



## Douleurs chroniques

*Exemple des douleurs arthrosiques*

## Actualités et Révolutions

### DOSSIER SPÉCIAL



## Le vétérinaire et la douleur animale

par le Professeur **Guy Simonnet** co-auteur du livre : " **L'homme douloureux**"  
de Guy Simonnet, Bernard Laurent et David Le Breton - Editions Odile Jacob 2019

Bien que la douleur soit très souvent associée initialement à une lésion (nociception), la sensation douloureuse est toujours un reflet complexe, parfois surprenant et déroutant, de l'histoire de vie d'un individu.

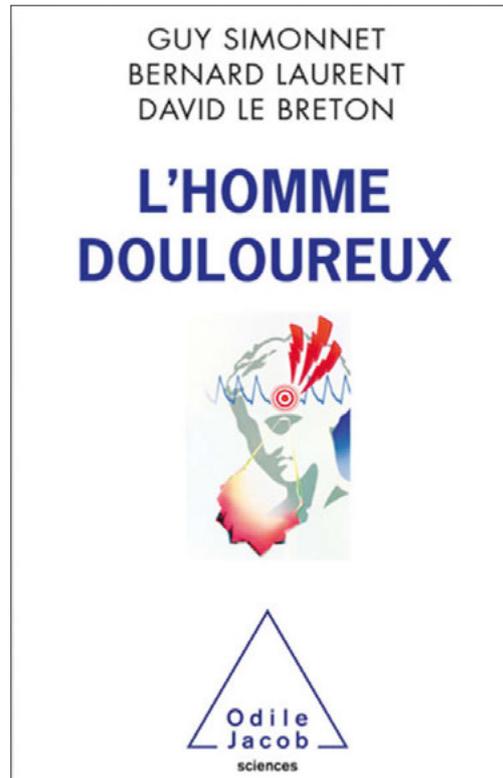
La douleur n'est pas le simple reflet d'une lésion. C'est bien ce qu'indique l'IASP\* qui définit la douleur comme « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». C'est donc bien, aussi, tout l'individu, homme ou animal, qui exprime la douleur.

Daniel Le Bars, vétérinaire et directeur de recherche au CNRS\*\*, nous a rappelé justement que : « la douleur ne s'élabore pas au sein d'un cerveau amnésique mais d'un système nerveux central imprégné par son passé, qu'il soit récent ou plus lointain. La mémoire de ce passé concerne l'individu dans son ensemble ainsi que ses relations avec le monde extérieur, mais c'est la mémoire du corps qui constitue le socle sur lequel se bâtit la douleur présente ».

La prise en charge de la douleur ne se limite plus aujourd'hui à la « simple » réduction de celle-ci telle qu'elle se présente factuellement dans le cabinet du vétérinaire. Elle doit désormais également s'assurer que cette douleur « aiguë » ne se transforme pas en douleur chronique, en particulier quand elle est d'origine chirurgicale. C'est donc à un double défi que le vétérinaire se doit de répondre dans sa pratique quotidienne.

Face à l'animal, surtout s'il est « animal de compagnie », le vétérinaire ne doit pas oublier que le soin ne peut se comprendre sans regarder celui qui vit avec l'individu qui souffre. La médecine, qu'elle soit vétérinaire ou humaine, est également affaire de « groupe social » et le couple Homme-Animal en est particulier, à chaque fois original et souvent très riche de ses échanges. On ne peut guérir une douleur chez l'animal sans tenir compte de cette relation parfois étonnante, qu'elle soit positive ou négative. La « contagion émotionnelle de la douleur » entraîne les partenaires de ce couple dans la vulnérabilité, chemin du pathologique, qu'il s'agisse de l'homme ou de l'animal.

Au-delà du médicament que l'on donne à l'animal qui a mal, l'efficacité de tout traitement pourra être amplifiée ou di-



minuée au regard de ce compagnon-nage homme-animal. La médecine relève toujours d'un contrat social que l'on ne saurait oublier lors de l'accueil que le vétérinaire fait à ce couple : l'animal n'est jamais seul en scène.

Dans son « Utopie », Michael Balint (1996) définit ainsi, le médecin dans son exercice : « Notre omnipraticien aura appris que les « maladies cliniques » soigneusement étudiées et classées par la médecine hospitalière ne sont que des épisodes, bien que souvent intensément dramatiques ou même tragiques, dans une longue histoire. Il sait ainsi que chacun de ces épisodes ne représente qu'une des plusieurs « maladies » qu'un patient « offre ou propose » à son médecin. La manière dont le médecin « répond » à ces « offres » a pour conséquence d'orienter l'avenir du patient. L'importance de cette

orientation dépasse largement l'éventuelle négligence d'un organique, cet épouvantail effrayant que notre système actuel de formation a si bien réussi à implanter dans l'esprit de tout médecin ».

La médecine vétérinaire, non pas de la douleur, mais de « l'animal douloureux », doit prendre cette réalité en compte sans s'en inquiéter en excès. Toute douleur s'inscrit dans une histoire personnelle, celle de l'individu et de son groupe social. Cette exigence qu'appelle Michael Balint de ses vœux, reste un défi de nos médecines dites modernes, en particulier dans le champ des douleurs qui restent depuis toujours - à travers la plainte - la ligne la plus avancée du langage du « souffrant », animal ou homme. CAPdouleur est un lieu de connaissances (scientifiques) et d'échanges qui devrait nous permettre de mieux poser cette démarche humaniste. Il importe de soigner l'individu en souffrance et non seulement un corps ou une fonction malade.

\*\*\*Guy Simonnet est Professeur (émérite) des Universités à la Faculté de médecine de Bordeaux, ancien praticien hospitalier et responsable de l'unité UMR CNRS 5287. Ses travaux de recherche ont porté sur les processus de sensibilisation à la douleur, l'hyperalgésie induite par les opioïdes et les mécanismes de la « contagion émotionnelle de la douleur » entre un individu sain et un individu douloureux.

\* *International Association for the Study of Pain*

\*\* *Centre national de la recherche scientifique*

**CE MOIS-CI**

*Cette DT est le fruit d'un travail collectif de longue haleine sur les douleurs chroniques, muri, travaillé et retravaillé, qui place aujourd'hui les vétérinaires français à la pointe de la prise en charge de l'arthrose des chiens et des chats. Elle devra faire partie des indispensables à placer dans sa biblio, pour aller au-delà de la simple administration d'un traitement « anti-douleur » vers la compréhension, l'adaptation continue et le suivi personnalisé de chaque couple animal/propriétaire qui contribuent à faire de notre métier une passion.*

*Comme dans tous les numéros, on n'oublie pas l'ouverture d'esprit avec nos rubriques « au-delà des maux » et « place du doute » pour alimenter nos réflexions.*

Bonne lecture !

FB

# SOMMAIRE

## AU-DELÀ DES MAUX

**Le vétérinaire et la douleur animale - 2**

Professeur Guy Simonnet

## GESTION DE LA DOULEUR

**Présentation des auteurs - 4**

**Contexte : création d'un Conseil Scientifique consultatif dédié aux douleurs chroniques - 5**

**Introduction - 6**

**Révolution sémantique et nosographique - 7**

**Révolution de la physiopathologie des douleurs chroniques - 8**

**Révolution des pratiques évaluatives - 12**

**Révolution thérapeutique - 20**

**Révolution de l'alliance thérapeutique - 31**

**Conclusion : One Health one pain - 33**

**Bibliographie - 35**

## PLACE DU DOUTE

**Le management est-il un esclavage ou une libération ? - 37**

Frédéric Perez



## COMITÉ SCIENTIFIQUE DE RELECTURE POUR CE NUMÉRO

### STEPHAN MAHLER,

Vétérinaire, Docteur en Biologie et Sciences de la Santé, Diplôme d'Université Prise en charge de la douleur. Formateur et Président de Bestin'Vet.

# ILS ONT ECRIT DANS LA DT



**Thierry POITTE**

Vétérinaire praticien, en exercice exclusif en gestion de la douleur (CES Chirurgie Ostéo-articulaire, DIU Douleur) et fondateur du réseau CAPdouleur, exerçant à la clinique Vétérinaire La Flotte en Ré (17)



**Luca ZILBERSTEIN**

Vétérinaire praticien spécialiste en anesthésie et analgésie (diplômé ECVA), fondateur et associé du réseau CAPdouleur, exerçant au Centre Hospitalier Vétérinaire Advetia à Vélizy (78)



**Isabelle CHAMOUTON-LOUF**

Vétérinaire praticienne (CEAV de médecine interne), exerçant à la clinique vétérinaire 38,5 à Epinal (88)



**Guillaume RAGETLY**

Vétérinaire praticien spécialiste en chirurgie (diplômé ECVS et ACVS), exerçant au Centre Hospitalier Vétérinaire Frégis à Arcueil (94)



**Antoine FORDIN**

Responsable National Vétérinaire pour le laboratoire Zoetis et vétérinaire praticien, exerçant à la clinique vétérinaire du Piémont à Mirepeix (64)



**Alain ESCHALIER**

Professeur émérite de Pharmacologie Médicale à l'Université Clermont-Auvergne (63) et ancien directeur de l'UMR Inserm/UCA 1107

## LIENS D'INTÉRÊT

Antoine Fordin est Responsable National Vétérinaire pour le laboratoire Zoetis

Thierry Poitte est fondateur et associé du réseau CAPdouleur

Luca Zilberstein est fondateur et associé du réseau CAPdouleur

Tous les auteurs de cet article déclarent travailler au Conseil Scientifique consultatif dédié aux douleurs chroniques mis en place par le laboratoire Zoetis en collaboration avec CAPdouleur.

Les co-auteurs Thierry Poitte, Alain Eschalier, Isabelle Chamouton, Guillaume Ragetly et Luca Zilberstein déclarent être occasionnellement consultants indépendants pour un certain nombre d'organismes scientifiques et de laboratoires pharmaceutiques (dont le laboratoire Zoetis).



# Contexte :

## création d'un Conseil Scientifique consultatif dédié aux douleurs chroniques

Afin de partager avec le plus grand nombre de praticiens la vision « Change Animal Pain » de CAPdouleur et lui apporter encore davantage de transversalité et d'interdisciplinarité, le laboratoire Zoetis et CAPdouleur se sont associés pour créer un Conseil Scientifique consultatif dédié aux douleurs chroniques. Pour cela, différents professionnels issus du monde de la médecine de la douleur, de la pharmacologie, de la pratique vétérinaire généraliste, de l'exercice de spécialités vétérinaires comme l'anesthésie-analgésie et l'orthopédie ont décidé d'unir leurs compétences pour répondre aux défis de la prise en charge des douleurs chroniques (DCs).

**Alain Eschalié**, médecin, professeur émérite de pharmacologie médicale, ancien directeur de l'UMR Inserm/UCA 1107 apportera ses compétences de pharmacologue spécialiste des antalgiques et partagera sa vision « One Pain One Health » dans laquelle le rapprochement des médecins et vétérinaires sur des projets de recherche contribue à développer plus rapidement des traitements qui bénéficieront à l'homme comme à l'animal.

**Luca Zilberstein**, directeur du service d'anesthésie et analgésie du CHV-Advetia, associé du réseau CAPdouleur et ancien enseignant chercheur en anesthésie et réanimation de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, partagera son expérience des consultations douleur au sein de la première Unité Vétérinaire d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (UVETD-Advetia). Il mènera les réflexions pharmacologiques autour de la prise en charge des douleurs chroniques arthrosiques dans un centre hospitalier vétérinaire.

**Guillaume Ragetly**, vétérinaire spécialiste en chirurgie au CHV Frégis, présentera les techniques chirurgicales actuelles pour prévenir et traiter les causes orthopédiques des DCs ostéo-articulaires. Notre confrère contribuera à la compréhension des rôles complémentaires de la biomécanique et des neurosciences de la douleur dans les traitements des animaux présentant des DCs.

**Isabelle Chamouton**, vétérinaire, CEAV de médecine interne, rappellera les contraintes de la pratique généraliste à toutes les étapes de cette réflexion, l'enrichissant par sa vision interdisciplinaire. Notre consœur vérifiera la juste applicabilité des recommandations et confortera la place prépondérante du praticien généraliste dans l'alliance thérapeutique et le suivi de l'animal douloureux.

**Thierry Poitte**, vétérinaire titulaire d'un CES de Traumatologie et de Chirurgie ostéo-articulaire et d'un DIU Douleur, fondateur du réseau CAPdouleur, remplira les fonctions de président du Conseil Scientifique consultatif dédié aux douleurs chroniques. Il partagera son expérience des consultations douleur proposées depuis 7 ans dans les cliniques vétérinaires de l'Île-de-Ré.

**Antoine Fordin**, vétérinaire, Responsable National Spécialisé chez Zoetis et vétérinaire praticien dans les Pyrénées-Atlantiques, accompagnera les réflexions grâce à ses connaissances des anticorps monoclonaux ciblant le NGF, acteur clé de la sensibilisation conduisant aux DCs et au mal-être associé. Il aidera le Conseil Scientifique consultatif dans l'approche phénotypique des DCs, la pertinence, la hiérarchisation et la complémentarité des orientations pharmacologiques et alternatives.

## Glossaire

### ALLODYNIE

Du grec allos [allo-] : autre, différent. Douleur provoquée par un stimulus qui normalement ne produit pas de douleur.

### ANALGESIE

Absence de douleur en réponse à une stimulation normalement douloureuse.

### ANESTHESIE

Perte de la sensibilité, locale ou générale.

### DC(s)

Douleur(s) chronique(s).

### DOULEUR

IASP 2020 : Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle.

1. La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.
2. La douleur et la nociception sont des phénomènes différents. La douleur ne peut être réduite uniquement de l'activation des neurones sensoriels.
3. À travers leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur.
4. La réaction d'une personne face à une expérience de douleur doit être respectée.
5. Bien que la douleur joue généralement un rôle d'adaptation, elle peut avoir des effets négatifs sur le fonctionnement et le bien-être social et psychologique.
6. La description verbale n'est qu'un des nombreux comportements permettant d'exprimer la douleur; l'incapacité à communiquer n'exclut pas la possibilité qu'un être humain ou un animal non humain éprouve de la douleur.

### DOULEUR NEUROPATHIQUE

Douleur initiée ou causée par une lésion ou un dysfonctionnement du système somato-sensoriel.

### DOULEUR NOCICEPTIVE

Douleur déclenchée par l'activation des nocicepteurs et causée par l'inflammation ou des dommages mécaniques aux tissus.

### DOULEUR NOCIPLASTIQUE

Douleur qui résulte d'une altération de la nociception, malgré l'absence de preuve claire de lésion de tissu ou de menace de lésion causant l'activation des

nocicepteurs périphériques ou de preuve de maladie ou de lésion du système nerveux somato-sensoriel causant la douleur.

### -DYNIE

Du grec odunê, suffixe désignant une douleur.

### DYS-

Du préfixe grec dus [dys-], marquant une idée de difficulté.

### DYSESTHESIE

Sensation anormale et désagréable qui peut être spontanée ou provoquée : engourdissements, picotements, fourmillements, brûlures.

### ERGOTHERAPIE

Thérapie par l'activité : adapter, restaurer ou maintenir les activités de manière sécurisée, autonome et efficace et diminuer les situations de handicap en tenant compte des habitudes de vie des animaux et de leur environnement.

### HYPERALGESIE

Réponse exagérée à une stimulation qui normalement est douloureuse.

### HYPERPATHIE

Sensation douloureuse anormalement ressentie face à un stimulus le plus souvent répétitif, et persistant à l'arrêt de l'excitation.

### NOCICEPTEURS

Récepteurs (terminaisons libres) préférentiellement sensibles à un stimulus nociceptif ou à un stimulus qui deviendrait nociceptif s'il se prolongeait.

### NOCICEPTION

Perception des stimuli nocifs (du latin nocere, qui nuit).

### ORTHESE

Appareillage qui compense une fonction absente ou déficitaire, assiste une structure articulaire ou musculaire, stabilise un segment corporel pendant une phase de réadaptation ou de repos. Elle diffère donc de la prothèse, qui remplace un élément manquant.

### PARESTHESIES

Troubles de la sensibilité non douloureux, se traduisant par la perception anormale de sensations (fourmillements, picotements, engourdissements).

### WIND-UP

Augmentation progressive de la réponse du neurone médullaire lors de la répétition d'une stimulation nociceptive d'intensité constante.



# DOULEURS CHRONIQUES : ACTUALITÉS ET RÉVOLUTIONS AUTOUR DE LA DOULEUR ARTHROSIQUE

## Introduction

La problématique de la douleur chronique (DC) est l'illustration parfaite de la notion de santé globale. En effet, elle concerne le patient humain et l'animal, elle se traduit cliniquement par des atteintes comparables comme l'arthrose et les cancers, elle partage un caractère pluridimensionnel, son évaluation doit bénéficier de progrès technologiques et sa prise en charge doit être améliorée tant sur le plan pharmacologique que non pharmacologique.

D'aucuns considèrent que le contexte de la DC renferme les ferments d'une révolution :

- un contexte propice (épidémiologie lourde, ressources thérapeutiques d'efficacité limitée, innovation longtemps en panne...);
- des insatisfactions criantes (un contexte clinique insuffisamment identifié, des patients non communicants oubliés, des syndromes orphelins de traitement efficace...);
- des acteurs en attente et facilement mobilisables (patients désespérés, soignants désemparés, société qui n'accepte plus la souffrance...).

Ainsi, le chercheur, l'industriel et le clinicien sont concernés et leurs travaux sont nécessaires pour permettre aux patients de mieux vivre avec leur douleur tout en sensibilisant les entourages à l'importance de leur rôle.

La douleur arthrosique est un exemple emblématique<sup>1</sup> de cette analogie homme/animal et des besoins de progrès :

- son épidémiologie montre une prévalence importante<sup>2-4</sup> ;
- sa physiopathologie mérite d'être mieux comprise, l'émergence d'une possible composante neuropathique à côté de la composante nociceptive traditionnelle illustre ce besoin<sup>5</sup> ;

- son évaluation spécifique, indépendamment du niveau de l'atteinte articulaire et celle de ses impacts, en particulier fonctionnel sont essentielles ;

- sa prise en charge thérapeutique, y compris au long cours, mérite de progresser dans un contexte où la prise en compte du ratio bénéfice/risque est majeure.

Face à ces défis, on perçoit une évolution dans plusieurs domaines, au bénéfice des patients atteints de DC et singulièrement de douleur arthrosique.

Cette évolution est la conjugaison de plusieurs mouvements qui, combinés les uns aux autres, peuvent laisser présager une véritable révolution susceptible de faire progresser de façon importante la prise en charge des patients douloureux chroniques.

Nous partageons l'idée que ces mouvements touchent la notion même de DC, son évaluation, sa physiopathologie et ses thérapeutiques.

Ils sont permis par les évolutions sémantiques et nosographiques, technologiques, neurochimiques, pharmacologiques et cliniques.

Ces différentes évolutions/révolutions, qui devraient aider à une meilleure personnalisation des traitements, sont développées dans cet article en prenant comme exemple la douleur arthrosique.

La variété de champs disciplinaires couverts par les auteurs a permis d'explorer différents aspects avec la volonté d'inscrire l'article dans une dimension applicative et pratique tout en permettant au lecteur de trouver des notions scientifiques illustrant l'évolution des connaissances.



# RÉVOLUTION SÉMANTIQUE ET NOSOGRAPHIQUE

*La douleur (état pathologique) est individuelle, différente de la nociception (phénomène physiologique) et peut être expliquée autrement que par la seule expression verbale.*

*Elle a récemment bénéficié d'une double révolution :*

- sémantique du fait d'une nouvelle définition internationale ;
- nosographique liée à l'introduction de la DC dans la classification internationale des maladies (CIM).

## DÉFINITION ET NOTES CLÉS

La définition officielle de la douleur proposée par l'Association Internationale d'Étude et de Traitement de la Douleur (International Association for the Study of Pain - IASP) a été récemment revue. Elle prend désormais en compte la difficulté d'expression de leur douleur par certains patients, du fait d'une absence de verbalisation ou de difficulté à communiquer. Ainsi, la douleur est définie comme : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle <sup>6</sup> ».

<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>

Six notes clés complètent cette nouvelle définition.

- **1 et 2** : des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux participent à la construction de douleurs individuelles qui ne sauraient être confondues avec les mécanismes neuronaux exclusivement nociceptifs (assurant la détection, conduction, transmission et modulation d'influx nerveux perçus comme douloureux).
- **3, 4 et 5** : les effets néfastes des DCs sur l'histoire de l'individu, sa mobilité et son bien-être sont reconnus et doivent être pris en considération.
- **6** : le changement essentiel de cette définition, par rapport à la version de 1979, réside dans la reconnaissance de la capacité d'une personne à décrire, d'une façon ou d'une autre, l'expérience de douleur. La version 1979 excluait de facto les êtres vivants non verbalement communicants : nourrissons, handicapés (affections neurodégénératives, déficit cognitif), états comateux ... et les animaux.

## LES DCs SONT DES MALADIES

Les DCs sont trop simplement définies comme des douleurs persistantes ou récurrentes durant plus de trois mois et répondant insuffisamment aux traitements. Pourtant, les mécanismes d'hypermobilisation sont à l'origine d'une grande vulnérabilité, source de détériorations fonctionnelles et de perturbations émotionnelles venant altérer le comportement et dégrader la qualité de vie.

A la suite d'une publication de l'IASP <sup>7</sup>, une évolution nosographique importante est publiée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) dans la onzième CIM <sup>8</sup>. Cette CIM-11 est la première version à reconnaître les DCs comme des maladies, répertoriées en deux catégories primaires (maladies en soi) ou secondaires (symptomatiques d'une maladie sous-jacente).

L'intégration des douleurs chroniques dans cette classification est vraiment une révolution car elle permet la reconnaissance de nombreux syndromes douloureux chroniques jusque-là non reconnus comme entités pathologiques.

La classification des douleurs chroniques comme maladies permet, au-delà de leur reconnaissance, une meilleure identification des différents syndromes, une meilleure analyse épidémiologique grâce à une démarche diagnostique affinée. Il est probable que cette évolution aura dans l'avenir des répercussions sur la rigueur et la pertinence des études cliniques qui seront menées.

## VERS L'ANIMAL DOULOUREUX

Cette double révolution sémantique et nosographique nous conduit à envisager la prise en charge pluridisciplinaire et individualisée de l'animal douloureux.

A l'instar de l'homme douloureux et à partir de différentes affections (traumatiques, dégénératives, inflammatoires, prolifératives, etc.), l'animal « construit » ses propres douleurs (nociceptives, inflammatoires, neuropathiques ou nociplastiques) en fonction d'un contexte préexistant, façonné par son patrimoine génétique, ses expériences singulières, son vécu douloureux (les traces mnésiques) au sein d'un environnement influent <sup>9</sup>.

Ainsi il n'y a pas une douleur mais des douleurs propres à un être vivant avec ses particularités anatomiques, émotionnelles, cognitives et motivationnelles, vivant dans un environnement spécifique. Ainsi il n'y a pas une douleur figée mais plutôt une douleur multimorphe, se transformant au gré de l'évolution mécanistique malheureusement défavorable de la maladie et de l'évolution heureusement bénéfique du projet thérapeutique réussi.

Le « tout pharmacologique », l'abus de procédures automatisées, l'excès de raisonnement statistique et son corollaire de thérapeutique populationnelle entraînent les médecines humaines et vétérinaires vers les impasses thérapeutiques, source de nomadisme médical infructueux <sup>10</sup>.

L'individualisation du projet thérapeutique ainsi que la pluridisciplinarité nécessaire du fait de la complexité de ces états pathologiques deviennent des prérequis à la prise en charge actualisée des douleurs chroniques. Pour réussir ce défi, l'évaluation régulière et partagée avec le propriétaire de la douleur devrait inscrire l'animal douloureux dans un parcours de suivi : vétérinaires, ASV et propriétaires deviendraient des acteurs d'une médecine pro-active (versus réactive) de la douleur où la double culture de la prévention et de l'adaptation permettrait de corriger le mal-être associé aux DCs.



# RÉVOLUTION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS CHRONIQUES

*Prétendre décrire tous les processus physiopathologiques considérés comme impliqués dans les différents syndromes douloureux chroniques serait utopique tellement les travaux fondamentaux sont nombreux et variés.*

*Le nombre de publications sur le sujet référencées dans PubMed (recherche avec les mots « pathophysiology of chronic pain ») est en constante augmentation depuis trois décennies (24 546 articles parus du 1<sup>er</sup> janvier 1990 au 31 Décembre 2020, avec 221 articles en 1990 et respectivement 1 746, 1 702 et 1 313 en 2018, 2019 et 2020).*

*Parmi ces publications, 2 460 ont concerné des essais cliniques et 5 241 des revues.*

*Dans un souci synthétique, nous aborderons des données générales sur la physiopathologie des douleurs chroniques dominée par trois phénomènes se produisant simultanément ou séquentiellement :*

- une augmentation de l'excitabilité neuronale ;
- une réorganisation structurale au sein du système nerveux ;
- la réduction des contrôles inhibiteurs de la transmission du message « douloureux ».

*A partir de l'exemple de la douleur arthrosique, nous évoquerons ensuite des mécanismes plus intimes à l'échelle cellulaire et moléculaire, intégrant de nouveaux concepts physiopathologiques.*

## Encadré 1 : DÉFINITION DES DOULEURS

### 1° Douleurs par excès de nociception : traumatismes, brûlures, inflammations, arthrose ...

Une lésion tissulaire provoque un excès d'influx douloureux transmis par un système nerveux intact ; la douleur est localisée, de topographie non neurologique avec un horaire mécanique ou inflammatoire.

### 2° Douleurs neuropathiques : lésions des nerfs périphériques de diverses causes (métaboliques, traumatiques, toxiques...), syringomyélie, traumatismes médullaires, accidents vasculaires cérébraux, etc.

Une lésion ou une affection du système somatosensoriel provoque sur un territoire systématisé des douleurs spontanées, intenses de type décharges électriques, brûlures, des paresthésies et dysesthésies, un déficit sensitif, des réactions exagérées au froid, au toucher et au frottement (hyperalgésie et allodynie).

### 3° Douleurs nociplastiques : sans atteinte tissulaire identifiée, sans lésion ou affection du système somato-sensoriel, elles sont en relation avec des perturbations du traitement du message douloureux par le système nerveux central.

Les douleurs nociplastiques s'expriment cliniquement par des troubles de la sensibilité (hyperalgésie, allodynie, hyperpathie) et une multimorbidité émotionnelle (anxiété, états dépressifs, irritabilité, troubles du sommeil, altérations des relations affectives et sociales).

### 4° Douleurs mixtes, c'est-à-dire combinaison de types de douleurs précédents : par exemple certaines douleurs cancéreuses ou douleurs chroniques post-opératoires, les lombo-sciatiques où douleur par excès de nociception et douleur neuropathique peuvent coexister.

Les DCs sont non adaptatives et non protectrices : elles perdent l'utilité de la douleur aiguë (la sentinelle rapprochée qui protège notre corps selon Bergson<sup>26</sup>) pour évoluer vers la douleur maladie aux multiples conséquences délétères pour la qualité de vie.

## AUGMENTATION DE L'EXCITABILITÉ NEURONALE ET RÉORGANISATION STRUCTURALE AU SEIN DU SYSTÈME NERVEUX

La physiopathologie de la douleur chronique<sup>11,12</sup> est liée pour les douleurs nociceptives et neuropathiques (prévalence d'environ 6 à 7 % de la population humaine adulte<sup>13</sup>) à l'existence de lésions tissulaires suffisamment maintenues dans le temps pour induire des changements fonctionnels et histologiques du système nerveux.

Ces changements sont, pour partie, liés à la plasticité du système nerveux<sup>14</sup>.

On peut ainsi observer la capacité des neurones à réagir aux modifications de l'environnement en adaptant leur fonctionnement et leur capacité de synthèse moléculaire et en modifiant leur architecture cellulaire (germination neuronale par exemple)<sup>11</sup>.

On constate aussi une implication majeure des cellules gliales, dans un rôle qui ne se limite donc pas au rôle de soutien et d'apport nutritionnel habituellement reconnu mais qui concerne la modulation du fonctionnement neuronal<sup>15</sup>.

Cette neuroplasticité est également à l'origine des troubles observés dans les douleurs dites nociplastiques (cette appellation récente de douleurs qualifiées antérieurement de "dysfonctionnelles"). Il n'y a pas ici d'identification de lésion tissulaire patente alors que la plainte douloureuse est présente (fibromyalgie et syndrome de l'intestin irritable, par exemple).

Si cette neuroplasticité est connue comme un élément clé des



capacités d'apprentissage, elle peut donc ici avoir une conséquence péjorative en participant à la chronicisation de la douleur.

Les changements neuroplastiques sont nombreux et complexes et peuvent se manifester à la périphérie dans les nocicepteurs et dans différentes structures du système nerveux central (SNC). Ainsi, par exemple, des lésions tissulaires périphériques, secondaires à un traumatisme, sont sources d'inflammation qui s'accompagne d'un cortège neurochimique très dense et varié, la « soupe inflammatoire », qui active puis sensibilise les nocicepteurs. Ceux-ci réagissent alors, de façon excessive, à un stimulus nociceptif (hyperalgésie) voire à un stimulus non nociceptif (allodynie). Ces excès (de nociception), qui se traduisent par des volées de potentiels d'action, induisent une adaptation/réaction du système nerveux qui va conduire à une sensibilisation centrale <sup>16</sup>.

Cette réaction pourra se traduire, par exemple, par une augmentation de la synthèse protéique de neuromédiateurs pro-algiques, dès le noyau des neurones des fibres afférentes primaires, source d'entretien de la sensibilisation périphérique et centrale <sup>17,18</sup>.

Au niveau spinal, la sensibilisation centrale secondaire à l'excès de nociception est due à :

- l'activation de récepteurs spinaux (NMDA, par exemple), source de dépolarisation maintenue des neurones de projection cérébrale ;
- à la mobilisation de cellules gliales, source d'activation neuronale prolongée via la libération de médiateurs ;
- à la perte de systèmes de contrôle segmentaire inhibiteur.

Mais au-delà du niveau spinal, cette sensibilisation centrale se traduit par une mobilisation de structures supra-spinales diverses, avec des modifications de leur connectivité. Au-delà de la perception de la douleur, ceci fait le lit du caractère pluridimensionnel de la douleur chronique (dimensions affectivo-émotionnelles, cognitives...), voire des comorbidités (anxiété, dépression...).

## RÉDUCTION DES CONTRÔLES INHIBITEURS DE LA TRANSMISSION DU MESSAGE « DOULOUREUX » ET DOULEURS NEUROPATHIQUES

L'origine du trouble est ici une lésion du système nerveux périphérique SNP (post-zona, diabète, chimiothérapie...) ou central (accidents vasculaires cérébraux...) qui peut, au moins au départ, dans certains cas, s'accompagner d'une inflammation.

Mais la lésion neuronale, par exemple dans le cadre des douleurs neuropathiques périphériques, est, au-delà des conséquences locales (surexpression de canaux ioniques, germination neuronale...), source de réactions du SNC. Celles-ci sont à l'origine de certaines des modifications physiopathologiques décrites ci-dessus (sensibilisation centrale) avec souvent une atteinte des systèmes de contrôle inhibiteur de la transmission du message douloureux.

Ces contrôles inhibiteurs peuvent être spinaux et impliquer également des centres nerveux supra-spinaux qui viennent par des voies descendantes bulbo-spinales freiner la transmission médullaire du message douloureux. Mais les contrôles peuvent aussi s'exercer dans différentes structures cérébrales (réunies dans la « matrice douleur ») connectées entre elles.

De telles connexions, potentiellement remaniées, expliquent les capacités de modulation et de perception de la douleur par les fonctions supérieures. Elles nous font comprendre aussi les réactions comportementales propres à chacun face à la douleur chronique et l'existence de co-morbidités.

Ces structures centrales sont également impliquées dans la physiopathologie des douleurs nociplastiques, qui reste néanmoins à mieux explorer, mais pour lesquelles, nous l'avons évoqué plus haut, la neuroplasticité du système nerveux et la sensibilisation centrale sont des éléments clés.

## ANALYSE À L'ÉCHELLE MOLÉCULAIRE

La physiopathologie des DCs devient encore plus complexe si le niveau d'analyse est moléculaire. Il existe en effet une multiplicité d'acteurs impliqués, une diversité potentielle de leurs cibles et de leurs effets et une complexité de la signalisation cellulaire. Les différents types de douleurs évoqués n'échappent pas à cette complexité.

Nous allons traiter ici un aspect moléculaire de la physiopathologie de la douleur arthrosique, source de progrès (cf. fig. 1).

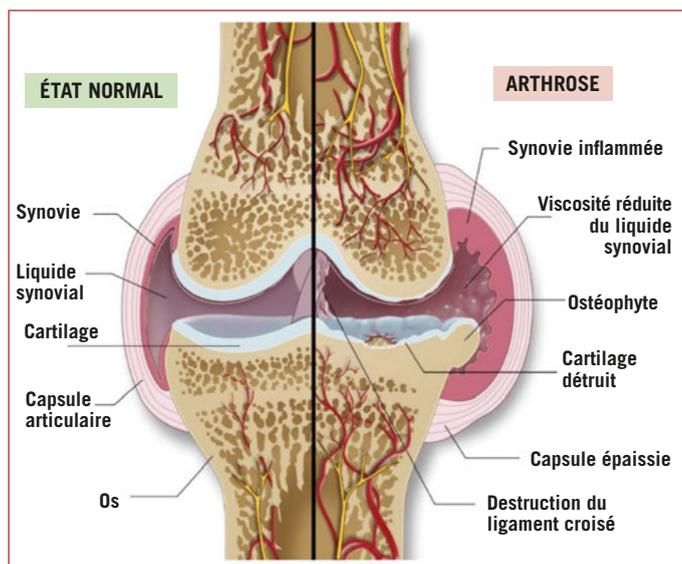


Figure 1 : Anatomie d'une articulation saine vs atteinte d'arthrose (source : Zoetis).

La dégénérescence du cartilage est le phénomène initial dans l'arthrose. Cette altération réduit son rôle d'absorption des chocs et de transmission des pressions. Ainsi l'os sous-chondral subit une hyperpression qui active les nocicepteurs présents dans l'articulation et qui sont sensibles aux stimuli mécaniques <sup>19</sup>.

Par ailleurs, les débris cartilagineux et osseux induits pénètrent dans la cavité articulaire et entraînent une inflammation de la membrane synoviale. Cette inflammation locale (et les chondrocytes altérés) induit, via la libération de médiateurs pro-algiques,

un abaissement des seuils de sensibilité mécanique et une sensibilisation périphérique des nocicepteurs qui conduiront à une sensibilisation centrale <sup>20</sup>.

Le NGF (Nerve Growth Factor - facteur de croissance neuronale) <sup>4,21,22</sup> est un des médiateurs libérés dans l'articulation ; ses taux synoviaux sont augmentés chez les patients arthrosiques <sup>23</sup> et des arguments thérapeutiques valident son rôle physiopathologique.

Le NGF agit sur un récepteur appelé TrkA prioritairement localisé en périphérie (cf. encadré 2).

L'activation du récepteur TrkA, qui pourrait être présent sur les cellules immunitaires, semblerait pouvoir entraîner une libération accrue par ces cellules d'agents pro-algiques (histamine, sérotonine, ions H<sup>+</sup>, NGF lui-même...) <sup>24</sup>.

Le NGF va également se fixer sur le récepteur TrkA des nocicepteurs (40 % des nocicepteurs possèdent ce récepteur), ce qui entraîne leur activation et sensibilisation (à court terme) à différents stimuli, mécaniques par exemple. Il forme, par ailleurs, un complexe avec ce récepteur. Ce complexe va pénétrer dans le nocicepteur/fibre afférente et atteindre le ganglion spinal où il va induire au sein du noyau neuronal une modification de la transcription de plusieurs gènes induisant une augmentation de la synthèse protéique (surexpression) de récepteurs, canaux ioniques et médiateurs dont par exemple la substance P (SP) ou le peptide relié au gène calcitonine (Calcitonin Gene-Related Peptide - CGRP). Les conséquences fonctionnelles de ces modifications transcriptionnelles apparaissent à long terme, plusieurs heures ou jours.

Compte tenu de la structure en T des neurones de ces fibres afférentes primaires, la SP et le CGRP se dirigeront soit vers la corne postérieure de la moelle épinière, soit vers la terminaison articulaire des fibres. Cette double migration participe respectivement à une augmentation de la transmission synaptique de l'influx nerveux qui permet d'entretenir la sensibilisation centrale et à une inflammation dite neurogène (car due à des médiateurs provenant des neurones) qui participera à la sensibilisation périphérique <sup>4</sup> (cf. fig. 2).

Ces effets du NGF sont amplifiés par son rôle sur la germination neuronale (due à l'impact du NGF sur l'expression de gènes

### Encadré 2 : Comment le NGF fonctionne-t-il par rapport aux autres facteurs comme la prostaglandine E2 (PGE2) ?

La douleur arthrosique est un processus complexe médié par de nombreux facteurs, comprenant les prostaglandines mais également le facteur de croissance nerveuse (NGF, Nerve Growth Factor), une protéine de signalisation produite par les tissus endommagés.

**La PGE2** ne génère pas de potentiels d'action (signaux nociceptifs) mais sensibilise les nerfs aux autres molécules. C'est l'une des raisons pour lesquelles l'inhibition de la PGE2 soulage la douleur. En atténuant la sensibilisation des nerfs, il est ainsi possible de diminuer la capacité des autres molécules à activer ces nerfs.

**Le NGF** sensibilise les nerfs, notamment en altérant leur phénotype et il augmente également l'expression des récepteurs de la douleur ainsi que la quantité de neurotransmetteurs produite par ces nerfs.

Le NGF modifie donc les nerfs pour les rendre plus réactifs : ils réagissent alors plus intensément aux signaux de douleur.

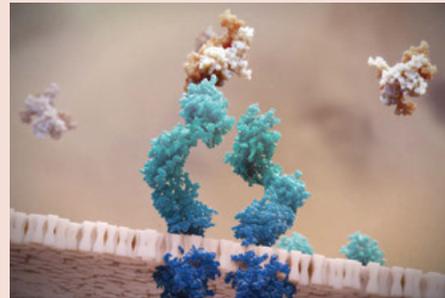


Photo ci-dessus : La liaison du NGF aux récepteurs de la douleur TrkA augmente la sensibilisation globale aux stimuli douloureux locaux. (Crédit : Zoetis)

Photo ci-contre : Ces complexes sont ensuite internalisés et migrent vers le corps cellulaire du neurone, altérant la fonction du nerf et le sensibilisant aux stimuli douloureux. (Crédit : Zoetis)

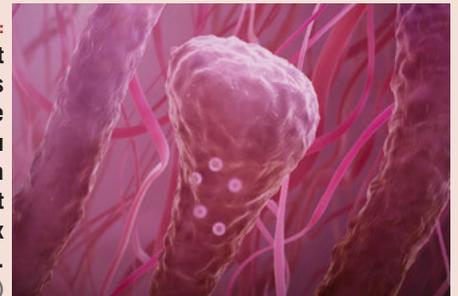
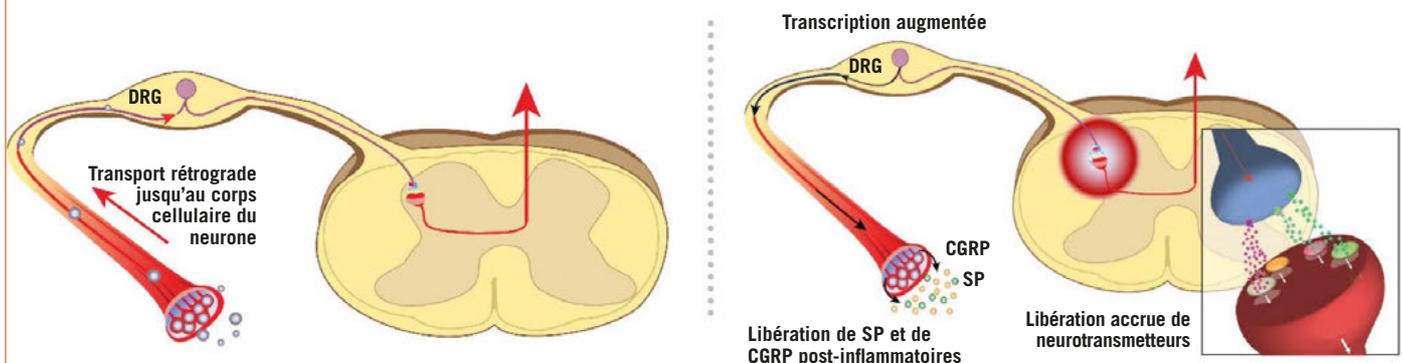


Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes de l'inflammation neurogène médiée par le NGF (source : Zoetis).



**Le NGF lié à son récepteur est internalisé à l'intérieur de la cellule et se dirige vers le noyau de la cellule**

DRG : ganglion de la racine dorsale  
 NGF : facteur de croissance neuronale

SP : substance P  
 CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide

**Cela entraîne des changements cellulaires qui font que les signaux de douleur arrivent au cerveau et augmentent la capacité de réagir encore plus intensément au niveau de l'extrémité du nerf périphérique.**



impliqués dans la croissance neuronale) qui se produit au niveau articulaire (responsable de l'apparition de terminaisons nerveuses dans le cartilage lésé, alors que le cartilage sain n'est pas innervé), du ganglion spinal et de la corne postérieure de la moelle épinière (cf. fig. 3).

Ce phénomène contribue à amplifier la détection et la transmission du signal douloureux.

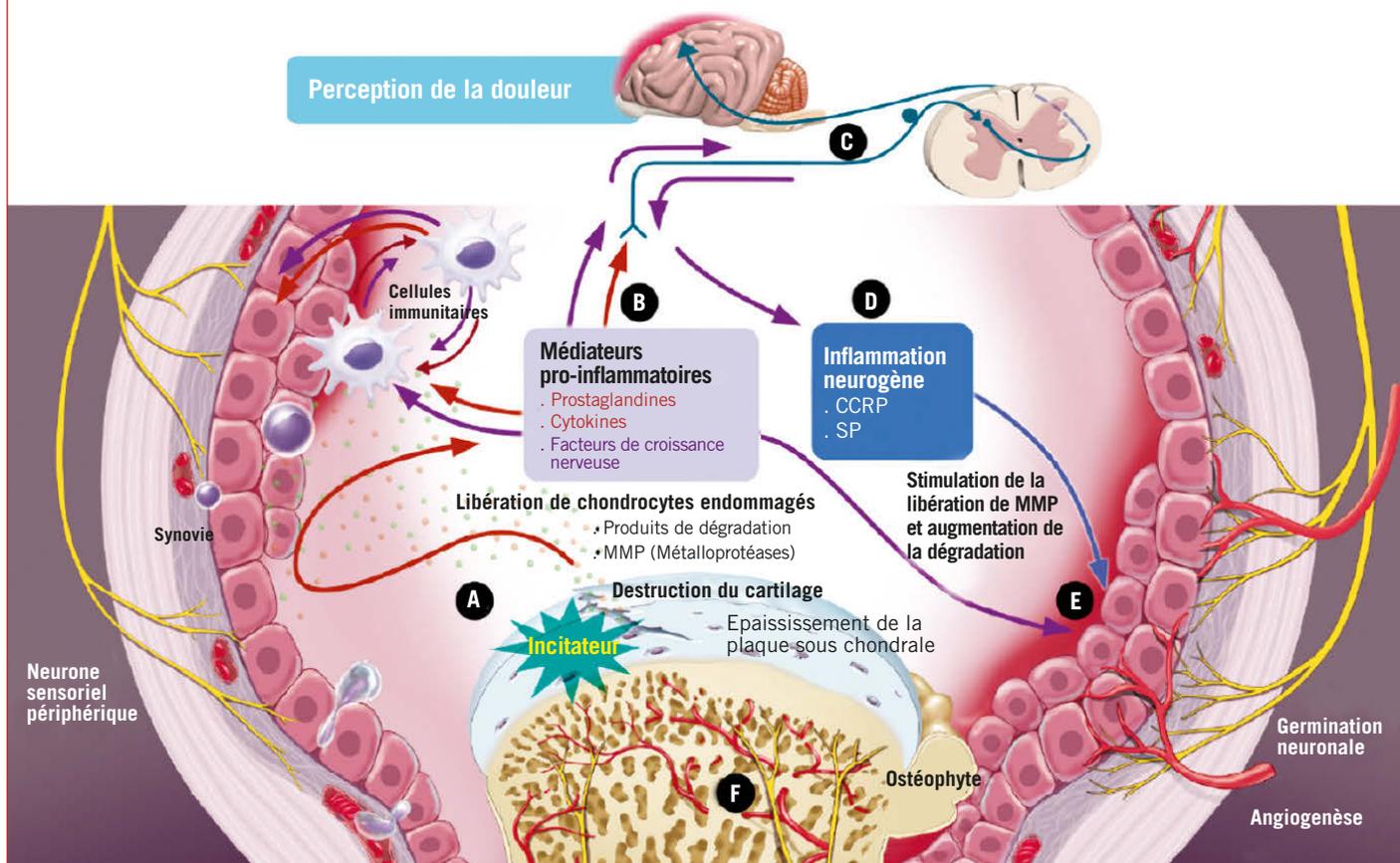
**Ainsi le NGF joue un rôle majeur d'activation/sensibilisation des nocicepteurs et de maintien de la douleur arthrosique, participant**

**grandement à la fois à la sensibilisation périphérique et centrale,** phénomènes observés chez les patients atteints de douleur arthrosique (respectivement hypersensibilité de l'articulation atteinte et hypersensibilité controlatérale de l'articulation saine) <sup>25</sup>.

**Ces différents rôles du NGF justifient de proposer des outils pharmacologiques pour en réduire son impact sur les douleurs arthrosiques.**

**C'est le cas des biothérapies anti-NGF évoquées dans cet article.**

**Figure 3 : Cercle vicieux de la douleur et de l'inflammation lors d'arthrose** (source : Zoetis, d'après Enomoto 2019).



**A. Déclencheur(s) :** des facteurs comme les anomalies de conformation articulaire, les traumatismes ou les modifications métaboliques initient les dommages causés au cartilage. Ces dommages provoquent la libération de médiateurs inflammatoires par les chondrocytes, de produits de dégradation et de métalloprotéinases matricielles.

**B. Médiateurs pro-inflammatoires :** les produits libérés par le cartilage endommagé induisent à leur tour une synovite, qui provoque la libération de médiateurs pro-inflammatoires comprenant des cytokines, des chimiokines, la PGE2 et le NGF. Le NGF entretient l'inflammation de la membrane synoviale et l'activation des cellules inflammatoires. Il sensibilise également les terminaisons nerveuses.

**C. Activation du nerf sensoriel :** le transport du complexe NGF/TrkA vers le noyau cellulaire provoque des modifications de la transcription du nerf sensoriel, avec pour effet une augmentation du signal de douleur aux deux extrémités (périphérique et centrale) du nerf sensoriel.

**D. Inflammation neurogène :** les modifications de la fonction du nerf périphérique induites par le NGF provoquent la libération locale de médiateurs pro-inflammatoires tels que le CGRP et la substance P aux extrémités du nerf lorsqu'ils sont activés. La libération de ces substances a lieu aux extrémités du nerf, dans l'articulation, et ces substances provoquent une inflammation ; ce processus est appelé inflammation neurogène.

**E. Angiogenèse et germination neuronale :** l'inflammation neurogène et le NGF lui-même contribuent au développement de nouveaux vaisseaux sanguins. Le NGF favorise la germination neuronale, ce qui peut accroître la sensibilité globale de l'articulation. Ces processus concomitants favorisent ensemble le remodelage délétère de l'articulation et l'augmentation de la sensibilité articulaire.

**F. Cycle de dégradation :** ces processus continus mènent à la détérioration progressive de tous les constituants de l'articulation, notamment la dégradation du cartilage, la détérioration de l'os sous-chondral et l'ostéophytose.



# RÉVOLUTION DES PRATIQUES ÉVALUATIVES

## DÉFINITIONS

Chez les animaux de compagnie, l'expression clinique de la douleur est parfois traduite par des plaintes (c'est notamment le cas des intenses douleurs neuropathiques) mais le plus souvent, elle relève de signes fonctionnels et/ou de changements comportementaux en relation avec le mal-être des douleurs chroniques.

Les praticiens vétérinaires rompus à l'exercice de l'hétéro-évaluation (c'est-à-dire l'évaluation par un autre être que celui qui subit la douleur, par opposition à l'auto-évaluation faite par les êtres communiquant oralement) savent conjuguer **une triple approche fonctionnelle, qualitative et émotionnelle de la douleur**.

Le bien-fondé de cette démarche repose sur la nature multidimensionnelle de la douleur dont les quatre composantes sont associées à différentes régions cérébrales interconnectées<sup>27</sup>.

Ce modèle multidimensionnel confère un rôle dynamique à une matrice cérébrale qui se substitue à un centre unique de la douleur et qui module la perception de la douleur *via* les émotions et la cognition :

- la composante sensori-discriminative renseigne sur la localisation, la durée, la qualité et l'intensité de la douleur (décodage du message sensoriel) ;
- la composante émotionnelle confère à la douleur un caractère plus ou moins désagréable, pénible et supportable, variable d'un individu à l'autre (lors de chronicisation, l'évolution vers l'anxiété ou la dépression est de règle) ;
- la composante comportementale est représentée par l'expression orale (vocalises, gémissements), motrice (jeux, sauts, dynamisme), relationnelle (dont l'agressivité) et par le retentissement végétatif ;
- la composante cognitive, apanage du cortex préfrontal des mammifères supérieurs, participe à la construction de l'image de la douleur (parfois éloignée de la réalité fidèle des lésions tissulaires), projette l'individu douloureux dans l'avenir et l'interroge sur ses rapports avec sa souffrance.

Le lien entre douleur et handicap fonctionnel est facilement observable par le propriétaire mais doit être exploré avec minutie par le vétérinaire au cours de son examen clinique.

Le lien entre douleur et émotions est avéré mais il doit être expliqué simplement aux propriétaires pour améliorer la pertinence de leur évaluation.

**La première étape est de choisir une définition compréhensible des émotions.** Les émotions sont des états affectifs intenses et fugaces, à valence positive ou négative, en réponse à la perception par les cinq sens d'un événement déclencheur appétitif ou aversif.

- Un événement appétitif procure de la **joie** ou parfois de la **surprise**.

- La suppression de cet événement appétitif entraîne de la **colère** ou de la **tristesse**.

- Un événement aversif procure de la **peur** ou du **dégoût**.

Ces six émotions primaires et universelles de Darwin<sup>28</sup> sont instinctives et innées : elles apportent une réponse adaptative favorisant la survie de l'individu et de l'espèce ; elles décernent une qualité hédonique à valeur positive (agréable, non menaçante) ou négative (désagréable, menaçante), à l'origine de quatre réponses :

- **réponse physiologique** traduite par l'augmentation des taux de noradrénaline (médullo-surrénales) et des minéralo et glucocorticoïdes (corticosurrénales) ;
- **réponse musculaire et motrice** objectivée par les expressions faciales, les postures, les mouvements ... ;
- **réponse comportementale menant à des actions d'évitement (peur), de repli (tristesse) ou d'agression (colère) ;**
- **réponse subjective mentale** exprimée par ce que l'individu ressent (sentiment) et donc moins accessible à l'évaluateur ; la réalité de cette réponse subjective chez les animaux ne rencontre pas de consensus mais plusieurs études suggèrent l'existence de certaines formes moins complexes que chez l'humain<sup>29</sup>.

## ÉMOTIONS ET CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA DOULEUR

**La deuxième étape** est de s'interroger sur les émotions et changements comportementaux induits par la douleur au sein d'une relation réciproque : les émotions négatives tendent à augmenter la sensation de douleur alors que les émotions positives la diminuent<sup>30,31</sup>.

Au risque d'une simplification excessive, **toutes stimulations nociceptives sont à l'origine de trois émotions négatives : la peur, la tristesse et la colère**<sup>32,33</sup>.

Cette coloration émotionnelle est mémorisée dans le proche hippocampe et conduit à des motivations comportementales fondées sur l'apprentissage.

Lorsque ces émotions négatives sont ignorées ou prolongées, elles se transforment en émotions secondaires ou évoluent vers des perturbations comportementales<sup>34</sup>.

### 1° LA PEUR

La **peur** (état émotionnel fugace d'alarme et d'agitation déclenché par un danger spécifique et identifié, présent ou menaçant) provoque **la fuite** (flight), parfois **l'immobilité** (freeze) et a pour fonction **la protection**.



**Photos 1 : Signes cliniques d'états anxieux chez le chien et le chat. (Crédit : Thierry Poitte)**

La peur liée à la douleur aiguë est adaptative puisqu'elle focalise l'attention sur la lésion et suspend les activités habituelles afin de faciliter le processus de guérison. Chez l'humain, au cours d'une douleur prolongée, la peur se manifeste par de l'hypervigilance et des attitudes d'évitement exagérées, à l'origine de comportements inadaptés teintés de pessimisme ou de catastrophisme.

La peur peut évoluer vers des **états d'anxiété** qui sont des **états émotionnels généralisés déclenchés par une menace non spécifique, non identifiée, souvent imaginaire et attendue** (cf. photos 1).

L'anticipation appréhensive d'un danger s'accompagne de sentiments d'inquiétude, de détresse et de mécanismes psychophysiologiques simples tels l'hypertonie marquée de certains muscles, source de symptômes somatiques de tension et de cercle vicieux « émotion – contracture – douleur ».

L'anxiété abaisse les seuils de la douleur et participe ainsi à sa chronicisation <sup>35</sup>.

## 2° LA TRISTESSE

La **tristesse** peut évoluer vers des **états dépressifs** qui sont des troubles émotionnels durables en relation avec un **dérèglement de l'humeur** et sources de conséquences délétères sur les activités quotidiennes.

Chez les animaux de compagnie, les états dépressifs se traduisent par une asthénie, un regard triste, des refus de jeu ou de promenade, la recherche d'isolement, la perte d'interactions avec le propriétaire, etc.

Les états dépressifs sont souvent accompagnés par des activités répétitives (plaies de léchage), puis des comportements stéréotypés : « hallucinations », polydyspsie, mâchonnements, ingestion de denrées non alimentaires, mordillements, sucion des flancs, tournis, aboiements compulsifs, etc. (cf. photos 2).

Douleurs chroniques et états dépressifs partagent les mêmes neurotransmetteurs, des voies de communication et des struc-

tures cérébrales communes : les unes entraînant les autres dans un cercle vicieux auto-aggravant <sup>35</sup>.

## 3° LA COLÈRE

La colère est une émotion aversive graduelle, entre irritation et fureur. La colère peut évoluer vers l'irritabilité puis l'agressivité (fight). Ici les comportements d'agression sont relationnels et fondamentalement réactionnels en réponse à des situations aversives provoquées par les accès paroxystiques des douleurs neuropathiques ou inflammatoires ou par le bruit de fond constant des douleurs chroniques (cf. photos 3).



**Photos 3 : Signes cliniques d'irritabilité et d'agressivité chez le chien et le chat. (Crédit : Thierry Poitte)**



**Photos 2 : Signes cliniques d'états dépressifs chez le chien et le chat. (Crédit : Thierry Poitte)**

**États anxieux et/ou dépressifs, irritabilité et agressivité diminuent les seuils nociceptifs** et participent à l'aggravation de la douleur (modèle circulaire).

Des troubles du sommeil (dyssomnies) surviennent et la perturbation de la continuité du sommeil (et non la restriction) viennent altérer les contrôles inhibiteurs descendants <sup>36</sup>.

L'ensemble de ces changements comportementaux **altère les relations sociales**, les liens affectifs avec les propriétaires et nuisent ainsi particulièrement à la qualité de vie.

## ÉVALUATION DE LA DOULEUR

La **troisième étape** est de proposer une méthode évaluative inspirée par une **triple approche fonctionnelle, qualitative et émotionnelle de la douleur**.

### MÉDECINE NARRATIVE

Née aux États-Unis au début des années 2000, la médecine narrative est une nouvelle approche s'inscrivant dans les soins de santé centrés sur le patient. Elle se définit comme une compétence qui permet de " reconnaître, absorber, interpréter et être ému <sup>37</sup> " par les histoires de personnes malades. Appliquée à la médecine vétérinaire, la médecine narrative devient une compétence acquise par le praticien qui sait interpréter les récits de l'histoire douloureuse de l'animal de compagnie ainsi que les circonstances de survenue des douleurs.

Grâce à la métaphore narrative, elle valorise la subjectivité à la fois de l'expérience douloureuse du propriétaire mais aussi de sa sensibilité à traduire celle de son animal. La médecine narrative répond à la demande d'écoute du propriétaire, affiche l'empathie du praticien, amarre un premier ancrage relationnel de confiance et devient une source dynamique de collaboration et d'adhésion thérapeutique. Elle atteste de la pertinence du modèle de l'animal douloureux présentant des douleurs spécifiques, fonction d'un bagage génétique propre, d'un vécu particulier et d'un environnement émotionnel et cognitif influent.

### LES CSOM : FORMULATION ÉCRITE DES ITEMS LES PLUS DOULOUREUX <sup>38</sup>

Les Client Specific Outcome Measures - CSOM - sont des grilles évaluatives de la douleur chronique, inspirées des Patient Reported Outcome (PRO), développées en rhumatologie humaine et qui se basent sur des symptômes ressentis et exprimés par les malades. Appliquées en médecine vétérinaire, les CSOM font appel aux capacités d'observation d'un propriétaire partageant le quotidien de son animal pour évaluer le mal-être associé aux douleurs chroniques : handicap fonctionnel, qualité de la douleur et perturbations émotionnelles à l'origine de changements comportementaux <sup>38</sup>.

La particularité réside notamment dans le fait que **chaque grille est unique à l'animal douloureux**. En effet, il ne s'agit pas d'un questionnaire standard mais plutôt d'un outil unique adapté à l'animal douloureux, avec son identité propre (patrimoine génétique et vécu douloureux) replacé dans son environnement émotionnel et cognitif.

Les CSOM renforcent la pertinence du projet thérapeutique multimodal, pluridisciplinaire et individualisé. Le vétérinaire

échange avec le propriétaire pour définir avec lui la liste des items les plus emblématiques de la douleur observée au cours de la dernière semaine. Une fois les critères de douleur définis d'un commun accord entre le vétérinaire et le propriétaire, ce dernier va pouvoir lui-même effectuer les évaluations à la maison, dans l'environnement familial de l'animal.

Pour cela, le vétérinaire :

1° discute de l'activité de l'animal avec le propriétaire, cherchant à lister « les activités que l'animal a des difficultés à faire ou qu'il a cessé de faire » ;

2° recherche des qualificatifs évocateurs de douleurs mécaniques (diminuant au repos, contemporaines de l'exercice), inflammatoires (nocturnes, diminuant à l'exercice, raideur matinale), neuropathiques (spontanées, de type décharges électriques, paresthésies, dysesthésies), nociplastiques (vulnérabilité, hyperalgésie, allodynie) ;

3° échange avec le propriétaire sur l'état émotionnel à l'origine de changements de comportement : anxiété, dépression, irritabilité, dyssomnies, altération des relations sociales, etc.

Une fois cette première liste établie, le vétérinaire demande au propriétaire de classer ces items par ordre d'importance pour déterminer les trois principaux à suivre. Le choix doit se porter sur des activités ou comportements clairement altérés, susceptibles de s'améliorer grâce à la thérapie analgésique qui sera mise en place.

L'ensemble des items choisis doit refléter si possible la variété des composantes douloureuses présentes.

Une fois les items sélectionnés et précisés, les propriétaires sont invités à évaluer, avec une note de 0 à 4, le degré de difficulté à effectuer ces activités ou la fréquence des modifications de comportement au cours de la dernière semaine (cf. **encadré 2**).

Le score CSOM est l'addition des scores pour les trois items.

#### Encadré 2 : CALCUL DES CSOM\* Source : Thierry Poitte \* Client-Specific Outcome Measures

**0** : Aucune difficulté ou jamais.

**1** : Légère difficulté (détectée uniquement par le propriétaire) ou rarement (par exemple une ou deux fois par mois).

**2** : Difficulté modérée (observée aussi par les visiteurs) ou parfois (par exemple une ou deux fois par semaine).

**3** : Difficulté sévère (évidente) ou souvent (par exemple une ou deux fois par jour).

**4** : Difficulté très sévère ou activité impossible ou très souvent (par exemple plus de trois fois par jour).

Le score CSOM est calculé à chaque nouvelle étape du parcours de soins de l'animal douloureux. Il permet ainsi de contrôler l'efficacité du projet thérapeutique et de suivre sur le long terme les ajustements nécessaires à la dégradation de l'affection chronique douloureuse.

Par rapport au format papier, les versions digitales facilitent le remplissage des données, transmettent immédiatement les résultats au praticien, autorisent l'archivage, visualisent graphiquement l'évolution de la douleur, participent à l'alliance thérapeutique et renforcent l'expertise douleur du praticien.



## LA GRILLE CBPI : CANINE BRIEF PAIN INVENTORY

Il est essentiel de disposer de mesures quantitatives de la douleur chronique validées et fiables chez les patients afin de permettre le développement et l'évaluation d'approches thérapeutiques (telles que médicaments ou procédures chirurgicales) conçues pour réduire cette douleur. Historiquement, les études évaluant la douleur chronique chez les chiens souffrant d'arthrose se sont fortement appuyées sur l'évaluation de la boiterie, soit par une évaluation vétérinaire, soit par diverses méthodes d'analyse de la démarche. L'évaluation du vétérinaire reste cependant tout aussi subjective et est souvent affectée par la présence du chien à la clinique qui ne va pas se comporter comme dans son environnement naturel. Cela impacte aussi l'analyse de la démarche.

Bien qu'elle soit utilisée régulièrement dans la pratique clinique pour aider à orienter les décisions thérapeutiques, ce n'est que relativement récemment que l'évaluation par le propriétaire de la douleur chronique chez le chien a été systématiquement incluse dans l'évaluation des résultats des études cliniques.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs programmes ont pris l'initiative d'élaborer et de valider des questionnaires remplis par le propriétaire qui peuvent collecter de manière fiable des données sur la gravité de la douleur chronique et son impact sur les activités de routine de leur chien dans son environnement domestique. Ces approches ont aussi été développées chez le chat (cf. encadré 3).

### Encadré 3 : LE FELINE MUSCULOSKELETAL PAIN INDEX : FMPI

Le FMPI est un instrument de métrologie clinique conçu pour évaluer les douleurs musculo-squelettiques félines dont l'arthrose<sup>43</sup>.

Parmi les 21 questions, 18 évaluent les changements de comportement relatifs à l'activité du chat, 2 s'intéressent à la douleur et 1 à la qualité de vie.

Depuis l'article original, une check-list FMPI a été proposée en raison des très grandes sensibilité et spécificité des items suivants<sup>44</sup> :

- 1° Votre chat saute-t-il normalement en hauteur ?
- 2° Votre chat saute-t-il normalement pour descendre ?
- 3° Votre chat monte-t-il normalement les escaliers ou les marches ?
- 4° Votre chat descend-t-il normalement les escaliers ou les marches ?
- 5° Votre chat court-t-il normalement ?
- 6° Votre chat chasse-t-il normalement des proies ou des objets en mouvements (jouets) ?

Ces six critères permettent d'évaluer l'handicap fonctionnel (qui se traduit rarement par des boiteries\*) mais aussi d'appréhender les perturbations émotionnelles et changements comportementaux induits : perte d'accès à la troisième dimension, anxiété, états dépressifs, altération des relations sociales et du lien affectif avec le propriétaire, etc.

\*16,7 % des chats arthrosiques présentent une boiterie<sup>45</sup>.



## Canine Brief Pain Inventory Score

Canine BPI : [www.canineBPI.com](http://www.canineBPI.com) : traduit et validé par G. Ragetly

Date :

Nom du chien :

Sexe :

Poids :

### Description de la douleur

#### NOTER LA DOULEUR DE VOTRE CHIEN

Marquez la case du score qui correspond le mieux à la douleur la plus importante depuis les 7 derniers jours

Pas de douleur          Douleur extrême

Marquez la case du score qui correspond le mieux à la douleur la moins importante depuis les 7 derniers jours

Pas de douleur          Douleur extrême

Marquez la case du score qui correspond le mieux à la douleur moyenne des derniers 7 jours

Pas de douleur          Douleur extrême

Marquez la case du score qui correspond le mieux à la douleur actuelle

Pas de douleur          Douleur extrême

**SCORE DOULEUR** /40

### Description de la locomotion

MARQUER LA CASE DU SCORE QUI DÉCRIT LE MIEUX COMMENT LA DOULEUR OU LA GÊNE A INTERFÉRÉ DEPUIS 7 JOURS AVEC :

#### L'activité globale de votre chien

Pas d'interférence          Interfère totalement

#### Sa joie de vie

Pas d'interférence          Interfère totalement

#### Sa capacité à se lever d'une position couchée

Pas d'interférence          Interfère totalement

#### Sa capacité à marcher

Pas d'interférence          Interfère totalement

#### Sa capacité à courir

Pas d'interférence          Interfère totalement

#### Sa capacité à monter les escaliers ou passer de petites marches

Pas d'interférence          Interfère totalement

**SCORE LOCOMOTION** /60

### Impression globale

Marquez la case ovale du score qui correspond le mieux à la qualité de vie de votre chien depuis les 7 derniers jours

Faible  Moyenne  Bonne  Très bonne  Excellente

Figure 4 : Grille CBPI traduite en français (source : Guillaume Ragetly).



**Photos 4 : Seulement 16,7 % des chats arthrosiques présentent une boiterie. Les difficultés à monter les escaliers ou à sauter sont des handicaps fonctionnels beaucoup plus fréquents. (Crédit : Thierry Poitte)**

Le Canine Brief Pain Inventory (CBPI) est un court questionnaire qui peut être rempli par un propriétaire en moins de cinq minutes, rassemblant des informations sur la gravité de la douleur et comment cette douleur interfère avec les activités d'un chien au quotidien.

Les réponses à quatre questions sont compilées pour obtenir un score de gravité de la douleur (Pain Severity Score - PSS) et les réponses à six questions supplémentaires sont utilisées pour obtenir un score d'interférence de la douleur (Pain Interference Score - PIS). Une dernière question interroge sur la qualité de vie selon les qualificatifs suivants : faible, moyenne, bonne, très bonne, excellente.

Le CBPI a été développé en anglais et, grâce à de nombreuses études<sup>39</sup>, s'est avéré être un outil valide et fiable pour collecter des données sur les chiens souffrant d'arthrose et de cancer des os. Le CBPI est souvent utilisé pour évaluer l'efficacité des interventions contre la douleur chronique chez les chiens souffrant d'arthrose. Pour cette utilisation, il est important d'avoir un questionnaire capable de détecter des changements cliniquement importants chez les chiens au fil du temps. Cet aspect est connu sous le nom de réactivité. Il a permis ensuite l'évaluation de nombreuses approches thérapeutiques et facilite les études multi-sites, souvent nécessaires pour obtenir un nombre de cas suffisant pour permettre d'établir des conclusions fiables<sup>40</sup>.

La traduction du CBPI en français a été une étape importante dans la poursuite de l'adoption généralisée de ces évaluations propriétaires pour une utilisation dans la recherche et la pratique clinique. Cela a aussi permis des collaborations multinationales (cf. fig. 4, page précédente).

## EXAMEN CLINIQUE ET ORTHOPÉDIQUE

### EXAMEN CLINIQUE

Un examen clinique attentionné, soucieux d'éviter les douleurs procédurales, complète ces deux premières étapes : localisation de la douleur, intensité, qualité, répercussions anatomiques (amyotrophie, ankylose, etc.), fonctionnelles (boiterie, raideur, crépitations, etc.), hyperalgésie et allodynie.

L'examen clinique précède l'examen orthopédique pour rechercher les multimorbidités particulièrement fréquentes chez l'animal senior douloureux.

### EXAMEN ORTHOPÉDIQUE

Avant même de voir le propriétaire et l'animal, le signalement peut nous guider car les maladies orthopédiques ont des prévalences assez constantes chez les chiens de race de grand format, chez les chiens de race de petit format ou chez les chats. De même, les ostéochondroses et les dysplasies vont plutôt toucher les chiens jeunes alors que les chiens âgés auront plus de risque d'avoir de l'arthrose, des lésions dégénératives ou des atteintes cancéreuses.

#### 1° L'anamnèse

Elle est primordiale car elle permet de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques dégagées par l'examen clinique. Les propriétaires ont souvent beaucoup d'informations à donner même si ces dernières sont parfois à interpréter avec précaution. Ils ont souvent mieux observé la démarche que ce que nous pouvons faire en clinique.

Les domaines dans lesquels on recherche une information la plus exacte possible sont :

- le mode de vie habituel du patient ;
- les circonstances d'apparition de la boiterie ;
- la description de la boiterie et des postures ;
- les traitements mis en œuvre et les résultats obtenus.

Les questionnaires semi quantitatifs constituent des outils utiles pour aider à objectiver la description que font les clients des signes cliniques de leur chien et de leur chat.

Les observations de signes cliniques par le vétérinaire sont limitées et moins riches que celles du maître de l'animal.

Il existe peu de démarche typique d'une affection précise à quelques exceptions près comme la contracture du muscle sous épineux qui provoque une circumduction caractéristique du membre thoracique du fait du « verrouillage » de l'épaule.

#### 2° L'examen à distance

L'observation à distance est principalement utile pour localiser le membre atteint plutôt que l'articulation en particulier.

Le balancier cervico-céphalique développe une amplitude augmentée en cas de boiterie du membre thoracique. La tête s'élevant lors de l'appui côté atteint et s'abaissant lors de l'appui côté sain.

Pour une boiterie du membre postérieur, c'est parfois subtil, mais il est possible d'objectiver une « remontée de hanche » lorsque le membre douloureux est en appui.

Il est utile d'établir une gradation de la boiterie à laquelle se référer ultérieurement au cours du suivi du traitement. Une classification en cinq grades de boiterie est couramment utilisée et



est bien pratique pour suivre la réponse au traitement :

- grade 1 : boiterie intermittente, plutôt faible ;
- grade 2 : boiterie permanente, légère ;
- grade 3 : boiterie permanente, modérée ;
- grade 4 : boiterie permanente, sévère (du bout des doigts) ;
- grade 5 : boiterie sans appui.

Toujours au cours de l'examen à distance, il faut déterminer si l'anomalie de démarche comporte une part d'ataxie ou de parésie (faiblesse, déséquilibre et raclement des ongles notamment).

La posture est aussi importante. L'accroupissement est, par exemple, important à observer dans sa symétrie. Les patients atteints de maladie du ligament croisé, pour éviter de trop fléchir le genou, le gardent en extension et tout le membre en abduction.

En évaluant la qualité de l'appui et le positionnement des membres, on peut noter une asymétrie qui traduit souvent une anomalie.

La répartition de l'appui entre l'avant et l'arrière-main est également évaluée ; en effet, les reports de poids sont plus visibles sur l'animal à l'arrêt.

On note également la présence de reliefs osseux ou de déformations anormales ainsi que la musculature du patient en comparant la symétrie des masses musculaires controlatérales.

Il est très fréquent de confondre l'origine neurologique de signes qui paraissent de cause orthopédique. C'est pour ces raisons qu'aucun examen orthopédique ne peut être conduit sans examen neurologique de base et examen général préalables. Une pratique rigoureuse des tests de la proprioception est essentielle (soutenir le plus possible le poids du corps pour un test fiable).

Si le résultat est normal, on peut raisonnablement supposer qu'il n'y a pas de problème neurologique.

### 3° L'examen orthopédique rapproché (cf. photos 5)

Il doit permettre la localisation de la zone d'intérêt. Une séquence routinière de manipulations qui va de la tête à la queue, des épaules aux doigts et des hanches aux doigts permet d'être complet dans cet examen.

Avec le patient en position debout, la palpation du rachis permet de rechercher une douleur, une raideur, un craquement ou une anomalie de conformation. Il faut mobiliser la tête et le cou dans les quatre directions et palper la colonne de la tête à l'extrémité du sacrum pour évaluer les masses musculaires et une sensibilité anormale. Cette position permet aussi de se concentrer sur la palpation des masses musculaires et leur comparaison bilatérale.

L'objectif est de rechercher une atrophie, une asymétrie et une contracture. L'atrophie musculaire est souvent plus facilement visible en évaluant les masses musculaires scapulaires, gluteales ou quadriceps.

Les membres sont ensuite évalués pour rechercher des signes de douleur, tuméfaction ou déformation, turgescence et de modification des repères anatomiques. Il est idéal d'avoir une manipulation systématique en partant de l'extrémité du membre et en remontant proximale.

La mobilisation permet de localiser précisément le siège de la lésion. Elle met en évidence des douleurs, des crépitations, des ankyloses ou des mouvements anormaux.

On réalise dans un premier temps des mouvements normaux dans les différents plans en fonction de l'articulation examinée puis on peut réaliser des mouvements forcés permettant d'accentuer une douleur ou une position anormale des angles articulaires.

En plus des palpations systématiques, certains tests plus spécifiques à certaines articulations peuvent être réalisés.

Pour l'épaule, le test du biceps, sensible pour mettre en évidence une douleur articulaire ou une atteinte du tendon du biceps, consiste en une flexion extrême de cette articulation le long du thorax avec le coude en extension.

Pour le coude, des mouvements de pronation et supination avec le coude et le carpe fléchis à 90° permettent aussi de mettre en évidence une sensibilité exacerbée, particulièrement lors de pronation lors d'atteinte du processus coronoïde médial.

Pour la hanche, l'hyperextension progressive reste le moyen de corrélérer une arthrose radiologique à une réalité algique symptomatique. Le test d'Ortolani est plutôt utile pour les chiens jeunes sans signe clinique ou pour évaluer l'intérêt d'indications chirurgicales.

Pour le grasset, le test de Henderson ou « tiroir indirect » permet de repérer une poussée tibiale crâniale, pathognomonique d'une rupture du ligament croisé. Cependant, palper la synovite, une fibrose médiale et/ou percevoir l'inconfort à l'hyperextension restent des signes plus sensibles.

Il faut aussi évaluer la stabilité de la rotule, idéalement avec le grasset en extension.

### 4° Les examens complémentaires

Le diagnostic différentiel orthopédique exhaustif concernant l'épaule, le coude, la hanche et le genou canin peut toucher tous les domaines retrouvés dans le vocable VITAMIN D (V: vasculaire,



Photos 5 : Examen orthopédique chez un chien et chez un chat. (Crédit : Thierry Poitte et Duncan Lascelles)

I: infectieux, T: traumatique, A: anomalie congénitale, M: métabolique, I: iatrogène, N: néoplastique, D: dégénérative) mais il est rarement indispensable de dresser une liste exhaustive de diagnostics différentiels dans le dossier de l'animal. Au terme de l'examen clinique, avec une anamnèse et un signalement précis, une courte liste de deux ou trois possibilités diagnostiques très plausibles ressortent le plus souvent et permettent de hiérarchiser les besoins d'examen complémentaires éventuels.

- Lors de l'évaluation de patients arthrosiques, l'examen radiographique est souvent un examen de choix car disponible, peu coûteux et sensible. Cependant, les signes radiologiques de l'arthrose sont mal corrélés avec les symptômes algiques car ils sont davantage les témoins de la dégradation cartilagineuse que des processus inflammatoires réactifs ; ils sont d'autre part un médiocre indicateur de l'évolution clinique de la maladie arthrosique <sup>41</sup>.

- L'IRM a la capacité d'analyser l'arthrose comme une maladie pluritissulaire impliquant davantage avec réalisme l'os sous-chondral et la membrane synoviale. Ainsi, en rhumatologie humaine, il a été montré une corrélation faible à nulle entre ostéophytes et douleur, une corrélation modérée à forte entre épanchement articulaire et douleur, une corrélation forte entre œdème, fissures, nécroses de l'os sous-chondral, mesure de

l'épaisseur de la membrane synoviale et douleur <sup>42</sup>. Les radiographies ont ainsi comme principal objectif de comprendre la cause afin de mieux définir les approches thérapeutiques à privilégier.

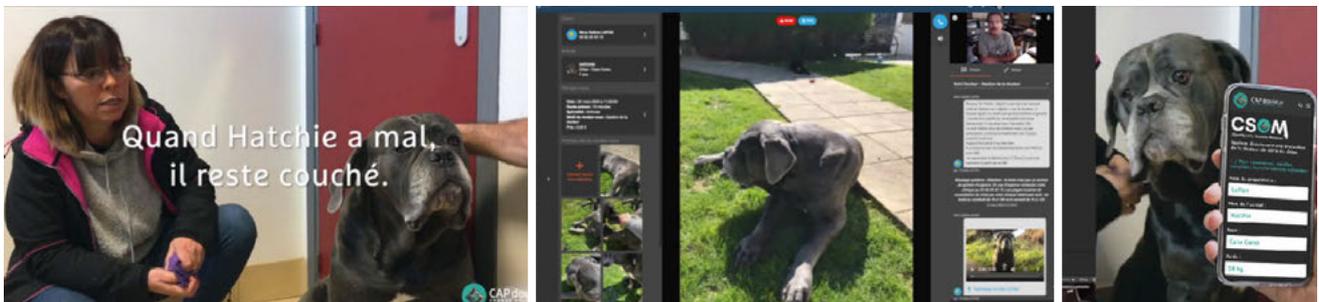
## PARCOURS DE SUIVI

La douleur est multimorphe, c'est-à-dire qu'elle se transforme tout au long de l'évolution défavorable de la maladie causale (dégénérative, inflammatoire ou proliférative) mais aussi de l'évolution heureusement favorable du projet thérapeutique.

La douleur peut être tour à tour de nature nociceptive, inflammatoire (par excès de nociception), neuropathique et/ou nociplastique.

Par conséquent, l'évaluation doit être un processus continu et partagé entre le praticien et le propriétaire. Les visites en présentiel seront utilement complétées par des visioconsultations qui autorisent l'évaluation de la douleur dans le milieu familial de l'animal et qui permettent de conseiller les meilleures stratégies d'adaptation à l'environnement de l'animal (coping).

La fréquence de remplissage des grilles CSOM ou CBPI par le propriétaire est également définie (cf. photos 6).



Photos 6 : L'évaluation doit être un processus continu. (Crédit : Thierry Poitte)

### FOCUS SUR L'APPORT DE LA TÉLÉCONSULTATION EN MÉDECINE DE LA DOULEUR

Encadrée pour la première fois par le décret du 19 octobre 2010, la télé médecine est une pratique médicale à distance reposant sur cinq actes : la téléconsultation, la téléexpertise, la télésurveillance, la téléassistance et la régulation médicale.

Les structures vétérinaires spécialisées dans la douleur sont rares et non reconnues pour l'instant par l'Ordre national des vétérinaires.

Les consultations « douleur chronique » pour les animaux de compagnie sont peu proposées en France.

La téléassistance médicale permet à un vétérinaire (spécialiste ou pas) d'aider ses confrères à mener ce type de consultation dédiée à la douleur et de répondre ainsi à une forte demande sociétale du respect du bien-être animal. Des solutions développées par plusieurs sociétés facilitent les échanges avec les experts, notamment le partage du dossier médical de l'animal malade sous forme de textes (examens de biologie), d'images fixes (radiographies), d'images animées (échographies) ou de sons (auscultation, plaintes, etc.).

La téléconsultation, dans le domaine de la douleur, ne doit s'envisager qu'après un examen clinique préalable : le contact physique avec l'animal est indispensable à l'exploration de la sensibilité, de sa composante spatiotemporelle et de ses troubles (hyperalgésie, hyperpathie et allodynie).

Un outil numérique permet de réaliser une « visioconsultation » et est

capable d'étoffer particulièrement la pertinence de l'évaluation de la douleur. En effet, cette dernière s'exprime différemment selon l'ambiance protectrice de la maison ou de l'environnement contraint, voire perturbant, de l'établissement de soins.

Certains comportements douloureux sont associés à la prise alimentaire, à la période postprandiale, à des activités difficilement reproductibles à la clinique ou surviennent plus fréquemment la nuit ou de façon imprévisible.

La visioconsultation permet le clavardage ou « chat » (conversation en temps réel par écran interposé) et le partage aisé de photos, de vidéos enregistrées ou de séquences en direct, dirigé par le praticien. C'est aussi un outil d'observance remarquable, qui permet aujourd'hui d'ajuster précisément la thérapeutique antalgique en tenant compte des variations individuelles et permettra aussi prochainement de relever des données issues des objets connectés.

L'éducation thérapeutique initiée dans la clinique vétérinaire et prolongée à domicile gagnera en efficacité (une vidéoassistance pourrait par exemple être proposée pour des techniques de massage des chiens arthrosiques).

Il existe donc des outils métiers facilitant les échanges et les partages avec les clients sous l'autorité du vétérinaire, qui garde la maîtrise des données, le choix du temps imparti pour la consultation et la possible monétisation de son acte à distance.



## CONCLUSION

Les interactions entre douleurs, émotions et cognition sont complexes, interactives et très souvent auto-agravantes.

La douleur est construite par rapport à un contexte préexistant d'un vécu douloureux et en fonction de conditions environnementales : la situation, les émotions, les attentes de l'animal et le lien avec le

propriétaire ont une influence positive comme négative.

La prise en charge raisonnée et protectrice des douleurs chroniques doit dorénavant s'intéresser à ce triptyque (vétérinaire-propriétaire-animal) en explorant davantage l'expérience construite de la douleur.

La méthode évaluative proposée (médecine narrative, CSOM, CBPI, FMPI, examen clinique et parcours de suivi) devrait aider à réaliser cet objectif.

### **TÉMOIGNAGE : Applicabilité des CSOM, du CBPI et de l'examen clinique orthopédique à la médecine vétérinaire généraliste**

(Isabelle CHAMOUTON)

Envisager la médecine narrative en médecine vétérinaire prête naturellement à sourire mais, inscrite dans la triangulation « animal-propriétaire-vétérinaire », la médecine narrative peut aussi être un outil de soin puissant.

Le vétérinaire généraliste est une sentinelle de proximité, proche des animaux et de ses propriétaires. La clientèle est très hétéroclite : entre le propriétaire du vieil animal pour qui baisse d'activité, boiterie et déformations articulaires constituent une fatalité et celui qui ne se résigne pas, notre travail va de la sensibilisation par petite touche sans faire peur ni imposer aux explications détaillées de la pathologie et à la proposition de suivi rapproché. Il me paraît essentiel de prendre le temps de cibler les attentes du propriétaire.

Reformuler le motif de consultation pour commencer nous permet de comprendre ce qui l'amène, l'écouter sans l'interrompre pendant trois minutes le soulage de ses inquiétudes, le laisse organiser ses idées et prioriser ses attentes et nous guide dans le discernement de ses priorités.

A nous de les intégrer dans nos propositions d'examen complémentaires (contraintes financières), de traitement (contraintes de disponibilité, contraintes médicales de manipulation de l'animal) et de suivi (motivation pour les évaluations).

En trois minutes, nous disposons d'une mine de données sur le contexte de la maladie, les attentes du propriétaire et sur ses croyances concernant la causalité.

Avec la sophistication des soins faisant intervenir différents spécialistes, le propriétaire peut se sentir ballotté d'une procédure à l'autre, d'un spécialiste à l'autre et abandonné face aux conséquences et à l'effroi de la maladie. Le devenir impersonnel ne doit pas être le prix à payer d'une médecine technologique. La médecine narrative répond à la demande de compréhension de ce qu'endure l'animal, d'écoute et d'accompagnement du propriétaire. Tenter de voir les choses du point de vue de la bête souffrante et tenter d'expérimenter les événements de cette position nous approche davantage de la vérité que de juger d'emblée la situation.

Le verbaliser auprès du propriétaire peut être un outil de sensibilisation : on peut faire appel au souvenir d'un épisode de boiterie du propriétaire pour pointer la douleur comme cause de toute boiterie humaine comme animale. Le verbaliser permet aussi de traduire certaines de leurs observations (léchage intempestif, agressivité en réaction à une simple caresse, isolement, attitude « collante », etc.) comme une expression de la douleur méconnue par le propriétaire.

Toujours pressé, le vétérinaire généraliste ne raffole pas des évaluations et c'est avec beaucoup de circonspection que nous avons abordé les grilles d'évaluation d'autant plus qu'elles sont nombreuses : Canine Brief Pain Inventory (CBPI), Helsinki Chronic Pain Index (HCPI), Colorado, Melbourne, etc.

La grille CBPI évalue l'intensité de la douleur et ses interférences fonctionnelles ; elle a été validée en 2008, le propriétaire doit noter de 1 à 10 chaque question, ce qui en facilite l'exploitation statistique à condition que le client comprenne bien le système de notation. Cette grille peut être remplie en salle d'attente par le client sans intervention du praticien pour ne pas l'influencer.

Nous utilisons surtout la grille CSOM mais finalement peu importe la grille, l'objectif étant de se l'approprier et de l'utiliser car nous sommes convaincus par la pertinence des évaluations.

Concernant les CSOM, on énumère **les 10 items relatifs au handicap fonctionnel, les 7 relatifs à la qualité de la douleur** et enfin **les 10 critères relatifs aux répercussions émotionnelles**. Parmi cette liste, le client choisit **trois critères emblématiques de la douleur** qu'il doit ensuite contextualiser pour plus de précisions. La majorité des clients aborde la douleur à partir du handicap fonctionnel car par méconnaissance, ils sont moins sensibles à la qualité de la douleur observée et à sa composante nociplastique. Il arrive que l'arrêt d'un léchage localisé grâce au succès du traitement fasse prendre conscience de l'anormalité de ce comportement passé ; le client ne m'en fait part qu'aux visites suivantes alors qu'il n'avait pas cité ce critère comme emblématique de la douleur.

De nombreux propriétaires ignorent les concepts d'allodynie, d'hyperalgésie et d'hyperpathie. **La demande de prise en charge de la douleur repose donc avant tout sur un handicap fonctionnel**, les douleurs en décharges électriques et les douleurs spontanées en dehors d'une activité physique étant souvent mal interprétées et reconnues qu'à posteriori ; on nous parle de « tics » liés à l'âge pour décrire une réaction soudaine, intense et répétitive.

C'est parfois la raréfaction des répercussions émotionnelles comme de l'hypervigilance, de l'agressivité, des vocalises de l'isolement et/ou de la perte des interactions sociales par suite de la réponse au traitement qui sensibilise le propriétaire à la diversité d'expression de la douleur.

La grille CSOM présente **l'avantage de citer tous ces items relevant de la qualité de la douleur et des émotions associées, elle éveille les consciences**.

**Deux écueils sont à éviter : noyer le client dans une surabondance d'explications et influencer dans le choix des critères** (ce qui en fausserait l'exploitation statistique). A nous praticiens généralistes et spécialistes, avec l'aide de nos partenaires, de vulgariser les données en amont par exemple grâce aux vidéos en salle d'attente.

Les grilles d'évaluations nous aident à **hiérarchiser les problèmes et à définir un objectif** avec le client : amélioration du handicap fonctionnel et/ou de la qualité de vie.

On utilise les CSOM en consultation de médecine préventive des séniors. S'approprier cette grille et en parler avec aisance lors des consultations de médecine préventive des séniors constitue une voie de sensibilisation. Le nombre de propriétaires préoccupés par la douleur chronique est en croissance mais on déplore encore la pérennité de l'attitude fataliste face à l'arthrose synonyme de vieillesse.

En parallèle, on prend de **courtes vidéos de l'animal surtout dans les séquences les plus douloureuses pour lui** : cela complète l'évaluation grâce à la grille et constitue un outil supplémentaire d'évaluation de l'efficacité du traitement.

**Posséder des données initiales comme le score de l'évaluation CSOM et la vidéo constitue un outil précieux en cas de découragement du propriétaire.**



## RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

*La thérapeutique des douleurs chroniques n'est pas limitée aux médicaments antalgiques et c'est bien légitime. En effet, la pharmacopée actuelle des antalgiques n'est pas pleinement satisfaisante ; il existe des ressources thérapeutiques autres qui ont montré leur intérêt telles que chirurgies, thérapeutiques non médicamenteuses (cognitivo-comportementales par exemple) ; le contexte clinique est complexe,*

*le paramètre cible n'est pas le simple niveau arithmétique de douleur mais l'état global du patient avec ses éventuelles comorbidités liées à la souffrance ressentie.*

*Ce chapitre consacré aux traitements prendra en compte ces approches pharmacologiques et non pharmacologiques des douleurs chroniques, en prenant souvent le contexte des douleurs arthrosiques comme illustration.*

### PHARMACOLOGIE

La pharmacopée actuelle des antalgiques utilisés couramment en médecine humaine ou vétérinaire est pour l'essentiel une pharmacopée ancienne, faite de produits au ratio bénéfice/risque problématique (cf. encadré 4). Elle est, par ailleurs, plus pertinente pour les douleurs aiguës que pour la prise en charge des syndromes douloureux chroniques dont certains (douleurs nociplastiques) peuvent être considérés comme quasi orphelins de traitement médicamenteux.

#### LES ANTALGIQUES ANTI-NOCICEPTIFS

Ces antalgiques traitent les douleurs nociceptives.

##### **ANTALGIQUES NON OPIOÏDES : PARACÉTAMOL ET AINS**

###### • Le paracétamol (acétaminophène)

Le paracétamol a des propriétés analgésiques et antipyrétiques mais, contrairement aux AINS, n'a pas d'activité anti-inflammatoire *sensu stricto*. Les mécanismes d'action de ce médicament sont divers et toujours en cours d'étude. Parmi les modalités de contrôle de la douleur, les plus pertinentes pour expliquer l'effet du paracétamol semblent être actuellement l'inhibition des cyclooxygénases et l'activation des voies sérotoninergiques descendantes. Le paracétamol pourrait également interagir avec les systèmes opioïdiques ou celui de l'oxyde nitrique. Récemment, on a découvert des effets antiarythmiques du paracétamol sur le myocarde du chien. Il semblerait que le paracétamol, en réduisant l'activité de la myéloperoxydase, puisse réduire l'oxydation des lipoprotéines de bas poids moléculaire des macrophages (LDLs, low density lipoprotein) et ainsi réduire le risque d'arythmies. Cet effet cardioprotecteur s'exprimerait avec des infarctus de taille réduite et un taux de mortalité fortement réduit. De même, une dose quotidienne de 1,5 g de paracétamol (500 mg toutes les 8 heures) s'est montrée capable de moduler la réaction d'inflammation postopératoire aiguë chez les chiens testés sans produire de signes cliniques néfastes ou d'effets indésirables. Ce résultat a révélé que le paracétamol peut prévenir certaines séquelles chirurgicales postopératoires ou post-traumatiques chez le chien <sup>47-49</sup>.

##### Encadré 4 : SYNTHÈSE HISTORIQUE DE LA PHARMACOLOGIE

Les produits courants disponibles sur le marché sont des produits très anciens [morphine (XIX<sup>e</sup> siècle, voire des millénaires avec l'opium), paracétamol et aspirine (synthétisés au XIX<sup>e</sup> siècle)]. D'autres sont sur le marché depuis plusieurs décennies [anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), imipraminiques, gabapentine, kétamine].

Certes, de nouveaux dérivés opioïdiques (oxycodone, par exemple) ou des préparations nouvelles (à base de fentanyl, lidocaïne ou capsaïcine notamment) sont apparus plus récemment. Mais ils ne correspondent pas pour les premiers à de nouveaux concepts pharmacologiques ou concernent, pour les seconds, des produits connus anciens (capsaïcine). C'est le cas aussi pour les dérivés du cannabis utilisés à des fins médicales depuis environ 2700 ans avant Jésus-Christ. Cette multiplication des alternatives pharmacologiques a aidé à optimiser la prise en charge des patients.

Par ailleurs, les triptans, concept pharmacologiquement nouveau à l'époque de leur mise sur le marché ont représenté un progrès majeur dans la prise en charge de la crise migraineuse.

Cette brève synthèse historique de la pharmacopée des antalgiques montre qu'elle n'a pas bénéficié des progrès des connaissances fondamentales en physiologie et en physiopathologie de la douleur, enregistrés depuis à peu près quatre décennies.

Mais ce propos doit être modulé compte tenu de l'actualité. En effet, des progrès récents, issus de la recherche fondamentale, font évoluer le panorama. Un agoniste biaisé des récepteurs mu aux opioïdes (olicéridine) a reçu en 2020 l'AMM de la FDA (Food and Drug Administration) aux États Unis. Ce nouveau concept a fait espérer une efficacité comparable à celle des opioïdes traditionnels avec moins d'effets indésirables opioïdiques. Hélas, les données cliniques ne semblent pas confirmer pleinement cette hypothèse initiale issue des études pré-cliniques <sup>46</sup>.

Un autre nouveau concept pharmacologique original est représenté par les anticorps monoclonaux « piègeurs » de médiateurs impliqués dans la physiopathologie de la douleur. Il s'agit ici d'une approche thérapeutique réellement originale dans le champ de la douleur. Ainsi sont apparus de nouveaux traitements de fond des migraines sévères et réfractaires (anticorps anti-CGRP : érenumab et galcanezumab) et de nouveaux traitements de la douleur arthrosique (anticorps anti-NGF : bedinvetmab, frunévetmab, commercialisés pour la médecine vétérinaire et tanezumab, fasinumab, en cours de développement pour la médecine humaine).



L'administration de paracétamol chez le chien à 10 - 15 mg/kg toutes les 8-12 heures semblerait être dépourvue d'effets gastro-intestinaux, rénaux ou liés à une éventuelle perte d'agrégation plaquettaire<sup>50</sup>. Les effets toxiques ne sont observés qu'à une dose supérieure à 100 mg/kg, à l'inverse du chat chez qui même une dose de paracétamol très faible peut entraîner une intoxication très grave à cause du déficit en glucoronyl transférase.

Il existe des preuves significatives d'une utilisation « sans danger » du paracétamol lorsqu'il est prescrit à doses thérapeutiques et pour une période limitée (chez le chien)<sup>51</sup>. La variation des effets physiologiques et des interactions du paracétamol est probablement due aux effets de potentialisation de l'analgésique morphinique et du tramadol ; mais cela reste à confirmer en médecine vétérinaire.

Toutefois, les résultats d'une étude clinique<sup>52</sup> ont montré que l'efficacité analgésique de l'utilisation combinée de l'hydrocodone et du paracétamol pouvait produire des réponses similaires à celle du tramadol (en agent unique) pour le traitement de la douleur postopératoire chez les chiens.

Le paracétamol peut être utilisé lorsque les AINS sont contre-indiqués ou à risque d'effets indésirables intolérables. Une étude récente a montré une efficacité analgésique du paracétamol équivalente à celle obtenue avec le méloxicam et le carprofène chez les chiennes quarante-huit heures après une ovario-hystérectomie, sans trouver d'effets secondaires néfastes<sup>53</sup>.

#### • Les AINS

Les AINS sont certainement les molécules les plus utilisées en médecine vétérinaire et notamment sur les douleurs de type arthrosique. Cet usage était certainement lié à l'impossibilité d'avoir accès jusque-là à des produits plus pertinents et appropriés dans le contrôle des divers syndromes douloureux. Il n'en reste pas moins que cette catégorie de produits a bénéficié d'un regard attentif de la part de la recherche industrielle qui a permis, aujourd'hui, de voir la commercialisation de produits de plus en plus sélectifs et efficaces. Leur action doit rester ciblée sur le processus inflammatoire qui est souvent à l'origine ou en coparticipation des syndromes douloureux les plus fréquents. Utiliser un AINS sur une douleur spécifiquement neuropathique ou nociplastique n'aurait pas de sens scientifique, mais il est aussi vrai que les syndromes douloureux sont souvent mixtes et l'approche multimodale devient donc une obligation.

Les AINS constituent un groupe d'analgésiques avec une grande diversité structurale mais qui converge dans un mécanisme similaire d'action qui bloque le parcours de certaines cyclooxygénase (COX). L'enzyme COX est présente dans la plupart des tissus et elle est constituée de, au moins, deux isoformes : COX-1 et COX-2. Ces deux formes sont constitutives et inductibles. Autrement dit : l'organisme a besoin de ces deux formes et il est capable d'en augmenter la production en cas de besoin (i.e. stimulation). Cela implique qu'un AINS dépourvu d'effets secondaires n'existe pas !

Les AINS ont un grand nombre d'effets indésirables, y compris l'insuffisance rénale, ce qui peut restreindre leur utilisation chez les patients en hypotension ou hypovolémie non corrigée (situation péri-anesthésique, comorbidités de l'animal sénior, etc.).

## LES OPIOÏDES

Les opioïdes sont certainement les médicaments les plus anciens et les plus efficaces pour le traitement de la douleur nociceptive.

Les récepteurs opioïdes sont présents sur les neurones centraux et périphériques, sur les cellules neuroendocrines (hypophyse, surrénales), immunitaires et ectodermiques. Les premières études ont défini trois principaux types de récepteurs opioïdes dans le système nerveux central (SNC), les récepteurs mu, delta et kappa. D'autres types de récepteurs ont été proposés (par exemple sigma, epsilon, orphanin) mais ces derniers ne sont plus considérés comme des récepteurs opioïdes « classiques ». L'identification de l'ADN complémentaire chez la souris a confirmé l'existence de seulement trois gènes.

Les agonistes des récepteurs opioïdes peuvent inhiber efficacement la douleur clinique après administration neuraxiale (intrathécale, épidurale) ou systémique (intraveineuse, orale, sous-cutanée, sublinguale, transdermique), voire périphérique (topique, intra-articulaire) mais le recours à cette voie nécessite encore confirmation clinique.

Les trois types de récepteurs opioïdes peuvent produire de l'analgésie, mais avec des effets indésirables différents, principalement en raison de leur distribution topographique variable et de leur activité fonctionnelle dans les différentes parties des organes centraux et périphériques.

Par exemple, les mu-agonistes peuvent induire une dépression respiratoire, une sédation, une dysphorie/euphorie (selon l'animal), de la nausée et de la constipation. Les kappa-agonistes induisent plutôt de la dysphorie (selon l'animal et sa sensibilité, telle que la mutation du gène MDR-1), de la sédation et de la diurèse (rare), et les delta-agonistes peuvent moduler une sensation de « récompense », de la dépression respiratoire et des convulsions. La plupart de ces effets sont produits dans le SNC, alors que la constipation est principalement médiée par des récepteurs opioïdes dans le plexus myentérique intestinal<sup>54-56</sup>.

Des effets antinociceptifs significatifs sont médiés par des récepteurs opioïdes localisés sur les neurones sensoriels périphériques et centraux et les agonistes opioïdes produisent des effets analgésiques plus marqués dans les tissus enflammés que non enflammés. Cela témoigne d'une activation ou surexpression des récepteurs opioïdes dès que le tissu s'enflamme<sup>57-62</sup>.

Les lésions nerveuses (à l'origine des douleurs neuropathiques) peuvent elles aussi modifier les récepteurs opioïdes et induire leur surexpression dans les neurones sensoriels périphériques<sup>60,63</sup>.

Les opioïdes ont été utilisés (un peu « à tort ») pour tout « type » de douleur. Leur efficacité a été aussi à l'origine de leurs problèmes. Les effets secondaires néfastes, tels que la dépression respiratoire, la dépendance, la sédation, les nausées et la constipation, peuvent être modulés avec une sage adaptation de leur dosage et le bon choix de l'opioïde à utiliser. Leur application clinique est incontestée dans les douleurs aiguës (périopératoires par exemple) et cancéreuses, mais leur utilisation à long terme dans la douleur chronique a fait l'objet, en médecine humaine, d'un examen de plus en plus minutieux. Ceci-dit, les problèmes de la médecine humaine ne sont pas comparables à nos usages « vétérinaires », bien distants de ces phénomènes.

Le bien-fondé de l'utilisation des opioïdes en cas de douleur nociceptive et aiguë n'est pas à démontrer. Les problèmes les plus

### LA TOLÉRANCE : EFFET DE L'ADMINISTRATION SUR LE LONG TERME DES OPIOÏDES

La « tolérance » est le phénomène selon lequel l'ampleur d'un effet médicamenteux donné diminue avec les administrations répétées (à la même dose) ou que des doses croissantes sont nécessaires pour produire le même effet. Tous les effets induits par les opioïdes (par exemple analgésie, nausée, dépression respiratoire, sédation, constipation) peuvent être soumis à un développement de tolérance, bien qu'à des degrés différents. Ce phénomène de tolérance est pondéré par l'éventuelle persistance de l'état inflammatoire qui réactive constamment les récepteurs. Tolérance n'est pas synonyme de dépendance, phénomène pour lequel l'organisme devient dépendant de l'administration du produit et qui ne tolère pas son arrêt brutal (crise d'abstinence ou syndrome de sevrage).

Ces phénomènes pharmacologiques liés à l'administration sur du long terme des opioïdes, sont à l'origine de la croissante méfiance (en médecine humaine) envers ces produits. Cette méfiance ne doit nullement impacter l'utilisation vétérinaire de cette catégorie d'antalgiques, absolument indispensable pour le contrôle de la douleur, même si certaines réflexions et adaptations doivent être faites.

graves des analgésiques opioïdes actuellement disponibles découlent de l'activation non sélective des récepteurs opioïdes omniprésents dans les compartiments centraux et périphériques<sup>64</sup>. Pour éviter ces effets préjudiciables, les nouvelles pistes de recherche se concentrent sur le développement de molécules qui pourraient activer les opioïdes endogènes et/ou cibler des effets plutôt périphériques. Ces nouveaux médicaments ne sont pas encore disponibles pour une application clinique de routine et il faut rester « sages » dans l'utilisation des opioïdes en optimisant leurs effets sur des douleurs aiguës et peropératoires et les limiter pour des douleurs « chroniques » durables.

### LES CANNABINOÏDES

Chez l'homme, les nombreuses études sur les cannabinoïdes suggèrent un potentiel thérapeutique à affiner<sup>65</sup>. Ils pourraient être utiles dans le traitement du cancer, des nausées, des vomissements, de la douleur, de l'épilepsie, de l'inappétence et des maladies inflammatoires de l'intestin.

Un certain nombre d'analogues synthétiques ont été développés dans le but d'obtenir une activité antalgique puissante tout en évitant l'activité psychotrope de la marijuana. Ces produits offrent une uniformité biochimique et un soulagement des symptômes<sup>65</sup>. Cependant, il est fort probable que la synergie entre les divers composants de la plante de marijuana est à l'origine des effets uniques de cette formulation.

Le THC (Delta-9-trans-tetrahydro-cannabinol) est le composant chimique psychoactif qui caractérise les aspects « récréatifs » de la marijuana. Différentes parties de la plante de cannabis donnent entre 5 et 20 % de THC. La concentration la plus élevée est en grande partie liée aux « poils » de la plantes (trichomes) et à la fleur femelle. Traditionnellement, les variétés de marijuana issues de plantes de *Cannabis sativa* ont jusqu'à 10 % de THC.

Le cannabidiol (CBD) est généralement fabriqué à partir de la plante *Cannabis sativa L* qui contient des centaines d'autres composés actifs différents. Parmi ceux-ci, plus de cent sont des cannabinoïdes qui, selon le composé, ont des effets psychoactifs ou non psychoactifs. Le CBD est un cannabinoïde lipidique non psychoactif. Il est utilisé en médecine humaine pour atténuer l'anxiété, améliorer l'appétit, soulager les nausées, contrôler les crises de certains types et aider à la gestion des troubles du sommeil<sup>65</sup>.

Au moment de la rédaction de cet article, il n'y a pas de cannabis autorisé ou de médicaments dérivés du cannabis avec AMM vendu sur le marché vétérinaire dans l'Union européenne, aux États-Unis ou au Canada. En revanche, un produit à base de CBD, Vit B3 et B6 existe sur le marché européen.

Ce n'est pas l'objet de cet article de discuter des aspects légaux ou illégaux de l'utilisation « off label » de ces produits, surtout que l'évolution législative est constante.

Les preuves scientifiques disponibles de l'utilisation « vétérinaire » sont actuellement limitées et axées sur les animaux de compagnie et sur les chevaux. Les éventuels domaines d'intérêt thérapeutique pourraient comprendre l'utilisation pour la douleur arthrosique, oncologique, neuropathique, les troubles immunitaires et inflammatoires, les affections cardio-vasculaires et respiratoires et l'épilepsie. Jusqu'à quel niveau d'efficacité ? personne ne le sait et il est impératif de le définir par le biais d'études scientifiques et non pas sur un éventuel effet « mode ». Aujourd'hui, les cannabinoïdes sont principalement utilisés dans le traitement de la douleur, en particulier la douleur de l'arthrose, mais sans le support de médecine factuelle.

Il ne faut pas oublier que chez les animaux, il y a beaucoup moins d'informations sur les effets des cannabinoïdes, à part les études de toxicologie. Nous avons encore besoin de nombreuses études pour mieux comprendre les effets des divers cannabinoïdes et leur marge et utilisation thérapeutiques. Il est intéressant de noter qu'il existe des différences concernant les récepteurs CB1 et CB2 et le métabolisme des cannabinoïdes chez les chiens par rapport aux humains.

### LES ANTIHYPERALGÉSQUES

Ces antalgiques traitent les douleurs nociplastiques.

#### LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS N-MÉTHYL-D-ASPARTATE (NMDA)

La contribution des récepteurs NMDA dans le développement des douleurs nociplastiques fut reconnue déjà dans les années 80. Depuis, d'innombrables études ont permis d'affiner nos connaissances et de développer de nouveaux plans stratégiques pour le contrôle de la douleur et inhiber le « wind-up »<sup>66,67</sup>. Aujourd'hui nous disposons de deux produits qui interfèrent de façon significative avec l'activité des récepteurs NMDA :

- la kétamine [bolus de 0,5 mg/kg IV puis CRI (Constant Rate Perfusion) clomipramine 0,5 mg/kg/h ; antihyperalgésie et douleurs chroniques: 0,25 mg/kg/h ; antihyperalgésie et hyperalgésie induite par les opioïdes: 0,15 mg/kg/h]
- l'amantadine (dose chien : 3-5 mg/kg SID VO, dose chat : 3 mg/kg SID VO).

#### • La kétamine

En médecine humaine, la kétamine à bas dosage et en perfusion continue, est utilisée depuis longtemps pour le contrôle de



l'hyperalgésie et des syndromes douloureux de type neuropathique<sup>68</sup>. En médecine vétérinaire, ce type d'utilisation en clientèle est plutôt récent. Aujourd'hui, nous pouvons compter sur plusieurs publications scientifiques en support de l'utilisation de la kétamine, soit en perfusion continue pendant la période péropératoire, soit (toujours en perfusion continue) pendant la phase postopératoire ou soit en thérapie antalgique « pure »<sup>69-72</sup>. Une perfusion continue de 0,6 mg/kg/h a montré un effet positif sur la réduction de la MAC (Concentration Alvéolaire Minimale) péropératoire chez les chiens et le chat<sup>73,74</sup>. Bien que peu d'études se soient intéressées à l'aspect antalgique de la kétamine, nous avons tous les éléments pour valoriser l'utilisation en perfusion continue de la kétamine pour les syndromes douloureux à hyperactivité NMDA. Aujourd'hui, nous pouvons résumer en disant qu'il n'y pas de contre-indication majeure à l'utilisation de la kétamine en perfusion continue pour le contrôle de la douleur, peu importe la phase douloureuse. En revanche, le bénéfice maximal peut être observé sur les douleurs à forte implication nociplastique.

Le problème de l'administration de la kétamine (par voie injectable) peut représenter une impasse majeure dans les soins antalgiques domiciliaires. La seule façon de pouvoir poursuivre la thérapie « kétamine » à domicile (en attendant le développement des formulations à absorption nasale) serait d'équiper l'animal avec une pompe élastomérique portable, mais hélas, ce type de dispositif médical n'est pas toujours facile à mettre en place.

#### • L'amantadine

L'alternative à la kétamine, dans l'antagonisation des récepteurs NMDA, est représentée par l'amantadine.

L'amantadine est un antiviral originairement créé pour le traitement de la grippe A et pour réduire les symptômes de la maladie de Parkinson. Pendant les années 90 (année de redécouverte des récepteurs NMDA et de leur implication dans la douleur nociplastique), les effets anti-NMDA de l'amantadine ont été valorisés et étudiés<sup>75</sup>. En effet, l'amantadine, à la différence de la kétamine, bloque les récepteurs NMDA par stabilisation de canaux en position fermé. Cette caractéristique lui confère un profil d'innocuité qui rend son utilisation extrêmement séduisante et prometteuse. Malheureusement, nous manquons encore d'études à large échelle pour délimiter le périmètre d'action de l'amantadine dans le contrôle de la douleur. Mais son usage clinique de plus en plus important et, surtout, les effets indésirables très rares confèrent à l'amantadine une place dans le contrôle de la douleur nociplastique « à domicile ». D'ailleurs, dans une étude du Dr Lascelles *et al.*, l'utilisation conjointe d'amantadine et de méloxicam pour le contrôle de la douleur arthrosique chez les chiens a montré une nette amélioration du bien-être des patients traités (versus méloxicam)<sup>76</sup>.

Le seul « problème » de l'amantadine est lié à son conditionnement en capsules de 100mg, bien trop dosé pour traiter aisément les chiens de petite taille.

#### **LES ANTIÉPILEPTIQUES (GABAPENTINE, PRÉGABALINE)**

La gabapentine est un antiépileptique utilisé en médecine humaine depuis plus de trente ans. Depuis, l'observation de ses effets anti-hyperalgésiques chez les malades atteints de douleur neuropathique, elle a suscité de plus en plus d'intérêt.

Les effets analgésiques de la gabapentine et de la prégabaline

seraient liés à leur action de blocage de certains canaux calciques présynaptiques, au niveau des sous-unités  $\alpha 2-\delta 1$ . Ces récepteurs sont stimulés et activés dans la corne dorsale de la moelle épinière, lors d'une stimulation nociceptive.

La gabapentine est, depuis une quinzaine d'années, rentrée dans l'arsenal thérapeutique humain et vétérinaire de contrôle de la douleur neuropathique et autres. Il s'avère que son usage devient de plus en plus large et qu'on lui découvre des vertus jusqu'au préalable inconnues (sédation et contrôle de l'activité de chats difficiles<sup>77</sup>). Son utilisation élargie compte désormais le traitement de la douleur neuropathique, arthrosique, oncologique et le contrôle de patients hyperactifs.

Malgré le manque de publications scientifiques de rigueur, la diffusion de son utilisation clinique sans rapport d'effets secondaires néfastes à la dose de 5 à 10 mg/kg TID VO chez le chien et 5 mg/kg BID VO chez le chat rassure et conforte dans son utilisation.

Chez le chien, la gabapentine subit une méthylation hépatique (en N-méthyl-gabapentine) qui nécessite une administration toutes les huit heures. Son index thérapeutique reste tout même très confortable et large, ce qui permet une utilisation presque dépourvue d'inquiétude, sauf pour un plan qui prévoit une phase de sevrage en fin de traitement (pour éviter des ruptures analgésiques ou de « manque »). La prégabaline pourrait être utilisée avec les mêmes finalités thérapeutiques, malgré le manque de littérature scientifique vétérinaire en regard de sa réelle efficacité. La formulation de la prégabaline en sirop la rend tout même très séduisante pour une administration vétérinaire envers des patients récalcitrants comme les chats.

## **LES MODULATEURS DES CONTRÔLES DESCENDANTS INHIBITEURS**

Ces antalgiques traitent les douleurs **neuropathiques** et sont des probables pistes thérapeutiques pour nos animaux.

#### **LES ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES (AD3C) ET INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE (IRSN)**

Les antidépresseurs tricycliques, sont des médicaments qui peuvent être efficaces dans le contrôle de la douleur neuropathique. Malheureusement, leurs effets indésirables marqués en limitent l'usage régulier.

Leurs effets antalgiques sur la douleur neuropathique se manifestent plus rapidement que leurs effets antidépresseurs, suggérant différents modes d'action. La raison exacte (et le mécanisme) de leur efficacité dans le contrôle de la douleur neuropathique restent toutefois encore à préciser. Néanmoins, les études indiquent que la noradrénaline joue un rôle fondamental dans l'inhibition de la douleur neuropathique<sup>78-80</sup>. L'augmentation de sa concentration dans la moelle épinière (par inhibition de sa recapture à la terminaison spinale des voies de contrôle descendantes bulbo-spinales) inhibe directement la douleur neuropathique en agissant sur les récepteurs alpha2-adrénergiques (une autre raison pour « dire » que les alpha2-agonistes utilisés en médecine vétérinaire ont un rôle à jouer dans le contrôle de la douleur neuropathique et non pas que « somatique »).

Par ailleurs, l'augmentation de la noradrénaline se manifesterait aussi sur le locus cœruleus et améliorerait la fonction du système inhibiteur noradrénergique descendant (altéré en cas de douleur neuropathique).

La sérotonine et la dopamine peuvent renforcer les effets noradrénergiques pour inhiber la douleur neuropathique. La concentration de noradrénaline dans la corne dorsale de la moelle épinière est augmentée par une seule injection d'antidépresseurs tels que l'amitriptyline (AD3C) et la duloxétine <sup>78-80</sup>. Cette augmentation a résulté en une diminution de la douleur neuropathique, diminution antagonisée par un alpha2-antagoniste (atipamézole). Un résultat négatif avec un antidépresseur ne signifie pas une inutilité thérapeutique de tous les antidépresseurs. Leur mécanisme d'action est complexe et non équivalent entre eux.

Aujourd'hui, les recommandations en médecine humaine préconisent l'usage en première ligne des AD3C ou des IRSN (et non des ISRS - Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) dans les stratégies thérapeutiques de lutte contre les douleurs neuropathiques <sup>81</sup>.

## LES MODULATEURS DE LA TRANSMISSION ET DE LA SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE

Ces antalgiques traitent les douleurs **périphériques**.

### LES ANESTHÉSQUES LOCAUX

La lidocaïne, majeur représentant de cette catégorie, bloque les canaux sodiques inhibant ainsi la dépolarisation et stabilisant les membranes cellulaires. Historiquement, elle a été largement utilisée par voie locale (pour obtenir une perte de sensibilité locale) sous toutes formes galéniques : pommade, emplâtre, spray, etc. Cependant, il serait trop réducteur de limiter son usage à cette voie d'administration.

L'utilisation par voie systématique permet un contrôle de la douleur, même si ses mécanismes d'action dans cet usage n'ont pas encore été complètement élucidés. La preuve clinique (en médecine humaine mais aujourd'hui aussi en vétérinaire) supporte son usage par voie systémique comme co-adjurant dans le contrôle de la douleur, surtout viscérale <sup>82-84</sup>.

Plusieurs études de pharmacocinétique et de sécurité ont montré que l'on peut prescrire ce type de traitement conjointement à d'autres et pour une période limitée au traitement d'attaque des douleurs « résistantes » et péroratoires <sup>84-86</sup>.

La douleur neuropathique, résultante d'une lésion du système nerveux périphérique ou central est, pour partie, due à la sur-expression (aberrante) des canaux de sodium avec comme conséquence une hyperexcitabilité neuronale (logique du moment que les canaux sodiques produisent la dépolarisation des membranes). La lidocaïne bloque ces canaux et plusieurs études ont montré que la perfusion intraveineuse de lidocaïne fournit un soulagement significatif chez les patients ayant une douleur neuropathique périphérique chronique à court terme (jusqu'à six heures) mais pas sur du long terme <sup>87,88</sup>. Il en découle que, en phase d'hospitalisation, il est absolument logique d'induire une meilleure prise en charge analgésique avec une perfusion de lidocaïne à 50µg/kg/min pendant plusieurs heures.

Il est évident que ce type de traitement ne peut pas être donné aux chats à cause de leurs bien connues particularités enzymatiques qui les rendent sensibles et déficitaires à la métabolisation de certains médicaments, comme la lidocaïne <sup>89,90</sup>.

## ANTALGIQUES À EFFETS MIXTES

Ces antalgiques sont des analgésiques anti-nociceptifs, modu-

lateurs des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants et traitent les douleurs **nociceptives, neuropathiques ou mixtes**.

### LE TRAMADOL

Le tramadol est un analogue synthétique de la codéine avec une faible affinité pour les récepteurs  $\mu$ . Il inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Pour ces raisons il a été, à plusieurs reprises, imaginé qu'il puisse avoir des vertus antalgiques envers les douleurs noradrénaline dépendantes (comme la douleur neuropathique).

En médecine humaine, il est effectivement suggéré comme antalgique pour divers types de douleur nociceptive (palier 2) comme les douleurs ostéo-arthrosiques, chroniques, aiguës, etc.) mais également pour les douleurs neuropathiques.

En médecine vétérinaire, comme en médecine humaine, son efficacité dépend de sa métabolisation car seul son métabolite actif à une action antalgique. Cette métabolisation est dépendante de la génétique animale et (comme en médecine humaine) le polymorphisme génétique des cytochromes impliqués dans cette métabolisation fait que tous les animaux ne sont pas égaux. Cela se traduit par une meilleure métabolisation chez le chat par rapport au chien <sup>91,92</sup>.

Ainsi, son efficacité antalgique reste variable (comme en médecine humaine). Certainement le tramadol, à la dose de 3-5 mg/kg PO BID TID VO chez le chien et 1-2 mg/kg PO BID VO chez le chat, peut être très utile comme antalgique de secours en cas de crise douloureuse, mais il reste d'intérêt plus modéré dans le cadre d'une thérapie sur du long terme en cas de douleurs persistantes (comme la douleur neuropathique). Les problèmes d'accoutumance connus en médecine humaine n'ont jamais trouvé de suivi en médecine vétérinaire, ce qui rend l'usage de cette molécule relativement sûr pour la plupart des utilisations.

## MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES

**La gestion clinique des douleurs chroniques est multimodale, interdisciplinaire et individualisée.**

**L'exemple étudié est celui des douleurs arthrosiques.**

La prise en charge de ces douleurs nécessite une combinaison de traitements, médicamenteux ou chirurgicaux, afin de limiter la douleur et l'inflammation. Elle nécessite aussi et surtout des adaptations des habitudes de vie du patient (et des propriétaires) afin de limiter l'aggravation des dommages articulaires. Ces mesures d'hygiène de vie incluent une activité adaptée, la gestion du poids et les compléments nutritionnels *a minima*. De la rééducation et d'autres approches non pharmacologiques peuvent également être utilisées. Cette approche multimodale a révolutionné la prise en charge pluridisciplinaire des chiens arthrosiques.

## APPROCHE CHIRURGICALE

Certaines conditions arthrosiques sont mieux gérées par une intervention chirurgicale en complément d'une approche médicale. Toute intervention nécessite une prise en charge de la douleur dès la période péri-opératoire (incluant les nouvelles approches autour de l'analgésie) mais aussi pour une période post-opératoire qui peut durer de quelques semaines à quelques mois.

Le traitement chirurgical est primordial lorsque la cause d'une boiterie articulaire est mécanique comme une instabilité ou une conformation anormale entraînant une surcharge mécanique pouvant aller jusqu'à une fragmentation (dysplasie du coude) ou une faiblesse ligamentaire entraînant une instabilité (rupture du ligament croisé).

L'arthroscopie s'est avérée supérieure à la prise en charge médicale dans une méta-analyse sur des chiens atteints de dysplasie du coude<sup>93</sup>. Elle permet un effet grossissant qui améliore l'observation des lésions mais aussi la précision du geste chirurgical, tout en étant moins invasive, limitant l'inflammation et la douleur post-opératoire (cf. photo 7).

La rupture du ligament croisé crânial est la cause la plus fréquente et la plus sous-diagnostiquée de boiterie du membre pelvien chez le chien. Une dégénérescence progressive du ligament reste la cause la plus commune. Son traitement est donc avant tout chirurgical, même lorsque l'instabilité ne semble pas excessive cliniquement et même chez les chiens de petit format dont la gêne est souvent plus difficile à observer.

Pour ces maladies nécessitant un traitement chirurgical, un diagnostic précis doit être établi rapidement (incluant l'imagerie) pour ne pas retarder le traitement chirurgical adapté. Ces interventions sont d'autant plus efficaces qu'elles sont réalisées précocément dans le processus dégénératif.

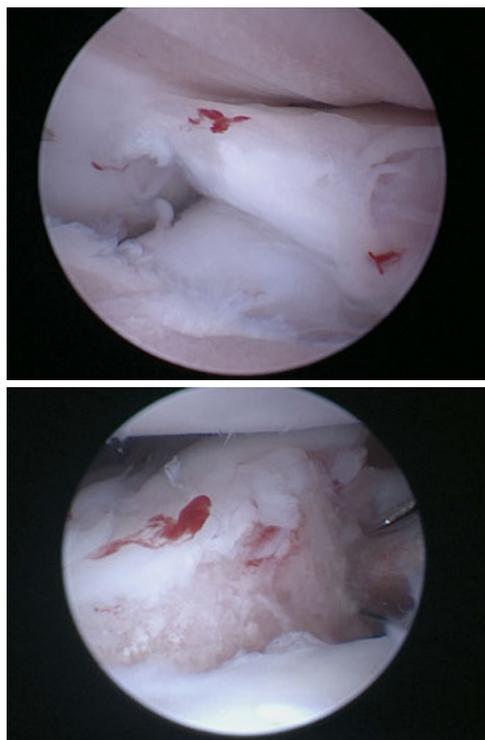
La chirurgie ne permet pas toujours de corriger complètement le dysfonctionnement mais elle permet alors de limiter la progression de l'arthrose. L'amélioration fonctionnelle favorise le développement d'une masse musculaire avec tous les effets bénéfiques secondaires.

Le cartilage étant le seul organe qui ne guérit pas, traiter la maladie avant que le cercle vicieux de l'arthrose ne soit instauré peut avoir un intérêt majeur. D'autant que l'arthrose est une maladie évolutive dont l'élément clinique essentiel est l'existence d'une douleur chronique.

Les chirurgies dites « préventives » peuvent ainsi être adaptées. Lorsque l'on réagit tardivement, alors que la maladie initiale a progressé, l'arthrose est présente et peut devenir, à elle seule, une cause importante de douleur. Le traitement de la maladie initiale a alors moins d'intérêt.

La chirurgie préventive est donc envisagée pour certains animaux qui semblent atteints ou sont atteints de maladies dont on sait qu'elles augmentent fortement le risque d'avoir une maladie clinique et une progression de l'arthrose. C'est le cas, par exemple, de la symphysiodèse juvénile pubienne qui diminue la laxité de l'articulation de la hanche pendant la croissance et prévient l'arthrose de l'articulation de la hanche pour les chiots diagnostiqués avec une forte probabilité de développer une dysplasie de la hanche<sup>94</sup>.

Comme pour toute chirurgie, le clinicien va devoir évaluer les avantages et les inconvénients d'une telle approche préventive.



**Photos 7 :**

**Images arthroscopiques d'une fragmentation du processus coronoïde.**

**Le frottement mécanique du fragment a un effet très délétère sur l'articulation et doit être retiré s'il est l'origine des signes cliniques.**

(Crédit : Guillaume Ragetly)

Les chirurgies ne sont jamais anodines, avec des risques de complications et un coût. Les avantages sont parfois considérables car une simple chirurgie peut parfois éviter une prothèse ou une vie inconfortable.

**A retenir : la base de ce choix est donc souvent dépendante de l'évaluation clinique et des examens complémentaires qui peuvent nous permettre de connaître le risque de développer une maladie clinique importante.**

**La chirurgie peut aussi être utile dans une approche palliative.**

Ceci est particulièrement vrai avec le recours aux prothèses (aujourd'hui principalement prothèse de hanche ou prothèse de genou qui ont des taux de succès supérieurs à 90 % avec retour à une activité normale) ou aux arthrodèses<sup>95</sup> (cf. photos 8).



**Photos 8 et 8bis : Prothèses de hanche non cimentées chez le chien . (Crédit : Guillaume Ragetly)**

D'autres chirurgies palliatives ont des intérêts plus limités et sont réservées aux cas réfractaires à une approche non chirurgicale optimisée. Par exemple, la résection de la tête et du col fémoral peut aider certains cas ayant une atteinte sévère de la hanche avec des répercussions cliniques fortes qui ne progressent pas avec la prise en charge médicale et de rééducation adaptée. Ce sont alors des chirurgies de dernier recours au sens propre car, même chez le chat, il a déjà été montré l'absence de locomotion normale après une résection de la tête et du col fémoral <sup>96</sup>.

Certaines évolutions techniques permettent aujourd'hui de conseiller plus sereinement une prothèse de hanche. Les prothèses non cimentées présentent en effet de nombreux avantages. Les implants, composés d'alliage spécifique pour empêcher tout rejet, ont une surface très étudiée qui autorise une ostéointégration permettant une durabilité, une réduction du taux de complication mais aussi un traitement plus précoce pour les cas très sévèrement cliniques <sup>97</sup>.

L'évolution touche aussi les chats et les petits chiens avec des implants plus adaptés, que ce soit pour les prothèses de hanche ou pour les arthrodèses.

Ainsi, ces évolutions pour les chirurgies palliatives donnent de nouvelles solutions lorsque l'approche multimodale ne permet pas une solution durable.

Cependant, même lorsque la chirurgie est bénéfique, les autres aspects de la gestion de l'arthrose doivent être pris en compte.

Une prise en charge multimodale de l'arthrose doit être entamée dès le diagnostic afin de faciliter la prise en charge de la douleur, le retour à l'activité et le gain de force musculaire.

La physiothérapie postopératoire rigoureuse améliore les résultats et la fonction après les interventions chirurgicales orthopédiques.

Plusieurs études ont montré la progression de l'arthrose malgré une amélioration clinique après la chirurgie (TPLO : Tibial Plateau Leveling Osteotomy - Nivellement du plateau tibial par ostéotomie – cf. **photo 9**).

Par conséquent, la chirurgie reste l'une des composantes de la stratégie multimodale.

## AUTRES MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES

Les moyens non pharmacologiques regroupent la nutrition clinique, la médecine physique et réadaptative de la douleur ainsi que d'autres méthodes complémentaires comme l'ostéopathie, l'acupuncture, etc. Ces dernières méthodes complémentaires ne seront pas présentées ici.

### NUTRITION CLINIQUE

Le contrôle du poids avec restriction alimentaire (*versus* administration *ad libitum*) prévient le développement de signes radiographiques d'arthrose <sup>98</sup>.

La diminution de la surcharge pondérale diminue les douleurs articulaires associées à l'état inflammatoire chronique du sujet obèse. L'impact mécanique de l'obésité se double d'un effet délétère biochimique (métalloprotéases, cytokines pro-inflammatoires, etc.) induit par les adipokines sur le cartilage articulaire, l'os sous-chondral et la membrane synoviale <sup>99</sup>.

La nutriginomique régule à la baisse les aggrécinases et les métalloprotéases matricielles par désactivation des gènes responsables de leur synthèse. Ceci est rendu possible grâce à une action directe sur les ARN messagers.



**Photo 9 : Radiographie post-opératoire d'une TPLO réalisée sur un chien de 2,8 kg (plaque TPLO 2 mm), très actif suite à une rupture complète du ligament croisé.**

(Crédit : Guillaume Ragetly)

Les progrès de la nutrition clinique permettent enfin d'adapter les régimes alimentaires aux multimorbidités particulièrement fréquentes chez le chat arthrosique et le chien senior.

### NUTRACEUTIQUES ET CHONDROPROTECTEURS

Les chondroprotecteurs sont des compléments alimentaires, sources concentrées de nutriments, susceptibles de protéger le cartilage articulaire sans pour autant être en droit de revendiquer des allégations thérapeutiques.

Une revue systématique parue en 2012 <sup>100</sup> a montré que sur 67 études, seulement 4 répondaient aux critères retenus par la médecine factuelle (Evidence Based Medicine) et montraient l'effet bénéfique des oméga 3 (EPA [acide eicosapentaénoïque] et DHA [acide docosahexaénoïque]) sur les signes cliniques d'arthrose. Depuis cette date, des preuves d'efficacité semblent concerner le collagène de type II non dénaturé pour améliorer les scores WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis) de la gonarthrose chez l'homme <sup>101</sup> et les forces verticales d'appui chez le chien arthrosique <sup>102</sup>.

### MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATIVE DE LA DOULEUR

- **La médecine physique et réadaptative** de la douleur utilise des moyens naturels (chaleur, froid, eau, mouvements, etc.), artificiels (électricité, rayonnement électromagnétique, etc.) et des techniques d'ergothérapie et d'adaptation de l'environnement. Ces moyens aident à la récupération de capacités fonctionnelles (retour à la mobilité) améliorant ainsi la qualité de vie.

- **La cryothérapie** permet à la fois de diminuer la réaction inflammatoire et les œdèmes et aussi de diminuer la douleur ressentie par l'animal.

- **La thermothérapie**, hors cadre inflammatoire, est utile pour la

prise en charge des douleurs chroniques par son action vasodilatatrice et d'extensibilité des tissus (souplesse articulaire) <sup>103</sup>.

- **L'électrothérapie** : le Transcutaneous electrical nerve stimulation, stimulation nerveuse électrique transcutanée conventionnel (C-TENS) associe une stimulation continue en haute fréquence (80 à 100 Hz), des largeurs d'onde de 50 à 200 µs et des basses intensités. Ce mode d'activation des fibres afférentes de gros calibre procure une analgésie localisée et de courte durée reposant sur l'effet du contrôle médullaire (gate control) qui conduit à l'inhibition de la transmission du message douloureux. Le mode de stimulation discontinue « burst », également dit « acupuncture like » (AL-TENS) ou « endorphinique », associe des basses fréquences (1 à 4 Hz), des largeurs d'onde comprises entre 100 et 400 µs et des hautes intensités. Ce mode d'activation des fibres afférentes de petit calibre procure une analgésie généralisée et durable, reposant sur le renforcement des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) issus de la sécrétion d'endorphines par le tronc cérébral <sup>104</sup>.

- **L'hydrothérapie** (marche sur tapis aquatique) cumule des propriétés intéressantes pour la prise en charge des douleurs arthrosiques : flottabilité, pression hydrostatique, densité relative, viscosité et résistance de l'eau. L'hydrothérapie améliore l'amplitude du mouvement et augmente la longueur (et non la fréquence) de la foulée <sup>105</sup>.

- **La thérapie laser**

Les ondes du proche infrarouge (thérapie laser) apportent des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et décontracturantes. D'après les études, elles diminuent les scores de boiterie de la grille d'Helsinki, de la grille CBPI et les besoins en AINS chez des chiens arthrosiques <sup>106,107</sup>.

- **Les ondes de chocs** ne devraient pas être utilisées pour la prise en charge des douleurs arthrosiques : il s'agit d'un non-sens physiopathologique puisque les percussions infligées dégradent davantage le cartilage (hyperhydratation) et favorisent l'ouverture des canaux transducteurs P2X3 mécano-sensibles, initiateurs du cheminement douloureux. Enfin, les ondes de choc s'accompagnent de douleurs procédurales (ou induites) préjudiciables à l'observance.

- **La kinésithérapie**

Les mouvements passifs ou en anglais passive range of motion (PROM) mobilisent les articulations par des techniques spécifiques d'assouplissement et d'étirement (flexions – extensions) afin de réduire l'ankylose.

Les mouvements actifs ou en anglais active range of motion (AROM) sollicitent l'animal arthrosique par des exercices « assis-debout », de franchissement de cavaletti (petits obstacles posés au sol) ou d'équilibre (coussins, planches, ballons, etc.), contribuant au renforcement musculaire et à l'amplitude des mouvements.

- **Les exercices physiques à faible impact**

Promenades en laisse et marches sur terrain mou, sablonneux ou dans les herbes hautes, de courte durée, répétées sous le regard attentif et évaluateur du propriétaire permettent de muscler sans créer trop d'impact articulaire. Cela améliore le fonctionnement articulaire mais aussi musculaire, ce qui limitera également les chocs et traumatismes articulaires <sup>108</sup>.

D'autres exercices évitent d'augmenter les impacts articulaires comme le port de harnais pour soutenir les zones affaiblies, la natation avec ou sans harnais de flottabilité, la marche sur tapis

roulant avec vitesse et inclinaison (en montée ou en descente) modulables, etc.

Il est aussi préférable de limiter les impacts articulaires avec des jeux violents et des activités trop intenses.

- **L'adaptation de l'environnement**

Les matelas à mémoire de forme améliorent le confort des surfaces de couchage, les tapis antidérapants permettent de limiter les défauts proprioceptifs et d'éviter les glissades (cf. photos 10 A, B, C).



**Le port d'un harnais permet de sécuriser les déplacements et sorties des chiens arthrosiques.**



**Les rampes ou escaliers avec revêtement antidérapant limitent les glissades et les risques de chute.**



**Les matelas à mémoire de forme s'adaptent à la morphologie du chien arthrosique et réduit les points de pression sur les articulations douloureuses.**

**Photos 10 A, B, C : Exemples de mesures d'adaptation de l'environnement (Crédit : Thierry Poitte)**

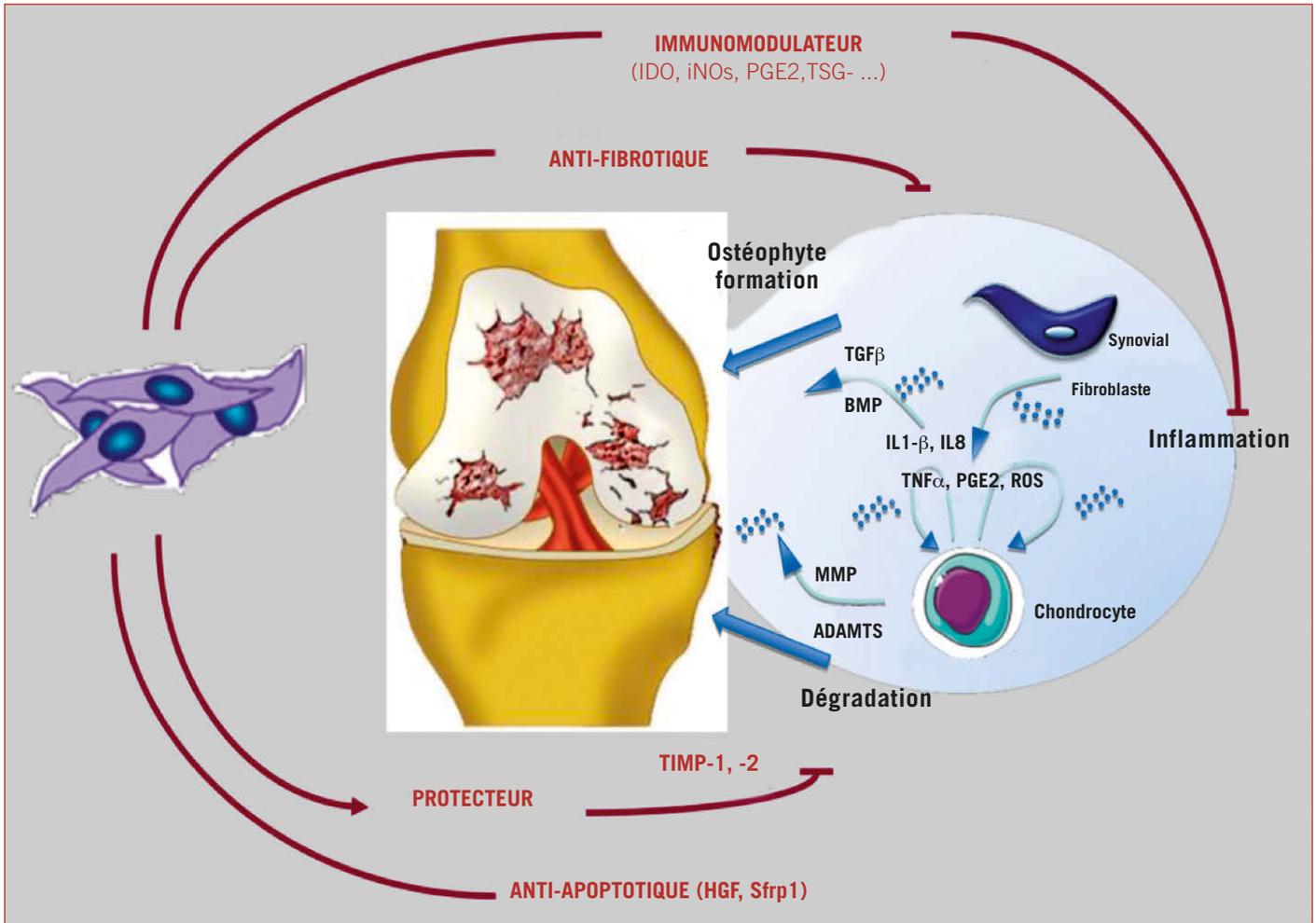


Figure 5 : Action des cellules souches mésenchymateuses sur la physiopathologie arthrosique (d'après Maumus<sup>112</sup>).

Ces approches sont utiles pour limiter la gêne articulaire et optimiser les périodes d'exercice. D'autres approches complémentaires sont parfois utiles comme la surélévation des gamelles, la mise en place de rampes d'accès ou encore l'utilisation de litières à bords évasés pour le chat arthrosique.

#### • L'ergothérapie et les orthèses

Les orthèses souples ou articulées visent à compenser et à assister la fonction articulaire déficiente en apportant un soutien de degré variable et une éventuelle chaleur (orthèses à base de fibres de céramique). Elles permettent aussi de limiter des impacts articulaires importants mais doivent cependant être utilisées par intermittence pour éviter de fragiliser les structures de support articulaire (tendon, ligament et muscles) par une sollicitation trop excessive.

## BIOTHÉRAPIES

Par opposition à la synthèse chimique, les biothérapies sont fondées sur le vivant et recouvrent les thérapeutiques cellulaires (cellules souches, plaquettes), tissulaires (greffe), géniques (transfert de gènes ou intervention sur les gènes) et les biotechnologies produisant des anticorps monoclonaux (génie biologique).

### CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES (CSM)

Une cellule souche mésenchymateuse est une cellule indéfinie,

capable de s'autorenouveler, de proliférer en culture et de se différencier en cellules mésodermiques spécialisées : ostéoblastes, chondroblastes, adipocytes ou fibroblastes.

Les CSM adultes sont prélevées à partir de tissus graisseux ; les CSM néonatales proviennent de placentas prélevés à l'issue de césariennes réalisées pour des motifs cliniques.

Les CSM, même autologues, ne persistent pas suffisamment longtemps dans les tissus après administration et ne se différencient pas en tissu cible ou alors à un degré bien trop faible pour rendre compte de l'effet thérapeutique observé <sup>110</sup>.

Ainsi, à la chondrogenèse effectivement constatée in vitro, se substitue in vivo une activité paracrine complexe, ciblant le microenvironnement articulaire (cf. fig. 5) :

- effet anti-inflammatoire lié à la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL1Ra, IL10, TGF-β) qui ciblent préférentiellement la membrane synoviale ;
- effet anti-catabolique en diminuant la concentration des métalloprotéases (MMP) qui dégradent le cartilage ;
- effet immunomodulateur via l'expression de prostaglandines (PGE2), de facteur de croissance transformant (TGF-β1) et de facteurs immunosupresseurs (IDO) qui rétablissent l'équilibre cytokinique local et réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL1-β) ;
- effet trophique via la production de facteurs de croissance : Insuline Growth Factor 1 (IGF-1) impliqué dans la chondrogenèse, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) qui stimule



l'angiogenèse et Keratinocyte Growth Factor (KGF) qui limite la fibrose <sup>111</sup>.

Les cellules souches mésenchymateuses produisent un large panel de molécules telles que des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance leur conférant des propriétés intéressantes dans l'homéostasie et la réparation tissulaire [IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase), iNOs (oxyde nitrique synthase inductible), PGE2 (Prostaglandine E2), TSG-6 (protéine du gène 6 inductible par le facteur de nécrose tumorale), TIMP-1 et TIMP-2 (inhibiteurs de protéases 1 et 2), HGF (facteur de croissance des hépatocytes), Sfrp1 (protéine 1 apparentée aux frisottis sécrétée), TGF (facteur de croissance transformant), BMP (protéine osseuse morphogénétique), IL (interleukines), TNF (facteur de nécrose tumorale), ROS (espèces réactives à l'oxygène), MMP (métalloprotéases matricielles), ADAMTS (une désintégrine et métalloprotéase avec des répétitions de thrombospondine de type I)]

D'autre part, les CSM ont la capacité de migrer jusqu'au site de la lésion ou au niveau d'un foyer inflammatoire et de stimuler localement la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices grâce à leurs capacités chimiotactiques <sup>113</sup>.

Les articulations sont traitées par injection intra-articulaire unique sous sédation ou anesthésie générale. Plusieurs études récentes ont suggéré l'innocuité et l'efficacité à long terme des CSM dans le traitement de l'arthrose canine <sup>114,115</sup>.

## CONCENTRÉ PLAQUETTAIRE (PRP : PLATELET-RICH PLASMA)

L'injection de concentré plaquettaire autologue est un traitement alternatif à l'utilisation des cellules souches. Le principe de ce traitement est simple : il consiste à apporter des plaquettes dans une zone peu vascularisée ou très inflammée. Ces plaquettes, une fois activées, vont stimuler la réparation via la néovascularisation, la synthèse de collagène et l'activation de cellules réparatrices.

Utilisées pour les tendinopathies, les affections ligamentaires ou musculaires, les concentrés plaquettaires sont le plus fréquemment indiqués pour l'arthrose en médecine vétérinaire.

Différents concentrés existent, ils consistent le plus souvent en un système de collecte de sang puis une filtration ou centrifugation particulière pour permettre de recueillir le concentré plaquettaire qui est alors injecté localement.

Quelques études cliniques ou expérimentales ont pu montrer l'intérêt de ses injections, et une supériorité par rapport aux injections d'acide hyaluronique, notamment <sup>116</sup>.

## LES ANTICORPS MONOCLONAUX

L'utilisation de nouveaux outils génomiques ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques comme l'interleukine 31 pour l'atopie et comme le NGF (Nerve Growth Factor, facteur de croissance nerveuse) pour l'arthrose.

Les anticorps monoclonaux (cf. fig. 6) sont une nouvelle classe thérapeutique avec des caractères innés (spécificité, recyclage, innocuité, ...). Ce sont des molécules du système immunitaire hautement spécifiques qui peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques pour cibler et neutraliser les molécules impliquées dans la maladie <sup>4</sup>.

Les anticorps monoclonaux sont des biomolécules qui pré-

sentent une extrême spécificité pour leur cible et capables de neutraliser ces cibles pour bloquer la progression d'une maladie ou de ses symptômes. Ils ont un mécanisme de recyclage leur permettant de persister plusieurs mois dans la circulation sanguine et les tissus après une injection, permettant ainsi moins d'administrations et une meilleure observance.

Les anticorps monoclonaux fonctionnent comme des anticorps naturels : ils sont éliminés par les voies normales de dégradation des protéines avec une implication minimale du foie ou des reins. Grâce à leur poids moléculaire élevé, ils évitent l'atteinte du système nerveux central. Ils sont conçus pour être spécifiques de l'espèce afin de limiter la réactivité immunitaire de l'hôte, empêchant ainsi la production d'anticorps anti-médicament.

Si nous nous intéressons à l'arthrose, la douleur arthrosique est un processus complexe médié par de nombreux facteurs (cf. fig. 7, page suivante), comprenant les prostaglandines mais également le facteur de croissance nerveuse, une protéine de signalisation produite par les tissus endommagés.

Le NGF (Nerve Growth Factor, facteur de croissance nerveuse) représente une découverte scientifique majeure. Il a un rôle clé dans le cercle vicieux de la douleur et de l'inflammation (cf. chapitre 2). Au cours de l'embryogénèse, le NGF contribue au développement du système nerveux sensoriel et sympathique et joue un rôle important dans le bon développement du système nerveux. Chez l'adulte, le rôle principal du NGF est pro-nociceptif : il produit des signaux qui sont interprétés comme douloureux. Le NGF est présent en quantité élevée dans le liquide synovial des articulations atteintes d'arthrose, ce qui n'est pas le cas pour les articulations saines. Le NGF, en tant qu'acteur clé de la douleur associée à l'arthrose, constitue donc une cible pour les médecines humaine et vétérinaire <sup>4</sup>.

Les anticorps monoclonaux anti-NGF se fixent au facteur de croissance nerveuse, limitant ainsi l'activation de ses récepteurs sur les neurones, les cellules immunitaires et autres cellules de l'articulation. En limitant l'activation de ces récepteurs, les sensibilisations centrale et périphérique (dont l'inflammation neurogène) sont réduites et la libération de médiateurs pro-inflammatoires et de NGF supplémentaires est diminuée <sup>4</sup>.

Les anticorps monoclonaux anti-NGF sont donc efficaces pour réduire les signaux de douleur car ils empêchent le NGF de se lier aux récepteurs TrkA et donc de les activer. Ils permettent également de diminuer la quantité de NGF disponible dans l'articulation pour se lier aux cellules immunitaires. Les anticorps monoclonaux sont non narcotiques et non sédatifs et permettent de soulager durablement la douleur pendant environ un mois chez le chat et le chien d'après les études de preuve de concept <sup>117-119</sup>.

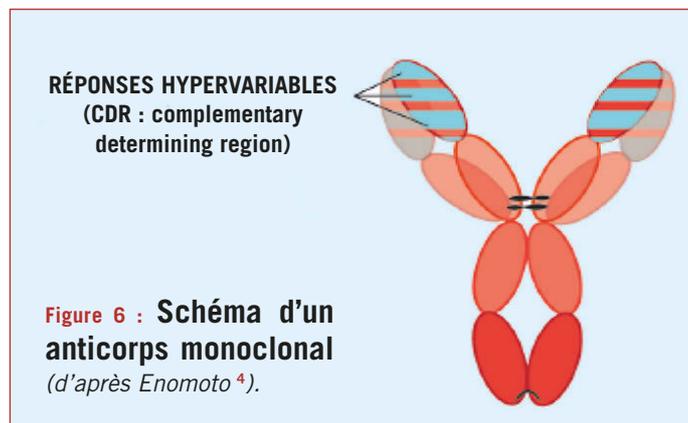
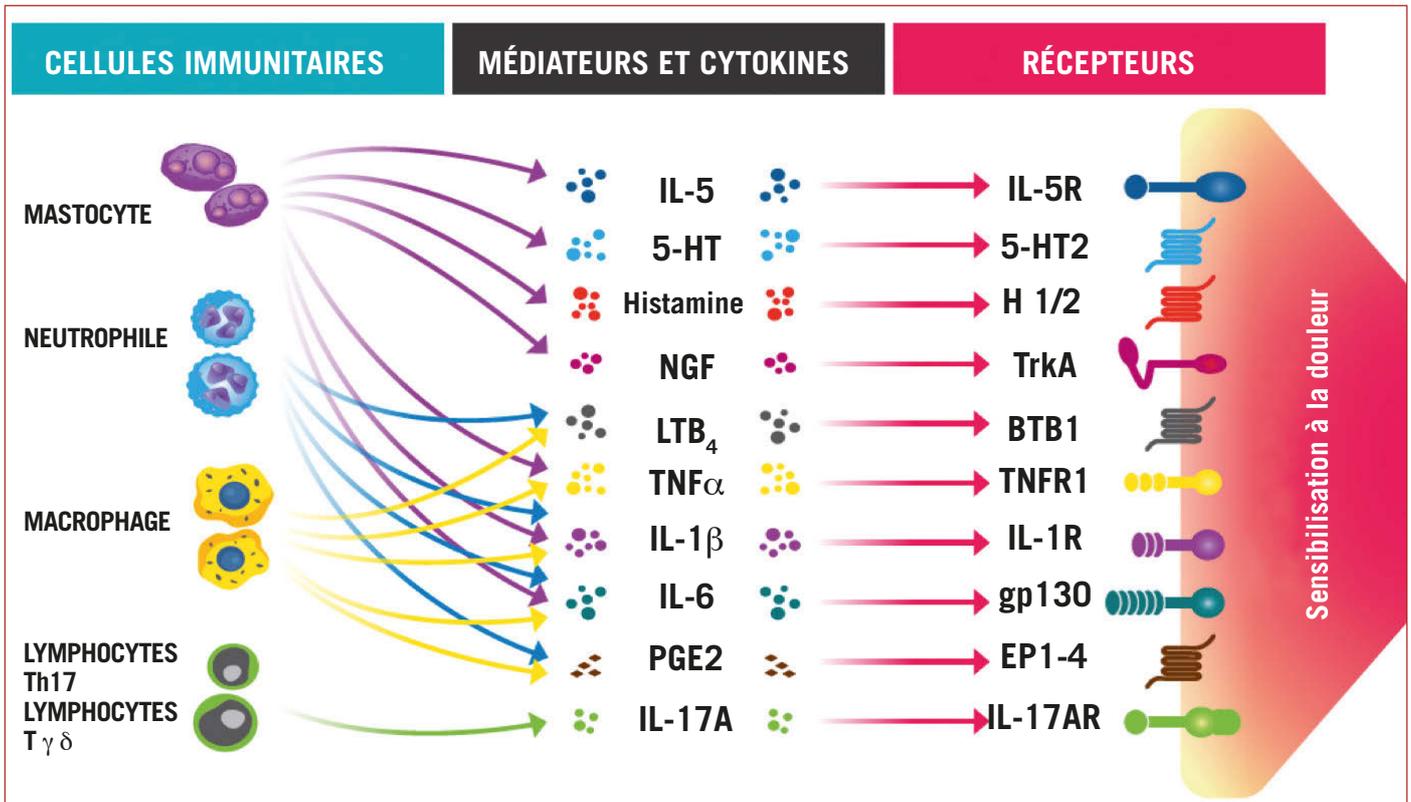


Figure 6 : Schéma d'un anticorps monoclonal (d'après Enomoto <sup>4</sup>).



IL (interleukines), 5-HT (hydroxytryptamine 5), NGF (facteur de croissance nerveuse), LTB<sub>4</sub> (leucotriène B<sub>4</sub>), TNF (facteur de nécrose tumorale), PGE<sub>2</sub> (prostaglandine E<sub>2</sub>),

IL-R (récepteurs des interleukines), 5-HT<sub>2</sub> (récepteurs 5-HT<sub>2</sub>), H 1 / 2 (récepteurs à l'histamine nommés H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>), TrkA (récepteur de la tropomyosine kinase A),

BLT1 (récepteurs 1 des leucotriènes B<sub>4</sub>), TNFR1 (récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale), gp130 (glycoprotéine 130), EP1-4 (récepteurs 1 et 4 des prostaglandines E<sub>2</sub>)

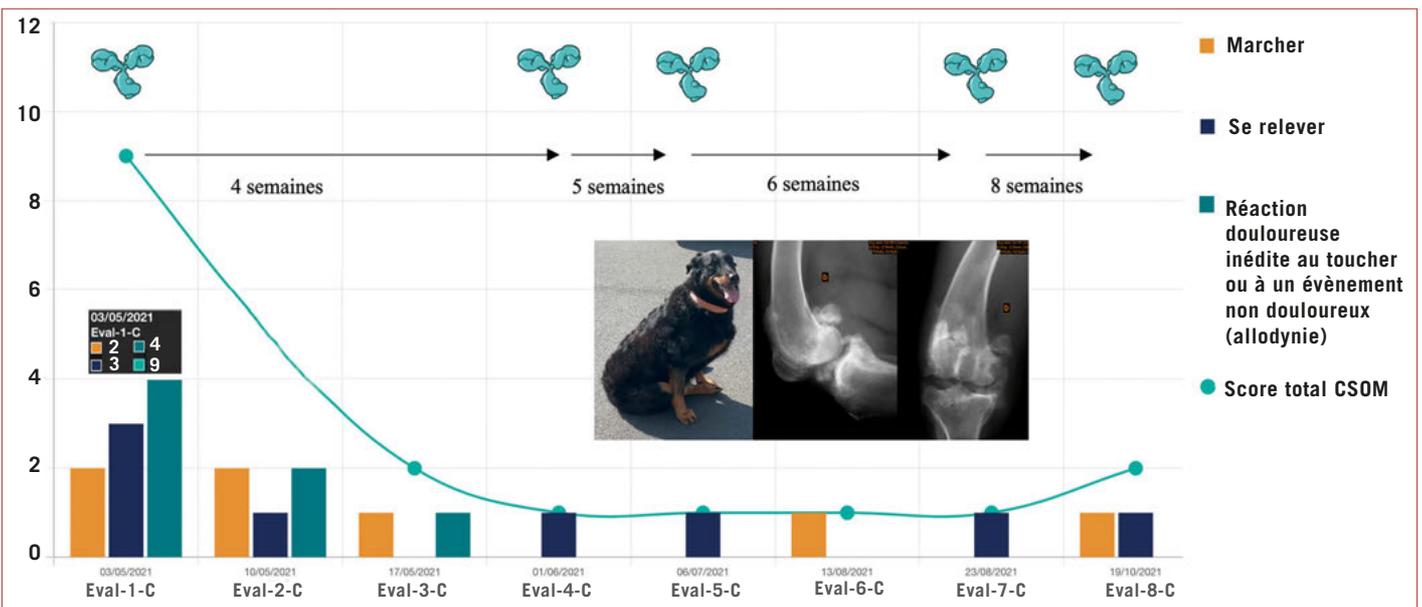
**Figure 7 : Cellules immunitaires et médiateurs impliqués dans la douleur arthrosique** (source : Zoetis).

Enfin, ces anticorps monoclonaux anti-NGF présentent un profil d'innocuité intéressant, permettant ainsi d'être une solution adaptée au traitement des chiens et des chats arthrosiques <sup>120,121</sup>.

Ces anticorps monoclonaux anti-NGF sont le bedinvetmab pour le chien et le frunévetmab pour le chat. Le bedinvetmab s'administre à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par injection sous-cutanée

mensuelle alors que le frunévetmab s'administre à la dose de 1 à 2,8 mg/kg sous le même schéma thérapeutique.

Les anticorps monoclonaux sont une nouvelle classe thérapeutique particulièrement adaptée au traitement long des maladies chroniques (cf. fig. 8).



**Figure 8 : Beauceron femelle de 6 ans 1/2 : suivi des douleurs arthrosiques (grassets) avec l'outil CSOM.**

Évolution très favorable suite aux injections d'anticorps monoclonal couplées à de la physiothérapie manuelle (massages), à des conseils nutritionnels et à l'aménagement de son environnement. (Crédit : Thierry Poitte)



# RÉVOLUTION DE L'ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE

Médecines humaine et vétérinaire partagent le même déficit d'observance dans la prise en charge des DCs en raison du comportement du professionnel de santé (disponibilité insuffisante, objectifs flous, conviction non affichée, attitude dogmatique ou autoritaire, etc.) et du patient ou du propriétaire de l'animal (non adhésion non intentionnelle par oubli, mauvaise lecture, incompréhension, etc.) ou intentionnelle (peur des effets indésirables, dépendance, préjugés, fatalisme, lassitude, manque d'implication, résistance et freins psychologiques, réactance et opposition marquée, échec de la relation avec le soignant, etc.).

L'alliance thérapeutique (AT) et ses changements de paradigme dans la relation soignant - patient/propriétaire peuvent apporter des solutions à ces causes majeures d'impasse thérapeutique et de nomadisme médical.

L'alliance thérapeutique du latin *ad ligatere* (se lier avec) se définit comme une collaboration active entre le soignant et le patient/propriétaire, basée sur une appréciation partagée des problèmes et un accord sur les solutions possibles <sup>122</sup>.

Le prérequis est la recherche d'un équilibre entre savoir recevoir et savoir donner.

## SAVOIR RECEVOIR

Dans ce domaine particulièrement subjectif de la douleur, la réussite de l'AT dépend des qualités d'écoute et de l'attitude empathique du praticien (cf. encadré 5).

Ce temps d'écoute dévolu à la médecine narrative amarre un premier ancrage relationnel, révélateur de l'intérêt et des qualités humaines du praticien. Il nécessite un temps de consultation plus long et donc des plages horaires dédiées.

L'écoute est passive, accompagnée d'un langage corporel attentif, suivie d'une écoute active, bienveillante, écartant les questions fermées (aux réponses binaires) pour des questions ouvertes commençant par « comment » et « pourquoi ». Le propriétaire est invité à exprimer ce qu'il voit, ce qu'il ressent, ce qu'il pense et ce qu'il craint pour son animal (« je ne veux pas qu'il souffre »).

L'empathie est un moyen de communication inter-individuelle défini par la capacité de partager et de comprendre les émotions d'autrui. L'empathie, en valorisant la subjectivité de l'expérience de la douleur, devient une attitude thérapeutique déterminante dans l'approche des DCs <sup>123</sup>.

## SAVOIR DONNER

L'adhésion au projet thérapeutique individualisé et durable repose sur la bonne compréhension du propriétaire.

### SAVOIR EXPLIQUER

La qualité de l'information transmise repose sur des critères d'actualité des connaissances et sur des critères pédagogiques soucieux de la bonne compréhension des explications.

Les douleurs chroniques seront définies par comparaison avec les douleurs aiguës : l'image d'un cablage électrique en surchauffe,

### Encadré 5 : ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE : POINT DE VUE DU GÉNÉRALISTE (Isabelle Chamouton)

Multimodale et pluridisciplinaire, la prise en charge de la douleur arthrosique doit tenir compte du contexte. Ce dernier se compose de ou des intervenants dans les soins, de ses contraintes d'emploi du temps, de ses contraintes médicales (handicap physique ou mental et aptitude à la compréhension des consignes), de l'offre de soin à proximité, de la motorisation du client et enfin de ses contraintes financières. Dans la triangulation, il y a enfin l'animal et sa docilité qui conditionne l'observance. Le succès du traitement de toute maladie chronique est conditionné par l'observance et l'implication du maître dans un suivi régulier.

Prenons le temps d'écouter les propriétaires décrire les signes cliniques de leur animal douloureux, d'interpréter et de traduire ces signes afin d'expliquer les différentes expressions possibles de la douleur : handicap fonctionnel, qualité et répercussion émotionnelle.

Mieux informés, ils sont plus attentifs et impliqués dans le traitement et les évaluations.

Une complicité de soins s'établit pour construire un programme thérapeutique adapté : compromis entre le « meilleur » pour l'animal et le « faisable et acceptable » par le propriétaire. Le meilleur soin est avant tout celui que le propriétaire peut assumer et les consignes sont d'autant mieux respectées qu'elles ont été élaborées par des alliés. Le cas échéant, le généraliste résume au spécialiste les contraintes et priorités du propriétaire conjointement aux commémoratifs puis assure le suivi selon les recommandations du spécialiste.

Cette alliance dans la rédaction thérapeutique révolutionne les positions de chacun : le vétérinaire praticien adapte ses prescriptions à chaque cas et accompagne le propriétaire. Ce dernier devient alors un acteur de la thérapie de son animal, soit un soignant responsabilisé à part entière. La confiance, socle indispensable à tout contrat de soin, s'enrichit avec les visites de suivi : le propriétaire aigüise son regard, le vétérinaire affûte son écoute et ajuste le traitement avec l'aide du spécialiste si besoin.

détérioré par le temps et transmettant un message distordu peut être utilisée.

Les fausses croyances sont écartées : la résignation et le fatalisme qui amènent souvent à l'équation « âge = douleurs », le rôle prétendument néfaste de l'exercice physique, la surestimation des effets indésirables (AINS), de la dépendance (opioïdes) ou des promesses thérapeutiques (cannabis).

La triple Approche Fonctionnelle, Qualitative et Emotionnelle de la Douleur (AFQED) permet de distinguer un handicap fonctionnel tolérable d'une souffrance indicible, incompatible avec le respect de la qualité de vie.

Cette étape évaluative permet d'aborder les spécificités propres à chaque animal douloureux et, par conséquent, la nécessité d'un projet thérapeutique individualisé et durable.

### **SAVOIR PROPOSER**

Ce projet repose sur les dernières connaissances scientifiques englobant les moyens pharmacologiques, les méthodes non pharmacologiques dites complémentaires et les biothérapies. L'évaluation des rapports bénéfices/risques doit toujours se faire dans la lignée de la médecine factuelle. Celle-ci correspond à une démarche systématique associant à la formulation de la question clinique, une recherche de l'information pertinente, sa lecture critique et enfin son applicabilité à un patient donné avec son histoire douloureuse et ses comorbidités <sup>124</sup>.

Ce projet doit s'accompagner d'objectifs pragmatiques et réalistes, partagés avec le propriétaire : un handicap fonctionnel peut être toléré et amendé par des stratégies de coping (terme anglais qui signifie littéralement « faire avec ») basées sur l'adaptation de l'environnement et l'ergothérapie (orthèses). En revanche, une dégradation trop importante de la qualité de vie, à l'origine d'un mal-être permanent inacceptable, doit interroger sur la persistance éthique des soins.

### **SAVOIR TRANSMETTRE**

L'éducation thérapeutique consiste à donner des compétences évaluatives (AFQED - CSOM - CBPI) et des compétences de soins : connaissance des techniques de massages, de conduite d'exercices physiques à faible impact, de la balance bénéfices/risques des AINS, des anti-épileptiques ou des psychotropes, des bonnes règles d'administration des médicaments (voie orale, transmucoale, etc.).

L'éducation thérapeutique a la double vertu d'autonomiser le propriétaire et de valoriser ses responsabilités dans la recherche du bien-être de son animal de compagnie.

## **CONCLUSION**

L'alliance thérapeutique est indissociable d'une médecine pro-active de la douleur, basée sur la culture de la médecine préventive d'affections chroniques douloureuses. En lieu et place d'une médecine encore trop souvent dominée par des approches réactives, suite à des accès douloureux paroxystiques ou à une dégradation de l'état de l'animal.

L'approche pro-active implique les compétences reconnues de l'équipe vétérinaire (praticiens et ASV), les compétences en devenir des propriétaires et l'inscription de l'animal douloureux

dans un parcours de suivi évaluatif et thérapeutique (cf. encadré 6).

L'alliance thérapeutique s'éloigne ainsi de la tentation simpliste des « recommandations » thérapeutiques, des procédures automatisées et des protocoles normés (arbres décisionnels unifiés) qui ne tiennent pas compte de la complexité des DCs.

L'alliance thérapeutique, en tenant compte de chaque compagnonnage spécifique au couple propriétaire-animal et de la souffrance multimorphe de l'animal douloureux, oriente avantageusement le praticien vers des solutions thérapeutiques personnalisées, acceptées et réalisées au quotidien.

### **Encadré 5 : ÉVOLUTION DE L'ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE : COOPÉRATION GÉNÉRALISTE ET SPÉCIALISTE (Guillaume Ragetly)**

Il n'y a ni hiérarchie ni concurrence entre vétérinaires généralistes et spécialistes ; il y a seulement des approches complémentaires qui doivent se mettre au service du patient.

C'est un constat de plus en plus partagé par tous les vétérinaires, généralistes et spécialistes, ce qui a permis une vraie amélioration des collaborations depuis une dizaine d'années.

Le généraliste, par sa fonction de synthèse et d'intégration, est amené à coordonner le lien entre son patient, le propriétaire et le(s) spécialiste(s). Par son lien privilégié avec le propriétaire et le patient, il pourra initialement recevoir des informations qui aideront à mieux guider le spécialiste sur des éléments clés à prendre en compte. Il peut aussi, par sa connaissance du propriétaire et du patient, amener plus spécifiquement le spécialiste vers une approche plus personnalisée.

Comme le disait Boileau, ce qui se conçoit bien s'énonce clairement, mais c'est aussi l'habitude de donner des explications limitées à une spécialité qui donne un avantage au vétérinaire spécialiste pour expliquer et proposer au propriétaire.

La transmission est parfois accentuée par son alliance entre le vétérinaire généraliste qui a conditionné le propriétaire pour que son écoute envers le spécialiste soit optimale, mais aussi son acceptation du protocole thérapeutique décidé.

Cela permettra alors d'améliorer l'observance.

Le plus souvent le spécialiste va pouvoir, une fois l'approche thérapeutique décidée ou réalisée, renvoyer le patient et son propriétaire vers le vétérinaire généraliste, qui sera souvent plus à même d'assurer le bon suivi médical, quitte à s'appuyer sur le spécialiste pour revoir le protocole si l'observance n'est pas bonne ou si les résultats sont décevants.



(Crédit : Thierry Poitte)



## CONCLUSION : ONE HEALTH ONE PAIN

### DES CONSTATS SIMILAIRES

- En médecine humaine, les chiffres sont alarmants : plus de 20 % de la population française est affectée par des DCs d'intensité modérée à sévère <sup>125</sup>.

Deux patients sur trois ne sont pas soulagés par leur traitement et 1 sur 2 a une qualité de vie très altérée. 43 % des consultations chez un médecin généraliste ont un motif de douleur dont 24 % en chronicisation. Enfin, l'enquête «PainSTORY» 5, réalisée en 2009, démontre que 44 % des patients déclarent se sentir seuls dans leur combat contre la douleur et deux patients sur trois se sentent anxieux ou déprimés en raison d'une douleur chronique [enquête «Pain STORY» : Pain tracking on going responses for a year – sept 2009 (<https://painstory.org.fr>)].

Malgré l'excellence française des structures dédiées à la prise en charge des DCs, moins de 3 % des douloureux chroniques bénéficient d'un accès à ces centres spécialisés.

- En médecine vétérinaire, la douleur est le premier motif de consultation médicale. La grande majorité des douleurs inflammatoires est associée à l'arthrose dont la prévalence est de 20 % de la population canine adulte et de 70 % des chiens de plus de 8 ans <sup>3</sup>.

Chez le chat, la prévalence de l'arthrose est de 61 % chez les chats âgés de plus de six ans, de 70 % chez les chats âgés de plus de 11 ans pour atteindre 90 % des chats âgés de plus de 12 ans.

- 10 % de la population humaine adulte en France est atteinte d'arthrose : cette prévalence de 70 % est retrouvée chez les hommes et les femmes de plus de 75 ans.

La concordance des arthroses humaine et canine ne se limite pas à ces chiffres : la physiopathologie complexe de l'arthrose oblige à la même vision pluritissulaire dans laquelle le cartilage, l'os sous-chondral et la membrane synoviale subissent des stress mécaniques et biologiques inflammatoires. Les facteurs de risque (âge, obésité) et les localisations mono ou polyarticulaires sont semblables. Les cliniciens médecins et vétérinaires constatent la même dissociation radio-clinique entre les changements structuraux et le niveau de douleur. Les chercheurs ont montré par des études d'IRM fonctionnelle la même activation des zones cérébrales impliquées dans les DCs chez l'homme et le chat <sup>126</sup>.

L'arthrose, à bien des égards, est une épidémie silencieuse, car elle est souvent sous-diagnostiquée.

### DES CAUSES PARTAGÉES

Au-delà de l'arthrose, c'est l'ensemble des DCs qui pâtit dans les deux médecines d'une situation d'échecs de prise en charge

à l'origine de nomadisme médical et d'errance thérapeutique.

Les causes sont multifactorielles :

**1°/** la résignation et le fatalisme amènent souvent à l'équation « âge = douleurs », d'autant plus que ces constats sont parfois partagés par les soignants eux-mêmes ;

**2°/** une approche mécanistique de la douleur trop cloisonnée à l'origine d'orientations thérapeutiques formatées alors que la douleur doit plutôt s'envisager comme un continuum mouvant entre les formes inflammatoires, neuropathiques et nociplastiques ;

**3°/** l'objectif irréaliste du zéro douleur, de la disparition totale du handicap fonctionnel et d'un retour d'équilibre (homéostasie) à un état initial vierge de souffrances ;

**4°/** la sous-estimation du ressenti émotionnel, indispensable indicateur de la qualité de vie, et le défaut de stratégies de coping (stratégies d'adaptation consistant à vivre ou à faire face à un handicap), dont l'ergothérapie et les modifications de l'environnement ;

**5°/** l'approche médicamenteuse exclusive alors que, selon les mots du Pr Alain Eschalié, notre pharmacopée est ancienne, stéréotypée, peu innovante et montrant des ratios bénéfiques / risques insuffisants ;

**6°/** par conséquent, un défaut d'approche pluridisciplinaire privilégiant les solutions pharmacologiques, les biothérapies et les méthodes complémentaires.

**7°/** un temps de consultation dédié aux DCs insuffisant parce que non valorisé alors que les demandes des patients ou des propriétaires d'animaux sont claires : écoute, empathie, suivi, etc. ;

**8°/** une approche protocolisée uniforme au détriment d'un projet thérapeutique individualisé.

### DES RÉPONSES COMMUNES : LA RÉVOLUTION ONE HEALTH ONE PAIN

La crise sanitaire actuelle a montré, si besoin était, le lien entre le monde humain et le monde animal non humain, validant la réalité du concept One Health. Ce concept peut également s'appliquer à la douleur. L'évolution de la nouvelle définition de la douleur par l'IASP, rappelée plus haut, en est la parfaite illustration. Cette transversalité homme-animal de la douleur concerne d'ailleurs, à la fois, les dimensions physiologique, physiopathologique, diagnostique, socio-comportementale, thérapeutique et éthique, même s'il convient d'admettre les spécificités du monde humain et du monde animal et en leur sein celle des individus.

En termes physiologiques, les mécanismes de la nociception sont proches, de la transduction du signal nociceptif à sa conduction, transmission, intégration et modulation. Ainsi homme et animaux disposent-ils tous de ce mécanisme de signal/défense face à une agression susceptible de porter atteinte à l'intégrité de leur organisme.

Dans les deux contextes, l'intensité et/ou la persistance des facteurs inducteurs, souvent secondaires à des lésions tissulaires, peuvent être à l'origine d'une douleur justifiant un recours thérapeutique. Passant de la physiologie à la physiopathologie, des mécanismes variés viennent, *via* la neuroplasticité, modifier le fonctionnement des cellules (neurones et cellules gliales) du système nerveux et engendrer des réponses et une mobilisation accrue des systèmes pronociceptifs ou une réduction de l'activité des systèmes inhibiteurs. Ces changements sont à l'origine de douleurs soit aiguës soit chroniques si des modifications spécifiques et pérennes se produisent.

Le contexte One Health One Pain peut également se décliner au stade diagnostique, spécifiquement pour la douleur chronique, où non seulement l'identification de la nature du trouble est nécessaire (douleur nociceptive, neuropathique ou nociplastique) mais également sa fine caractérisation sémiologique. En effet, la triade diagnostique classique apparaît insuffisante dans les deux contextes homme/animal. Des mécanismes différents peuvent être impliqués dans un cadre diagnostique identique. Il est donc essentiel de finement caractériser les patients douloureux chroniques, intégrant le caractère pluridimensionnel et individuel des douleurs. Cette démarche qui peut aujourd'hui bénéficier d'outils numériques et d'un suivi en vie réelle, est de nature à permettre à terme une meilleure personnalisation des traitements assurant une meilleure efficacité. Elle doit, au-delà de la seule évaluation de la douleur *stricto sensu*, intégrer l'évaluation de ses composantes comportementales (patient et son entourage), cognitives ou sociales et de ses co morbidités.

Ainsi, que ce soit chez l'homme ou l'animal, l'état global du patient sera appréhendé (PRO : patient report outcomes pour l'homme, CSOM : Client Specific Outcome Measures pour l'animal) et constituera, avec l'impact sur son environnement, un élément clé dans l'évaluation du trouble douloureux et de ses conséquences. Cette nécessaire évaluation sous-entend une individualisation de l'approche d'autant plus vraie, sans doute en médecine vétérinaire, que la variété des espèces à traiter est particulièrement large et source de spécificités. Une telle démarche aura un impact très positif sur la prise en charge des patients. En médecine humaine, la thérapeutique n'en est, hélas, pas là aujourd'hui. La prise en charge pharmacologique n'est pas optimale à la fois du fait d'une balance bénéfice/risque insatisfaisante et d'une innovation trop limitée.

Ainsi, les thérapeutiques médicamenteuses actuelles sont, en particulier pour les douleurs chroniques, soit d'efficacité limitée, soit mal tolérées, soit inefficaces. Même si des innovations apparaissent, par exemple pour les douleurs de l'arthrose, des progrès sont nécessaires et attendus. En médecine vétérinaire, les prometteuses biothérapies dont les anticorps monoclonaux sont susceptibles d'améliorer cette balance bénéfice/risque et donc d'apporter des réponses au défi de la prise en charge des douleurs arthrosiques chroniques.

Ces progrès pourraient également s'inscrire dans le concept One Health One Pain. En effet, face au peu d'innovation en appliquant les stratégies classiques de conception de nouveaux

médicaments, il apparaît nécessaire de définir une autre stratégie basée sur les patients, inspirateurs des recherches. Une telle stratégie s'applique très directement en clinique avec l'objectif de travailler sur une meilleure caractérisation et une stratification pour aboutir à une personnalisation thérapeutique. Mais elle doit s'appliquer aussi à la recherche fondamentale via une recherche translationnelle inverse, du patient au laboratoire et retour. Dans ce contexte, il est évident qu'une collaboration accrue entre vétérinaires, médecins et chercheurs permettrait de renforcer les capacités d'innovation grâce à des travaux chez des patients animaux, plus pertinents que les modèles de laboratoire pour aboutir à de réels progrès.

## DES RÉPONSES COMMUNES : DE L'HOMME DOULOUREUX À L'ANIMAL DOULOUREUX

Une des réponses à ce défi partagé consiste donc à changer nos regards sur la compréhension des mécanismes intimes des DCs sur nos pratiques évaluatives, sur notre approche pluridisciplinaire et sur la co-décision d'un projet thérapeutique individualisé : soigner l'animal douloureux et l'inscrire dans un parcours de suivi, clé d'une observance réussie.





## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES COMPLÈTES

- 1. Richard L. Meeson, Rory J. Todhunter, Gordon Blunn, George Nuki and Andrew A.** Pitsillides Spontaneous dog osteoarthritis — a One Medicine vision. *Nature Reviews Rheumatology* 2019;15:273–287.
- 2. Wright A, Amodie D, Cernicchiaro N, Lascelles B, Pavlock A. PVM1** Diagnosis and treatment rates of osteoarthritis in dogs using a health risk assessment (HRA) or health questionnaire for osteoarthritis in general veterinary practice. Presented at The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), New Orleans, LA, May 20, 2019.
- 3. Johnston SA.** Osteoarthritis: Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1997;27:699-723.
- 4. Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, Innes JF, Lascelles XBD.** Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet Rec.* 2019 Jan 5;184(1):23.
- 5. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA.** Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2011 Jun;19(6):647-54.
- 6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K.** The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
- 7. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ.** Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019 Jan;160(1):19-27.
- 8. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>**
- 9. Simonnet G., Laurent B., Le Breton D.** L'homme douloureux, Edition Odile Jacob, Novembre 2018.
- 10. Delorme J.** Evaluation de la douleur et du mésusage de la buprénorphine et de la méthadone chez les patients dépendants aux opioïdes substitués, Thèse Docteur université spécialité neuropsychopharmacologie, Université Clermont Auvergne, 17 décembre 2019.
- 11. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D.** Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009 Oct 16;139(2):267-84.
- 12. Cohen I, Lema MJ.** What's new in chronic pain pathophysiology. *Can J Pain* 2020 Dec 30;4(4):13-18.
- 13. Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N.** Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain* 2018 Nov;159(11):2394-2402.
- 14. Petersen-Felix S, Curatolo M.** Neuroplasticity—an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly* 2002 Jun 1;132(21-22):273-8.
- 15. Ji RR, Berta T, Nedergaard M.** Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013 Dec;154 Suppl 1(0 1):S10-S28.
- 16. Seifert O, Baerwald C.** Interaction of pain and chronic inflammation. *Z Rheumatol.* 2021 Apr;80(3):205-213.
- 17. Liem L, van Dongen E, Huygen FJ, Staats P, Kramer J.** The Dorsal Root Ganglion as a Therapeutic Target for Chronic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016 Jul-Aug;41(4):511-9.
- 18. Berger AA, Liu Y, Possoit H, Rogers AC, Moore W, Gress K, Cornett EM, Kaye AD, Imani F, Sadegi K, Varrassi G, Viswanath O, Urits I.** Dorsal Root Ganglion (DRG) and Chronic Pain. *Anesth Pain Med.* 2021 Mar 28;11(2):e113020.
- 19. Trouvin AP, Perrot S.** Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine* 85 (2018) 429–434.
- 20. Eitner A, Hofmann GO, Schaible H-G.** Mechanisms of Osteoarthritic Pain. *Studies in Humans and Experimental Models.* *Front. Mol. Neurosci* (2017). 10:349.
- 21. Denk F, Bennett D, McMahon SB.** Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 2017. 40:307–25.
- 22. Schmelz M, Mantyh P, Malfait A-M, Farrar J, Yaksh T, Tivef L, Viktrup L.** Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain* (2019) 160 2210–2220.
- 23. Stoppigliello LA, Mapp PI, Wilson D, Hill R, Scammell BE, Walsh DA.** Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3018–27.
- 24. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L.** NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci.* 2017 May 11;18(5):1028.
- 25. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, Condon L, Moreton B, Wylde V, Arendt-Nielsen L, Zhang W.** Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil* 2012;20:1075–85.
- 26. Bergson H.** Oeuvres complètes et annexes, Arvensa Editions, 2019.
- 27. Calvino P.** Physiologie moléculaire de la douleur, Doin (Montrouge), 2019 p 30.
- 28. Darwin C.** L'expression des émotions chez l'homme et les animaux, Rivages, septembre 2001.
- 29. Gilbert C, Titeux E, Michalon J, Pignon C, Poitte T, Rosaci F.** Livre blanc le bien-être de l'animal de compagnie CAP Welfare, 2019, édition CAP Welfare.
- 30. Morel, V, Pickering, G.** Impact de la douleur sur les processus cognitifs chez l'homme (2013). *Douleur et analgésie*, 26, 11-16.
- 31. Estévez-López F, Gray CM, Segura-Jiménez V, Soriano-Maldonado A, Álvarez-Gallardo IC, Arrayás-Grajera MJ, Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Delgado-Fernández M, Pulido-Martos M.** Independent and combined association of overall physical fitness and subjective well-being with fibromyalgia severity: the al-Ándalus project (2015). *Quality of Life Research*, 24(8), 1865-1873.
- 32. Fernandez E, Clark, TS, Rudick-Davis D.** A framework for conceptualizing and assessment of affective disturbance in pain. Dans A. R. Block, E. F. Kremer, & E. Fernandez (Éds), *Handbook of pain syndromes: Biopsychosocial perspectives*, 1998 (pp.123-147).
- 33. Fernandez E, Turk DC.** The scope and significance of anger in the experience of chronic pain. *Pain*, 1995, 61, 165-175.

- 34. Greenberg LS, Paivio SC.** Working with emotions in psychotherapy (1997). New York: Guilford Press.
- 35. Zelman DC, Howland EW, Nichols SN, Cleeland CS.** The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain* 1991; 46, 105–111.
- 36. Perrig S, Espa-Cervena K, Pepin JL.** Troubles du sommeil et douleur: le bon hypnotique. *Revue Med Suisse* 2011 ; 7 :1414-20.
- 37. Charon R.** Médecine narrative : rendre hommage aux histoires de maladies, Sipayat, 2015.
- 38. Lascelles BDX, Hansen BD, Roe S, De Puy V, Thomson A, Pierce CC, Smith ES, Rowinski E.** Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med.* May-Jun 2007;21(3):410-6.
- 39. Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT.** Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Oct 15;233(8):1278-83.
- 40. Corral MJ, Moyaert H, Fernandes T, Escalada M, Kira S Tena J, Walters RR, Stegemann MR.** A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg.* 2021 Aug 22:S1467-2987(21)00201-4.
- 41. Sanghi D, Avasthi S, Mishra A, Singh A, Agarwal S, Srivastana R N.** Is radiology a determinant of pain, stiffness, and functional disability in knee osteoarthritis? A cross-sectional study. *J Orthop Sci* 2011;16:719-25.
- 42. Kubassova O, Boesen M, Peloschek P, Langs G, Cimmino M A, Bliddal H, Torp-Pedersen S.** Quantifying disease activity and damage by imaging in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1154:207-38.
- 43. Benito J, Depuy V, Hardie E, Zamprognio H, Thomson A, Simpson W, Roe S, Hansen B, Lascelles BDX.** Reliability and discriminatory testing of a client- based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Vet J* 2013 Jun 196: 368-373.
- 44. Enomoto M, Lascelles BDX, Gruen ME.** Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. *J Feline Med Surg.* 2020 Dec;22(12):1137-1147.
- 45. Clarke SP, Bennett D.** Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J. Small. Anim. Pract.* 2006;47 (8):439-45.
- 46. Tan HS, Habib AS.** Oliceridine: A Novel Drug for the Management of Moderate to Severe Acute Pain – A Review of Current Evidence. *Journal of Pain Research* 2021;14 969–979.
- 47. Spiler NM, Rork TH, Merrill GF.** An old drug with a new purpose: cardiovascular actions of acetaminophen (paracetamol). *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005; 5 (5): 419–429.
- 48. Merrill GF, Merrill JH, Golfetti R, Jaques KM, Hadzimichalis NS, Baliga SS, et al.** Antiarrhythmic properties of acetaminophen in the dog. *Exp Biol Med.* 2007; 232 (9): 1245–1252.
- 49. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN.** Opioid receptors and cardioprotection – ‘opioidergic conditioning’ of the heart. *Br J Pharmacol.* 2015 Apr; 172(8): 2026–2050.
- 50. Berry SH.** Analgesia in the perioperative period. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015; 45 (5): 1013–1027.
- 51. Serrano RJM, Mengual C, Quirós CS, Fernández J, Domínguez JM, Serrano CJM, et al.** Comparative pharmacokinetics and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2019 Mar;46(2):226-235.
- 52. Benitez ME, Roush JK, McMurphy R, KuKanich B, Legallet C.** Clinical efficacy of hydrocodone-acetaminophen and tramadol for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Am J Vet Res.* 2015 Sep;76(9):763-70.
- 53. Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibancovich-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P, Recillas-Morales S, Osorio-Avalos J, Rodríguez-Velázquez D, Miranda-Cortés AE.** Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One* 2020 Feb 14;15(2):e0223697.
- 54. Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL.** Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *European J Pharmacol* 1986 Sep; 128(3):143-150.
- 55. Lester PA, Traynor JR.** Comparison of the in vitro efficacy of mu, delta, kappa and ORL1 receptor agonists and non-selective opioid agonists in dog brain membranes. *Brain Res.* 2006 Feb 16;1073-1074:290-6.
- 56. Kongara K.** Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2018 Apr;41(2):195-204.
- 57. Ramaswamy S, Langford RM.** Antinociceptive and immunosuppressive effect of opioids in an acute postoperative setting: an evidence-based review. *BJA Education* 2017 Mar;17(3):105-110.
- 58. Stein C.** Opioid Receptors. *Annu Rev Med.* 2016;67:433-51.
- 59. Del Vecchio G, Spahn V, Stein C.** Novel Opioid Analgesics and Side Effects. *ACS Chem Neurosci.* 2017 Aug 16;8(8):1638-1640.
- 60. Stein C.** New concepts in opioid analgesia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Oct;27(10):765-775.
- 61. Stein C, Pflüger M, Yassouridis A, Hoelzl J, Lehrberger K, Welte C, Hassan AH.** No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest.* 1996 Aug 1;98(3):793-9.
- 62. Kolesnikov YA, Jain S, Wilson R, Pasternak GW.** Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and a target of morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Nov;279(2): 502-6.
- 63. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN.** Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Feb 16;3:17002.
- 64. Simon BT, Steagall PV.** The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *J Vet Pharmacol Ther.* 2017 Aug;40(4):315-326.
- 65. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S.** Cannabinoids for Medical Use : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.
- 66. Chizh BA, Headley PM.** NMDA antagonists and neuropathic pain--multiple drug targets and multiple uses. *Curr Pharm Des.* 2005;11(23):2977-94.
- 67. Wood PL.** The NMDA receptor complex: a long and winding road to therapeutics. *IDrugs.* 2005 Mar;8(3):229-35.



- 68. Yang Y, Maher DP, Cohen SP.** Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Feb;13(2):135-146.
- 69. Kaka U, Saifullah B, Abubakar AA, Goh YM, Fakurazi S, Kaka A, Behan AA, Ebrahimi M, Chen HC.** Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. *BMC Vet Res.* 2016 Sep 9;12(1):198.
- 70. Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW, Gaynor JS, Mama KR.** Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Jul 1;221(1):72-5.
- 71. Boscan P, Pypendop BH, Solano AM, Ilkiw JE.** Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *Am J Vet Res.* 2005 Dec;66(12):2122-9.
- 72. Soares PCLR, Corrêa JMX, Niella RV, de Oliveira JNS, Costa BA, Silva Junior AC, Sena AS, Pinto TM, Munhoz AD, Martins LAF, Silva EB, Lavor MSL.** Continuous Infusion of Ketamine and Lidocaine Either with or without Maropitant as an Adjuvant Agent for Analgesia in Female Dogs Undergoing Mastectomy. *Vet Med Int.* 2021 Jan 26;2021:4747301.
- 73. Love L, Egger C, Rohrbach B, Cox S, Hobbs M, Doherty T.** The effect of ketamine on the MACBAR of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2011 Jul;38(4):292-300.
- 74. Aguado D, Benito J, Gómez de Segura IA.** Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *Vet J.* 2011 Jul;189(1):63-6.
- 75. Thomas A, Blanpied,1 Richard J. Clarke,1,2 and Jon W. Johnson 1,2,** Amantadine Inhibits NMDA Receptors by Accelerating Channel Closure during Channel Block, *J Neurosci.* 2005 Mar 30; 25(13): 3312–3322.
- 76. Lascelles BDX, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Little DJ, Davidson G, Boland E, Carr J.** Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med.* Jan-Feb 2008;22(1):53-9.
- 77. Van Haften KA, Eichstadt Forsythe LR, Stelow EA, Bain MJ.** Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *JAVMA* November 15, 2017, Vol. 251, No. 10, Pages 1175-1181.
- 78. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M.** Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73.
- 79. Gierthmühlen J, Baron R.** Neuropathic Pain. *Semin Neurol.* 2016 Oct;36(5):462-468.
- 80. Obata H.** Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11):2483.
- 81. Attal N.** Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris).* Jan-Feb 2019;175(1-2):46-50.
- 82. Aguado D, Benito J, Gómez de Segura IA.** Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *Vet J.* 2011 Jul;189(1):63-6.
- 83. Soares PCLR, Corrêa JMX, Niella RV, de Oliveira JNS, Costa BA, Silva Junior AC, Sena AS, Pinto TM, Munhoz AD, Martins LAF, Silva EB, Lavor MSL.** Continuous Infusion of Ketamine and Lidocaine Either with or without Maropitant as an Adjuvant Agent for Analgesia in Female Dogs Undergoing Mastectomy. *Vet Med Int.* 2021 Jan 26;2021:4747301.
- 84. MacDougall LM, Hethley JA, Livingston A, Clark C, Shmon CL, Duke-Novakovski T.** Antinociceptive, cardiopulmonary, and sedative effects of five intravenous infusion rates of lidocaine in conscious dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2009 Sep;36(5):512-22.
- 85. Vullo C, Tambella AM, Falcone A, Marino G, Catone G.** Constant Rate Infusion of Lidocaine, Tumescence Anesthesia and Their Combination in Dogs Undergoing Unilateral Mastectomy. *Animals (Basel).* 2021 Apr 29;11(5):1280.
- 86. LeLorier J, Moisan R, Gagné J, Caillé G.** Effect of the duration of infusion on the disposition of lidocaine in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977 Dec;203(3):507-11.
- 87. Zhu B, Zhou X, Zhou Q, Wang H, Wang S, Luo K.** Intra-Venous Lidocaine to Relieve Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019; 10: 954.
- 88. Moulin DE, Morley-Forster PK, Pirani Z, Rohfritsch C, Stitt L.** Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2019 Jul;66(7):820-827.
- 89. Chadwick HS.** Toxicity and resuscitation in lidocaine- or bupivacaine-infused cats. *Anesthesiology.* 1985 Oct;63(4):385-90.
- 90. O'Brien TQ, Clark-Price SC, Evans EE, Di Fazio R, McMichael MA.** Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 2010 Dec 15;237(12):1455-8.
- 91. Donati PA, Tarragona L, Franco JVA, Kreil V, Fravega R, Diaz A, Verdier N, Otero PE.** Efficacy of tramadol for postoperative pain management in dogs: systematic review and meta-analysis. *Vet Anaesth Analg.* 2021 May;48(3):283-296.
- 92. Perez Jimenez TE, Mealey KL, Grubb TL, Greene SA, Court MH.** Tramadol metabolism to O-desmethyl tramadol (M1) and N-desmethyl tramadol (M2) by dog liver microsomes: Species comparison and identification of responsible canine cytochrome P-450s (CYPs). *Drug Metab Dispos.* 2016 Dec;44(12):1963-1972.
- 93. Evans RB, Gordon-Evans WJ, Conzemius MG.** Comparison of three methods for the management of fragmented medial coronoid process in the dog. A systematic review and meta-analysis. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2008;21(2):106-9.
- 94. Linn KA.** Juvenile Pubic Symphysiodesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Jul;47(4):851-863.
- 95. Schiller TD.** BioMedtrix Total Hip Replacement Systems: An Overview. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Jul;47(4):899-916.
- 96. Schnabl-Feichter E, Schnabl S, Tichy A, Gumpenberger M, Bockstahler B.** Measurement of ground reaction forces in cats 1 year after femoral head and neck osteotomy. *J Feline Med Surg.* 2021 Apr;23(4):302-309.
- 97. Schiller TD.** BioMedtrix Total Hip Replacement Systems: An Overview. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Jul;47(4):899-916.
- 98. Smith GK, Paster ER, Powers MY, Lawler DF, Biery DN, Shofer FS, McKelvie PJ, Kealy RD.** Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *JAVMA.* 2006 Sep 1;229(5):690-3.

- 99. Marshall WG, Hazewinkel HA, Mullen D, De Meyer G, Baert K, Carmichael S.** The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis. *Vet Res Commun.* 2010 Mar;34(3):241-53.
- 100. Vandeweerd JM, Coisson C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C, Gustin P, Buczinski S.** Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *JVIM.* 2012;26:448-456.
- 101. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE.** Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J* 2016 :Jan 29;15:14.
- 102. Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll BA, Hendrick C, Goad JT, Rohde K, Doss R, Bagchi M, Bagchi D.** Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen(uc-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2012; 96:770-777.
- 103. Dehghan M, Farahbod F.** The Efficacy of Thermotherapy and Cryotherapy on Pain Relief in Patients with Acute Low Back Pain, A Clinical Trial Study. *J Clin Diagn Res* 2014 Sep; 8(9): LC01-LC04.
- 104. Vance CGT, Dailey DL, Rakef BA, Sluka KA.** Using TENS for pain control: the state of the evidence *Pain Manag.* 2014 May; 4(3): 197-209.
- 105. Preston T, Wills A.** A single hydrotherapy session increases range of motion and stride length in Labrador retrievers diagnosed with elbow dysplasia. *Vet J* 2018 Apr;234:105-110.
- 106. Looney AL, Huntingford JL, Blaeser LL et Mann S.** A randomized blind placebo-controlled trial investigating the effects of photobiomodulation therapy (PBMT) on canine elbow osteoarthritis. *Can Vet J.* 2018 Sep; 59(9): 959-966.
- 107. Barale L et al. 2020.** Preliminary clinical experience of low-level laser therapy for the treatment of canine osteoarthritis-associated pain: A retrospective investigation on 17 dogs. *Open Veterinary Journal* 2020 10(1);116-119.
- 108. Vincent K, Vincent HK.** Resistance Exercise for Knee Osteoarthritis, *PM R.* 2012 May; 4(5 0): S45-S52.
- 109. Fantini Pagani CH, Willwacher S, Benker R, Brüggemann GP.** Effect of an ankle-foot orthosis on knee joint mechanics: a novel conservative treatment for knee osteoarthritis, *Prosthet Orthot Int.* 2014 Dec;38(6):481-91.
- 110. Von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B, Uzunel M, Ringden O, Le Blanc K.** Analysis of Tissues Following Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Humans Indicates Limited Long-Term Engraftment and No Ectopic Tissue Formation. *Stem Cells* 2012 Jul;30(7):1575-8.
- 111. Wang J, Liao L, Tan J.** Mesenchymal-stem-cell-based experimental and clinical trials: current status and open questions. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:893-909.
- 112. Maumus M, Jorgensen C, Noël D.** Mesenchymal stem cells in regenerative medicine applied to rheumatic diseases: role of secretome and exosomes *Review Biochimie.* 2013 Dec;95(12):2229-34.
- 113. Mishima Y, Lotz M.** Chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 2008;26(10):1407-12.
- 114. Taroni M, Cabon Q, Fèbre M, Cachon T, Saulnier N, Carozzo C, Maddens S, Labadie F, Robert C, Viguier E.** Evaluation of the effect of a single intra-articular injection of allogeneic neonatal mesenchymal stromal cells compared to oral non-steroidal anti-inflammatory treatment on the postoperative musculoskeletal status and gait of dogs over a 6-month period after tibial plateau leveling osteotomy: a pilot study. *Front Vet Sci* 2017; 4:1-11.
- 115. Cabon Q, Febre M, Gomez N, Cachon T, Pillard P, Carozzo C, Saulnier N, Robert C, Livet V, Rakic R, Plantier N, Saas P, Maddens S, Viguier E.** Long-term safety and efficacy of single or repeated intra-articular injection of allogeneic neonatal mesenchymal stromal cells for managing pain and lameness in moderate to severe canine osteoarthritis without anti-inflammatory pharmacological support: pilot clinical study. *Front Vet Sci* 2019 Feb 5;6:10.
- 116. Lee MI, Kim JH, Kwak HH, Woo HM, Han JH, Yayon A, Jung YC, Cho JM, Kang BJ.** A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma conjugate in a canine model of osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2019 Sep 18;14(1):314.
- 117. Lascelles BDX, Knazovicky D, Cas B, Freire M, Innes JF, Drew AC, Gearin DP.** A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *BMC Veterinary Research.* 2015;11(1):101.
- 118. Gruen ME, Thomson AE, Griffith EH, Paradise H, Gearing DP, Lascelles BDX.** A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. *JVIM* 2016;30(4):1138-1148.
- 119. Gruen ME, Myers JAE, Lascelles BDX.** Efficacy and Safety of an Anti-nerve Growth Factor Antibody (Frunevetmab) for the Treatment of Degenerative Joint Disease-Associated Chronic Pain in Cats: A Multisite Pilot Field Study. *Front. Vet. Sci.,* 28 May 2021.
- 120. Krautmann M, Walters R, Cole P, Tena J, Bergeron LM, Messamore J, Mwangi D, Rai S, Dominowski P, Saad K, Zhu Y, Guillot M, Chouinard L.** Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *Vet J* 2021 Oct;276:105733.
- 121. Walters RR, Boucher JF, De Toni F.** Pharmacokinetics and Immunogenicity of Frunevetmab in Osteoarthritic Cats Following Intravenous and Subcutaneous Administration. *Front. Vet. Sci.,* 10 June 2021.
- 122. Ardito RB, Rabellino D.** Therapeutic Alliance and Outcome of Psychotherapy: Historical Excursus, Measurements, and Prospects for Research. *Front Psychol.* 2011; 2: 270.
- 123. Goubert L, Craig KD, Vervoort T, Morley S, Sullivan MJL, Williams de CAC, Cano A, Crombez G.** Facing others in pain: the effects of empathy. *Pain* 2005 Dec 5;118(3):285-288.
- 124. Utard G.** Evidence-Based Medicine. La médecine fondée sur les preuves. *Bibliothèque interuniversitaire de Santé – Paris,* 2014.
- 125. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul B.** Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380-7.
- 126. Guillot M, Chartrand G, Chav R, Rousseau J, Beaudoin JF, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Lecomte R, de Guise JA, Troncy E.** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the cat brain: a feasibility study to investigate osteoarthritis-associated pain. *Vet J* 2015;204:299-303.