une **douleur somatique** (tumeur primitive osseuse ou métastases, ulcération de la peau...), **viscérale** (distension de viscères creux...) ou **neurogène** (infiltration ou compression nerveuses lors de tumeur du plexus brachial, compression épidurale de la moelle épinière, neuropathies paranéoplasiques...). La douleur est en général proportionnelle à la taille de la tumeur.

2. Douleur liée aux méthodes diagnostiques et thérapeutiques

Ces douleurs représentent 20 à 25% des cas, elles ne sont donc pas à négliger !

Les méthodes diagnostiques (ponction de moelle osseuse, biopsie, aspiration...) peuvent parfois être source d'inconfort [Maynard 2001, www.paincare.ca]. Une telle douleur doit être prise en charge comme les douleurs per et post-opératoires, c'est-à-dire sur la base d'une analgésie multimodale et préventive.

Les traitements anticancéreux ne sont généralement pas anodins. La **chirurgie** tout d'abord fait souvent partie de l'arsenal thérapeutique. La gestion de la douleur post-opératoire doit être poursuivie le temps nécessaire, surtout pour les interventions lourdes ou impliquant une structure nerveuse [Maynard 2001]. Les complications post-opératoires, comme le syndrome douloureux post-amputation (« douleur du moignon »), du au développement d'un névrome, doivent pouvoir être gérées. Chez l'Homme, elles sont décrites comme très douloureuses [Brasseur 1997], et doivent être assumées comme telles chez l'animal.

Les **douleurs post-radiothérapiques**, peu référencées chez l'animal, sont bien connues chez l'Homme [Maynard 2001]. Elles présentent une longue période de latence, et doivent être différenciées d'une récidive tumorale [Brasseur 1997]. On trouve des myéopathies, de l'ostéoradionécrose, des plexites... Des lésions inflammatoires immédiates ou retardées sont possibles (dermites, ostéites, mucites) [Maynard 2001]. Des mucites post-radiothérapiques de la cavité orale et du pharynx peuvent se développer lors de traitement de cancer au niveau du cou, de la cavité orale ou de la tête. Ces mucites sont très douloureuses et peuvent amener à une impossibilité de boire ou de manger [Lerster 2000].

La **chimiothérapie** peut entraîner un inconfort immédiat (nausées, vomissements) ou des douleurs plus chroniques suite à une nécrose tissulaire due à l'injection périveineuse d'agents irritants (vincristine ou adriamycine par exemple). De plus, certains anticancéreux comme la vincristine sont neurotoxiques, pouvant provoquer des polyneuropathies ayant des conséquences désastreuses sur la qualité de vie de l'animal cancéreux [Hardie 1995, Brasseur 1997].

Ces traitements sont pourtant essentiels, et doivent être réalisés dans la mesure où le bénéfice escompté excède les inconvénients connus.

3. Douleur sans relation avec la maladie

Les patients en oncologie souffrent souvent d'autres pathologies douloureuses, qu'il faudra prendre en compte dans la gestion analgésique [Hardie 1995, www.paincare.ca].

II. IMPORTANCE DE LA GESTION DE LA DOULEUR CANCEREUSE

A. POURQUOI TRAITER ?

Plus que toute autre pathologie, la douleur cancéreuse doit être prise en compte en raison de considérations éthiques et médicales hautement importantes [Troncy 2001].

Tout d'abord, le cancer est une maladie grave et souvent très difficile à accepter pour les propriétaires, surtout si eux ou un de leurs proches en ont déjà été victime. La gestion de la maladie passe alors bien sûr par la prise en compte de la maladie de l'animal, mais également par **l'écoute des attentes des propriétaires** qui sont de plus en plus poussées. De nombreux propriétaires peuvent être effrayés par les traitements anticancéreux et se sentir coupables s'ils pensent que leur animal va souffrir. Ainsi, **une mauvaise prise en charge de la douleur cancéreuse peut mener à une euthanasie précoce de l'animal**. Pour éviter ceci, la stratégie du contrôle de la douleur doit être expliquée clairement aux propriétaires avant de mettre en place les traitements anticancéreux [Lester 2000, Hardie 1995].

En plus de ces considérations éthiques, un mauvais traitement de la douleur chronique peut avoir les conséquences physiologiques désastreuses que nous avons vues dans la première partie : effets néfastes sur les systèmes cardio-pulmonaire, gastro-intestinal, neuroendocrinien et immunitaire, retard à la cicatrisation des plaies, augmentation du catabolisme cellulaire entraînant un mauvais état général... Ceci provoque une diminution de l'espérance de vie du malade et une moins bonne réponse aux traitements [Lester 2000, Hardie 1995]. Les conséquences physiopathologiques de la douleur sont résumées à la figure 8.

Des études réalisées par Page et al. [Page 1998, 2001] montrent que l'analgésie chez un patient cancéreux aurait des conséquences encore plus importantes que la diminution des signes cliniques associés à la douleur. En effet, des études sur des rats expérimentalement inoculés par des cellules tumorales d'adénocarcinome mammaire métastasant uniquement aux poumons montrent l'importance de l'analgésie pré-opératoire sur les métastases induites par la chirurgie.

Les conclusions de l'étude de 1998 sont les suivantes :

- chez les rats opérés sans analgésie, on observe deux fois plus de métastases que chez les rats uniquement anesthésiés, sans chirurgie
- chez les rats ayant fait l'objet d'une l'analgésie, on observe une diminution de 65 à 70% de la quantité de métastases lorsque la morphine est administrée en pré-opératoire, et de 50% lorsqu'elle est donnée en post-opératoire

Ces résultats renforcent l'hypothèse que **l'administration pré-opératoire de morphine diminue la dissémination des métastases lors de chirurgie au niveau de tumeurs ayant un fort pouvoir métastatique** [Page 1998].

Dans une seconde étude, l'auteur compare la dissémination métastatique avant et après la chirurgie lors d'administration de fentanyl par voie systémique ou d'un mélange bupivacaïne-morphine par voie intrathécale. La diminution de la diffusion des métastases est fortement diminuée par l'analgésie [Page 2001]. Le mécanisme d'action n'est pas connu. Cependant, l'administration de faibles doses intrathécales de bupivacaïne-morphine élimine la possibilité d'action systémique anti-tumorale de ces drogues, et l'absence d'effet des drogues sur des animaux n'étant pas sous l'effet de la douleur laisse fortement penser que c'est directement **la diminution de la douleur qui atténue l'effet métastatique**, plutôt qu'une action directe sur l'immunité ou les cellules tumorales. Ainsi, la confirmation de cette hypothèse serait une grande avancée dans la prise en charge de la douleur, qui entrerait alors entièrement dans la gestion de l'évolution du cancer.

Enfin, une mauvaise prise en charge de la douleur chronique peut induire un biais dans l'évaluation de l'évolution de la maladie, pouvant là encore mener à une euthanasie excessive.

B. RAISONS DE LA NON-PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

1. Difficulté à évaluer la douleur

L'évaluation de la douleur est une étape primordiale dans la prise en charge de toute douleur, sur laquelle repose ensuite toute la stratégie thérapeutique et le suivi du traitement. Cependant, cette évaluation est, chez les animaux, un défi identique à celui que connaissent les médecins en pédiatrie ou en gériatrie [Maynard 2001].

Une étude réalisée chez les praticiens de la région Rhône-Alpes a montré une **sous-estimation globale de la douleur**, ainsi que **des évaluations de la douleur souvent erronées** [Hugonnard 2001]. La méconnaissance des situations douloureuses et des manifestations physiologiques et comportementales potentiellement associées à la douleur est un obstacle majeur à son repérage. Il est donc nécessaire, surtout lors de douleurs chroniques dont les manifestations sont peu spécifiques, de posséder des outils objectifs pour évaluer ce phénomène complexe et multifactoriel [Troncy 2001]. C'est pourquoi des échelles de douleur ont été proposées. On dispose de 2 types d'échelles [Lester 2000, Troncy 2001] :

- les **échelles unidimensionnelles**, comprenant l'échelle visuelle analogique et l'échelle numérique descriptive simple
- les **échelles multidimensionnelles** : elles sont plus utiles en médecine vétérinaire car elles prennent en compte de nombreux paramètres, aussi bien comportementaux que physiologiques.

Une échelle de cotation numérique et multifactorielle (utilisée par exemple à l'Ecole Vétérinaire de Lyon) prenant en compte 3 entités : le comportement de l'animal, ses réactions face aux soins qui lui sont prodigues et les indicateurs physiologiques cardio-respiratoires mesurés et/ou relevés, permet l'obtention d'un **score de douleur**. Ce score de douleur est alors associé au traitement analgésique le plus approprié, en s'appuyant sur la classification de l'O.M.S. [Troncy 2001], et permet au praticien d'avoir une ligne directrice au plan thérapeutique.

Ces échelles de douleur permettront, lorsqu'elles seront utilisées par un plus grand nombre de praticiens, une meilleure estimation de la douleur initiale, ainsi qu'un meilleur suivi de l'efficacité du traitement mis en place, l'échelle et le score de douleur associé laissant une place moindre à la subjectivité. Toutefois, aucune des grilles actuellement proposées n'a été validée vis-à-vis de sa spécificité sur l'évaluation de la douleur, sa sensibilité et sa reproductibilité. De plus, très peu de ces grilles ont été conçues uniquement pour évaluer la douleur chronique cancéreuse.

Tableau 4 : Grille d'évaluation de la douleur [D'après Troncy 2001]

		Expression en fonction de l'intensité de la douleur
Comportement	Apparence Expression faciale, yeux, propreté	0 Normale 1 Changements légers (paupières mi-closes, oreilles basses) 2 Changements modérés (regard vague) 3 Changements importants (mydriase, grimace)
	Confort Sommeil, agitation, prostration, nervosité	0 Position normale et confortable (dort) 1 Légère agitation, change parfois de position 2 Très agité, posture anormale, ne dort pas (tremblements, machouille la zone sensible, difficultés à se positionner) 3 Prostration, hyperesthésie, tremblements ou mouvements violents, mutilation de la zone algique
	Attitude Posture, démarche, activités	0 Déplacements et activités normaux 1 Légère déviation des attitudes normales (légère boiterie) 2 Déplacements difficiles (boiterie nette), activités réduites 3 Ne vaque à aucune occupation habituelle (urine et défèque sur place, prostration ou réactions agressives et violentes)
	Vocalisation	0 Attire l'attention lors d'interactions sociales 1 Gémissements spontanés, stress évident 2 Vocalises, gémissements de tonalité et durée anormales, grognements ou silence anormal 3 Vocalise et grogne souvent, ton de voix anxieux
	Appétit	0 Mange normalement 1 Mange si encouragé 2 Mange très peu, prend quelques bouchées 3 Refuse totalement de manger

		Expression en fonction de l'intensité de douleur
Réactions aux soins	Comportement interactif	<p>0 Interaction normale (cherche l'attention, répond aux caresses)</p> <p>1 Semble anormalement timide</p> <p>2 Ne réagit pas beaucoup, ignore le manipulateur, peut devenir agressif</p> <p>3 Aucune interaction même en insistant, reste fixe sans bouger, peut devenir très violent</p>
	Réponse aux palpations de la zone douloureuse	<p>0 Aucune réaction à la palpation</p> <p>1 Peu de réaction à la palpation</p> <p>2 Résiste à la palpation (chercher à protéger la zone douloureuse)</p> <p>3 Difficulté à toucher l'animal, réagit violemment, peut devenir très agressif ou agité</p>

		Expression en fonction de l'intensité de la douleur
Indicateurs physiologiques	Fréquence cardiaque	<p>0 Augmentation < 10% de la valeur usuelle</p> <p>1 11% à 30% d'augmentation</p> <p>2 31% à 50% d'augmentation</p> <p>3 Plus de 50% d'augmentation</p>
	Fréquence respiratoire	<p>0 Amplitude normale, 0 à 15% d'augmentation</p> <p>1 Amplitude augmentée, FR augmentée de 16 à 29%</p> <p>2 Amplitude augmentée, assistance abdominale, FR augmentée de 16 à 29%</p> <p>3 Amplitude augmentée, assistance abdominale, FR > 30%</p>

Tableau 5 : Interprétation du score de douleur [D'après Troncy 2001]

Score	Intensité de la douleur	Traitement proposé
0-2	Aucune douleur	Aucun
3-9	Douleur faible Palier I	Au choix : 1. AINS si non contre-indiqué 2. Morphinique faible : Répéter selon la nécessité et l'indication
10-18	Douleur modérée Palier II	Au choix : 1. Morphinique faible et AINS si non contre-indiqué 2. Morphinique fort faible dose avec ou sans AINS
19-27	Douleur sévère Palier III	A combiner : 1. Morphinique fort : Répéter au besoin 2. AINS si non contre-indiqué 3. Analgésie loco-régionale si possible 4. Co-analgésiques

2. Manque de connaissances sur les produits et moyens disponibles

Toujours dans l'étude française du Dr Hugonnard, il ressort que les praticiens admettent largement le bien fondé de l'analgésie. Ainsi, son sous-emploi résulte plus d'un manque de connaissances et d'information que de considérations « idéologiques ». Les vétérinaires admettent à 41% que le manque d'information est la principale raison du sous-emploi d'analgésiques [Hugonnard 2001]. C'est ainsi que les morphiniques jouissent d'une mauvaise réputation. Ils sont supposés entraîner une « folie morphinique », surtout chez le chat, cliché datant des travaux de Joël et Arndts en 1925 où la morphine était utilisée à des doses 100 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique ! [Troncy 2003]. Ils ont pourtant un effet calmant chez cette espèce lorsque utilisés adéquatement [Hugonnard 2001].

Peu d'études standardisées se sont intéressées à l'efficacité comparative des différents analgésiques, et les sources d'informations accessibles aux praticiens se limitent souvent aux brochures publicitaires des laboratoires, ce qui ne permet pas forcément de se forger une opinion très objective. Ainsi, l'utilisation des AINS dans le traitement de l'arthrose apparaît disproportionnée par rapport à celle d'analgésiques lors de conditions plus douloureuses [Hugonnard 2001]. Ce biais dans l'information se voit également par la large utilisation des AINS sans la connaissance des contre-indications relatives et absolues. Par exemple, 33% des praticiens français interrogés pensent que les AINS peuvent être utilisés en même temps que des diurétiques, et 49% pensent que l'utilisation concomitante de corticoïdes est une contre-indication relative, alors que ce sont toutes les deux des contre-indications absolues [Hugonnard 2001].

3. Craintes liées à l'utilisation des analgésiques sur des animaux débilités

Une des autres raisons de la sous-utilisation des analgésiques en cancérologie est la **peur des effets secondaires** de ces produits sur des animaux débilités [Hardie 1995, Lester 2000, Hugonnard 2001, Troncy 2001]. C'est le cas là encore des morphiniques. Cependant, ils sont utilisés quotidiennement dans des unités de soins intensifs vétérinaires, et très peu d'effets secondaires sont à déplorer [Hugonnard 2001]. Les morphiniques ont même moins de contre-indications que les AINS, et les effets secondaires (dépression respiratoire notamment) s'expriment rarement chez des animaux « en douleur », à moins d'un surdosage important [Hardie 1995, Hugonnard 2001, Troncy 2001].

La crainte de masquer l'évolution de la maladie ou celle de **supprimer un gardien naturel** font également partie des raisons du sous emploi des analgésiques [Troncy 2001, Hugonnard 2001, Lester 2000, Hardie 1995]. Cependant, l'importance de ces motivations est très largement surévaluée [Hugonnard 2001]. De plus, mis à part les anesthésiques locaux, aucun analgésique n'abolit complètement la douleur, qui persiste toujours à un degré suffisant pour provoquer des réflexes protecteurs.

Enfin, certains analgésiques utilisés pour gérer les douleurs cancéreuses font partie des analgésiques de palier III (morphiniques dit « forts »), qui sont soumis à une réglementation assez stricte. Cette dernière peut décourager les praticiens [Lester 2000, Hugonnard 2001].

C. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CANCEREUSE

Une meilleure gestion de la douleur chronique cancéreuse passe bien sûr par une meilleure information des praticiens, mais aussi par la mise en place de méthodes simples et peu onéreuses permettant au vétérinaire et au propriétaire de se sentir pleinement impliqués dans le bien-être de l'animal.

1. Gestion globale de la maladie

L'animal cancéreux doit être considéré dans son ensemble. Une bonne approche commencera par un **bon examen clinique**, comprenant éventuellement un examen neurologique et un **recueil précis de l'anamnèse** (traitement mis en place antérieurement, efficacité de ces traitements, début des signes cliniques et évolution, changement de comportement...) [Lester 2000]. Au moment où le vétérinaire va découvrir le patient, une **hiérarchisation des problèmes** sera à réaliser. Après l'évaluation du degré douloureux, un **traitement adapté** doit être entrepris.

Un bon suivi du traitement passe également par **l'éducation des propriétaires**. Le traitement d'une telle maladie est un traitement de longue haleine, et les propriétaires doivent se sentir impliqués. Il est important de pouvoir répondre à leurs questions et à leurs inquiétudes. Ceci permettra un meilleur suivi du traitement [Lester 2000, www.paincare.ca]. De plus, le vétérinaire doit être prêt à modifier ses prescriptions en fonction de la situation du patient et de ses propriétaires.

Une **approche multidisciplinaire**, lorsqu'elle est possible, est également très favorable. En effet, la douleur cancéreuse a souvent plusieurs origines et entraîne beaucoup de dysfonctionnements [Lester 2000, www.paincare.ca]. En ce sens, on a assisté aux USA à l'émergence de véritables cliniques de la douleur animale, à l'instar de ce qui est disponible pour l'Homme.

2. Approche analgésique par paliers

La base du traitement de la douleur cancéreuse est d'ordre pharmacologique, du fait de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son coût raisonnable. **L'Organisation Mondiale de la Santé** a proposé un schéma de prise en charge de la douleur cancéreuse qui doit permettre de soulager, avec des méthodes simples, beaucoup de malades. [Brasseur 1997, Troncy 2001, Lester 2000, Maynard 2001, www.paincare.ca]. Cette méthode par paliers, allant du palier I (douleur légère à modérée) à III (douleur intense) a été validée à de nombreuses reprises chez l'Homme. Il est très utile de les appliquer également en médecine vétérinaire [voir première partie].

Il est important de commencer le traitement analgésique le plus tôt possible, à un niveau analgésique approprié.

Une douleur constante nécessite un traitement constant. Il est donc important d'administrer les produits de manière régulière, au dosage adéquat et en accord avec leur durée d'action, tout en minimisant les effets secondaires [Hardie 1995]. Il est également préférable de commencer avec un traitement par voie orale, moins invasif. Lorsque la voie orale n'est plus possible, on peut passer à la voie parentérale, et préférer les voies sous-cutanée et intraveineuse, moins douloureuses que la voie intramusculaire [www.paincare.ca, Hardie 1995, Lester 2000].

Le détail des différents antalgiques en fonction du degré de douleur sera étudié plus tard.

3. Anticipation des effets secondaires

Les analgésiques utilisés peuvent être responsables d'effets secondaires attendus, que l'on se doit de savoir reconnaître et traiter. Ces effets secondaires peuvent être encore plus fréquents et graves chez les animaux cancéreux, souvent âgés. Par exemple, l'insuffisance rénale prolonge l'action de drogues comme les opioïdes, et peut donc mener à un surdosage.

III. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CANCEREUSE

Même si nous avons vu que les traitements anticancéreux peuvent être source de douleur, ils doivent être envisagés dans tous les cas, dans la mesure où le bénéfice escompté est supérieur à l'inconfort provoqué. Ils vont permettre, en réduisant la taille de la tumeur, de diminuer l'incidence de la douleur cancéreuse.

A. CHIRURGIE

La chirurgie est importante à considérer lorsque la tumeur est soit facilement accessible (ce traitement peut parfois être curatif dans le cas de tumeur bénigne), soit qu'elle provoque des désordres physiques importants (obstruction digestive, fractures pathologiques, compression nerveuse...) [Brasseur 1997]. On se doit de garder l'animal dans un environnement confortable et non stressant pendant toute la durée de son hospitalisation, qui doit être la plus courte possible [Brasseur 1997, Troncy 2001].

La gestion de la douleur post-opératoire doit être initiée avant la chirurgie, afin de diminuer au maximum les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale, parfois déjà présents. C'est l'**analgésie préventive** [Hardie 1995, Troncy 2001]. Les douleurs cancéreuses ont très souvent plusieurs composantes (inflammatoire et neurogène dans le cas des compressions médullaires par exemple), qui ne seront pas contrôlées totalement avec une seule classe d'analgésiques. De plus, la combinaison de plusieurs molécules de mécanismes d'action différents permet une potentialisation des effets bénéfiques en diminuant les effets secondaires. C'est le principe de l'**analgésie multimodale, ou à toxicité dispersée, ou balancée** [Troncy 2001]. L'analgésie post-opératoire, commencée à l'extubation, doit être continuée le temps nécessaire, et réajustée en permanence [Hardie 1995, Maynard 2001, Troncy 2001].

Il ne faut pas oublier que la chirurgie est à l'origine d'une douleur aiguë mais qui peut devenir chronique. Ces phénomènes sont bien rapportés chez l'Homme : douleur fantôme ou douleur de moignon après amputation d'un membre, douleur faisant suite à une thoracotomie... [Brasseur 1997], mais également chez l'animal [Hardie 1995, Maynard 2001]. La gestion de la douleur post-opératoire après une chirurgie lourde comme une amputation peut devenir problématique.

La combinaison d'opioïdes en pré et per-opératoire, d'une épidurale ou d'un bloc brachial, et d'infiltration locale des nerfs avant leur section pendant la chirurgie vont permettre de limiter l'apparition d'une douleur neuropathique de membre fantôme [Hardie 1995, Troncy 2001].

B. RADIOTHERAPIE

Son rôle antalgique est reconnu dans un certain nombre de situations, principalement dans le cas des tumeurs osseuses, mais aussi lors de localisations péridurales, cérébrales ou hépatiques [Hardie 1995, Brasseur 1997, www.paincare.ca].

La **radiothérapie palliative** est une mesure conservatoire qui peut se révéler intéressante dans les cas où la chirurgie est impossible, pour n'importe quelle raison que ce soit. Elle utilise des doses de rayons plus massives (8 à 10 Gray), en un nombre de séances plus restreint (3 à 6) ce qui permet de diminuer l'incidence des effets secondaires [Lester 2000]. Lors de tumeurs osseuses, la radiothérapie palliative procure une diminution de la sensation douloureuse et une amélioration de la fonctionnalité du membre atteint pendant une période plus ou moins longue [Thrall 1995, Ramirez 1999]. La réponse au traitement ne peut pas être prévue [Thrall 1995]. Peu de données sont disponibles sur le traitement des tumeurs des tissus mous, mais il semble également améliorer la qualité de vie d'animaux cancéreux [Ramirez 1999].

Cependant, le rôle antalgique n'est pas immédiat, et un traitement symptomatique doit y être parallèlement associé [Brasseur 1997, Troncy 2001]. De plus, la radiothérapie peut être responsable des effets secondaires déjà décrits.

C. CHIMIOTHERAPIE

L'utilisation de la chimiothérapie peut permettre une diminution de la sensation douloureuse par la rémission partielle ou totale de la tumeur [Hardie 1995, Brasseur 1997, www.paincare.ca]. Les corticoïdes, souvent inclus dans les protocoles de chimiothérapie, jouent leur rôle analgésique en diminuant l'œdème péri-tumoral, et en bloquant la synthèse de médiateurs de l'inflammation [Brasseur 1997, Lamont 2000B, Lester 2000, Troncy 2001]. Les agents chimiothérapeutiques ont également des effets secondaires, qu'il faudra confronter aux effets bénéfiques afin de voir le bien fondé de leur utilisation.

D. ANTIBIOTHERAPIE

L'infection est une cause de douleur importante, principalement aux niveaux digestif et cutané. Les antibiotiques vont avoir un effet antalgique [Brasseur 1997].

IV. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA DOULEUR CHRONIQUE CANCEREUSE

Nous avons vu qu'une bonne gestion de la douleur chronique cancéreuse passait tout d'abord par une bonne évaluation. Ensuite, la stratégie adoptée doit suivre dans la mesure du possible la méthode de l'échelle analgésique proposée par l'O.M.S. (voir figure 10, première partie). Celle-ci est basée sur l'utilisation de médicaments non morphiniques, de produits morphiniques, et d'autres substances appelées « adjuvants » ou « co-analgésiques » (médicaments habituellement utilisés pour d'autres indications que la douleur, mais qui, dans certaines situations, peuvent être utilisés à cet effet) administrés :

- à heures fixes
- par la bouche
- en fonction de l'intensité de douleur.

Un produit donné doit avoir été utilisé pendant une période d'essai suffisamment longue et dans les bonnes conditions avant d'envisager de changer d'analgésique ou de monter une marche de l'échelle. Ces règles peuvent souffrir des exceptions : changement pour la voie parentérale lorsque la voie orale n'est plus disponible, administration de doses supplémentaires en dehors des heures habituelles lorsque le patient en a besoin...

C'est en suivant ce schéma que nous allons étudier les différentes molécules et voies d'administration qui peuvent être utilisées dans la gestion de la douleur chronique cancéreuse.

A. PREMIER PALIER

Le premier palier est celui des douleurs **d'intensité faible ou modérée** [Hardie 1995, Brasseur 1997, Lester 2001, Troncy 2001, www.paincare.ca].

On a recours à des **médicaments non morphiniques**, représentés essentiellement par les **AINS**, et le paracétamol qui n'est pas anti-inflammatoire aux doses usuelles, associés ou non à des adjuvants. On utilise en première intention l'**aspirine**, le **paracétamol** puis **certains AINS** ayant une AMM pour les utilisations chroniques [Troncy 2001].

Ils exercent essentiellement un **rôle en périphérie**, au niveau des tissus lésés, et sont particulièrement efficaces dans les douleurs dues aux tumeurs osseuses [Hardie 1995, Brasseur 2000, Troncy 2001]. Ils sont également très utiles pour potentialiser les effets des morphiniques, utilisés au palier II.

Ne pas oublier que tous les AINS n'ont pas le même mécanisme d'action, qu'il est donc possible de changer d'AINS avant de gravir une marche de l'échelle, et que les individus répondent plus ou moins bien aux AINS. Cependant, l'analgésie obtenue par les AINS possède un effet plateau, ce qui les rend impuissants face à une forte douleur. Ces substances n'induisent aucune tolérance ni dépendance physique [Brasseur 1997, Lester 2000]. De plus, leur efficacité peut demander plusieurs jours avant d'être observée. Il est bon de commencer avec les doses minimales, puis d'augmenter le dosage au besoin. Enfin, en cancérologie, la douleur neuropathique joue souvent un rôle important voire prédominant par rapport aux douleurs inflammatoires : les AINS utilisés en monothérapie seront alors insuffisants pour juguler la douleur, d'où l'intérêt de recourir aux antalgiques de palier II ou III.

Le mode d'action des AINS, les effets indésirables et leur gestion ont déjà été envisagés dans la deuxième partie.

B. DEUXIEME PALIER

Le second palier est celui des douleurs qui n'ont pas été soulagées avec des médicaments du premier palier ou d'emblée celles considérées comme modérées à fortes. On a recours aux morphiniques dits « faibles » comme la codéine, associés ou non avec des antalgiques de palier I. Ces **morphiniques « faibles »**, ayant une action limitée sur les récepteurs morphiniques, sont à opposer aux morphiniques « forts », comme la morphine ou l'hydromorphone.

Les morphiniques ou opioïdes sont un groupe varié de composés d'origine naturelle ou synthétique utilisés largement dans la gestion de la douleur péri-opératoire et cancéreuse aussi bien chez l'Homme que chez l'animal [Troncy 2001]. Dans le cadre de la gestion de la douleur modérée à forte, nous étudierons les morphiniques faibles, après de brefs rappels sur les morphiniques en général, puis les morphiniques forts ainsi que leurs voies d'administration seront étudiés dans le cadre de la gestion de la douleur forte à intense (palier III).

1. **Rappels sur les morphiniques** [Brasseur 1997, Lester 2000, Papich 2000, Pascoe 2000B, Troncy 2001]

a. **Récepteurs morphiniques**

Les morphiniques exercent leur action via les **récepteurs morphiniques**, produisant de l'analgésie, de l'euphorie et de la sédation. En raison de la localisation anatomique de leurs récepteurs endogènes, les opioïdes sont qualifiés **d'analgésiques centraux** par opposition aux AINS qualifiés d'analgésiques périphériques. Cependant, notamment lors de phénomènes inflammatoires chroniques, la quantité de récepteurs morphiniques présents en périphérie augmente notablement [Keates 1999, Troncy 2001].

Les récepteurs mu et kappa sont les plus importants à connaître en clinique d'un point de vue analgésique. Les agonistes de ces récepteurs inhibent la transmission et l'intégration de la sensation douloureuse. Il en existe 4 principaux :

- **récepteurs mu (μ)** : responsables d'euphorie, de sédation, d'analgésie, de dépression respiratoire et de la dépendance
- **récepteurs kappa (κ)** : responsables d'analgésie (surtout au niveau spinal), de sédation, de dysphorie et, de façon moins marquée que les récepteurs μ , de dépression respiratoire
- **récepteurs delta (δ)** : responsables d'analgésie, de dépression respiratoire, d'euphorie et de dépendance physique
- **récepteurs sigma (σ)** : responsables de dysphorie, d'agitation, d'anxiété, et des effets hallucinogènes

La large localisation de ces récepteurs permet d'expliquer les effets pharmacologiques favorables des morphiniques, mais également leurs effets secondaires.

b. Classification

En fonction de leur affinité avec les différents récepteurs, les morphiniques sont classés comme **agonistes** (fixation sur le récepteur entraînant une action pharmacologique maximale), **agonistes partiels** (fixation sur le récepteur n'entraînant jamais une action maximale, quelle que soit la dose), ou **antagonistes** (fixation sur le récepteur sans action).

Les agents qui sont des agonistes purs (morphine, fentanyl...) permettent de contrer un degré douloureux supérieur aux agonistes partiels ou aux agonistes-antagonistes. A cause d'un effet plafond, l'utilisation des agonistes partiels et des agonistes-antagonistes se limite aux douleurs de palier II.

c. Mode d'action

Les couches superficielles de la corne dorsale sont particulièrement riches en récepteurs opioïdes, dont la majorité se trouve sur la terminaison des fibres C [Le Bars 1998A]. Les opioïdes agissent en **perturbant l'activité électrique des neurones**. Cette action est sélective, affectant la nociception mais pas la motricité.

L'activation des récepteurs opioïdes pré- et post-synaptiques est couplée à des changements de conductance ionique. Ceci se traduit par une augmentation de la conductance du potassium conduisant à une hyperpolarisation de la membrane neuronale (récepteurs μ), ou à une diminution de la conductance du calcium et de la libération de neurotransmetteurs (récepteurs κ) [Kona-Boun 2003]. La réduction de leur libération est analgésique car elle correspond au blocage des récepteurs post-synaptiques. L'effet post-synaptique des opioïdes s'exerce aussi de façon indirecte par la mise en jeu d'interneurones inhibiteurs gabaergiques ou enképhalinergiques.

d. Pharmacocinétique et conséquences pratiques [Papich 2000]

Les caractéristiques pharmacocinétiques principales des opioïdes sont une distribution rapide, un grand volume de distribution, un métabolisme et une élimination rapides. Ainsi, leur **durée d'action** est **courte** (quelques heures), et leur administration devra être réitérée à intervalles réguliers afin d'assurer un degré constant d'analgésie.

Ce sont des **composés très lipophiles**, ce qui leur confère une bonne absorption parentérale et une excellente diffusion tissulaire. Cet effet est cliniquement observable par leur diffusion rapide au système nerveux à travers la barrière hémato-méningée. La liposolubilité est importante lorsque l'on considère la voie d'administration du morphinique.

Ainsi, l'oxymorphone, très lipophile, produit des effets systémiques rapides (bradycardie, augmentation de la pression veineuse centrale...) lorsqu'elle est administrée par voie épidurale [Torske 1999]. Le caractère très lipophile de certains composés a également permis l'utilisation d'autres voies d'administration, comme la voie transdermique pour le fentanyl.

Leur biodisponibilité par voie orale ou rectale est faible, hormis pour la morphine (20%) et l'hydromorphone (60%).

e. **Effets secondaires** [Brasseur 1997, Lester 2000, Papich 2000, Troncy 2001]

(1) Troubles digestifs

La présence de nombreux récepteurs morphiniques au niveau du tractus digestif explique les effets secondaires observés.

L'effet le plus habituellement rapporté lors de traitement de la douleur chronique cancéreuse chez l'Homme est la **constipation**, par une diminution du péristaltisme et des sécrétions digestives. Cette action est utilisée en thérapeutique anti-diarrhéique avec le lopéramide (IMODIUMND) par exemple. Il n'existe pas de tolérance à cet effet, qui continuera le temps de l'administration. Il est donc important de traiter la constipation de manière prophylactique.

Les **nausées et vomissements** peuvent apparaître chez des animaux non douloureux (lors de prémédication par exemple), mais sont pratiquement inexistantes chez des animaux « en douleur ». Les morphiniques agissent directement sur le centre du vomissement, vraisemblablement par l'intermédiaire de la libération de dopamine.

(2) Sédation et effet euphorisant

Chez le chien, et en particulier lorsqu'il est débilité, l'utilisation de morphiniques s'accompagne d'une sédation de manière dose dépendante. Il existe également un effet euphorisant. Ces deux caractéristiques peuvent être bénéfiques car elles permettent de soulager l'anxiété et le stress du patient en milieu inconnu, et facilitent grandement leur contention et l'accès aux soins.

(3) Dépression respiratoire

S'il s'agit de l'effet secondaire le plus inquiétant, il n'arrive que rarement chez les chiens « en douleur ». Ainsi, tant que la douleur persiste, les morphiniques en administration chronique n'ont que peu de chance de provoquer une telle dépression, la douleur agissant comme un antagoniste physiologique.

(4) Dépression cardio-vasculaire

La bradycardie et la vasodilatation sont les effets cardio-vasculaires les plus fréquents, mais sont excessivement faibles et facilement contrôlables. La bradycardie induite est d'origine vagale et contrée par l'administration d'anti-cholinergiques (atropine, glycopyrrolate). La vasodilatation serait provoquée par une histaminolibération et survient principalement lors d'administration intraveineuse rapide de morphine ou de mécépidine uniquement. Elle n'apparaît pas pour les autres voies d'administration.

Cependant, **tous ces effets secondaires potentiels ne doivent pas justifier une sous-utilisation des morphiniques**. En effet, les morphiniques sont caractérisés par leur haute efficacité analgésique et leur remarquable sécurité. Ils possèdent un index thérapeutique très élevé (> 100). Si leurs effets secondaires apparaissent, ils sont rares et souvent de courte durée. De plus, s'ils surviennent de façon importante, on peut toujours avoir recours à un antagoniste (la naloxone). Leur utilisation quotidienne dans les services de soins intensifs français ou québécois ne révèlent qu'une très faible incidence d'effets secondaires, même sur des animaux parfois très sévèrement atteints. Enfin, l'analgésie et l'apparition d'effets secondaires sont tous les deux doses et patient-dépendants. Ainsi, la règle est de commencer à de faibles doses puis d'évaluer les éventuels effets néfastes et d'ajuster sa thérapeutique en fonction de l'équilibre analgésie/effets secondaires.

2. Morphiniques faibles, agonistes μ

Les morphiniques de palier II ont une faible action sur les récepteurs morphiniques. Cette catégorie comprend la **codéine**, la **dihydrocodéine**, le **dextropropoxyphène** et le **tramadol**. Ils sont à privilégier lors de douleurs chroniques, seuls ou en association avec un antalgique de palier I [Brasseur 1997, Lester 2000, Troncy 2001]. Ce sont presque exclusivement des agonistes μ .

Leurs **effets secondaires sont peu fréquents et bénins** : troubles digestifs (vomissements, nausée, constipation...), dépression respiratoire, éventuellement troubles neurologiques de type stupeur, hypersensibilité [Troncy 2001].

a. Dextropropoxyphène

C'est un dérivé synthétique de la méthadone, et il est commercialisé seul ou en association avec du paracétamol ou de l'aspirine, ce qui rend son utilisation délicate chez le chien [Brasseur 1997, Troncy 2001]. Cependant, cette formulation associant un antalgique de palier I et un autre de palier II permet une gradation progressive dans le traitement de la douleur. A raison de **6.5 mg/kg répartis en trois prises**, le dextropropoxyphène (ANTALVICND ou Di-ANTALVICND) permet de soulager les douleurs modérées particulièrement viscérales.

b. Tramadol

Le tramadol est un antalgique central ayant un double mécanisme d'action :

- **un effet agoniste μ de faible puissance** (0,015 fois la morphine), permettant une inhibition et une modulation de la sensation douloureuse nociceptive
- **un effet mono-aminergique central** lié à sa fixation sur les récepteurs α -2-adrénergiques et à l'inhibition subséquente de la recapture des monoamines (noradrénaline, sérotonine) [Nurmikko 1998, Troncy 2001].

Il est disponible sous forme de gélules (0.25 mg/kg, ZAMUDOL LPND), de comprimés à libération prolongée (2 à 5 mg/kg matin et soir CONTRAMALND, TOPALGIC LPND) et en solution injectable [Troncy 2001].

Le tramadol est utile pour la gestion des douleurs cancéreuses modérées ne répondant pas à une analgésie non-opioïde de palier I [Petke 2001]. Son effet mono-aminergique central rend son utilisation indiquée dans les cas de douleurs chroniques neurogènes [Troncy 2001]. L'utilisation des comprimés à libération prolongée a prouvé son efficacité dans la gestion de douleurs cancéreuses modérées à sévères, fournissant une diminution de plus de 70% de la douleur ressentie après 6 semaines de traitement [Petke 2001]. Lors d'un traitement à court terme (1 semaine), le tramadol s'est avéré être d'une efficacité identique à la buprénorphine, avec moins d'effets secondaires (nausée, sédation...) [Bono 1997, Nurmikko 1998].

c. Codéine

C'est le produit le plus utilisé chez l'Homme au cours d'administrations chroniques [Brasseur 1997]. Dans l'organisme, environ 10% de la codéine est convertie en morphine, ce qui prolonge ses effets. Utilisée *per os* à des doses de **0.5 à 2 mg/kg toutes les 4 à 8 heures**, cet agoniste μ est un antalgique qui convient au traitement des douleurs légères à modérées. La combinaison de la codéine et d'un AINS entraîne une potentialisation de l'effet analgésique grâce à leurs mécanismes d'action différents.

La plupart des formes commerciales (hormis CODENFANND, sirop pour enfant) associent la codéine au paracétamol ou à l'aspirine ce qui rend son utilisation chez le chien délicate [Brasseur 1997, Lester 2000, Troncy 2001]. Les spécialités humaines contiennent généralement entre 10 et 30 mg de codéine, et 300 à 500 mg de paracétamol. On peut prescrire **½ comprimé par 10 kg toutes les 8 heures** sans risque de toxicité [Hardie 1995, Troncy 2001].

d. Dihydrocodéine

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la codéine ayant une activité analgésique similaire. La dihydrocodéine est commercialisée sous une forme galénique particulière favorisant une longue durée d'action (6 à 12 heures), ce qui la rend intéressante dans la douleur chronique [Troncy 2001]. La posologie est de **0.5 à 1 mg/kg per os**, et ce sont des comprimés de 60 mg [Brasseur 1997, Troncy 2001].

3. Agonistes partiel

La **buprénorphine** (TEMGESICND) peut être utilisée avant de passer au palier III, dans les zones de doses faibles de morphine [Brasseur 1997]. C'est un agoniste μ partiel, antagoniste κ . Son affinité avec les récepteurs μ est très forte, et ses effets sont difficiles à réverser par la naloxone (dépression respiratoire) [Pascoe 2000B, Troncy 2001].

Elle s'associe et se dissocie lentement des récepteurs μ , ce qui lui confère une action retardée (45 à 60 minutes après une injection IV) et une longue durée d'action (6 à 8 heures) qui pourrait être intéressante pour le traitement chronique. Cependant, en France, elle n'est disponible qu'en comprimés, la forme injectable étant réservée à l'usage hospitalier [Troncy 2001].

Une **nouvelle formulation en patch**, permettant une administration par voie transdermique, est disponible en médecine humaine depuis 2002. Elle existe en 3 dosages : 35.0, 52.5 et 70 microg/h, et s'avère être très sûre et très efficace chez des patients souffrant de douleur chronique mal jugulée, traités antérieurement avec des opioïdes faibles [Bohme 2002, Sittl 2003].

C. TROISIEME PALIER

Le troisième palier correspond à des douleurs fortes ou violentes d'emblée ou qui n'ont pas été soulagées par les produits des paliers précédents.

Si les voies d'administration usuelles ne suffisent pas pour obtenir une analgésie suffisante, ces molécules peuvent être administrées par des voies plus précises, que nous étudierons. Les morphiniques de palier III sont la morphine, le fentanyl, la pentazocine, la péthidine, le butorphanol et l'hydromorphone. La morphine, le fentanyl, la péthidine et l'hydromorphone sont des agonistes μ , alors que le butorphanol et la pentazocine sont des agonistes-antagonistes. La prescription de ces molécules doit être limitée aux douleurs récurrentes, sévères et/ou terminales en raison des risques possibles de détournement ou plus médiatement de tolérance [Troncy 2001].

1. Agonistes μ

a. Morphine

La morphine est l'analgésique de palier III le plus utilisé, et ses multiples présentations galéniques laissent un large choix au praticien [Hardie 1995, Lester 2000, Troncy 2001]. C'est également le **produit de référence proposé par l'O.M.S.** dans la gestion de la douleur. Son efficacité, sa sécurité d'emploi, son faible coût, l'absence d'effet plafond et une courbe dose-réponse linéaire en font une molécule idéale pour traiter des douleurs de nature et d'intensité variables.

Par son efficacité dose-dépendante, elle permet une **titration** aisée de ses effets, limitant ainsi les risques d'effets secondaires par surdosage et permettant de contrôler une possible tolérance (perte d'efficacité du produit chez le malade).

Bien que sa **biodisponibilité** ne soit que de **20% par voie orale**, la morphine est efficace par cette voie, ce qui la rend très intéressante pour une utilisation chronique. Même après une administration répétée et importante, il ne semble pas y avoir d'auto-induction de sa transformation [Brasseur 1997]. La posologie est de **2 à 5 mg/kg per os**.

La mise à disposition de **sucralfates de morphine** actifs par voie orale et à libération prolongée sur 12 heures (MOSCONTIN LPND, SKENAN LPND), et plus récemment sur 24 heures (KAPANOLND) **correspond aux besoins des patients cancéreux (médicament en prise orale, nombre de prises limité, longue durée de l'antalgie, adaptation régulière des doses tant que l'analgésie n'est pas suffisante)** [Troncy 2001]. Lors de rupture de l'analgésie, la morphine à action immédiate peut être utilisée [Lester 2000]. Si une éventuelle tolérance aux effets analgésiques se produit, il est possible de changer pour un autre opioïde de la même classe (comme l'hydromorphone) avec une bonne efficacité et une bonne innocuité [Lester 2000].

Les **effets secondaires** de la morphine sont des vomissements, de la sédation, une rétention urinaire (surtout lors d'utilisation épидurale chez l'Homme), et une histaminolibération lors d'injection IV trop rapide [Pascoe 2000B]. Cependant, sur un animal douloureux, ces effets secondaires sont rarement observés. De plus, ils ne sont pas souvent dangereux pour la vie de l'animal, et facilement réversibles.

b. Hydromorphone

L'hydromorphone est un dérivé cétonique hydrogéné de la morphine, agoniste μ pur, ayant une puissance relative par rapport à la morphine de 5 à 15 selon les sources et les voies d'administration.

Elle est, avec la morphine, le seul morphinique à pouvoir être utilisé par **voie orale**, grâce à une biodisponibilité satisfaisante, et une durée d'action de 12 heures environ [Troncy 2001]. Cette forme orale est disponible en France (SOPHIDONE LDND 4, 8, 16, 24 mg). L'hydromorphone a une demi-vie courte, qui peut se révéler intéressante chez les animaux plus âgés.

Une forme sous-cutanée à libération prolongée (4 semaines) a été étudiée pour le traitement des douleurs chroniques cancéreuses [Lesser 1996], et pourrait être une bonne alternative aux traitements parfois lourds et douloureux.

A dose équi-analgésique, les effets histaminolibérateur, dépresseur cardio-respiratoire et émétisant de l'hydromorphone sont plus faibles que ceux de la morphine [Brasseur 1997, Pascoe 2000B, Troncy 2001]. Les effets sédatifs sont en revanche plus prononcés. Ces caractéristiques sont proches de celles de l'oxymorphone, mais cette dernière n'est pas disponible en France [Brasseur 1997, Troncy 2001]. Les effets secondaires de l'hydromorphone sont cependant très fortement diminués par la prise orale [Troncy 2001].

c. Fentanyl

Le fentanyl est 50 à 150 fois plus puissant que la morphine [Troncy 2001, Housiaux 2002]. La liaison avec les récepteurs μ provoque l'analgésie, une sédation légère et, potentiellement, une dépression respiratoire et une bradycardie [Housiaux 2002]. Son potentiel dépresseur respiratoire est important de même que le risque de bradycardie. Cependant, les effets secondaires restent rares, surtout si l'animal est en douleur, et sont patient et dose dépendants [Housiaux 2002].

L'association avec un anti-cholinergique est fortement conseillée lors d'une utilisation IV, IM ou SC [Troncy 2001]. Sa durée d'action est très courte, et il peut être utilisé en bolus (1 à 5 $\mu\text{g/kg}$) afin de contrer une douleur aiguë [Pascoe 2000B]. Lors de l'hospitalisation de l'animal, il est également possible de prendre le relais avec une perfusion continue de fentanyl (1 à 5 $\mu\text{g/kg/h}$), à condition d'être en mesure de surveiller très régulièrement une éventuelle dépression respiratoire, et de réajuster les doses.

De plus, il est préférable de ne pas utiliser cet agent sur des périodes prolongées, car la liposolubilité marquée du fentanyl lui confère la particularité de s'accumuler dans les tissus graisseux d'où il est lentement relargué.

Sa forte liposolubilité a permis la confection d'une forme galénique intéressante pour la douleur chronique : le **patch** [Nurmikko 1998, Lester 2000, Troncy 2001]. Il permet une libération constante d'une certaine quantité de fentanyl, et sa durée d'action est de 72 heures environ, avec un délai d'action de 12 à 18 heures.

d. Péthidine

Aussi appelée mépéridine, la péthidine (DOLOSALND) est moins puissante que la morphine, procure une sédation moindre, et a des effets secondaires similaires [Pascoe 2000B, Troncy 2001]. Elle ne doit pas être utilisée en IV à cause d'un fort potentiel histaminolibérateur.

Elle a une faible durée d'action (30 min à 2 heures), qui peut être intéressante dans la ré-évaluation de patients instables [Troncy 2001]. Cependant, son utilisation pour la gestion de la douleur chronique est limitée. De plus, il existe lors d'utilisation prolongée une accumulation de son métabolite, la norpéthidine ou normépéridine, associée avec de la dysphorie et des convulsions chez l'Homme (action irritative du SNC) [Brasseur 1997, Lester 2000]. L'association de la péthidine et des AINS est synergique [Troncy 2001].

2. Agonistes-antagonistes

a. Pentazocine

La pentazocine (FORTALND) est un agoniste κ antagoniste μ moins puissant que la morphine. Elle est utilisée à des doses de 1 à 3 mg/kg par voie IM, IV ou SC. Son effet antagoniste μ permet d'antagoniser la dépression respiratoire des agonistes μ, de manière plus efficace que le butorphanol [Troncy 2001].

b. Butorphanol

Le butorphanol (TORBUGESICND, MORPHASOLND), également agoniste κ antagoniste μ, est plus efficace pour les douleurs viscérales que pour les douleurs somatiques [Wagner 1999, Troncy 2001]. Son effet plateau limite cependant son utilisation aux douleurs modérées à sévères. Cependant, cet effet plateau s'applique également aux effets secondaires : une augmentation de la dose ne provoque pas d'augmentation de la dépression respiratoire [Wagner 1999, Pascoe 2000B, Troncy 2001]. Il a été noté dans certaines études que l'effet sédatif du butorphanol durait plus longtemps que l'effet analgésique. Ainsi, l'animal peut sembler tranquillisé tout en ressentant de la douleur [Wagner 1999]. Le butorphanol n'est pas encore disponible en France pour l'usage vétérinaire.

L'intérêt de ces deux derniers composés est qu'ils peuvent antagoniser les effets indésirables de la morphine, tout en développant leur propre analgésie [Wagner 1999, Troncy 2001].

3. Voies d'administration

Comme nous l'avons vu, l'O.M.S. a mis à notre disposition une méthode simple et validée de prise en charge de la douleur cancéreuse, en fonction du degré douloureux. Les médicaments doivent être, dans la mesure du possible, administrés *per os*, à heure fixe, avoir une longue durée d'analgésie et permettre une adaptation régulière des doses tant que l'analgésie n'est pas suffisante [Brasseur 1997, Troncy 2001].

Il faut toujours choisir les voies d'administration les moins invasives en première intention. Il n'est pourtant pas exceptionnel qu'un malade cancéreux ne puisse pas être traité par une seule voie d'administration « simple » tout au long de la maladie. On fait alors appel à des voies d'administration plus sophistiquées, parentérale voire spinale.

a. Voie orale

C'est la voie **de premier choix** pour la gestion de la douleur chronique [Brasseur 1997, Brearley 2000, Troncy 2001]. C'est en effet la plus facile, la moins invasive et qui peut être utilisée par les propriétaires.

Elle n'est possible qu'avec des composés ayant une bonne biodisponibilité par voie orale, et qui ont une durée d'action supérieure à 6-8 heures. Pour les douleurs de palier I ou II, le choix de molécules est assez important. Le choix se restreint malheureusement avec les analgésiques de palier III, où seules la morphine et l'hydromorphone sont pour l'instant disponibles.

De plus, il est important de connaître la pharmacocinétique de la drogue utilisée, afin d'éviter les sur- ou sous-dosages. Par rapport à la voie parentérale, l'administration orale entraîne habituellement un début d'action plus tardif, un pic plasmatique retardé et une durée d'action plus longue [Brasseur 1997]. Des problèmes peuvent éventuellement survenir lorsque la dose souhaitée est difficile à mesurer à cause de la forme galénique. C'est l'exemple des médicaments humains utilisés pour les petits chiens, où il faut couper le comprimé en 6 pour avoir la dose souhaitée ! Il est donc important de rechercher la forme galénique la plus appropriée au patient (suspension pédiatrique pour les petits animaux par exemple...) [Brearley 2000]. Dans un souci de respect du traitement et du bien-être de l'animal, il faut s'efforcer de choisir à chaque fois la formulation la plus appropriée à la taille de l'animal, et la plus facile à administrer pour le propriétaire.

Les causes habituelles d'abandon du traitement oral sont :

- l'existence de nausées et/ou vomissements incoercibles malgré un traitement bien conduit
- des troubles de la déglutition, du transit intestinal ou de conscience pouvant faire craindre des fausses déglutitions
- des quantités trop importantes nécessitant la prise unitaire d'un nombre considérable de comprimés [Brasseur 1997].

b. Voie rectale

La voie rectale est une bonne alternative lorsque la voie orale n'est plus possible. Certains AINS existent sous une présentation administrable par voie rectale, ce qui permet de diminuer le risque d'ulcérations gastriques [Brearley 2000]. La morphine et l'hydromorphone existent aussi sous cette forme et sont disponibles en France [Brasseur 1997, Pascoe 2000B]. La biodisponibilité va dépendre grandement du contenu rectal mais elle semble similaire à la voie orale (environ 20% pour la morphine, 60% pour l'hydromorphone) avec une plus longue durée d'action [Brasseur 1997, Barnhart 2000, Pascoe 2000B].

Ce mode d'administration permettrait même d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures aux injections IV et IM pendant un laps de temps plus long [Barnhart 2000]. Cette voie n'a pas encore été complètement étudiée en médecine vétérinaire [Brearley 2000].

c. Voie parentérale

Si la voie rectale est une alternative à la voie orale, il est souvent préférable d'avoir recours à la voie parentérale. Toujours dans la logique d'être le moins invasif possible, on utilise plus habituellement la voie sous-cutanée ou la voie intraveineuse que la voie intramusculaire qui peut être source de douleur et ne présente pas d'avantage particulier [Brasseur 1997].

(1) Voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée présente le gros avantage de pouvoir être également utilisée par les propriétaires, s'ils s'en sentent capables, sur les mêmes bases que celles du traitement du diabète. Il est important de bien expliquer la technique aux propriétaires, et d'utiliser des produits non irritants. De plus, il peut être bon d'associer l'injection avec un évènement plaisant pour le chien, comme une friandise, afin d'éviter toute aversion [Brearley 2000].

Il peut aussi s'agir d'une bonne alternative à la voie veineuse, car elle permet d'obtenir des taux sanguins similaires, avec une durée d'action plus longue [Brasseur 1997].

(2) Voie intraveineuse

Cette voie est généralement utilisée pour le contrôle rapide de la douleur, lorsque les animaux sont encore hospitalisés. Elle est donc moins utile pour la gestion de la douleur chronique cancéreuse, sauf pour les cas terminaux nécessitant une administration continue, sous forme de perfusion, d'analgésiques de palier III [Brearley 2000].

La pose d'un cathéter permet alors une adaptation constante et rapide de la posologie, et l'administration simultanée de différentes drogues [Brasseur 1997, Lester 2000]. Chez l'homme, cette voie permet l'analgésie auto-contrôlée, mais qui n'est pas réalisable chez le chien.

(3) Voie intramusculaire

Cette voie ne présente pas d'avantage dans la gestion de la douleur chronique, car elle est douloureuse et difficilement utilisable par les propriétaires.

Chez l'homme, la pose de cathéters intramusculaires permet d'éviter les désagréments des injections répétées, mais ces dispositifs n'ont pas encore trouvé leur place en médecine vétérinaire.

d. Voie transdermique

Le système de patch transdermique a été initialement conçu pour le traitement de la douleur chronique chez l'Homme, en particulier de la douleur cancéreuse [Pascoe 2000B]. De niveau III, le patch de fentanyl est ainsi très utile pour les douleurs chroniques cancéreuses, ou lorsque le propriétaire est éthiquement opposé à l'euthanasie.

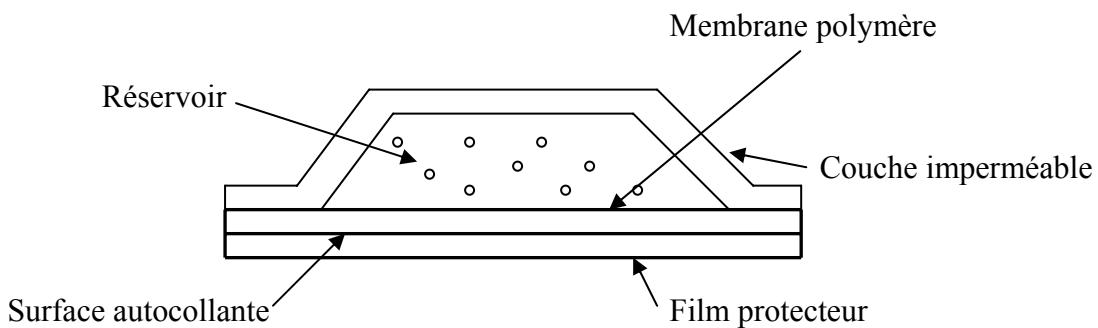
L'utilisation du patch de fentanyl est la plus développée, mais la mise sur le marché récente de patch de buprénorphine ou l'utilisation de co-analgésiques comme la nitroglycérine montre le développement de cette forme galénique. Cette nouvelle formulation de la buprénorphine permet une gestion plus poussée des douleurs chroniques modérées à sévères, avant de passer à un antalgique de pailler III [Bohme 2002, Sittl 2003]. Pour tous les détails techniques, nous prendrons l'exemple du patch de fentanyl (DUROGESICND).

(1) Structure et fonctionnement du patch de fentanyl

Du fait de leur grande liposolubilité, le fentanyl et la buprénorphine peuvent être administrés par voie transdermique. Le système de libération transcutanée (ou patch) est constitué d'un réservoir rectangulaire imperméable, fermé par une couche protectrice pelable d'un côté et d'une face imprimée sur le dessus (figure 18). Le fentanyl est solubilisé dans un gel de cellulose qui contient de l'alcool pour favoriser la pénétration cutanée. Une pellicule adhésive protège la surface autocollante qui vient au contact de la peau et contient une faible dose de fentanyl. Elle est elle-même au contact d'une membrane de diffusion en polymère qui assure un approvisionnement constant à partir du réservoir [Pascoe 2000B, Housiaux 2002].

Cette forme transcutanée représente une solution séduisante lors de l'impossibilité de traitement oral de la douleur [Housiaux 2002].

Figure 18 : Structure du patch de fentanyl. [D'après Troncy 2001, Housiaux 2002]



Le taux initial d'absorption est relativement faible, et cela prend approximativement 6 à 12 heures chez le chien pour atteindre le pic d'action [Pascoe 2000B, Troncy 2001]. Certaines sources révèlent même un pic d'action obtenu au bout de 24 heures [Egger 1998, Housiaux 2002]. Le patch est donc inefficace pour la gestion de crises aiguës de douleur chronique, et doit être associé à des drogues d'action plus rapide (comme la morphine). Une fois que le pic plasmatique est atteint, la concentration ne changera pas jusqu'au retrait du patch, et ce pendant environ 72 heures chez le chien [Housiaux 2002]. Ainsi, le patch présente les mêmes avantages qu'une perfusion continue, sans en avoir les inconvénients (méthode plus invasive...) [Wagner 1999]. Après le retrait du patch, les concentrations plasmatiques diminuent plus lentement que lors d'administration IV, le derme représentant certainement un réservoir naturel [Pascoe 2000B]. Lors d'un renouvellement, le nouveau patch doit être appliqué à un endroit différent. Un dispositif neuf n'est placé sur un site déjà utilisé qu'après un délai de plusieurs jours [Housiaux 2002]. Le patch peut être renouvelé autant de fois que les besoins de l'animal le justifient [Housiaux 2002].

Il est important de ne pas chauffer le patch, ce qui augmente considérablement la vitesse de diffusion, et peut mener à des surdosages [Pascoe 2000B].

(2) Utilisation pratique du patch

Le patch de fentanyl existe en 4 tailles différentes (25, 50, 75 et 100 µg/h). Les posologies sont les suivantes [Pascoe 2000B, Housiaux 2002] :

- Chien entre 3 et 10 kg : 25 µg/h
- Chien entre 10 et 20 kg : 50 µg/h
- Chien entre 20 et 30 kg : 75 µg/h
- Chien > 30 kg : 100 µg/h

Le patch est apposé sur des endroits non accessibles pour l'animal (côté du thorax, sur la nuque). D'autres sites sont possibles, en évitant les zones inflammées, infectées ou peu vascularisées. Avant la pose, la peau doit être tondue et non rasée afin d'éviter les lésions cutanées. Elle peut être nettoyée à l'eau, mais il faut surtout éviter les désinfectants à action « dégraissante » qui risquent de diminuer le contact de la membrane polymère avec la peau ou de provoquer une réaction d'irritation. Une fois la zone prête, le patch est appliqué fermement, en une seule fois et maintenu en place pendant deux minutes. On peut ensuite améliorer la fixation par la pose d'agrafes aux 4 coins du patch, ou le recouvrir d'un pansement collé. Il faut dans tous les cas bien noter le nom de l'animal, la taille du patch, la date et l'heure exacte d'application pour déterminer le délai d'action [Pascoe 2000B, Troncy 2001, Housiaux 2002]. Il convient de veiller à ne pas poser les doigts sur la face adhésive du réservoir et se laver les mains à l'eau pure le cas échéant afin de limiter l'absorption accidentelle du produit [Housiaux 2002].

Il est important de ne jamais couper les patchs. Lorsque l'animal est très petit (moins de 5 kg), il est préférable de cacher la moitié ou les ¾ du patch en coupant la taille voulue de membrane protectrice [Pascoe 2000B, Troncy 2001, Housiaux 2002]. Cette pratique semble toutefois désavouée par une étude cinétique récente menée chez le chat [Lee 2000].

Compte tenu des variations individuelles marquées concernant le pic plasmatique du fentanyl, et de la durée de latence, une évaluation réitérée de la douleur est très importante [Egger 1998]. Cependant, cette méthode est sûre et peut être utilisée sans trop de crainte en gériatrie, car elle n'induit ni sédation ni de dépression respiratoire [Troncy 2001], ce qui est un gros avantage si l'animal doit vivre plusieurs semaines avec une analgésie transdermique.

Comme il existe des risques non négligeables pour le propriétaire, il est conseillé de rendre l'animal après avoir ôté le patch. Le cas échéant, l'environnement de l'animal doit être bien connu du vétérinaire. En effet, un enfant en bas âge pourrait arracher le patch et s'exposer à suffisamment de fentanyl pour causer sa mort, simplement en léchant ou avalant le patch. [Wagner 1999, Troncy 2001]. Il convient donc de faire signer une décharge au propriétaire stipulant qu'il est tenu de rapporter le patch dans les 5 jours, en expliquant expressément les risques encourus par les enfants ou les autres animaux (en particulier le risque d'ingestion). Le patch doit dans tous les cas être restitué au pharmacien dans un étui commercialisé avec le produit.

e. Voie épidurale/spinale

Cette méthode commence à être répandue pour la gestion de la douleur opératoire en médecine vétérinaire. Pour la gestion de la douleur chronique, le gros obstacle reste l'organisation, surtout à domicile. Pourtant, cette méthode présente de nombreux avantages : très bonne qualité d'analgésie, grande sécurité d'emploi (quantité réduite de médicaments utilisés), longue durée d'action et permettant de diminuer les doses d'analgésiques par voies systémiques [Pascoe 2000B, Torske 2000, Troncy 2001].

La voie épidurale consiste en l'injection d'un anesthésique local, d'un opioïde ou d'autres substances (α 2-agonistes, kétamine...) dans le canal rachidien, à l'extérieur des méninges, entre la dure-mère et les parois osseuses du canal vertébral. Cette méthode permet l'administration d'analgésiques près de leurs sites d'action.

(1) Réalisation pratique [Torske 2000, Troncy 2001]

Afin d'assurer la bonne réalisation de l'acte, l'animal doit être parfaitement immobile, c'est-à-dire sous anesthésie générale dans la majorité des cas.

Le matériel nécessaire est composé d'aiguilles spinales (20 ou 22 gauges), de seringues et de gants stériles.

La ponction doit être faite entre la **dernière vertèbre lombaire L7 et le sacrum S1**. L'existence de repères anatomiques bien palpables (épines iliaques crânio-dorsales, processus épineux de L7 et crête médiane du sacrum) et d'un large espace intervertébral lombosacré rendent cette procédure plus aisée.

Après une tonte et une antisepsie chirurgicale, la ponction est réalisée à l'aide d'une aiguille de TUOHYND (possédant une extrémité distale courbée et émoussée réduisant la possibilité d'une ponction dure-mérienne). L'animal est placé en décubitus latéral ou ventral et en ventro-flexion, et l'aiguille est enfoncée au milieu de l'espace lombosacré, perpendiculairement à la ligne médiane du rachis et dans un plan strictement sagittal. Après passage des tissus superficiels (peau et ligament supra-épineux), l'aiguille est enfoncée à une profondeur de 1 à 1,5 cm. Lorsqu'elle est solidement enfoncée dans les ligaments supra- et inter-épineux, le mandrin est retiré et une seringue de 7 mL à faible résistance remplie de sérum physiologique est fixée à l'aiguille. La main droite de l'opérateur assure une progression régulière de l'aiguille, tandis que la main gauche exerce une pression constante sur le piston, ce qui permet une appréciation tactile de la résistance des tissus traversés. À la traversée du ligament jaune, la résistance augmente puis diminue soudainement. Cela indique la pénétration dans l'espace épidual marquée par une injection aisée du liquide physiologique. La technique de « la goutte aspirée » peut également être utilisée. La seringue de NaCl est retirée au profit de celle contenant l'analgésique. L'injection se fait lentement, sur 20 à 30 secondes, et la pression artérielle de l'animal est surveillée de près. La volume injecté ne doit pas dépasser 6 mL pour les chiens de moins de 30 kg.

La mise en place d'un cathéter se fait sans difficulté, en l'insérant au travers de l'aiguille de TUOHYND.

L'injection spinale (ou intrathécale), se réalise de manière similaire mais à 2 ou 3 espaces vertébraux plus crânialement et avec passage des méninges, de la dure-mère et de l'arachnoïde.

(2) Contre-indications

Les principales contre-indications de la voie épidual sont une **infection cutanée** au site d'injection, une **bactériémie**, une **coagulopathie** et de l'**hypovolémie** [Lester 2000, Pascoe 2000B, Torske 2000, Troncy 2001]. L'antisepsie au site d'injection est d'autant plus importante qu'il y a eu mise en place d'un cathéter épidual, ce qui semble être le plus approprié pour la gestion de douleurs chroniques. Avec une mise en place et un entretien approprié, un cathéter épidual peut être maintenu en place 2 semaines au moins [Lester 2000].

(3) Anesthésiques utilisés

Les agents les plus couramment utilisés par voie épidurale sont les **opioïdes** et les **anesthésiques locaux**, seuls ou en association. D'autres substances peuvent être utilisées, leur usage est encore plus ou moins à l'étude (médétomidine, kétamine).

i. Opioïdes

La découverte des récepteurs opioïdes au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière a donné un regain d'intérêt à l'analgésie épidurale. L'instillation de morphiniques directement sur leur site d'action permet l'utilisation de doses moins importantes et la limitation des effets secondaires [Pascoe 2000B, Torske 2000].

Bien qu'une grande variété d'opioïdes puisse être utilisée, comme la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone ou le butorphanol, la morphine reste le produit de choix [Pascoe 2000B, Torske 2000, Troncy 2001].

La durée d'action d'un opioïde utilisé par voie épidurale est d'autant plus longue qu'il est moins liposoluble [Lester 2000, Pascoe 2000B, Torske 2000]. Les agents plus liposolubles vont atteindre les récepteurs opioïdes plus rapidement, ayant ainsi une action plus rapide. Mais ils sont également captés plus rapidement par la circulation systémique, ce qui diminue leur durée d'action [Torske 2000].

Les **effets secondaires** des opioïdes sont **rares**. Une étude rétrospective réalisée sur 242 chiens et 23 chats a montré que **l'utilisation épidurale de morphine est efficace** (analgésie plus longue et consommation d'anesthésique volatile diminuée) **et sûre** (quelques cas de dépression respiratoire ont été rapportés, 7 chiens ont fait de la rétention urinaire, 2 ont développé du prurit...) [Troncy 2002B]. On peut éventuellement observer du prurit, des nausées ou vomissements, une rétention urinaire ou une dépression respiratoire, mais cela reste anecdotique en clinique [Torske 2000, Troncy 2001, Troncy 2002B]. Le fentanyl semble moins sujet à provoquer une rétention urinaire que la morphine, et peut être intéressant chez les patients prédisposés aux problèmes urinaires [el-Binary 2001].

ii. Anesthésiques locaux

A la différence des morphiniques qui ne provoquent qu'un bloc nociceptif, les anesthésiques locaux administrés par voie épidurale vont provoquer des blocs sensoriel, moteur et sympathique [Torske 2000, Troncy 2001]. La liposolubilité du composé influe dans le même sens que pour les opioïdes.

Les **effets secondaires** observés sont de **l'hypotension orthostatique**, surtout lors d'une grosse capture vasculaire, une **dépression respiratoire** si le bloc moteur implique les muscles respiratoires, **une bradycardie**. Tous ces effets sont dose-dépendants, et sont diminués si l'injection se fait lentement [Troncy 2001].

Les effets de l'utilisation à long terme ne sont pas encore bien connus. Une étude sur l'injection intrathécale de doses croissantes de lidocaïne chez des rats montre que son effet neurotoxique est dose dépendant, et qu'à des doses thérapeutiques, on n'observe pas de déficits neurologiques [Takenami 2002].

iii. Association opioïdes/anesthésiques locaux

La combinaison d'opioïdes et d'anesthésiques locaux obéit au concept de l'analgésie à toxicité dispersée, visant à optimiser l'analgésie en diminuant les doses administrées. Cette combinaison permet une potentialisation des effets des opioïdes sans augmentation de la durée du bloc moteur des analgésiques locaux [Pascoe 2000B]. L'association **morphine/bupivacaïne** est la plus utilisée.

Certaines études, assez anciennes, ne rapportent pas d'effets bénéfiques de l'association d'un opioïde et d'un anesthésique local, voire même une augmentation des effets secondaires. Pourtant, par la nature de leurs sites d'action et leurs pharmacocinétiques respectifs, les anesthésiques locaux gèrent la douleur plus rapidement (4 à 17 minutes pour la bupivacaïne), alors que les opioïdes ont une durée d'action plus longue (16 à 24 heures pour la morphine contre 4 à 7 heures pour la bupivacaïne) [Troncy 2001]. Une étude récente montre que l'ajout de faible dose de bupivacaïne à une épидurale de morphine diminue significativement plus la douleur intense que le passage à de fortes doses de morphine [Nishiyama 2000].

L'administration intrathécale ou épidurale de morphine/bupivacaïne ne semble pas provoquer de dommages neurologiques. Une étude réalisée sur 15 patients traités pendant 4 à 274 jours par cette combinaison de produits n'a pu mettre en évidence de déficits neurologiques associés au traitement [Sjoberg 1992].

iv. Kétamine

Bien qu'elle ne soit pas encore utilisée couramment en clinique par cette voie pour la gestion de la douleur chronique, les différentes études publiées s'avèrent être intéressantes.

Utilisée seule pour la gestion d'une douleur post-opératoire chez l'Homme à des doses de 0,7 à 0,95 mg/kg, la kétamine produit des blocs moteur et sensitif. Cependant, les effets secondaires sont fréquents (désordres psychomimétiques principalement), l'analgésie inadéquate et la courte durée d'action n'en fait pas un anesthésique de choix lorsqu'elle est utilisée seule [Hawkinsworth 1998]. Une autre étude réalisée chez des rats montre pourtant une diminution significative des signes de douleur neurogène après l'administration préventive de kétamine, et ce pendant une durée de 2 semaines [Burton 1999].

Outre l'action analgésique de la kétamine par son rôle antagoniste sur les récepteurs NMDA, une étude récente montre que la kétamine stimule *in vitro* la formation immédiate et prolongée de β -endorphines par des cellules hypophysaires murines, ce qui expliquerait son action analgésique prolongée dans certaines situations cliniques [YaDeau 2003].

Peu de données sont disponibles sur les conséquences cliniques et histopathologiques de l'utilisation à long terme de kétamine. Des cas cliniques sont décrits dans la littérature : un patient souffrant de douleur chronique cancéreuse et tolérant à la morphine a vu son état grandement amélioré par l'injection intrathécale pendant 24 jours consécutifs de kétamine, et ce pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement [Sator-Katzenschlager 2001].

L'association avec la morphine semble également être bénéfique. Une étude sur 48 patients atteints de douleur cancéreuse chronique, recevant déjà 2 mg de morphine 2 fois par jour en épидurale, montre que l'association de petites doses de kétamine (0,2 ml/kg) prolonge la durée de l'analgésie, sans augmentation des effets secondaires [Lauretti 1999]. Une autre étude chez des chiens démontre également cet effet bénéfique lors de douleur chronique cancéreuse [Yang 1996].

Des études à plus grande échelle sont bien entendu obligatoires pour conclure, mais la kétamine semble utile dans la gestion de douleurs réfractaires aux traitements usuels, et peut être une bonne alternative.

v. Autres

Une autre association possible est celle de la morphine avec les **α 2-agonistes**, comme la médétomidine. Cependant, peu d'études sont disponibles à ce sujet. Une étude récente ne rapporte pas d'effet bénéfique de cette association en période pré-opératoire [Pacharinsak 2003].

L'utilisation d'**AINS** par voie épидurale ou intrathécale fait aussi l'objet d'études. Chez un modèle animal de douleur inflammatoire, l'association d'un agent anti-COX2 spécifique et de morphine produit un effet antialodynique plus grand que celui de doses deux fois supérieures de morphine utilisée seule, montrant une interaction synergique [Kroin 2002]. Une autre étude a démontré la sécurité d'emploi du kétorolac en épидurale chez le chien, en attendant que des études d'efficacité soit réalisées [Gallivan 2000]. Par contre, de manière surprenante, l'injection épидurale de kétorolac n'a pas empêché la formation d'ulcérations gastriques, ce qui pourrait limiter son utilisation à une courte durée, voire à une seule injection [Gallivan 2000].

Ainsi, on peut penser que les AINS pourraient être utilisés par la voie épidurale/spinale dans la gestion de douleurs chroniques.

D. THERAPEUTIQUE ADJUVANTE

Malgré l'arsenal thérapeutique mis à la disposition du professionnel de la santé, il arrive que les douleurs cancéreuses se révèlent réfractaires, et nécessitent l'administration de substances n'ayant pas pour but premier l'analgésie. Ce sont généralement des douleurs de palier III, mais étant donné la quantité de données sur ce sujet, nous avons trouvé judicieux d'y consacrer une partie entière.

Le type de douleur cancéreuse réputé particulièrement réfractaire aux traitements conventionnels est la **douleur impliquant une structure nerveuse** (douleur neurogène, neurologique ou neuropathique). Elle représente $\frac{1}{4}$ des motifs de consultations de prise en charge spécialisée de la douleur en humaine, et est bien plus fréquente qu'on ne le croit [Troncy 2001]. La douleur neurogène résulte d'un dysfonctionnement du système somatosensoriel central ou périphérique [Brasseur 1997].

Les signes cliniques regroupent : une douleur spontanée, continue, fulgurante, paroxystique, de l'allodynie, de l'hyperalgésie et des dysesthésies [Brasseur 1997, Pascoe 2000A]. Ces signes peuvent être difficiles à détecter chez l'animal, mais le phénomène d'automutilation serait une manifestation clinique de cette douleur [Pascoe 2000A].

Chez les patients cancéreux, la douleur neuropathique est le plus souvent en rapport avec des lésions de nerfs périphériques provoquées par la tumeur, une intervention chirurgicale ou une chimiothérapie [Brasseur 1997]. Elle semble en général moins sensible aux morphiniques, d'où l'implication importante des co-analgésiques.

Les composés « adjuvants » ou « co-analgésiques » sont des médicaments habituellement utilisés pour d'autres indications que la douleur, mais qui, dans certaines situations, peuvent avoir cette capacité [Brasseur 1997, www.paincare.ca].

L'utilisation de substances adjuvantes repose en médecine humaine sur quelques principes [www.paincare.ca] :

- choisir le produit en fonction du type de douleur décrit : une douleur lancinante ou paroxystique répondra mieux aux anticonvulsivants [Lamont 2000B]
- choisir la substance en connaissant ses effets secondaires
- informer le patient que les effets bénéfiques peuvent mettre plusieurs jours à apparaître : les antidépresseurs ont une action maximale au bout de 2 à 4 semaines [Lester 2000]
- introduire un agent à la fois, en commençant par de petites doses
- expliquer au patient qu'il va développer une tolérance progressive aux effets secondaires.

Ces consignes doivent être appliquées dans la mesure du possible à la médecine vétérinaire.

1. Corticoïdes

Les corticoïdes font souvent partie du protocole de chimiothérapie lors de cancer. Ces composés, par leur capacité à augmenter l'appétit, l'euphorie et le gain de poids améliorent notamment la qualité de vie de l'animal cancéreux [Hardie 1995, Brasseur 1997, Lester 2000, Troncy 2001].

Par leurs effets anti-inflammatoires et anti-oedémateux , ils sont très intéressants dans le traitement des tumeurs atteignant le système nerveux (cerveau ou moelle épinière) [Brasseur 1997, Lester 2000, Lamont 2000B, Troncy 2001]. Le mécanisme exact n'est pas connu et il est possible que les corticoïdes aient également une action directe sur l'activité électrique des nerfs lésés [Brasseur 1997].

Etant donné leurs nombreux effets secondaires, il est important, lors d'usage chronique, d'utiliser la dose efficace la plus basse ou, si le degré de douleur le nécessite, une dose importante pendant une courte période [Brasseur 1997]. L'emploi concomitant avec un AINS est exclu [Troncy 2001].

2. Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants sont des composés de plus en plus utilisés en thérapie adjuvante dans la gestion de la douleur chronique, cancéreuse ou non, spécialement la douleur neurogène. En effet, les similitudes entre les phénomènes observés sur des modèles d'épilepsie et de douleur neurogène justifient l'utilisation d'anticonvulsivants dans le traitement symptomatique de cette douleur [Brasseur 1997, Tremont-Lukats 2000, Backonja 2002]. Les anticonvulsivants semblent chez l'Homme particulièrement utiles lorsqu'il existe une **composante fulgurante à la douleur, une hyperesthésie ou des sensations de brûlures** [Brasseur 1997, Lamont 2000B, www.paincare.ca]. Ce type de douleur se rencontre en cancérologie dans les infiltrations nerveuses tumorales, les compressions nerveuses, les atteintes radiques, les lésions nerveuses post-chirurgicales [Brasseur 1997]. Ces produits peuvent être utilisés seuls ou le plus souvent en complément d'autres thérapies (morphiniques, antidépresseurs ...).

La majorité des études sont réalisées chez l'Homme, et peu de données sont disponibles en médecine vétérinaire. Cependant, les parutions récentes semblent aller dans le même sens que les travaux réalisés en médecine humaine.

a. Gabapentine

La gabapentine (NEURONTINND), nouvellement utilisée dans ce but, a prouvé en médecine humaine son utilité dans la gestion de nombreux états douloureux chroniques, spécialement les douleurs neurogènes, tout en ayant une bonne sécurité d'emploi. Elle semble agir *via* les canaux calciques voltage-dépendants, mais son mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement connu [Pascoe 2000A, Gee 1996]. Son action semble essentiellement centrale [Abdi 1998].

Chez l'Homme, elle est principalement employée dans la gestion de la **douleur chronique neurogène post-herpétique et diabétique**. Dans ces cas précis, son efficacité est prouvée par de nombreuses études, avec des effets secondaires modérés et pas de développement de tolérance au traitement même pendant de longues périodes [Backjona 1998, Rowbotham 1998, Putzke 2002]. Les **effets secondaires** les plus fréquemment rencontrés sont **la sédation, la confusion mentale et l'amnésie passagère** [Backjona 1998, Rowbotham 1998, Putzke 2002].

Elle est efficace sur d'autres types de douleurs chroniques neurogènes : en monothérapie sur la douleur chronique du membre fantôme post-amputation [Bone 2002] (qui est une douleur fréquente et difficile à traiter chez le chien) ou la douleur résultant d'un traumatisme de la moelle épinière [Putzke 2002]. Une étude rétrospective sur 99 personnes souffrant de douleur réfractaire a mis en évidence une action positive de la gabapentine chez 50% des patients. La douleur neurogène et l'allodynie sont des facteurs positifs pour la réponse au traitement, alors que les douleurs chroniques musculo-squelettiques répondent moins bien [Gustorff 2002].

La gabapentine procure une diminution des symptômes chez des patients atteints de douleur chronique cancéreuse neurogène ne répondant plus aux opioïdes [Caraceni 1999].

Chez les animaux, les études sont encore surtout réalisées sur les rats. Sur des modèles de douleur neurogène, la gabapentine semble avoir une action anti-allodynique plus grande que la morphine et l'amitriptyline, un antidépresseur [Field 1999]. Quelques cas cliniques, correspondant à des observations personnelles de vétérinaires, sont relatés dans la littérature [Lamont 2000B].

La gabapentine, existant en capsules de 100, 300 et 400 mg, en comprimés de 600 et 800 mg, et en solution à 250 mg/5 ml [www.healthsquare.com] peut être utilisée **chez le chien** à des **doses de 5 à 35 mg/kg/j**, en recherchant la dose efficace : 5 mg/kg en 2 prises le premier jour, 10 mg/kg en 3 prises le deuxième jour, 15 mg/kg en 4 prises le troisième jour... [Pascoe 2000A, Troncy 2001]. La dose efficace est trouvée en notant les signes de surdosages (baisse d'activité, état déprimé, sommeil important...) par rapport aux effets bénéfiques [Troncy 2001]. Il faut faire un sevrage progressif lors de l'arrêt du traitement [Lamont 2000B, Troncy 2001]. Comme la gabapentine est éliminée sans modification par l'urine, les doses doivent être modifiées chez les insuffisants rénaux [Lamont 2000B, Pascoe 2000A].

Au vu des résultats cliniques chez l'Homme, et de ses effets secondaires réduits, la gabapentine peut être considérée comme un agent de première ligne dans la gestion de la douleur chronique neurogène [Tremont-Lukats 2000]. Il pourrait en être de même en médecine vétérinaire, mais des études complémentaires sont nécessaires avant de conclure.

b. Carbamazepine

La carbamazépine (TEGRETOLND), premier anticonvulsivant étudié dans la littérature, diminue la sensation douloureuse en bloquant les canaux sodiques et en inhibant les décharges neuronales ectopiques [Tremont-Lukats 2000, Backonja 2002]. Des effets secondaires plus importants que ceux de la gabapentine l'ont reléguée au second plan.

Son efficacité a été prouvée dans les douleurs neurogènes post-herpétique, diabétique [Tremont-Lukats 2000, Backonja 2002] et son emploi est approuvé par la Food and Drugs Association pour l'utilisation dans les névralgies trigéminales chez l'Homme [www.healthsquare.com]. Son utilisation clinique s'est avérée parfois difficile, ce qui démontre que la translation des études cliniques à la pratique est assez complexe [Backonja 2002]. Chez le chien, très peu de données sont disponibles, et cette molécule est encore à l'étude.

Les doses préconisées chez le chien sont de 10 à 15 mg/kg/j en 2 prises pour les formes à libération prolongée, avec les mêmes précautions d'emploi que la gabapentine [Troncy 2001]. Elle existe en comprimés de 200 mg, en suspension de 100 mg/5 ml, et en comprimés à libération prolongée de 100, 200 et 400 mg [www.healthsquare.com].

c. Phénytoïne

Chez l'Homme, les évidences de l'efficacité analgésique de la phénytoïne sont mitigées [Tremont-Lukats 2000, Backonja 2002], et elle reste moins employée que la gabapentine et la carbamazepine.

Une étude récente démontre qu'une perfusion IV de phénytoïne de 2 heures permet de contrôler les crises aiguës de douleur neuropathique [McCleane 1999].

Les doses préconisées chez le chien sont de 2 à 20 mg/kg/j en 2 prises, avec les précautions d'emploi des anticonvulsivants [Troncy 2001]. Elle est disponible en capsules de 30 et 100 mg, et en comprimés de 50 mg [www.healthsquare.com].

d. Autres

Le **clonazépam (RIVOTRILND)**, une benzodiazépine, peut être utile dans la gestion de la douleur chronique cancéreuse par ses propriétés myorelaxantes [Pascoe 2000A]. Des cas cliniques humains sont également rapportés pour le traitement de la douleur du membre fantôme post-amputation [Bartusch 1996]. **Les doses utilisées sont de 0,05 à 0,1 mg/kg/j PO** [Troncy 2001]. Il est disponible en comprimés de 0,5, 1 et 2 mg [www.healthsquare.com].

L'**oxcarbazépine**, un nouvel anticonvulsivant, commence à bénéficier de bonnes études en médecine humaine. Elle est efficace pour les douleurs neuropathiques, et même dans certains cas de douleurs réfractaires aux autres anticonvulsivants [Carrazana 2003]. Elle n'est disponible qu'aux USA.

De nombreuses autres anticonvulsivants sont disponibles en médecine humaine, et prennent une place de plus en plus grande dans la gestion de la douleur chronique. Cependant, l'utilisation pour la douleur chronique cancéreuse en médecine vétérinaire est hors AMM, et n'en est qu'à ses balbutiements.

3. Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques ont démontré en médecine humaine leur efficacité dans de nombreuses douleurs chroniques, principalement neurogènes. Cependant, même s'il n'existe pas beaucoup de travaux en cancérologie, tout patient souffrant de douleur cancéreuse peut bénéficier d'un traitement par des antidépresseurs [Brasseur 1997]. Les effets analgésiques de ces drogues s'expriment à des doses inférieures à celles préconisées dans les états dépressifs [Brasseur 1997, Lamont 2000B, Lester 2000]. Leurs effets seraient maximaux sur des **douleurs décrites comme constantes, type brûlure** [www.paincare.ca].

Ils semblent également indiqués dans les traitements de la douleur chronique cancéreuse en médecine vétérinaire [Lamont 2000B]. Leur longue demi-vie permet une administration 1 à 2 fois par jour, entrant dans la logique d'un traitement au long court [Simpson 1996]. Leur **mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans les voies modulatrices descendantes** [Simpson 1996, Lamont 2000B, Lester 2000, Troncy 2001, www.paincare.ca] renforçant ainsi les voies inhibitrices descendantes, mais pourrait également inclure un blocage des canaux sodiques, des récepteurs à adénosine et NMDA [www.paincare.ca], et une potentialisation de l'analgésie morphinique [Brasseur 1997, Lester 2000].

Les effets secondaires sont assez importants : effets cardiovasculaires (tachycardie, diminution de la conduction...), hypotension orthostatique, effets anticholinergiques (mydriase, bouche sèche, rétention urinaire, constipation), sédation [Simpson 1996].

Les deux molécules les plus utilisées sont l'amitriptyline et l'imipramine.

a. Amitriptyline

L'amitriptyline (LAROXYLND) est l'agent de premier choix dans le traitement de la douleur chronique étant donné la forte littérature qui la soutient. C'est également le médicament le plus utilisé en médecine vétérinaire dans le traitement des troubles du comportement [Simpson 1996], malgré un manque de littérature marqué.

Une étude récente de l'action de l'amitriptyline chez des patients souffrant de douleur cancéreuse neurogène va pourtant en sens contraire : aucune différence significative ne fut trouvée entre le placebo et l'amitriptyline pour la gestion de la douleur globale, de la qualité de vie, et de la consommation d'opioïdes pendant le traitement.

Les patients, ayant été une semaine sous amitriptyline et une semaine sous placebo, en double aveugle, n'ont pas senti d'améliorations lors du traitement avec l'antidépresseur. De plus, des effets secondaires (confusion, bouche sèche...) étaient présents. Cette étude remet en question la large utilisation de l'amitriptyline dans la gestion de la douleur chronique cancéreuse neurogène [Mercadantes 2002].

Chez les animaux, des études expérimentales appuient cette utilisation, principalement lors de douleur neurogène [Abdi 1998]. Mais les seules études publiées restent des études expérimentales. Les doses préconisées sont de 1 à 5 mg/kg/j PO [Troncy 2001].

b. Imipramine

L'imipramine (TOFRANILND) s'est également révélée efficace dans le traitement des douleurs chroniques chez l'Homme, principalement neurogènes [Brasseur 1997, Lamont 2000B, Lester 2000]. Expérimentalement, elle semble diminuer la tolérance à la morphine [Zarrindast 2000]. Son utilisation concomitante avec un AINS (ici le diclofénac) n'est pas vraiment bénéfique sur la gestion à court terme de la douleur chronique cancéreuse [Minotti 1999]. Cependant, il a été dit que les antidépresseurs n'atteignaient leur effet maximum qu'au bout de plusieurs semaines, ce qui peut expliquer le résultat de cette étude.

Chez le chien, elle peut s'utiliser à des doses de 0,5 à 2,5 mg/kg/j PO [Troncy 2001].

4. Capsaïcine

La capsaïcine est une substance trouvée dans le piment. Lorsqu'elle est appliquée topiquement, sous forme de crème, elle excite les fibres C, causant une libération continue de substance P, jusqu'à son épuisement [Lamont 2000B, www.paincare.ca]. Cela se traduit cliniquement par une sensation de brûlure initiale au site d'application, suivie par de l'analgésie [Lamont 2000B], pouvant durer plusieurs semaines [Robbins 1998].

Toutes les études publiées sont d'accord quant à la sécurité d'emploi de la capsaïcine en crème [Watson 1993, Low 1995, Robbins 1998, McCleane 2000].

Les avis sont plus partagés en ce qui concerne l'efficacité. Une large étude, sur 143 patients suivis pendant 2 ans, montre une amélioration constante de la douleur chronique post-herpétique avec l'application de crème à 0,075% [Watson 1993].

A des concentrations encore plus basses (0,025%), la capsaïcine en crème diminue également la douleur chronique neurogène [McCleane 2000].

L'utilisation préalable d'anesthésiques locaux peut permettre d'appliquer des doses plus importantes de capsaïcine sur la zone douloureuse. Des concentrations allant jusqu'à 5 à 10% ont ainsi pu être testées avec succès sur des douleurs neurogènes réfractaires [Robbins 1998].

Une étude comparant la capsaïcine à un placebo actif sur une période de 12 semaines n'a pourtant pas démontré d'avantage lors de douleur polyneuropathique chronique [Low 1995].

L'utilisation de crème chez nos animaux de compagnie n'est pas toujours évidente (léchage de la crème par l'animal, caresses données par un enfant en bas âge...). Ainsi, la capsaïcine en crème ne pourrait être utilisée qu'en suivant des règles strictes, difficiles à appliquer lors de gestion de douleurs chroniques. Des études doivent également être menées pour connaître son efficacité chez le chien.

5. Autres

De nombreuses autres molécules sont à l'étude, afin d'augmenter au maximum l'arsenal thérapeutique dans ce challenge qu'est la gestion de la douleur chronique cancéreuse.

Les **antihistaminiques** ou les **phénotiazines** comme l'acépromazine peuvent augmenter les propriétés analgésiques des opioïdes et peuvent être utilisés lorsque le soulagement de la douleur est inadéquat [Lester 2000].

L'**utilisation transdermique de nitroglycérine** (donneur de monoxyde d'azote) a démontré une efficacité en tant que co-analgésique des morphiniques chez des patients cancéreux. En plus de permettre une diminution de la consommation journalière d'opioïdes, et ainsi une diminution des effets secondaires liés à de fortes de doses de ces molécules, elle joue également un rôle modérateur dans l'apparition d'une tolérance aux morphiniques [Lauretti 1999, Lauretti 2002]. L'utilisation de patch étant assez aisée chez nos animaux de compagnie, il pourrait être bon d'explorer davantage cette technique.

Les **antagonistes des récepteurs NMDA** ont démontré des avantages lors d'utilisation chez des patients cancéreux souffrant de douleur chronique. Le plus étudié est la **kétamine** (doses chez le chien : 1 à 2 mg/kg toutes les 4 à 8 heures [Troncy 2001]). De nombreuses études soulignent son action, aussi bien par voie épidurale (voir paragraphe C.3.e.iv.), par voie orale [Lauretti 1999] très utile dans la gestion chronique de la douleur, par voie sous-cutanée [Rae 1999] ou en perfusion [Jackson 2001, Mercadantes 2003].

Elle aurait un effet analgésique, mais permettrait aussi de **diminuer**, voire de reverser le **phénomène de tolérance aux opioïdes** [Mercadantes 2003]. Chez l'Homme, une étude est en train d'être menée afin d'évaluer un **nouveau protocole d'administration de la kétamine** : de fortes doses pendant une courte période. Un cas clinique sur une patiente souffrant de douleur cancéreuse chronique sous fortes doses de morphiniques montre des résultats positifs (diminution de 70% de la dose de méthadone après 3 périodes de 2 jours de traitement chacune). Ce protocole peut être utile chez les patients ayant développé une tolérance aux opioïdes [Mercadantes 2003]. Des études complémentaires sont nécessaires. L'utilisation de la kétamine à long terme est pourtant limitée à cause de ses effets secondaires [Fukui 2001].

D'autres antagonistes sont disponibles, comme le **dextrométhorphane** ou l'**amantadine**. Ils ont tous les deux moins d'effets secondaires que la kétamine, mais leur efficacité est encore mitigée [Lamont 2000B, Fukui 2001]. La posologie de l'amantadine chez le chien est de 3 mg/kg une fois par jour [Lascelles 2003]. Elle ne semble pas efficace par voie orale contre la douleur neurogène [Fukui 2001]. Aucune étude n'est disponible chez le chien. Certains vétérinaires l'utilisent cependant lors de douleurs chroniques, avec une amélioration notable du bien-être de l'animal, principalement lorsqu'elle est utilisée en association avec un AINS [Lascelles 2003]. Par extrapolation des résultats obtenus en médecine humaine, il est préférable de ne pas utiliser l'amantadine sur des chiens en insuffisance cardiaque congestive [Lascelles 2003].

La douleur cancéreuse osseuse peut bénéficier d'autres thérapies, comme les **biphosphonates** (permettant de diminuer la résorption osseuse due au cancer, utilisés principalement contre l'ostéoporose), les **radionucléides** ou la **radiothérapie palliative** [Lamont 2000B]. Les résultats sont encore bien partagés [Han 2002, Walker 2002].

E. APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES

Bien que la gestion de la douleur chronique cancéreuse passe majoritairement par une approche pharmacologique, une approche non pharmacologique complémentaire peut apporter un soulagement supplémentaire et une meilleure qualité de vie à l'animal.

Comme nous l'avons vu pour la douleur arthrosique, l'**acupuncture** peut être efficace pour la douleur cancéreuse [Lester 2000, Pascoe 2000A]. Les résultats des études sont contradictoires, et les études pas toujours réalisées comme il le faudrait (manque d'un contrôle placebo...) [White 2001]. Pourtant, elle prend une place de plus en plus importante dans la gestion de la douleur chronique quelle qu'elle soit, trouve de plus en plus d'adeptes aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, et il est bon de pouvoir proposer cette alternative à nos clients, en nous formant ou en pouvant référer à quelqu'un de compétent.

Dans le même domaine, les **stimulations électriques transcutanées des nerfs** peuvent être appliquées dans une grande gamme de douleur nociceptive, inflammatoire ou neurogène [Pascoe 2000A, www.paincare.ca].

D'autres méthodes alternatives à base de plantes médicinales ou d'homéopathie peuvent être essayées, dans la mesure où elles sont réalisées par quelqu'un de compétent [Pascoe 2000A, Lester 2000].

Des méthodes plus agressives de destruction nerveuse ou de section de nerfs sensitifs ont été utilisées chez l'Homme pour le traitement de douleurs localisées [Lester 2000, Pascoe 2000A]. Elles ont malheureusement des conséquences irréversibles, comme un blocage des nerfs moteurs ou des dysfonctionnements sympathiques [Lester 2000]. Peu d'informations sont disponibles en médecine vétérinaire.

Les méthodes de physiothérapie doivent être utilisées en fonction des besoins du patient. Elles comprennent : les massages, les étirements, l'hydrothérapie, les thérapies par le chaud ou le froid [Lester 2000, www.paincare.ca]. Ces méthodes permettent d'augmenter le confort de vie de l'animal. Ainsi, pratiquer des massages ou de la physiothérapie sur un chien non ambulatoire peut permettre de lui préserver une musculature adéquate, et d'éviter les plaies de décubitus. La physiothérapie ou l'application de compresses chaudes ou froides peut permettre de diminuer les oedèmes. Toutes ces techniques ne sont pas soutenues par des études en bonne et due forme, mais s'avèrent utiles dans la pratique de tous les jours.

Même si la **nutrition** n'entre pas directement dans le protocole de gestion de la douleur chronique, alimenter le patient malade est un point primordial pour un rétablissement plus rapide [Lester 2000]. De plus, le stress de la sous-nutrition diminue le seuil de détection de la douleur [Lester 2000]. Si l'animal est dans l'incapacité de se nourrir seul, il est possible de lui placer un tube naso-gastrique ou gastrique (utile également pour l'administration des médicaments), ou de lui fournir une alimentation parentérale partielle ou totale.

La douleur est une composante omniprésente de la maladie cancéreuse. Elle peut être consécutive à l'évolution de la tumeur elle-même, ou aux méthodes diagnostiques et thérapeutiques utilisées. Lorsqu'elle n'est pas ou n'a pas pu être traitée précocement, la douleur cancéreuse peut devenir réfractaire aux traitements habituellement utilisés.

Intégrer la lutte contre la douleur chronique dans un protocole de traitement anticancéreux doit être une obligation. La médication doit être individuelle et choisie en fonction d'une évaluation spécifique des différentes composantes douloureuses. Une réévaluation constante de l'efficacité du traitement et de la douleur sont des points clés de la réussite.

La gestion par paliers de la douleur cancéreuse proposée par l'O.M.S. permet aussi bien au vétérinaire que (et surtout) au propriétaire de se sentir pleinement impliqués dans la maladie de l'animal, et de trouver, pour presque tous les cas, un protocole analgésique simple et donc facilement réalisable à long terme. Des méthodes alternatives doivent aussi pouvoir être utilisées si nécessaire. En permettant une bonne gestion de la douleur cancéreuse, le vétérinaire aidera le propriétaire à accompagner dignement son animal jusqu'au bout, et à accepter peut-être plus facilement l'inacceptable.

CONCLUSION

La douleur animale est un phénomène très complexe dont l'étude est passionnante. Elle peut être aiguë ou chronique, nociceptive ou neurogène, physiologique ou pathologique. Lorsqu'elle devient chronique, sa fonction protectrice disparaît pour laisser place à un processus pathologique à part entière. La gestion de la douleur chronique a bénéficié tout au long de ces dernières années de grandes avancées, aussi bien dans son évaluation que dans la connaissance des mécanismes qui causent et maintiennent la douleur. Le développement de grilles d'évaluation de la douleur associées à une ligne de conduite thérapeutique permet de laisser une place moins importante à la subjectivité dans la reconnaissance et l'évaluation du degré de douleur. La découverte de nouveaux récepteurs ou de nouveaux neurotransmetteurs dans les voies physiologiques de la douleur est une perspective dynamisante dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.

L'arthrose est une pathologie très présente chez le chien, et faisant l'objet d'un nombre impressionnant de recherches expérimentales et cliniques. La compréhension de la physiopathologie de l'arthrose a grandement évolué depuis plusieurs années. La connaissance de plus en plus précise des mécanismes inflammatoires, la distinction entre les différentes enzymes responsables de la formation des molécules algogènes permettent la mise sur le marché de molécules de plus en plus sélectives. Le développement en médecine vétérinaire de composés COX-2 sélectifs, ou ayant une dualité d'action anti-LOX, anti-COX progresse rapidement et semble suivre les tendances de la médecine humaine. La place croissante des composés comme les neutraceutiques ou les chondroprotecteurs va dans le sens d'un traitement préventif à long terme. Malgré le manque d'informations cliniques que l'on possède à ce jour sur ces molécules, les recherches montrent une très bonne innocuité et un certain degré d'efficacité. La multiplicité des études réalisées pour étudier l'action des traitements sur les chondrocytes laisse entrevoir la possibilité de nouvelles voies d'administration, permettant d'éviter les effets secondaires systémiques diminuant la qualité de vie de l'animal. Cependant, la majorité des études est encore réalisée *in vitro*, et une extrapolation clinique doit être faite avec une extrême prudence.

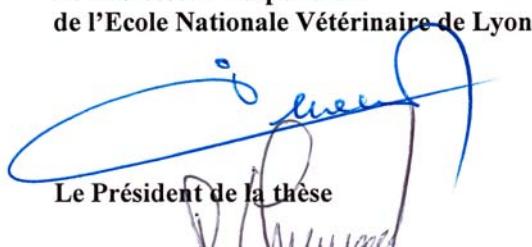
La douleur cancéreuse, ayant de multiples origines, doit être envisagée comme un symptôme associé à la maladie cancéreuse et sa prise en charge doit faire partie intégrante du protocole de traitement de la maladie, avec comme objectif l'amélioration de la qualité de vie de nos « patients ».

La gestion de la douleur doit être individuelle, et la médication sélectionnée selon des indications précises. Le bien-être de l'animal étant souvent la priorité pour son propriétaire, il est important qu'il se sente pleinement impliqué.

La thérapeutique analgésique doit être basée sur l'échelle de douleur proposée par l'O.M.S., dont les morphiniques sont les principaux acteurs. La voie orale doit être préférée dans la mesure du possible, et les traitements doivent être administrés à des heures fixes et en fonction du grade de douleur. Une réévaluation constante de la douleur doit être effectuée. Ainsi, le traitement recherché est celui ayant des effets optimaux au prix d'effets secondaires acceptables. Le développement de molécules co-analgésiques comme les antidépresseurs tricycliques ou les anticonvulsivants, de formes galéniques efficaces et sûres lors d'utilisation à long terme, ou de méthodes alternatives comme l'acupuncture permettant de gérer des douleurs devenues réfractaires aux traitements usuels, laisse entrevoir l'espoir de venir à bout de plus en plus de symptômes douloureux. Leur utilisation à long terme chez le chien est encore mal connue, mais les premières études sont encourageantes.

Etant donné la place grandissante que prennent nos animaux de compagnie dans la société moderne, et les attentes de leurs propriétaires, la gestion de la douleur chronique ne doit plus être l'apanage de quelques spécialistes. La formation et l'information des professionnels de la santé, associées au développement de traitements efficaces, permettra aux propriétaires et aux vétérinaires d'accompagner dignement, efficacement et loin de tout empirisme l'animal jusqu'à la fin de ses jours.

Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon



Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

18 OCT. 2003

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Professeur J-F CHARY



Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F. MAUGUIERE



BIBLIOGRAPHIE

1. Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998 ; 87 (6) : 1360-1366.
2. Adebowale A, DU J, Liang Z, Leslie JL, Eddington ND. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos* 2002 ; 23 (6) : 217-225.
3. Anderson MA, Slater MR, Hammad TA. Results of a survey of small-animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical. *Prev Vet Med* 1999A ; 38 (1) : 65-73.
4. Anderson MA. Oral chondroprotective agents. Part I. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1999B ; 21 (7) : 601-605.
5. Autefage A. Douleur chronique et arthrose. *Action Vet* 2001 ; 1572 : 18-21.
6. Backonja MM, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentine for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998 ; 280 (21) : 1831-1836.
7. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002 ; 59 : S14-S17.
8. Barnhart MD, Hubbell JA, Muir WW, Sams RA, Bednarski RM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res* 2000 ; 61 (1) : 24-28.
9. Bartusch SL, Sanders BL, D'Alessio JG, Jernigan JR. Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain. *Clin J Pain* 1996 ; 12 (1) : 59-62.
10. Benton HP, Vasseur PB, Broderick-Villa GA, Koolpe M. Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultures osteoarthritic canine chondrocytes. *Am J Vet Res* 1997 ; 58 : 286-292.
11. Bergman JGHE, Van Laar P. Field trials with vedaprofen, a new non-steroidal anti-inflammatory drug. *Vet Q* 1996 ; 18 (Suppl. 1) : S20.
12. Bergman JGHE, Van Laar P, Hoeijmakers M. Clinical efficacy of vedaprofen in dogs suffering from disorders of the musculoskeletal system. *Vet Q* 1997 ; 19 (Suppl. 1) : S28-S29.
13. Blais D, Cuvelliez S. A propos de la douleur chez les petits animaux. *Méd Vét Québec* 1992 ; 22 : 75-76.
14. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and méloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000 ; 131 (7) : 1413-1421.
15. Bohme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system – a new option. *Clin Rheumatol* 2002 ; 21 (Suppl. 1) : S13-S16.

16. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentine in postamputation phantom limb pain : a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002 ; 27 : 481-486.
17. Bono AV, Cuffari S. Effectiveness and tolerance of tramadol in cancer pain. A comparative study with respect to buprenorphine. *Drugs* 1997 ; 53 (Suppl. 2) : S40-S49.
18. Bradley JD, Flusser D, Katz BP, Schumacher HR Jr, Bradt KD, Chambers MA, Zonay LJ. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of intravenous loading with S-adenosylmethionine (SAM) followed by oral SAM therapy in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994 ; 21 (5) : 905-911.
19. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *Br J Sports Med* 2003 ; 37 (1) : 45-49.
20. Brasseur L. Douleur du cancer: principes du traitement. In : Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G, eds. *Douleurs : bases fondamentales, pharmacologie, douleur aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*, Maloine, 1997 : 629-649.
21. Brearley JC, Brearley MJ. Chronic pain in animal. In: Flecknell PA, Waterman-Pearson A, eds. *Pain Management in Animals*, W.B. Saunders, 2000 : 147-160.
22. Budsberg SC. Utilisation d'AINS dans le traitement de l'arthrose du chien: tendance actuelles et futures. *Waltham Focus* 1999 ; 9 (2) : 26-31.
23. Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in rat model. *Reg Anesth Pain Med* 1999 ; 24 (3) : 208-213.
24. Cadoré JL. Comment reconnaître la douleur ? *Point Vét* 1993 ; 24 : 587-592.
25. Canapp SO Jr, McLaughlin RM Jr, Hoskinson JJ, Roush JK, Butine MD. Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate. *Am J Vet Res* 1999 ; 60 (12) : 1552-1557.
26. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999 ; 17 (6) : 441-445.
27. Carette S, Moffet H, Tardif J, Bessette L, Morin F, Fremont P, Bykerk V, Thorne C, Bell M, Bensen W, Blanchette C. Intraarticular corticosteroids, supervised physiotherapy, or a combination of the 2 in the treatment of adhesive capsulitis of the shoulder: a placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (3) : 829-838.
28. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 25 (Suppl. 5) : S31-S35.
29. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 ; 99 (21) : 13926-13931.
30. Charette B, Dupuis J, Moreau M, Daminet S, Hébert P, Grisneaux E. Assessing the efficacy of long-term administration of tolfenamic acid in dogs undergoing femoral head and neck excision. 2002 (Non publié).

31. Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003 ; 30 (3) : 523-528.
32. Colletti AE. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in anesthetized normal and sodium-depleted dogs. *J Appl Physiol* 1999 ; 86 (2) : 592-597.
33. Collier MA, Clark D, DeBault L, Thompson H, White GW, Jones EW, Walls R, Hamm J. The distribution of radiolabeled PSGAG in canine synovial fluid and articular cartilage after intramuscular injection of 3HPSGAG. *Canine Pract* 1998 ; 23 (5) : 6-9.
34. Collier S, Ghosh P. Comparison of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on proteoglycan synthesis by articular cartilage explant and chondrocytes monolayer cultures. *Biochem Pharmacol* 1991 ; 41 (9) : 1375-1384.
35. Collins Anderson C, Cook JL, Kreeger JM, Tomlinson JL, Wagner-Mann CC. In vitro effects of glucosamine and acetylsalicylate on canine chondrocytes in three-dimensional culture. *Am J Vet Res* 1999 ; 60 : 1546-1551.
36. Conte E, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, RoncaG. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung* 1995 ; 45 (8): 918-925.
37. Curtis CL, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Hugues CE, Wilson C, Debt CM, Otterness IG, Harwood JL, Caterson B. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum* 2002A ; 46 (6) : 1544-1553.
38. Curtis CL, Rees SG, Cramp J, Flannery CR, Hugues CE, Little CB, Williams R, Wilson C, Dent CM, Harwood JL, Caterson B. Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proc Nutr Soc* 2002B ; 61 (3) : 381-389.
39. Davidson G. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2000 ; 22 (5) : 454-458.
40. DeHaan JJ, Goring RL, Beale BS. Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet Surgery* 1994 ; 23 : 177-181.
41. Dobenecker B, Beetz Y, Kienzle E. A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dog with joint diseases as perceived by their owners. *J Nutr* 2002 ; 132 : 1690-1691.
42. Dvorak LD, Cook JL, Kreeger JM, Kuroki K, Tomlinson JL. Effects of carprofen and dexamethasone on canine chondrocytes in a three-dimensional culture model of osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2002 ; 63 (10) : 1363-1369.
43. Egger CM, Duke T, Archer J, Cribb PH. Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. *Vet Surg* 1998; 27 (2) : 159-166.
44. el-Binary EM, Abu el-Nasr LM. Urodynamic changes following intrathecal administration of morphine and fentanyl to dogs. *East Mediterr Health J* 2001 ; 7 (1-2) : 189-196.
45. Fayolle P. Arthrose. *Encyclopédie Vétérinaire* 1997 ; Orthopédie 0200 : 15 p.

46. Fenton JI, Chlebek-Brown KA, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine on interleukin-1-conditioned articular cartilage. *Equine Vet J* 2002 ; Suppl (34) : 219-223.
47. Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999 ; 80 (1-2) : 391-398.
48. Fox SM, Johnston SA. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997 ; 210 (10) : 1493-1498.
49. Frean SP, Lees P. Effects of polysulfated glycosaminoglycans and hyaluronan on prostaglandin E2 production by cultured equine synoviocytes. *Am J Vet Res* 2000 ; 61 (5) : 499-505.
50. Frean SP, Cambridge H, Lees P. Effects of anti-arthritis drugs on proteoglycan synthesis by equine cartilage. *J Vet Pharmacol Ther* 2002 ; 25 (4) : 289-298.
51. Fubini SL, Todhunter RJ, Burton-Wurster N, Vernier-Singer M, MacLeod JN. Corticosteroids alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2001; 19 (4) : 688-695.
52. Fukui S, Komoda Y, Nosaka S. Clinical application of amantadine, an NMDA antagonist, for neuropathic pain. *J Anesth* 2001 ; 15 : 179-181.
53. Gallivan ST, Johnston SA, Broadstone RV, Jortner BS, Reimer M. The clinical, cerebrospinal fluid, and histopathologic effects of epidural ketorolac in dogs. *Vet Surg* 2000 ; 29 (5) : 436-441.
54. Gaynor JS. Acupuncture for management of pain. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 875-883.
55. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, Gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Bioch Chem* 1996 ; 271 (10) : 5768- 5775.
56. Genevois JP. Journées articulaires de BANDOL – AFVAC Sud-Est- 24-28 septembre 2003 (non publié).
57. Genevois JP. Anatomie et physiologie articulaires. *Encyclopédie Vétérinaire* 1992, Orthopédie 0100, 6 p.
58. Glorioso S, Todesco S, Mazzi A, Marcolongo R et al. Double-blind multicentre study of the activity of S-adenosylmethionine in hip and knee osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985 ; 5 (1) : 39-49.
59. Goldberg ME. Dog with OA. [courrier électronique à Hellyer PW], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : mewhite@hsc.vcu.edu (19 mai 2003).
60. Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999 ; 215 (8) : 1105-1110.
61. Gustorff B, Nahlik G, Spacek A, Kress HG. Gabapentin in the treatment of chronic intractable pain. *Schmerz* 2002 ; 16 (1) : 9-14.

62. Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derkxsen BH, van Dijk A, Kruitwagen CL, Blijham GH, van Rijk PP, Zonnenberg BA. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo controlled rhenium study. *J Nucl Med* 2002 ; 43 (9) ; 1150-1156.
63. Hanson RR, Smalley LR, Huuf GK, White S, Hammad TA. Oral treatment with a glucosamine-chondroitin sulfate compound for degenerative joint disease in horses: 25 cases. *Equine Pract* 1997 ; 19 (9) : 16-20.
64. Hardie EM, Kyles AE. Pharmacological management of pain and infection. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 1995 ; 25 : 85-96.
65. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anaesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 1998 ; 23 (3) : 283-288.
66. Hazewinkel HAW, Van Den Brom WE, Theuse LFH, Pollmeier M, Hanson PD. Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Vet Rec* 2003 ; 152 : 11-14.
67. Hellyer PW. Dog with OA. [courrier électronique à APM-L@cornell.edu], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : phellyer@colostate.edu (19 mai 2003).
68. Hickford FH, Barr SC, Erb HN. Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. *Am J Vet Res* 2001 ; 62 (10) : 1642-1646.
69. Houziaux N, Troncy E. L'analgesie transcutanée est bien tolérée. *Point Vét* 2002 ; 225 (33) : 50-53.
70. Hugues N. Dog with OA. [courrier électronique à APM-L@cornell.edu], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : nhugues@ferno.com (19 mai 2003A).
71. Hugues N. Post-op pain. [courrier électronique à APM-L@cornell.edu], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : nhugues@ferno.com (22 mai 2003B).
72. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2002; 41 (3) : 279-284.
73. Hugonnard M, Leblond A, Cadoré JL, Gogny M, Troncy E. Evaluation et traitement de la douleur des Carnivores domestiques. La douleur : résultats d'une enquête en clientèle. *Point Vét* 2001 ; 32 (214) : 48-51.
74. Impellizeri JA, Tetrick MA, Muir P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Assoc* 2000 ; 216 : 1089-1091.
75. Inoue K, Motonaga A, Dainaka J, Nishimura T, Hashii H, Yamate K, Ueda F, Kimura K. Effect of etodolac on prostaglandin E₂ biosynthesis, active oxygen generation and bradykinin formation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994 ; 51 (6) : 457-462.
76. Innes JF, Sharif M, Barr ARS. Changes in concentrations of biochemical markers of osteoarthritis following surgical repair of ruptured cranial cruciate ligaments in dogs. *Am J Vet Res* 1999 ; 60 : 1164-1168.
77. Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisarsale M, Brumley D, Hayes B. "Burst" Ketamine for refractory cancer pain. *J Pain Manag* 2001 ; 22 (4) : 834-842.

78. Jauernig S, Schweighauser A, Reist M, Von Rechenberg B, Schawalder P, Spreng D. The effects of doxycycline on nitric oxide and stromelysin production in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Vet Surg* 2001 ; 30 (2) : 132-139.
79. Johnston SA, Budsberg SC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 1997 ; 27 : 841-861.
80. Johnston KA, Hulse DA, Hart RC, Kochevar D, Chu Q. Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2001A ; 9 (1) : 14-21.
81. Johnston SA. Overview of pain in the lame patient. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2001B ; 31 : 39-53.
82. Karlson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomised, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* 2002 ; 41 (11) : 1240-1249.
83. Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res* 2000 ; 61 (7) : 802-810.
84. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lust G, Smith GK, Biery DN, Olsson SE. Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs. *J Am Vet Assoc* 1997; 210 (2) : 222-225.
85. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lust G, Biery DN, Smith GK, Mantz S. Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000 ; 217 : 1678-1680.
86. Keates HL, Cramond T, Smith MT. Intraarticular and periarticular opioid binding in inflamed tissue in experimental canine arthritis. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 409-415.
87. Knapp DW, Richardson RC, Chan TCK, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczak T. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Int Med* 1994 ; 8 : 273-278.
88. Kona-Boun JJ. Journée thématique : l'anesthésie. Conférence AMVQ Laval, 16 Mars 2003, 1-6.
89. Kongtawelert P, Brooks PM, Ghosh P. Pentosan polysulfate (Cartrophen) prevents the hydrocortisone induced loss of hyaluronic acid and proteoglycans from cartilage of rabbit joints as well as normalizes the keratan sulfate levels in their serum. *J Rheumatol* 1989 ; 16 (1) : 1454- 1459.
90. Kroin JS, Buvanendran A, McCarthy RJ, Hemmati H, Tuman KJ. Cyclooxygenase-2 inhibition potentiates morphine antinociception at the spinal level in a postoperative pain model. *Reg Anesth Pain Med* 2002 ; 27 : 451-455.
91. Kuroki K, Cook JL, Kreeger JM. Mechanism of action and potential uses of hyaluronan in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2002 ; 221 (7) : 944-950.
92. Lambert C. Evaluation d'une nouvelle approche thérapeutique de la douleur arthrosique chez le chien. *Thèse n°31* 2002. (Thèse confidentielle jusqu'en 2007).

93. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000A ; 30 : 703-728.
94. Lamont LA, Tranquilli WJ, Mathews KA. Adjunctive analgesic therapy. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000B ; 30 : 805-813.
95. Lascelles D. OA in dogs [courrier électronique à Hellyer PW], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : duncan_lascelles@ncsu.edu (30 mai 2003).
96. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low dose of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999 ; 11 (8) : 663-668.
97. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999 ; 90 (6) : 1528-1533.
98. Lauretti GR, Perez MV, Reis MP, Pereira NL. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth* 2002 ; 14 (2) : 83-86.
99. Le Bars D. Physiologie de la douleur (1^o partie). *Prat Méd Chir Anim Comp* 1998A ; 33 : 99-105.
100. Le Bars D. Physiologie de la douleur (2^o partie). *Prat Méd Chir Anim Comp* 1998B ; 33 : 187-192.
101. Lee DD, Papich MG, Hardie EM. Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *Am J Vet Res* 2000 ; 61 (6) : 672-677.
102. Lemke KA, Dawson SD. Local and regional anesthesia. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30: 839-857.
103. Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperaotive administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2002 ; 220 : 1818-1822.
104. Lesser GJ, Grossman SA, Leong KW, Lo H, Eller S. In vitro and in vivo studies of subcutaneous hydromorphone implants designed for the treatment of cancer pain. *Pain* 1996 ; 65 (2-3) : 265-272.
105. Lester P, Gaynor JS. Management of cancer pain. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 951-965.
106. Lippiello L, Idouraine A, McNamara PS, Barr SC, McLaughlin RM. Cartilage stimulatory antiproteolytic activity is present in sera of dogs treated with a chondroprotective agent. *Canine Pract* 1998 ; 23 (6) : 10-12.
107. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 773-781.
108. Loneux P, Balligand M. L'osthéoarthrose chez le chien. 1. Pathophysiologie et diagnostic. *Ann Méd Vét* 1999A ; 143 : 153-160.
109. Loneux P, Balligand M. L'osthéoarthrose chez le chien. 2. Traitement. *Ann Méd Vét* 1999B ; 143 : 163-175.

110. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double-blind, placebo controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995 ; 62 (2) : 163-168.
111. Lust G, Williams AJ, Burton-Wurster N, Beck KA, Rubon G. Effects of intramuscular administration of glycosaminoglycans polysulfates on signs of incipient hip dysplasia in growing pups. *Am J Vet Res* 1992 ; 53 (10) : 1836-1843.
112. MacNaughton SM. Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. *Can Vet J* 2003 ; 44 (2) : 142-144.
113. MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CRL, Armstrong PJ. Hepathocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998 ; 212 : 1895-1901.
114. MacPhail CM. Traitement de l'arthrose chez le chien. *Waltham Focus* 2000 ; 10 : 25-31.
115. Marsolais GS, Dvorak G, Conzemius MG. Effects of postoperative rehabilitation on limb function after cranial cruciate ligament repair in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002 ; 220 : 1325-1330.
116. Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, Pelletier JP, Hilal G, Duval N, Martel-Pelletier J. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E(2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002 ; 10 (6) : 491-500.
117. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1996 ; 18 : 1117-1123.
118. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 783-803.
119. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. Safety and efficacy of preoperative administration of méloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res* 2001 ; 62 (6) : 882-888.
120. Maynard P. Douleur et cancer. *Action Vét* 2001 ; 1572 : 21-23.
121. Mazieres B, Loyau G, Menkes CJ, Valat JP, Dreiser RL, Charlot J, Masounabé-Puyanne A. Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5-month result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992 ; 59 (7-8) : 466-472.
122. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeltt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheum* 2001 ; 28 (1) : 173-181.
123. McAroy R. Dog with OA. [courrier électronique à APM-L@cornell.edu], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : doctorrich@mindspring.com (19 mai 2003).
124. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999 ; 89 (4) : 985-988.

125. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 (6) : 574-579.
126. McLaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 933-947.
127. McNamara PS, Barr SC, Erb HN. Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am J Vet Res* 1996 ; 57 (9) : 1390-1394.
128. Mercadantes S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy : a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002 ; 88 (3) : 239-242.
129. Mercadantes S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Manag* 2003 ; 25 (4) : 302-305.
130. Minotti V, De Angelis V, Righetti E, Celani MG, Rossetti R, Lupatelli M, Tonato M, Pisati R, Monza G, Fumi G, Del Favero A. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998 ; 74 (2-3) : 133-137.
131. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and méloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2003 ; 152 (11) : 323-329.
132. Muir WW, Woolf CJ. Mechanism of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 2001 ; 219 : 1346-1356.
133. Murphy DJ, Todhunter RJ, Fubini SL, Vernier-Singer M, Straubinger RK, Lust G. The effects of methylprednisolone on normal and monocyte-conditioned medium-treated articular cartilage from dogs and horses. *Vet Surg* 2000 ; 29 (6) : 546-557.
134. Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, Watanabe Y, Katayama R, Kimura T. Corticosteroid treatment induces chondrocytes apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocytes cultures. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 (6) : 773-781.
135. Nishiyama T, Hanaoka K. The effects of epidural bupivacaine, morphine, and their combination on thermal nociception with different stimulus intensity in rats. *Anesth Analg* 2000 ; 91 (3) : 652-656.
136. Nurmikko TJ, Nash TP, Wiles JR. Control of chronic pain. *BMJ* 1998 ; 317 : 1438-1441.
137. Orchard M. Vioox in dog? [courrier électronique à ACVA-L@cornell.edu], [en ligne]. Adresse par courrier électronique : mspadorchard@attbi.com (25 mai 2003).
138. Pacharinsak C, Greene SA, Keegan RD, Kalivas PW. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. *J Vet Pharmacol Ther* 2003 ; 26 (1) : 71-77.
139. Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: Impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *British J Anesth* 1998 ; 81 (2) : 216-223.
140. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001 ; 91 (1-2) : 191-199.

141. Papich MG. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 815- 837.
142. Pascoe PJ. Problems of pain management. In: Flecknell PA, Waterman-Pearson A, eds. *Pain Management in Animals*, W.B. Saunders, 2000A : 161-177.
143. Pascoe PJ. Opioid analgesics. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000B ; 30 : 757-771.
144. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002A ; 162 (18) : 2113-2123.
145. Pavelka K, Trc T, Karpas K, Moster R, Audy P, Hrazdira L, Macak M, Sustek P. Intra-articular treatment with Hyalgan in osteoarthritis of the knee joint: experience in clinical practice in the Czech Republic. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2002B ; 69 (5) : 302-307.
146. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 (2) : 181-193.
147. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. In vivo protective effects of prophylactic treatment with tiaprofenic acid or intraarticular corticosteroids on osteoarthritic lesions in the experimental dog model. *J Rheumatol Suppl* 1991 ; 27 : 127-130.
148. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP, Woessner JF Jr, Gunja-Smith Z, Martel-Pelletier J. Intraarticular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritis lesions in parallel with chondrocytes stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 (3) : 414-423.
149. Pelletier JP, DiBattista JA, Wilhelm S, Martel-Pelletier J. The in vivo effects of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1, and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab Invest* 1995 ; 72 (5) : 578-586.
150. Pelletier JP, Lajeunesse D, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Jolicoeur FC, Hilal G, Fernandes JC, Martel-Pelletier J. Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000 ; 27 (12) : 2893-2902.
151. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, Karthaus M, Mertens A. Slow-release tramadol for the treatment of chronic malignant pain – an open multicenter trial. *Supportive care in cancer* 2001 ; 9 (1) : 48-54.
152. Pitsillides AA, Will RK, Baylis MT, Edwards JC. Circulating and synovial fluid hyaluronan levels. Effects of intraarticular corticosteroid on the concentration and the rate of turnover. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 (7) : 1030-1038.
153. Putzke JD, Richards JS, Kezar L, Hicken BL, Ness TJ. Long-term use of gabapentine for treatment of pain after traumatic spinal cord injury. *Clin J Pain* 2002 ; 18 (2) : 116-121.
154. Rae F. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; 83 (1) : 101-103.

155. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, Delaney K. Effects of the NSAIDs Méloxicam and Indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystal in dogs. *Vet Res Comm* 1999 ; 23 : 101-113.
156. Ramirez O, Dodge R, Page RL, Sylvester Price G, Hauck ML, LaDue TA, Nutter F, Thrall DE. Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1999 ; 40 (4) : 517-522.
157. Ravanaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, Thomas P, Fautrel B, Mazières B, Dougados M. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 (3) : 475-482.
158. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (2) : 370-377.
159. Read RA, Cullis-Hill D, Jones MP. Systemic use of pentosan polysulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Small Anim Pract* 1996 ; 37 (3) : 108-114.
160. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001 27 ; 357 (9252) : 251-256.
161. Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 1998 ; 59 (11) : 1441-1446.
162. Robbins WR, Staats PS, Levine J, Fields HL, Allen RW, Campbell JN, Pappagallo M. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. *Anesth Analg* 1998 ; 86 (3) : 579-583.
163. Rowbotham M, Harden N, Stacey B. Gabapentine for the treatment of postherpetic neuralgia. *J Am Med Assoc* 1998 ; 280 : 1837-1842.
164. Santos ARS, Vedana EMA, De Freitas GAG. Antinociceptive effect of méloxicam in neurogenic and inflammatory nociceptive models in mice. *Inflamm Res* 1998 ; 47 : 302-307.
165. Sator-Katzenschlager S, Deush E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg* 2001 ; 93 (4) : 1032-1034.
166. Sevalla K, Todhunter RJ, Vernier-Singer M, Budsberg SC. Effect of polysulfated glycosaminoglycan on DNA content and proteoglycan metabolism in normal and osteoarthritic canine articular cartilage explants. *Vet Surg* 2000 ; 29 (5) : 407-414.
167. Shlopov BV, Smith GN Jr, Cole AA, Hasty KA. Differential patterns of response to doxycycline and transforming growth factor beta1 in the down-regulation of collagenases in osteoarthritic and normal human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 (4) : 719-727.
168. Shlopov BV, Stuart JM, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *J Rheumatol* 2001 ; 28 (4) : 835-842.

169. Siddall PJ, Hudspith MJ, Munglani R. Sensory systems and pain. In: Hemmings H Jr, Hopkins P, eds. *Foundations of anaesthesia basic and clinical sciences*, Mosby London, 2000, 213-231.
170. Simpson BS, Simpson BL. Behavioral pharmacotherapy. Part I. Antipsychotics and antidepressants. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1996 ; 18 (10) : 1203-1211.
171. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2003 ; 25 (1) : 150-168.
172. Sjoberg M, Karlsson PA, Nordborg C, Wallgren A, Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Curelaru I. Neuropathologic findings after long-term intrathecal infusion of morphine and bupivacaine for pain treatment in cancer patients. *Anesthesiology* 1992 ; 76 (2) : 173-186.
173. Smith GN Jr, Yu LP Jr, Brandt KD, Capello WN. Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol* 1998A ; 25 (3) : 532-535.
174. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA. Effect of intraarticular hyaluronan injection in experimental canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998B ; 41 (6) : 976-985.
175. Smith GN Jr, Mickler EA, Myers SL, Brandt KD. Effect of intraarticular hyaluronan injection on synovial fluid hyaluronan in the early stage of canine post-traumatic osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 (6) : 1341-1346.
176. Sneddon LU, Braithwaite VA, Gentle MJ. Do fishes have nociceptors ? Evidence for the evolution of a vertebrate sensory system. *Proc Biological Science* 2003 ; 1520 (270) : 1115-1121.
177. Takenami T, Yagishita S, Asato F, Arai M, Hoka S. Intrathecal lidocaine causes posterior root axonal degeneration near entry into the spinal cord in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2002 ; 27 : 58-67.
178. Thomas E, Nahama A, Grandemange E, Gruet P, Lecoindre P. Efficacy of a new treatment protocol using tolfenamic acid (Tolfedine ND) in chronic pain in dogs : results of a field study. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1998 ; 33 : 219-223.
179. Thrall DE, LaRue SM. Palliative Radiation therapy. *Sem Vet Med Surg (Small Animal)* 1995 ; 10 (3) : 205-208.
180. Tiku ML, Gupta S, Deshmukh DR. Aggrecan degradation in chondrocytes is mediated by reactive oxygen species and protected by antioxidants. *Free Radic Res* 1999 ; 30 (5) : 395-405.
181. Torske KE, Dyson DH, Conlon PD. Cardiovascular effects of epidurally administered oxymorphone and an oxymorphone-bupivacaine combination in halothane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1999 ; 60 (2) : 194-200.
182. Torske KE, Dyson DH. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2000 ; 30 : 859-873.
183. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsivants for neuropathic pain syndromes : mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000 ; 60 (5): 1029-1052.

184. Troncy E, Langevin B. Analgésie des carnivores domestiques. Ed Point Vét 2001.
185. Troncy E. Quelle analgésie pour les douleurs chroniques neurogènes ? *Point Vét* 2002A ; 223 : 9.
186. Troncy E, Junot S, Kéroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois JP, Cuvelliez S. Result of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002B; 221 : 666-672.
187. Troncy E. Journée thématique : l'anesthésie. Conférence AMVQ Laval, 16 Mars 2003.
188. Vandaële E. Anti-inflammatoires oraux pour chiens "arthrosiques". Le tépoxalin, un AINS « dual » anti-cox et anti-lox. *Point Vét* 2002 ; 230 (33) : 12-13.
189. Van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2000 ; 39 (7) : 714-719.
190. Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995 ; 206 : 807-811.
191. Verwaerde P, Jourdan G. Traitement analgésique des polyalgies chez les carnivores. *Nouveau Praticien Vet* 2001A ; 6 : 31-38.
192. Verwaerde P. Moyens de lutte disponibles. *Action Vét.* 2001B ; 1570 : 8-12.
193. Wagner AE. Is butorphanol analgesic in dogs and cats ? *Vet Med* 1999 ; 94 : 346-350.
194. Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL, Glatt M, Bowes M, Patel S, McNair K, Kesingland A, Green J, Chan O, Fox AJ, Urban LA. Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain* 2002 ; 100 (3) : 219-229.
195. Wallace KP. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002 ; 38 (3) : 246-254.
196. Watson CP, Tyler LK, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Colemen E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993 ; 15 (3) : 510-526.
197. Wenz W, Graf L, Brocail DR, Breush SJ, Mittnacht M, Thomas O, Niethard FU. Effectiveness of intra-articular application of hyaluronic acid on early forms of femoropatellar arthrosis-an experimental study in dogs. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1998; 136 (4) : 298-303.
198. White AR, Filshie J, Cummings TM. Clinical trial of acupuncture : consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med* 2001 ; 9 (4) : 237-245.
199. Wilbrink B, Van der Veen MJ, Van Roy JL, Hubert-Bruning O. In vitro influence of ketoprofen on the proteoglycan metabolism of human normal and osteoarthritis cartilage. *Agents Actions* 1991 ; 32 (3-4) : 154-159.

200. Willburger RE, Wittenberg RH, Schmidt K, Kleemeyer KS, Peskar BA. Antiinflammatory effect of tepoxalin: blood and synovial tissue studied in patients with knee arthrosis. *Acta Orthop Scand* 1998 ; 69 (3) : 295-300.
201. YaDeau JT, Morelli CM, Billingsley JK. Ketamine stimulate secretion of β -endorphin from a mouse pituitary cell line. *Reg Anesth Pain Med* 2003 ; 28 ; 12-16.
202. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996 ; 43 (4) : 379-383.
203. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N. The role of cylooxygenase-1 and -2 in the rat Formalin test. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 962-967.
204. Yu LP Jr, Smith GN Jr, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL, Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 (10) : 1150-1159.
205. Yu LP Jr, Burr DB, Brandt KD, O'Connor BL, Rubinow A, Albrecht M. Effects of oral doxycycline administration on histomorphometry and dynamics of subchondral bone in a canine model of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996 ; 23 (1) : 137-142.
206. Yurtkuran M, Kocgil T. TENS, electroacupuncture and ice massage: comparison of treatment for osteoarthritis of the knee. *Am J Acupunct* 1999 ; 27 (3-4) : 133-140.
207. Zarrindast MR, Shaverdian S, Sahebgharani M. Effect of imipramine on tolerance to morphine antinociception in the formalin test. *Pharmacol Toxicol* 2000 ; 87 (3) : 131-137.
208. Zupanets IA, Bezdetko NV, Dedukh NV, Otrishko IA. Experimental study of the effect of glucosamine hydrochloride on metabolic and repair processes in connective tissue structures. *Eksp Klin Farmakol* 2002 ; 65 (6) : 67-69.

POUZOT Céline - NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LA GESTION DE LA DOULEUR CHRONIQUE ARTHROSIQUE, CANCEREUSE ET NEUROGENE CHEZ LE CHIEN.

Thèse Vétérinaire : Lyon, le 4 Novembre 2003

RESUME :

La douleur est un système d'alarme essentiel à la protection de chaque individu. Cette fonction protectrice originelle disparaît en présence d'hypersensibilisation périphérique ou centrale : la douleur aiguë peut alors devenir pathologique, voire chronique par les multiples perturbations neuroendocrinianes qu'elle engendre. La nociception comprend trois étapes (périphérique, spinale et supra-spinale) dont seules les deux premières sont bien documentées. Le message douloureux est modulé à chaque étape. La gestion de la douleur chronique chez le chien est un phénomène encore nouveau en médecine vétérinaire, mais qui a bénéficié tout au long de ces dernières années de grandes avancées, aussi bien dans son évaluation (encore difficile) que dans la connaissance des mécanismes qui causent et maintiennent la douleur. L'arthrose et le cancer sont des causes prédominantes de douleur chronique chez nos patients animaux. La thérapeutique analgésique doit être basée sur l'échelle de douleur par palier proposée par l'O.M.S. Le choix du protocole analgésique dépend du type de douleur, de son intensité (antalgiques de palier I et/ou II pour les douleurs faibles à modérées, de palier II et III pour les douleurs sévères) et des éventuelles contre-indications à l'utilisation d'une classe d'antalgiques.

La gestion de la douleur arthrosique passe principalement par l'utilisation des AINS, dont l'action concomitante anti-LOX, anti-COX ou COX-2 sélective permet de cibler de plus en plus efficacement les mécanismes à l'origine de la douleur, et de diminuer les effets secondaires potentiels. Les agents chondroprotecteurs semblent avoir une certaine efficacité lorsqu'ils sont utilisés en prévention et pendant de longues périodes. L'action directe de toutes ces molécules sur le cartilage articulaire n'est pas encore bien définie.

La gestion de la douleur cancéreuse repose principalement sur les morphiniques. Ne jouissant pas encore d'une bonne réputation, ils ont pourtant l'avantage d'être efficaces et sûrs, même chez des animaux débilités. Le développement de nouvelles voies d'administration (transdermique, épидurale...), de nouvelles formes galéniques (formes à libération prolongée, lyophilisat...) et l'utilisation de co-analgésiques (anticonvulsivants, antidépresseurs tricycliques) offrent au vétérinaire une large gamme thérapeutique et une possibilité de gestion au long court de ces douleurs parfois réfractaires aux traitements usuels. L'efficacité des approches non pharmacologiques (acupuncture, physiothérapie, homéopathie...) a été prouvée par certaines études scientifiques, mais sont encore sujettes à méfiance en raison du manque d'experts compétents dans le domaine. Toutefois, ces thérapeutiques suscitent un intérêt croissant en médecine vétérinaire et semblent permettre d'améliorer l'efficacité des traitements conventionnels.

MOTS CLES :	- CHIEN	- ARTHROSE
	- DOULEUR	- CANCER
	- CHRONIQUE	

JURY :	Président :	Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD
	1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Pierre GENEVOIS
	2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Philippe JAUSSAUD
	Membre invité :	Monsieur le Docteur Vétérinaire Eric TRONCY

DATE DE SOUTENANCE : 4 Novembre 2003

ADRESSE DE L'AUTEUR : 68 rue Dufour, 80000 AMIENS