



Symbi@vet+



CAP douleur  
CHANGE ANIMAL PAIN

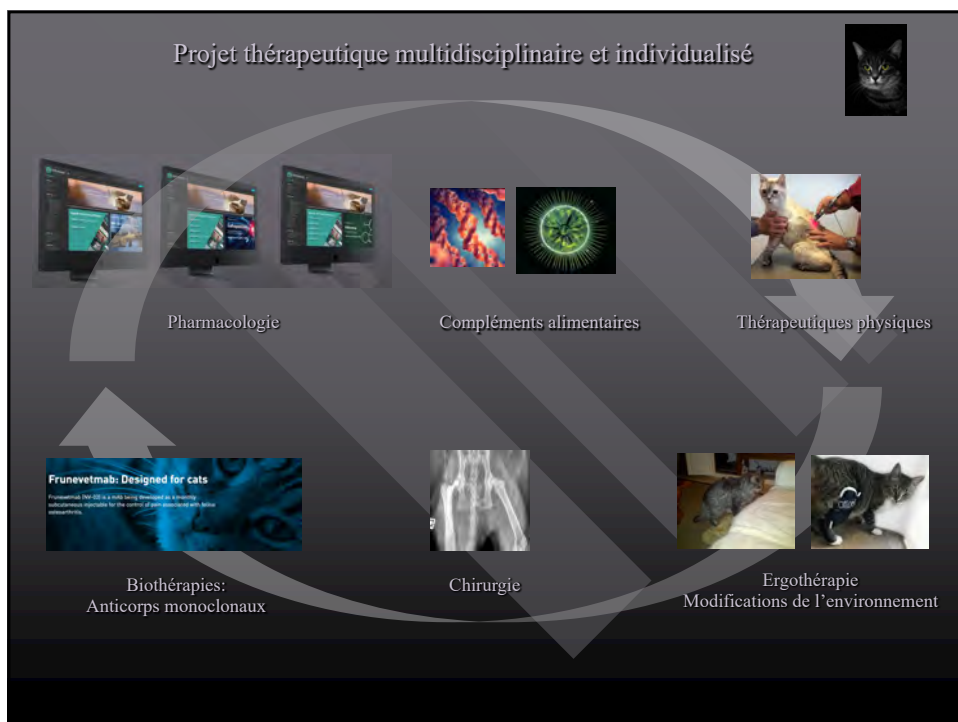
### Spécificités du chat arthrosique



Vendredi 24 septembre 2021

Thierry Poitte DMV DIU Douleur CES Traumatologie et Chirurgie Ostéo-Articulaire île de Ré 2021

1



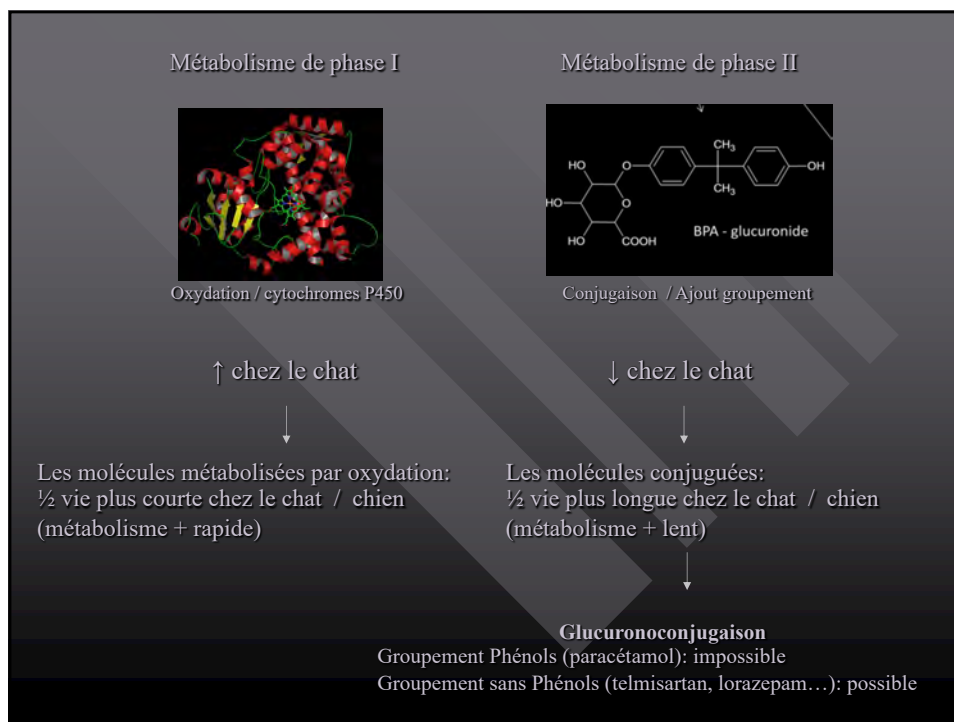
2

## Prise en charge thérapeutique: Pharmacologique

Particularité essentielle = Métabolisme hépatique



3

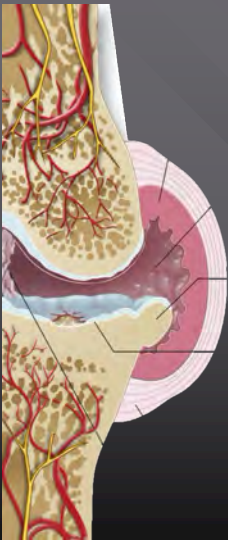


4

Molécule	Demi-vie chez le chat	Demi-vie chez le chien
<b>Molécules conjuguées</b>		
Aspirine	45h	8,6h
Propofol	8,8h	1,7h
Paracétamol	5h	1,1h
Carprofène	18h	7-8h
<b>Molécules oxydées</b>		
Meloxicam	15-24h	24h
Buprenorphine	7h	9h
Pentobarbital	4,9h	8h
Piroxicam	11h	40h
<b>Molécules non métabolisées</b>		
Ivermectine	50h	48h
Céfalexine	1-2h	1-2h
Gentamicine	0,5-1h	0,5-1h


5

## Douleurs



**Mécaniques  
Inflammatoires**


Palier I: AINS  
Palier II: Tramadol ?  
Palier III: Méthadone





**Neuropathiques**

Gabapentine  
AD3C  
Tramadol ?



**Nociplastiques**

Anti-NMDA

6

### DOULEURS INFLAMMATOIRES

#### MELOXICAM

- AINS autorisé en usage à long terme
- Douleurs mécaniques et inflammatoires palier I
- Très efficace sur douleurs chroniques :  
0,3mg/kg SC puis 0,05mg/kg/j
- VO Réduction doses : possible et efficace (0,01-0,03mg/kg/j)
- Appétence et Précision des doses
- Vomissements (18% ?)

- alimentation humide
- vérifier statut rénal et hépatique + pression artérielle
- arrêter AINS si défaut abreuvement ou alimentation, vomissements ou diarrhée (4%)
- ne pas associer d'autres médicaments (car forte liaison protéique) : jamais avec corticoïdes
- AINS + IEC : réduction doses et multiplier les contrôles
- ajuster les doses ! Participation active du propriétaire : évaluation efficacité et effets II

7


### 1° Evaluation cinétique

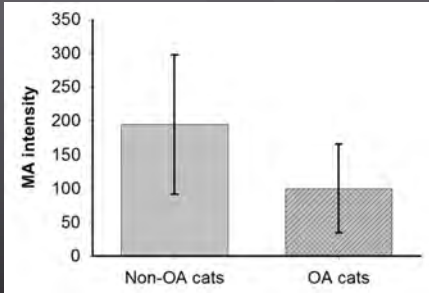
↑ PVF

Pr Eric Troncy

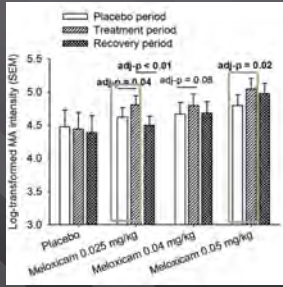
8

### 2° Actimétrie NMA or MA (Night-time) Motor Activity





4 Healthy cats et 10 OA cats




Méloxicam ↑ activité et > placebo

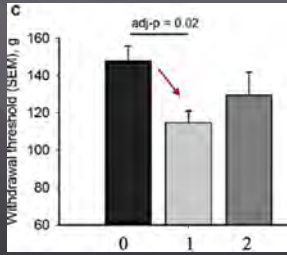
Guillot M et al. Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. Vet J. 2013 Jun;196(3):360-7.

9

### 3° QST Evaluation de la sensibilisation centrale Mesure du seuil de retrait 8 mesures (2 sur chaque patte)



Gr. 0 = 6 Healthy cats  
Gr. 1 = 29 XR and clinical OA cats  
Gr. 2 = 10 Clinical OA cats



- Application de fibres de rigidité croissante pendant 3 sec en arrière des coussinets
- Perpendiculairement à la surface plantaire de la patte.
- Une réponse positive se traduit par le retrait volontaire du membre.
- Des fibres de raideur moindre sont alors appliquées pour affiner le seuil d'allodynie.

☞ Seuil de retrait du coussinet + faible chez les chats Arthrose

Guillot M et al. 2013 : Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools

10

→ Sensibilisation sensorielle

Meloxicam  
oral transmucosal spray  
0.05 mg/kg SID

**Monteiro BP et al. 2016** Analgesic efficacy of an oral transmucosal spray formulation of meloxicam alone or in combination with tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis

11

4° *RMTS Response to Mechanical Temporal Summation*  
 Sommation temporelle (wind up): Mesure de la sensibilisation centrale  
 = ↑ douleur ressentie suite à stimulation douloureuse d'intensité constante mais prolongée






	OA cats		Normal cats	
	n	Mean (SD) or Median [Min-Max]	n	Mean (SD) or Median [Min-Max]
PVF (% BW)	12	50.6 (5.7)	5	59.0 (10.5)*
NMA (no unit)	15	47.8 (21.4)	4	58.3 (38)
RMTS (number of stimulations)	15	14 (8.5-28.0)	5	29.5 (25.5-30.0)*

Réponse à la sommation temporelle mécanique  
Sans stimulation nociceptive !!

**Guillot M et al. 2014** : Evoked Temporal Summation in Cats to Highlight Central Sensitization Related to Osteoarthritis Associated Chronic Pain: A Preliminary Study

12

### 4° RMTS


	OA cats		Normal cats	
	n	Mean (SD) or Median [Min-Max]	n	Mean (SD) or Median [Min-Max]
PVF (% BW)	12	50.6 (5.7)	5	59.0 (10.5)*
NMA (no unit)	15	47.8 (21.4)	4	58.3 (38)
RMTS (number of stimulations)	15	14 [8.5-28.0]	5	29.5 [23.5-30.0]*

Sensibilisation sensorielle altérée chez OA cats  
Monteiro BP et al. 2017

Parameter	Group IM			Group TM		
	n	Day 0	Week 3	n	Day 0	Week 3
Peak vertical force (percentage of body weight)	5	47.7 ± 6.5	60.5 ± 9.4*	8	51.8 ± 5.0	64.1 ± 6.5*
Motor activity (units, n)	7	43 ± 17	56 ± 13*	6	38 ± 26	41 ± 31
RMTS (stimulations, n)	7	17 ± 7	20 ± 7	7	18 ± 3	28 ± 3*

Sensibilisation sensorielle améliorée avec Tramadol 3 mg/kg BID  
Inchangée avec méloxicam  
(tramadol seul: id sauf sur PVF)  
Monteiro BP et al. 2016


13



Etude prospective 46 chats OA inclus  
Metacam vs placebo VO  
0,1mg/kg J0 à J3 puis 0,01-0,03 mg/kg pendant 6 mois

- ☞ Pas d'apparition de MRC
- ☞ Progression MRC identique


Gunew 2008



Etude rétrospective Chats > 7 ans  
Métacam > 6 mois VO  
Avec MRC (n=47) ou sans MRC (n=35)  
Survie médiane avec MRC: 1608 j

- ☞ Pas de réduction de durée de vie


Gowan 2012



Etude rétrospective Chats > 7 ans  
Métacam > 6 mois VO  
0,1mg/kg puis 0,02 mg/kg  
Comparaison à lot témoin  
22 chats IRIS 1-3 suivis sur 467 j

- ☞ Progression de MRC ralentie

Gowan 2011



Hyperthyroïdie SDC

- ↑ motilité et qualité de vie
- ↑ consommation eau
- ↓ catabolisme
- ↓ douleur ↓ stress
- ↓ inflammation du rein ?

○ Les prostaglandines ne jouent pas un rôle actif dans le contrôle du débit rénal lorsque l'animal est bien hydraté et que la maladie rénale est maintenue stable

*Riviere, J. E. & Papich, M. G. Veterinary pharmacology and therapeutics. (Wiley-Blackwell, 2009).*

14

DOULEURS INFLAMMATOIRES PALIER II

TRAMADOL

- Agoniste faible des récepteurs opioïdes  $\mu$
- IRSN
- Douleurs mécaniques et inflammatoires palier II
- Douleurs neuropathiques
- Douleurs nociplastiques
- CT: 1-3 mg/kg BID

15

TRAMADOL

AGONISTE FAIBLE DES RECEPTEURS  $\mu$

Forme dextrogyre

Métabolisation phase I  
Oxydation / Cytochrome P450

Isoenzyme CYP2D6  
du cytochrome P450


M1

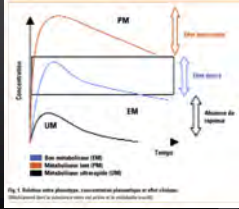
16

**PHARMACODYNAMIE**  
Iso-enzyme CYP2D6 du Cytochrome P450


1° Polymorphisme génétique +++  
Variabilité interethnique

2° Interactions médicamenteuses





- Chien:  
peu de métabolites M1 (16% ?)
- Chat:  
métabolite M1 ++



17

**PHARMACODYNAMIE**  
Iso-enzyme CYP2D6 du Cytochrome P450

1° Polymorphisme génétique +++  
Variabilité interethnique

2° ! Interactions médicamenteuses

<p><b>Inhibiteurs CYP450</b> Principaux médicaments menant à un surdosage</p>	<p>fluconazole, kétoconazole, amiodarone, ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, antidépresseurs tricycliques</p>
<p><b>Inducteurs CYP450</b> Principaux médicaments menant à un sousdosage</p>	<p>déxaméthasone, phénobarbital, rifampicine, phénytoïn, carbamazépine, spironolactone,</p>

- Métabolisme oxydatif de 25% des médicaments les + prescrits (psychotropes, opiacés faibles, anti-arythmiques)

18

### INHIBITEUR RECAPTURE SEROTONINE ET NORADRENALINE

Forme dextrogyre      Forme lévogyre

**Contrôle inhibiteur descendant de la douleur**

Transmission de message douloureux vers le SNC

Blocage des systèmes de recapture intracellulaire

Augmentation de la concentration synaptique et modulation de la modulation du message douloureux

Message douloureux périphérique

Fibre nociceptive

- Substance P
- Sérotonine
- Noradrénaline
- Endorphine

- Tramadol
- O-desméthyltramadol

**Analgésie généralisée durable**

Endorphines  
Monoamines

19

Tramadol 3 mg/kg BID  
 ↑ PVF  
 ↑ ou → Activité (sédation)  
 ↓ Sensibilisation sensorielle


Webinaire Episode 6 :

### Tramadol : Avis péremptoire ou évaluation bénéfices/risques ?

Etudes suggérant	
une efficacité clinique	une absence d'efficacité clinique
Etudes de Steagall 2008 et Jiwlatwat 2011	
Etude de Monteiro BP 2016	
Etude de Monteiro BP 2017	
Etude de Guedes 2018	

20

### Syndrome sérotoninergique



- Hyperactivité neuromusculaire:  
Tremblements, myoclonies, hyperréflexie, rigidité
- Hyperactivité autonome:  
Hyperthermie, tachycardie, tachypnée, mydriase, diarrhée
- Altération conscience:  
Agitation, excitation, Choc CIVD

Action sur le système sérotoninergique	
+++	+
<b>ISRS</b> <i>Fluoxétine - Fluoxamine</i>	<b>IRSN</b> <i>Tramadol</i>
<b>IMAO B</b> <i>Sélegiline</i>	<b>Opioides</b> <i>Méthadone</i>
<b>AD3C</b> <i>Clomipramine</i>	↑ Libération sérotonine <i>Mirtazapine</i>
<b>Agonistes 5-HT1</b> <i>Buspirone</i>	<b>AA Précurseur sérotonine</b> <i>L-Tryptophane</i>

Risque +++


Risque +

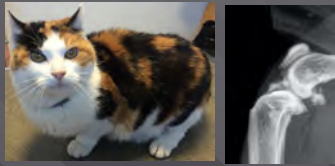
Risque +++

21

### DOULEURS INFLAMMATOIRES

#### MÉTHADONE




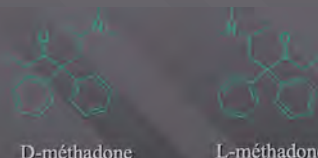


- Kheops Européen F 16 ans 8 mois 3,5 kg
- Miaulements ++++
- Insomnie +++
- Hyperalgésie
- ↓ Sauts Boiterie
- Douleurs Lombo-sacrées +++ Grassets ++
- IRC: Urée 1,16g/l Créa 33 mg/ml
- Lassitude proprio
- Euthanasie ?

22

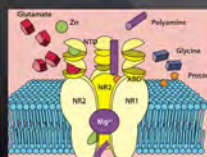
### METHADONE



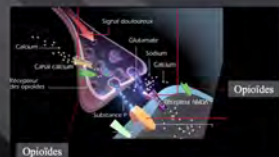


D-méthadone      L-méthadone

- Opioïde fort
- Synthétisé en 1937
- *Classification OMS* :  
Analgésique de Palier III
- *Nouvelle classification Lussier Beaulieu* :  
Antinociceptif opioïde



Antagoniste des récepteurs  
NMDA



Agoniste plein des récepteurs  
opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$

23

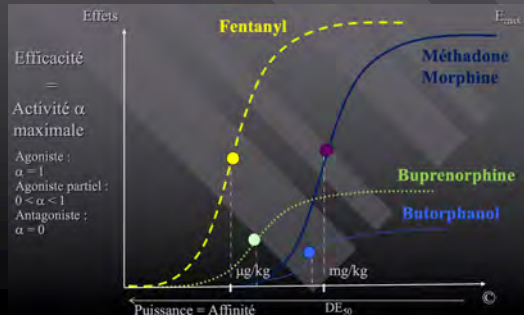
#### L-METHADONE

- Opioïde fort
- Agoniste plein  $\mu$   $\delta$   $\kappa$
- Efficacité +++
- Affinité

Morphine < Méthadone < Fentanyl < Buprénorphine

#### D-METHADONE

- Anti-NMDA
- Acteur majeur de la plasticité neuronale et de la mémorisation de la douleur

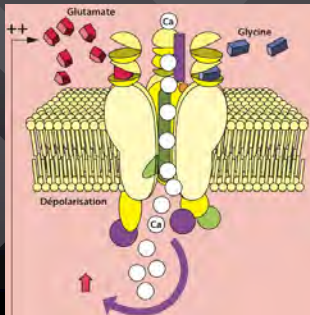


Effets

Efficacité = Activité  $\alpha$  maximale

Agoniste :  $\alpha = 1$   
 Agoniste partiel :  $0 < \alpha < 1$   
 Antagoniste :  $\alpha = 0$

Puissance = Affinité       $DE_{50}$        $E_{max}$




Glutamate      Glycine


Dépolarisation

24

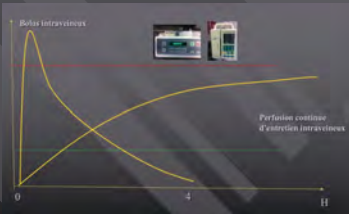
### MÉTHADONE



- Délai d'action: IV 10 mn - IM: 15 mn
- Durée d'action: 3 - 4h
- Doses: 0,2 - 0,3 mg/kg



Concentration plasmatique



Concentration métracéphalique

Molécule	Charge initiale	A diluer <sup>1</sup> dans 20 ml de NaCl	A diluer <sup>1</sup> dans 50 ml de NaCl	A diluer <sup>1</sup> dans 100 ml de NaCl	A diluer <sup>1</sup> dans 500 ml de Ringier Lactade
	Besou en mL <sup>1</sup> IV	Pousse-seringue : 1 mL/kg/h	Pousse-seringue : 1 mL/kg/h	Perfusion : 10 mL/kg/h	Perfusion : 10 mL/kg/h
Méthadone 10 mg/mL <sup>1</sup>	0,2-0,3 mg/kg 0,2-0,3 mL /10 kg	0,1-0,2 <sup>2</sup> mg/kg/h 0,2-0,4 mL	0,1-0,2 <sup>2</sup> mg/kg/h 0,5-1,0 mL	0,1-0,2 <sup>2</sup> mg/kg/h 0,1-0,2 mL	0,1-0,2 <sup>2</sup> mg/kg/h 0,5-1,0 mL

Ne pas dépasser une durée de 4 heures à la dose maximale de méthadone (0,2 mg/kg/h)

25






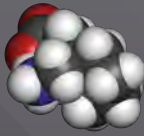


- ☞ Gabapentine 10mg BID
- ☞ Clomipramine 2,5 mg le soir
- ☞ Feliway

26

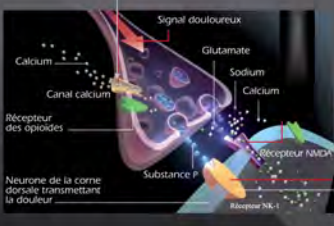


### DOULEURS NEUROPATHIQUES



#### GABAPENTINE

- Analogue GABA
- Inhibiteur calcique



CCVD

Signal douloureux

Glutamate

Calcium

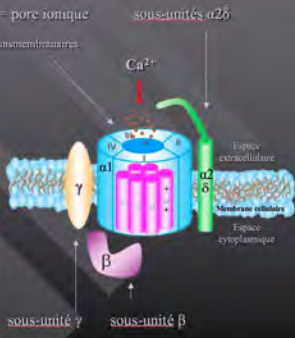
Canal calcium

Récepteur des opioïdes

Neurone de la corne dorsale transmettent la douleur

Substance P

Récepteur NMDA



sous-unité  $\alpha 1$  = pore ionique  
4 domaines  
avec 6 segments transmembranaires

sous-unités  $\alpha 2\delta$

$Ca^{2+}$

Espace extracellulaire

Espace cytoplasmique

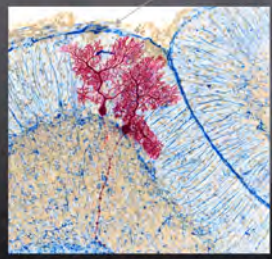
sous-unité  $\gamma$

sous-unité  $\beta$


- ↓ entrée de calcium dans les cellules de Purkinje (= neurones cervelet)
- ↓ libération AAE (Substance P Glutamate ) et donc ↓ excitabilité des neurones
- ↑ les contrôles descendants inhibiteurs noradrénergiques.

27

- ↓ entrée de calcium dans les cellules de Purkinje (= neurones cervelet)
- ↓ libération AAE (Substance P Glutamate ) et donc ↓ excitabilité des neurones
- ↑ les contrôles descendants inhibiteurs noradrénergiques.



Couche externe cervelet




Fixation gabapentine sur  $\alpha 2\delta$

SGPA

Hippocampe

Connexions neurones SGPA hippocampe et cortex




Autoradiographie Cerveau de rat en coupe transversale  
Sites d'action de la gabapentine  
Manef YP et al. *Alpha2delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain.*  
*Semin Cell Dev Biol.* 2006 Oct;17(5):565-70. Epub 2006 Sep 24.

28



### DOULEURS NEUROPATHIQUES


### GABAPENTINE




- Reconditionnement gélules 10-20-50 mg ou sirop 50 mg/ml
- Les solutions buvables de gabapentine contiennent du xylitol, toxique chez le Chien
- IRC: Réduire les doses, en raison de l'élimination rénale

29






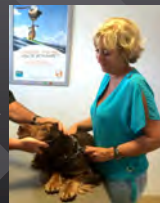
Spécialité Vétérinaire pour l'espèce avec une autre indication thérapeutique  
Ou  
Spécialité Vétérinaire avec l'indication thérapeutique pour une autre espèce

Spécialité Vétérinaire pour une autre espèce et avec une autre indication thérapeutique

Spécialité disponible en médecine humaine  
Ou  
Spécialité Vétérinaire disponible en Europe

Préparation Magistrale

Le vétérinaire doit satisfaire aux dispositions dites de la cascade  
*art L-5143-4 du Code de la Santé Publique*  
La préparation magistrale vétérinaire a un statut de médicament vétérinaire  
*art L 5111-1 du CSP*

Traçabilité - registre

Contrat de sous-traitance avec un laboratoire ou une pharmacie ayant une autorisation de l'ARS:  
Espace dédié, logiciel de traçabilité des préparations, contrôles air et ou bactériologique, conformité de masse ...  
*Chapitre 5.2 des BPP (texte Afssaps 2007)*

Préparatoire FRANCEPREP. [www.france-prep.com](http://www.france-prep.com) 180 rue Rabelais, 13016 Marseille

30

**GABAPENTINE**  
5 mg/kg BID

**Douleurs  
Neuropathiques**

Douleurs  
Nociplastiques  
*Antihyperalgésique*

Orexigène

Sédation  
Contention

**Recommandations pour la prise en charge des douleurs neuropathiques.**

**Recommandation 1**  
Le vétérinaire doit rechercher :

- 1 Le présence d'un syndrome douloureux neuropathique aiguë ou chronique.
- 2 L'absence de douleur nociceptive associée.
- 3 L'absence de douleur nociceptive associée.
- 4 Une douleur d'origine neuropathique avec les caractéristiques ci-dessus.
- 5 Une douleur d'origine neuropathique avec les caractéristiques ci-dessus.

**Recommandation 2**  
Le vétérinaire doit prescrire les médicaments suivants :

- médicaments anticonvulsifs (gabapentine, prégabaline)
- médicaments anesthésiques locaux (lidocaïne, bupivacaïne)
- médicaments à action locale (lidocaïne, bupivacaïne)

31

**GABAPENTINE**

Douleurs  
Neuropathiques

**Douleurs  
Nociplastiques  
*Antihyperalgésique***

Orexigène

Sédation  
Contention

**Refinement of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats**

Time (days)	OA Cats (seconds)	Non-OA Cats (seconds)
0	~100	~100
10	~100	~100
20	~100	~100

Chats arthrose Gabapentine 10mg/kg TID 30j ↓ Sensibilisation sensorielle

Klinec MP et al. 2017 : Refinement of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats

32


**GABAPENTINE**

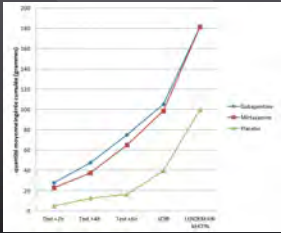
Douleurs  
Neuropathiques

Douleurs  
Nociplastiques  
*Antihyperalgésique*


Orexigène

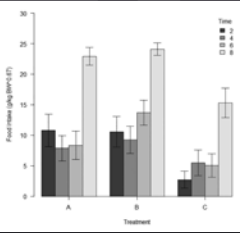
Sédation  
Contention





22 CT: 7 G - 7M -6P Ovariectomies





Food intake / meal for each treatment - Group A=20 gabapentin - B=2 mirtazapine C=19 placebo; BW=body weight

Trnka J 2012. Intérêt de la Gabapentine et de la Mirtazapine dans la reprise de l'alimentation en période post-opératoire chez le chat sain : synthèse bibliographique et étude clinique. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT

33


**GABAPENTINE**


Douleurs  
Neuropathiques

Douleurs  
Nociplastiques  
*Antihyperalgésique*

Orexigène

Sédation  
Contention





20 mg/kg VO  
3h avant de placer le chat dans la cage de transport.  
Evaluation examen clinique et mesure PA

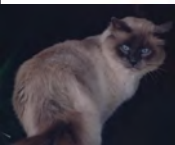
☞ Favorable 19/20

- ↓ Scores de stress
- ↓ Scores d'agressivité
- ↑ Sédation

34

**1 Intensité**

**2 Qualité de la douleur**



**GABAPENTINE**  
5 mg/kg BID


Douleurs  
Neuropathiques

Douleurs  
Nociceptives  
*Antihyperalgésique*

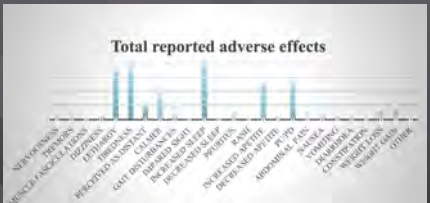
Orexigène

Sédation  
Contention

**3 Rapport bénéfices /risques**



« l'individualisation du traitement doit être la règle »



- ↑ Sommeil
- Fatigue
- Léthargie
- PUPD
- ↑ Appétit
- + calme

↓ effets II si titration

Charlie Peck 2018: The adverse effect profile of gabapentin in dogs : a retrospective questionnaire study. Dept. of Clinical SciencesOnline publication: <http://stud.epsilon.slu.se>


35

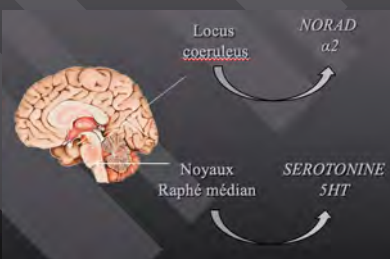
**CLOMIPRAMINE**

- AD3C IRSN
- Anxiolytique et Antidépresseur (4-6 semaines)
- Modulateur des CIDN (4-7j et doses + faibles)
- Douleurs neuropathiques
- Troubles comportementaux en relation avec la douleur: Insomnies – Dépression - Anxiété
- CT: 0,5 mg/kg SID
- CN: 1-2 mg/kg BID

- Anticholinergique
  - ✓ ! Rétention urinaire
  - ✓ ! Constipation
  - ✓ ! Glaucome
- Histaminergique
  - ✓ ! Sédation
- α1 adrénergique
  - ✓ ! Bradycardie hypotension





Effet antalgique + précoce, à doses + faibles que l'effet thymoanaleptique !

36

18

### Activité antalgique propre indépendante de l'effet thymorégulateur

- IRSN au niveau des CIDN
- Effet périphérique (blocage des récepteurs sodiques voltage-dépendants)
- Analgésie obtenue à des posologies inférieures
- Délai d'action plus bref
- Efficacité également observée chez des patients douloureux non dépressifs
- ! effets indésirables histaminiques, anticholinergiques et  $\alpha_1$  adrénergique des AD3C
- Duloxétine - mirtazapine: balance bénéfices-risques plus favorables
- ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) semblent dépourvus d'effets antalgiques

*Rodieux F et al. Prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur : rôle de la pharmacogénétique. Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 14 mars 2012*

37

### DOULEURS NOCIPLASTIQUES KÉTAMINE

○ Anti-NMDA

S (+) kétamine  
1,3,5 trisubstitué  
Anti-NMDA


R (-) kétamine


KETAMINE


Molécule	Charge initiale	A diluer <sup>1</sup> dans 20 ml de NaCl	A diluer <sup>1</sup> dans 50 ml de NaCl	A diluer <sup>1</sup> dans 100 ml de NaCl	A diluer <sup>1</sup> dans 500 ml de Ringer Lactate
	Bolus en mL <sup>1</sup> IV	Pousse-seringue : 1 mL/kg/h	Pousse-seringue : 1 mL/kg/h	Perfusion : 10 mL/kg/h	Perfusion : 10 mL/kg/h
Kétamine 100 mg/mL <sup>1</sup>	0,5-1 mg/kg 0,05-0,1 mL /10 kg	0,5 mg/kg/h 0,1 mL	0,5 mg/kg/h 0,25 mL	0,5 mg/kg/h 0,05 mL	0,5 mg/kg/h 0,25 mL


38

**DOULEURS NOCIPLASTIQUES**

GABAPENTINE 

MÉTHADONE 

LIDOCAÏNE 

AMANTADINE 

Antiviral  
Dopaminergique:  
Maladie de Parkinson

Anti NMDA  
↓ Sensibilisation centrale  
↓ Hyperalgésie et allodynie  
En relais de la Kétamine si efficacité

☞ Douleurs neuropathiques  
☞ Douleurs arthrosiques réfractaires  
☞ (+) AINS ou Opioïdes  
☞ Effets II rares:  
↓ appétit agitation diarrhée

Mantadix  
Capsules 100 mg  
Préparations magistrales  
Gélules: 10mg 20 mg 50 mg

Chat: 3mg/kg  
SID VO

39

**LE POINT vétérinaire**

Revue d'information professionnelle et de formation continue - FONDÉE EN 1972

Janvier-Février 2021 - N° 413-414 - Volume 52



**CANNABIS ET DOULEUR**  
UN NOUVEAU POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE ?

PHARMACOLOGIE, PERSPECTIVES DE TRAITEMENT ET PREMIÈRES OBSERVATIONS CLINIQUES

**EN PRATIQUE**  
Drogage pour le cannabis  
de la vérification et de l'efficacité  
plusieurs tests courants et examen de toxicité  
généraliste chez le chien et le chat

**MISE AU POINT**  
Analgesique lors de douleur aiguë  
chez le chien - Impact sur le comportement  
interne et le développement  
de l'endocannabinoïde et la cognition

**EXPERT RURAL**  
Cas clinique - un foyer d'arthrose  
à l'endométrite - Diagnostic et traitement  
des chèvres laitières adultes atteintes  
de boiterie postérieure avec un dosage caprin

LE POINT VÉTÉRIINAIRE 18

DOSSIER

**CANNABIS ET DOULEUR**

**UN NOUVEAU POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE ?**

Cannabis et douleur  
CHANVRE, CANNABIS, CANNABINOÏDES : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES  
Florian Patis P 24


Cannabis et douleur  
PERSPECTIVES ONCOLOGIQUES THÉRAPEUTIQUES DU CANNABIDIOL EN ANALGÉSIE  
Florian Patis P 33

Cannabis et douleur  
PREMIÈRES OBSERVATIONS CLINIQUES AUTOUR DU CANNABIS ET DE LA PRISE EN CHARGE  
DE LA DOULEUR  
Florian Patis P 40

11 | LE POINT VÉTÉRIINAIRE - FÉVRIER 2021 - Volume 52

40

## CANNABIDIOL




**Cannabis et douleur: Un nouveau potentiel thérapeutique en médecine vétérinaire?**

Cet article vise à familiariser le vétérinaire avec le système endocannabinoïde, ses fonctions et les possibilités thérapeutiques qu'il offre, grâce à l'interaction avec des cannabinoïdes exogènes extraits de cannabis.



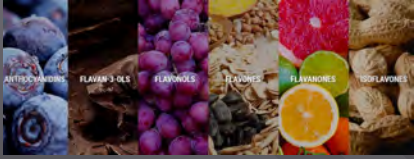
**Chanvre industriel**  
Taux de THC < 0,2%  
Tige → corde / isolant phonique et thermique  
Graines → Huiles cosmétiques et alimentaires



**Chanvre récréatif - cannabis médical**  
Inflorescences séchées  
Phytocomplexe


41

## Phytocomplexe du cannabis et Entourage



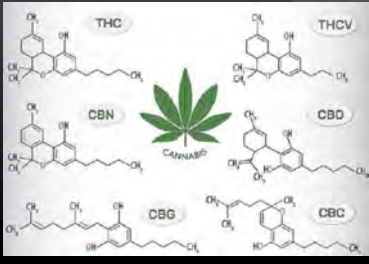
**FLAVONOÏDES**  
*Quercétine - Apigénine - Cannaflavine*

- Anti-oxydants
- Anti-inflammatoires



**TERPENES**  
*Myrcène - A-pinène - Linalool ...*

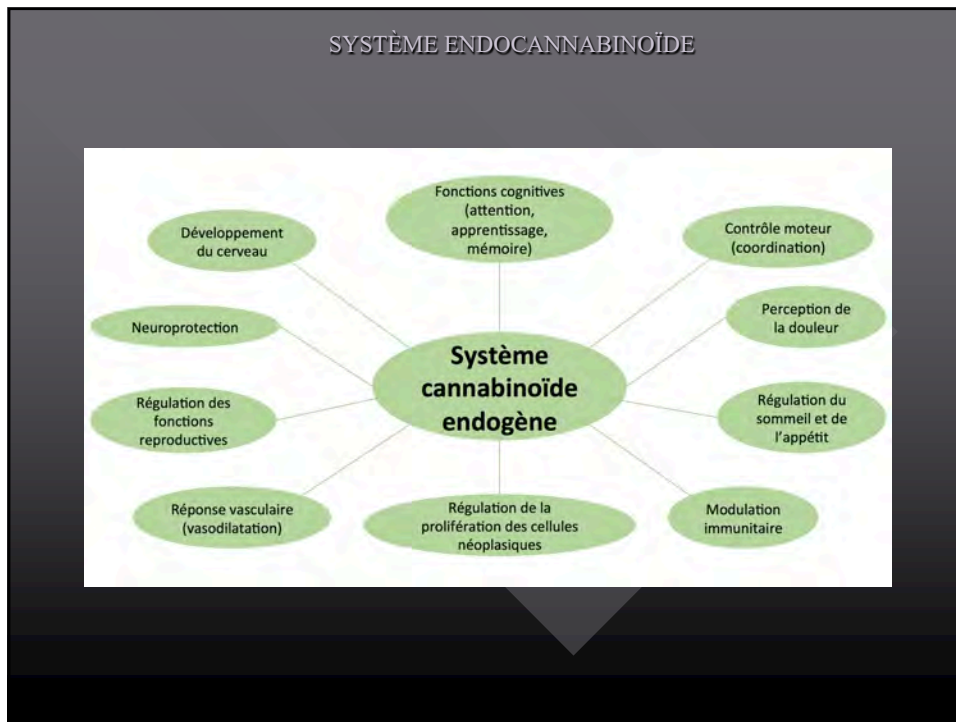
- Anti-dépresseurs - Anxiolytiques
- Analgésiques - Anti-inflammatoires



**PHYTOCANNABINOÏDES**  
Tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)  
Cannabidiol (CBD)  
Cannabinol (CBN) ...


42






45

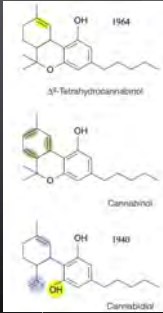
### 2° Phytocannabinoïdes



Agoniste partiel CB1 - CB2 - TRPV  
affinité supérieure pour CB1



THC



	THC (delta-9-tetrahydrocannabinol)	CBD (cannabidiol)	CBN (cannabinol)
Psychoactive	✓		(v)
Anti-emetic	✓		
Appetite stimulant	✓		
Analgesic	✓	✓	
Anti-inflammatory		✓	✓
Anti-seizure		✓	✓
Anti-spasmodic		✓	
Neuroprotective		✓	

Le groupe hydroxyle supplémentaire élimine complètement la psychoactivité du CBD

46

Modulateur allostérique  
négatif (CB1) ou positif (CB2)

- Modifie la forme, le fonctionnement avec des conséquences sur l'efficacité du signal cellulaire
- Bloque l'enzyme de dégradation FAAH: ↑ AEA



Récepteurs	Interactions récepteurs - CBD	Effets potentiels
TRPV1	Stimulation	Analgésique
Adénosine	Activation	Anti-inflammatoire ; réduction stress
5-HT	Activation	Anxiolytique, antidépresseur
GABA A	Modulation allostérique	Sédatif, anxiolytique, myorelaxant
GPR55	Antagoniste	Augmentation de la densité osseuse, Réduction de la prolifération des cellules cancéreuses

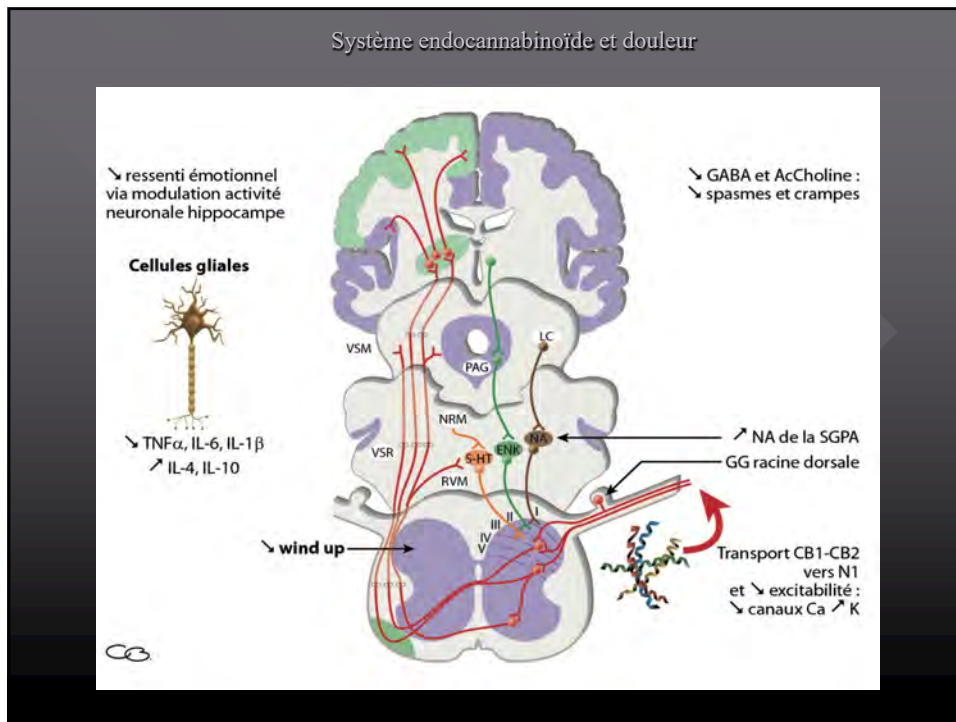
47



- CBD sans effet psychoactif (au sens récréatif)
- Effet antiémétique, antiépileptique, anxiolytique, antidouleur, antioxydant et anti-inflammatoire
- Effet antagoniste du THC
- Agoniste inverse?
- Pas d'action CB1 mais probable CB2
- Blocage des récepteurs GPR55 (effets antiI digestifs, antiE, antiK)...
- Augmente surtout l'activité des cannabinoïdes endogènes anandamide
- Plusieurs cibles moléculaires dans le contrôle de la nociception (sérotoninergique)

Pratiquement aucun résultat en douleur aiguë (postopératoire)

48



49

### CANNABINOÏDES ET DOULEUR EN MEDECINE HUMAINE

2017

2018

2019

2020

50

Cannabis et douleurs cancéreuses

Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)

INTERNATIONAL JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE

Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer

Lihi Bar-Lev Schleider<sup>a,b</sup>, Raphael Mechoulam<sup>c</sup>, Violeta Lederman<sup>b</sup>, Mario Hilou<sup>b</sup>, Ori Lencovsky<sup>d</sup>, Oded Betzalel<sup>b</sup>, Liat Shbiro<sup>d</sup>, Victor Novack<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel  
<sup>b</sup> Research Department, Tikva Olam LTD, Israel  
<sup>c</sup> Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel

3000 patients K sous cannabis médical  
 Étude observationnelle  
 Prescription: Insomnies – Douleur (EN 8/10) – Fatigue – Nausées – Tr. appétit

51

Cannabis, cancer et qualité de vie

Qualité de vie	Avant (20%)	À 6 mois (70%)
Very bad	234	17
Bad	433	92
Neither good nor bad	279	246
Good	181	611
Very good	38	196

Évaluation de la qualité de vie avant et 6 mois après traitement / cannabis.  $p < 0.001$

Bar-Lev Schleider et al., 2018

- Traitement du patient douloureux et de sa composante émotionnelle
- « Les patients K se sentent moins mal »
- Coping
- Patients apaisés
- Amélioration significative (51%) ou modérée (45%) pour les 67% des patients ayant poursuivi le traitement ( 10% d'arrêt de traitement et 22% de décès).
- Meilleure efficacité pour l'anxiété (84%), l'agitation (88%) et l'insomnie (88%).

52

Amélioration de l'anxiété, du sommeil et de la qualité de vie

Effets anxiolytiques du CBD  
Implication système sérotoninergique  
Pas d'action sur la cognition.

Blessing, E.M., M.M. Steenkamp, J. Manzanares et C.R. Marmar. « Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders », *Neurotherapeutics*, vol. 12, n° 4, 2015, p. 825-836

Mello Schier et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug., *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.34 supl.1 São Paulo June 2012.

53

Pharmacokinetics, Safety and Clinical Efficacy of Cannabidiol in Osteoarthritic Dogs

Oral Sublingual Cannabidiol Oil Part of a Multimodal Analgesic Regimen Reduces Pain and Improves Quality of Life in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the canine osteoarthritis pain

PAIN

54


## Actualités Cannabis



**Perspective de prise en charge du mal-être animal associé aux douleurs chroniques réfractaires :**

- Arthrose
- Hernies discales
- CGSF
- Douleurs cancéreuses
- Hyperesthésie féline
- Syringomyélie
- Douleurs chroniques post-opératoires
- Soins palliatifs...

**Evaluation des résultats par CSOM (Client Specific Outcome Measures)**

55



Européen F 19 ans 2,6kg  
 Arthrose + IRC  
 Urée: 1,24 g/l Créa: 22,4 mg/ml

CBD 4% 0,5 mg/kg BID



*J'ai observé un comportement plus serein et calme.  
 Elle ne fait plus de miaulements stridents et me laisse dormir le matin sans me réveiller aux alentours de 6h.  
 Sa démarche est plus fluide moins raide  
 Grâce au produit elle se déplace facilement et ne paraît souffrir de rien.*

56



57

### CGSF

Mesure expression récepteurs cannabinoïdes / immunofluorescence spécifique

Récepteurs	Chats sains	Chats CGSF
CB1	++	+++
CB2	+/-	+++
TRPA	++	++
5-HT	++	
GPR55	+/-	+++

Polidoro G et al. Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. Journal of Feline Medicine and Surgery 2020

58

0,5 -2 mg/kg  
Full spectrum?  
ω 3

Célestène 0,05%  
1ml = 40 gouttes = 0,5 mg de bétaméthasone  
0,075 mg/kg/jour = 6 gouttes/kg/jour  
= 0,5mg/kg/jour équivalent prednisone

59

### Syndrome d'hyperesthésie féline

*Conflicting behaviours / Neuropathic Pain / Epileptic activity / Hypersensitivity dermatitis*

Cannabinoid receptor types 1 and 2 and peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ : distribution in the skin of clinically healthy cats and cats with hypersensitivity dermatitis  
Vincenzo Miraglietta\*, Pier Luca Ricci\*, Francesco Albanese\*, Andrea Pirani\*, Daniela Tagliosi\* and Francesco Abramo\*

CB1 CB2 PPAR $\alpha$  are overexpressed in the skin of cats with Hypersensitivity Dermatitis.

60

### Soins palliatifs





**Européen 15 ans 3 kg**  
 Sarcome de type histiocytome fibreux malin  
 Changements postures  
 Isolement  
 Allodynie  
 CBD 2 mg TID

**Croisé Persan 11 ans 4,6 kg**  
 Carcinome épidermoïde nasal  
 UV induit  
 Risque x /13 chats blancs  
 Faciès crispé  
 Prurit nasal sans contact  
 Position voussée  
 CBD 2 mg TID

61

**Figures 1 à 8**  
**SCORES CSOM (CLIENT SPECIFIC OUTCOME MEASURES) DES CAS N° 1 À N° 8**



88 | 12e point vétérinaire - N°161/18 | Janvier-Février 2021

**FICHE DE SYNTHÈSE**

### CANNABIS ET DOULEUR

**CHANVRE, CANNABIS, CANNABINOÏDES: DONNÉES PHARMACOLOGIQUES**

*Thierry Polet*

- Les grappes de chanvre à fibres produisent des huiles de chanvre de qualité, riches en oméga 3, sans que les fibres de chanvre à fibres sèches ne contiennent de cannabinoïdes au sein d'un phytocomplexe.
- La pharmacocinétique des phytocannabinoides est caractérisée par une faible biodisponibilité par voie orale et une forte liposolubilité à l'origine d'une large distribution dans les tissus adipeux vasculaires, pour une accumulation dans le graine.
- La pharmacodynamie des endocannabinoides et des phytocannabinoides est particulièrement complexe, en relation avec la régulation de nombreux processus tels que la douleur, l'inflammation, l'immunité, la cognition, etc.

**PERSPECTIVES D'INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN ANALGÉSIE**

*Thierry Polet*

- En médecine humaine, l'efficacité du cannabis thérapeutique est confirmée pour le traitement de la douleur et de la spasticité associée à la sclérose en plaques. D'autres études sont nécessaires pour préciser son intérêt dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et cancéreuses.
- Tous études vétérinaires récentes ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes pour le traitement complémentaire des douleurs arthrosiques.
- La toxicité du cannabis chez le chat, en relation avec la spirohydrocannabinol est une contre-indication absolue. CB1 est traité en cas d'intoxication et méprend en France (Département académique de vente ou de gâteaux saisis), anorexigène et appétit stimulant est varié (via internet, etc.).

**PREMIÈRES OBSERVATIONS CLINIQUES AUTOUR DU CANNABIS ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR**

*Thierry Polet*

- Les premières observations cliniques sont réalisées avec la révision de graduation d'une échelle de mesure de la douleur (CSOM) qui permet d'activer le bon usage fonctionnel et la mise en œuvre des protocoles thérapeutiques. La révision digitale de cette grille s'intègre avec la proposition d'un modèle de cannabis thérapeutique « fractionné distribué ».
- La comparaison anatomique des douleurs arthrosiques semble améliorer chez les premiers cas cliniques observés. Des observations de séries sur un vaste échantillonnage, évaluées selon la même méthode CSOM, sont nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants.
- La qualité de vie des animaux sujets à des douleurs chroniques lors de souffrances collatérales aux traitements conventionnels se voit améliorée de 50 à 70% pour devenir acceptable sans prescription médicale de cannabis thérapeutique distribué sans être plus ou moins. Toutefois, une évaluation rigoureuse de la douleur et un accompagnement pluridisciplinaire de la prise en charge des soins doivent absolument être partagés avec le propriétaire.
- La profession vétérinaire doit s'appuyer sur ce dossier autour de l'utilisation de cannabis thérapeutique, compte tenu d'une forte demande sociale (indécision humaine et vétérinaire) et de la prescription accrue du bon usage animal.

Janvier-Février 2021 - N°161/18 - Le point vétérinaire | 88

62

Celestene 0,05%. 30 ml  
 1 ml = 40 gttes = 0,5 mg Bétaméthasone  
 6 gttes /kg = 0,075 mg/kg  
 Equivalent 0,5 mg/kg prednisolone  
  
 CBD 4%  
 2 gttes 4mg BID ou TID

63

### CANNABIDIOL

☞ Correction du mal-être associé aux DC réfractaires aux traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> intention  
 ! Toxicité THC / surexpression CB1

- 1° Procédure: Start low - Go slow - Stay low
- 2° Titration progressive et précautionneuse  
☞ 0,5 -2 mg/kg BID
- 3° Prescription raisonnée et individualisée
- 4° Evaluation régulière et partagée

0,81    2,70    4,86  
mg CBD/ gte

4 - 12 - 21  
mg CBD/ pulv

64