



**Boehringer
Ingelheim**



CAPdoulleur
CHANGE ANIMAL PAIN



AlpiVet
VÉTÉRENAIRE DU COMBATANT

ACTUALITÉS 2022 AUTOUR DU CHAT DOULOUREUX

2° PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ARTHROSQUES



Thierry Poitte DMV DIU Douleur CES Traumatologie et Chirurgie Ostéo-Articulaire île de Ré 2022



1

LE CHAT DOULOUREUX ARTHROSIQUE

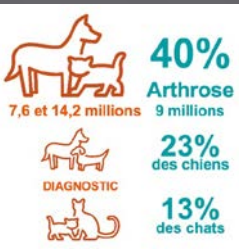
PREVALENCE SPECIFICITES CONSTAT



1 ADULTE SUR 3 SOUFFRE DE DOULEUR CHRONIQUE

Plus de 10 MILLIONS DE FRANÇAIS ATTEINTS PAR LA DOULEUR CHRONIQUE

ARTHROSE
10 millions de Français
sont concernés dont 65 % des + de 65 ans

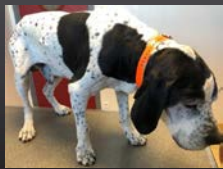


40%
Arthrose
9 millions

23%
des chiens

13%
des chats

7,5 millions
(TM: 76%)



70% Chiens > 8 ans
20% (40% ?) adultes
⇒ 50 % douleurs associées



70% ♀ > 75 ans
10% adultes
⇒ 50 % douleurs associées

15,1 millions
(TM: 51%)



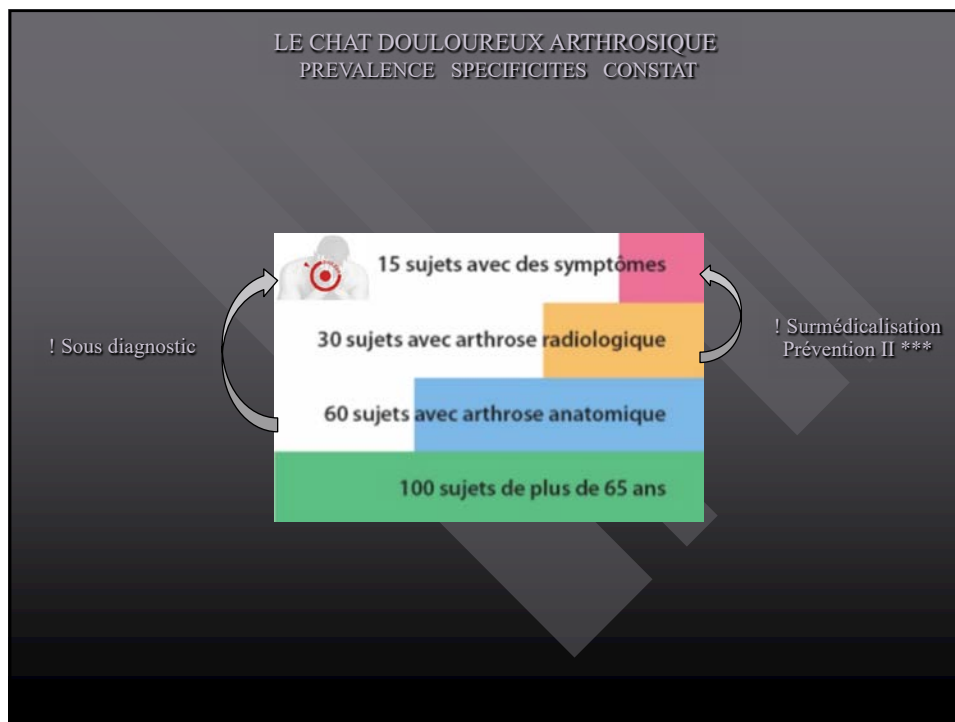
70% Chats > 11 ans
90% Chats > 12 ans
⇒ 45 % douleurs associées

Médecine vétérinaire, la douleur: 1^{er} motif de consultation médicale

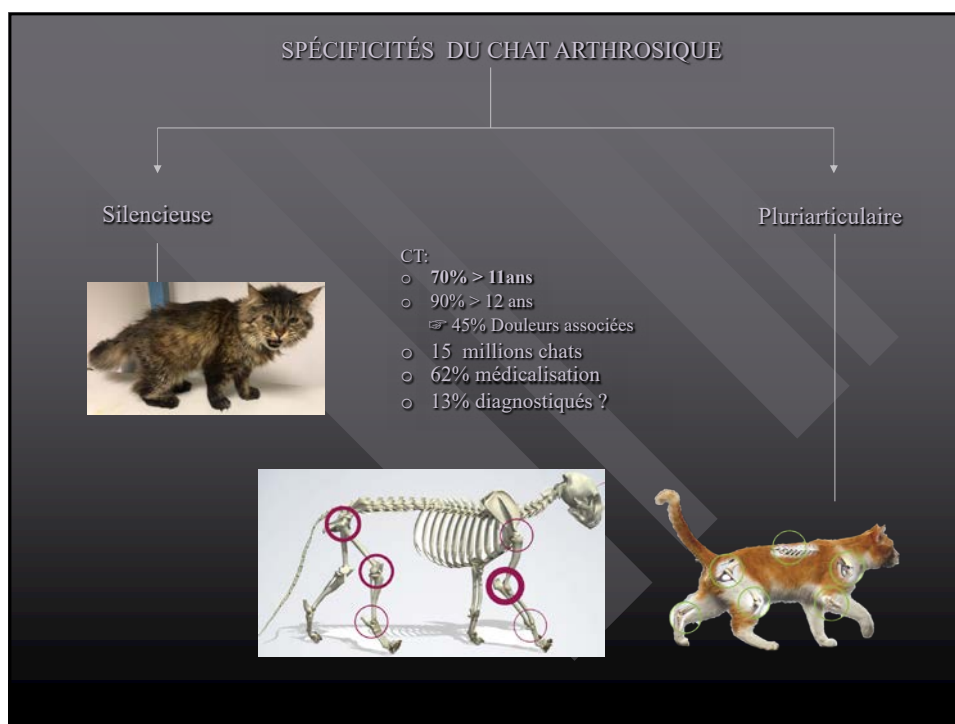
Arthrose: 1^{ère} cause douleur chronique chez le CN

Johnston SA. Osteoarthritis: Joint anatomy, physiology, and pathobiology. Vet Clin North Am: Small Anim Pract 1997 Jul;27(4):699-723.

2



3



4

SPÉCIFICITÉS DU CHAT ARTHROSIQUE

Silencieuse

16,7 % des chats arthrosiques présentent une boiterie
Clarke S. P. et Bennett D. Feline osteoarthritis : a prospective study of 28 cases. J. Small Anim. Pract. 2006;47 (8):439-45.



Pluriarticulaire



5

SPÉCIFICITÉS DU CHAT ARTHROSIQUE

↓

Imagerie des douleurs arthrosiques



Ossifications et minéralisation des tissus mous - intra-capsulaire, extra-capsulaire ou synoviale

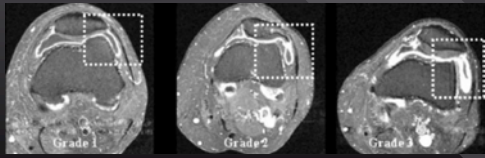
6

Imagerie des douleurs arthrosiques

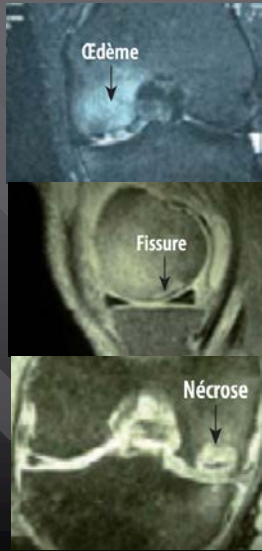
Corrélation entre douleurs et

- Ostéophytes : Faible à nulle
- Lésions méniscales: Faible à nulle
- Epanchement articulaire: Forte à modérée
- ↑ P intra-articulaire – distension mb synoviale
- Œdème sous-chondral: Forte
- Fissures – nécrose – Bone Marrow Lesion: Forte
- Synovite: Forte

IRM:
capacité à analyser l'arthrose comme une maladie d'organes
lésions sous-chondrales



Gonarthrose: Échelle ½ quantitative de synovite



Œdème
Fissure
Nécrose

Kubassova O, Boesen M, Peloschek P, et al. Quantifying disease activity and damage by imaging in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci 2009;1154:207-38

7

SPÉCIFICITÉS DU CHAT ARTHROSIQUE

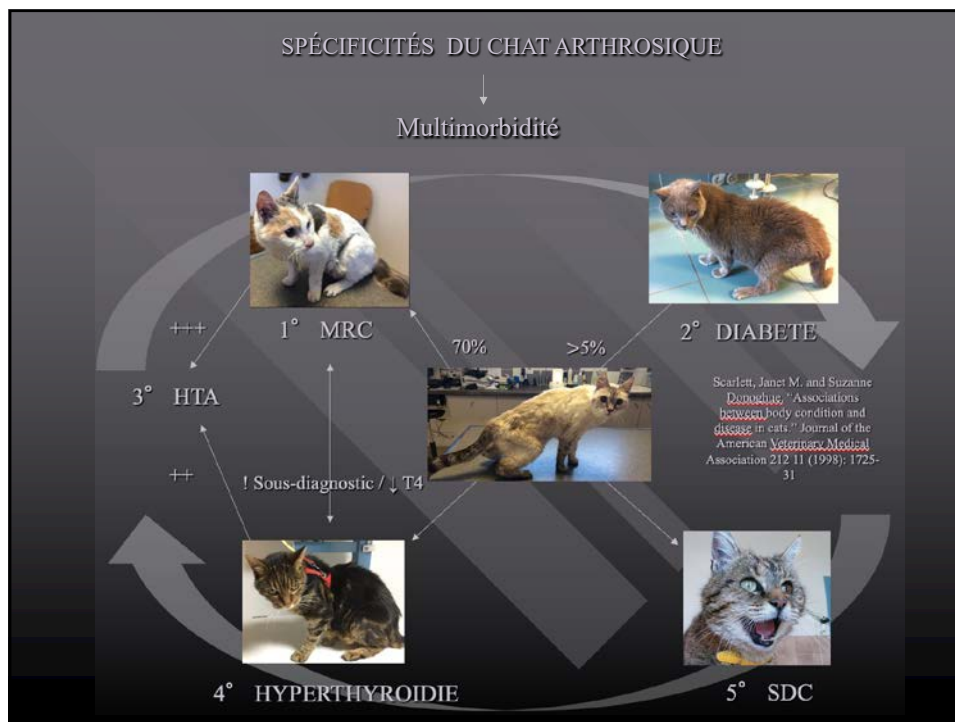
↓
Facteurs de risques



- Boiterie x/4,9
- Diabète x/3,9
- 14 % des chats arthrosiques sont obèses

Scarlett JM et al. Associations between body condition and disease in cats." Journal of the American Veterinary Medical Association 212 11 (1998): 1725-31

8



9

Symptomatologie clinique commune

- SDC: Affection neurodégénérative
- Liée au vieillissement pathologique du cerveau
- Comparable à la maladie d'Alzheimer
 - ✓ Atrophie cérébrale
 - ✓ Hypertrophie ventriculaire
- ✓ Dépôt de plaques amyloïdes génératrices de radicaux libres
- ✓ Les RL dégradent les lipides: altération perméabilité membranaire et métabolisme cellulaire

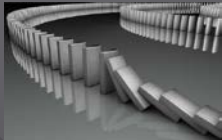
TABLE 1 Behavioural problems reported by owners of senior cats

Behaviour referral practices (83 cats, aged >10 years)*	VIN boards (100 cats, aged 12-22 years)
House soiling (elimination and marking) 73%	Excessive vocalization 61% (night vocal 31%)
Intercat aggression 10%	House soiling (elimination and marking) 27%
Aggression to humans 6%	Disorientation 22%
Excessive vocalization 6%	Aimless wandering 19%
Restlessness 6%	Restlessness 18%
Overgrooming 4%	Irritability/aggression 6%
	Fear/hiding 4%
	Clingy attachment 3%

10

Répondre aux défis des multimorbidités

OMS: Association d'au moins 2 conditions médicales chroniques chez un même individu et impactant sa prise en charge
Co-occurrence de plusieurs maladies chroniques chez le même individu sur la même période
et sans que prédomine une maladie principale






Arthrose + IRC



Arthrose + IRC + SDC



Arthrose + Obésité



Arthrose + hyperthyroïdie



Arthrose + diabète



Arthrose + CMH + IRC + Lymphome

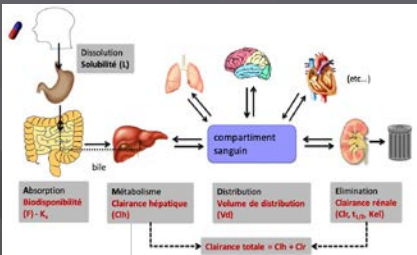
Traiter l'animal malade plutôt qu'une maladie

11

SPÉCIFICITÉS DU CHAT ARTHROSIQUE

↓
Pharmacologie





Métabolisme de phase I

Oxydation / Cytochrome P450



Isomérase CYP2D6 du cytochrome P450

Métabolite - actif

Métabolite + actif Pro-drogue

Métabolisme de phase II

Conjugaison / Ajout groupement grâce à des enzymes

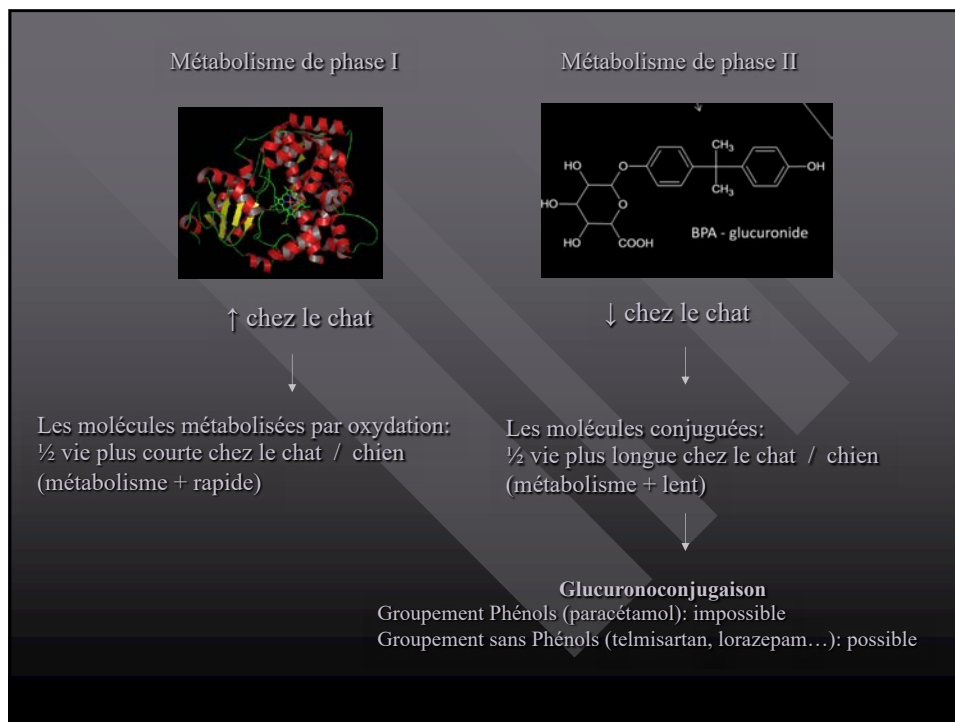


BIM - glucuronide

Métabolite hydrosoluble

- Glucuronide = Glucuronidation
- Acétal = Acétylation
- Sulfone = Sulfocouplage

12



13

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

14

SPÉCIFICITÉS DU CHAT ARTHROSIQUE

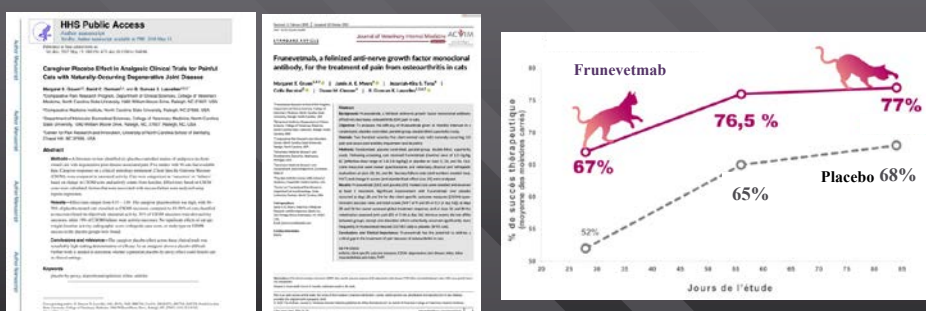
Observance



15

SPÉCIFICITÉS DU CHAT ARTHROSIQUE

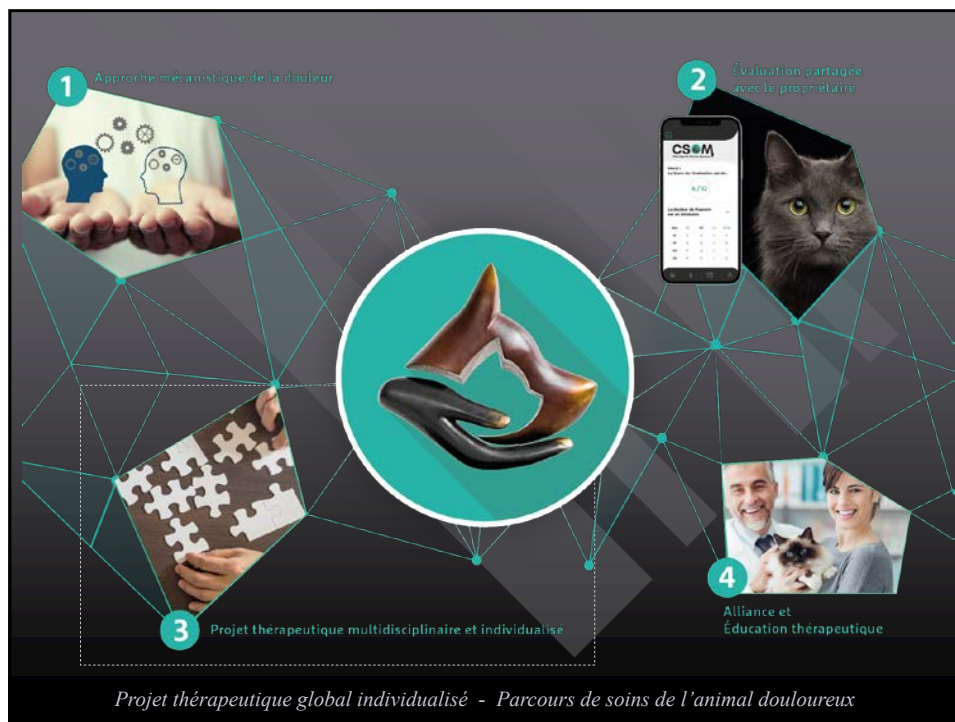
Effet Placebo



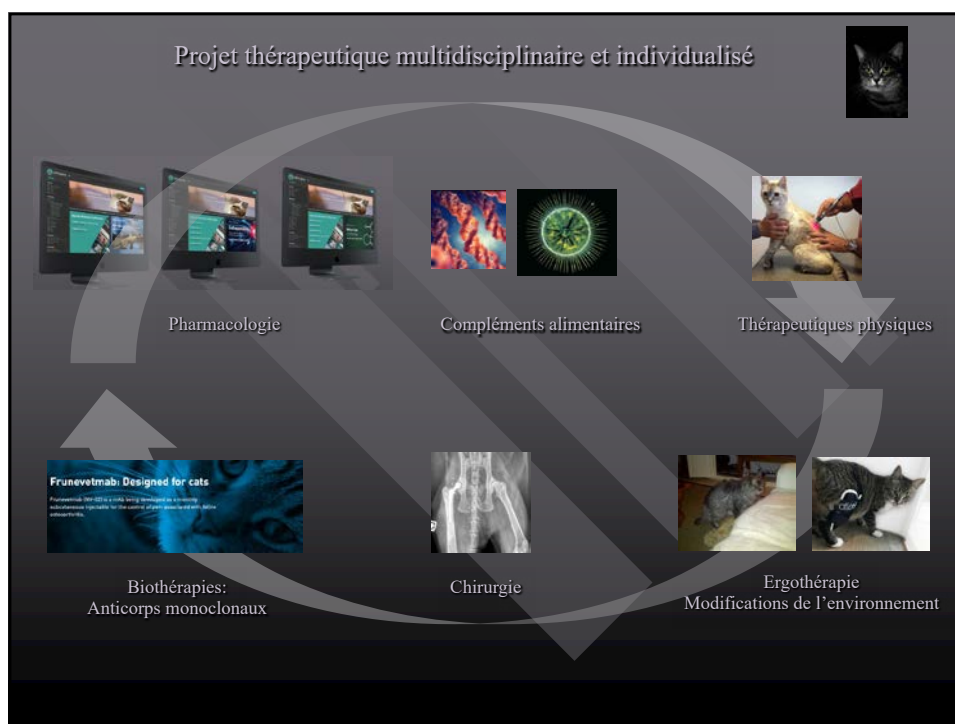
Margaret E Gruen et al. Frunevetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. J Vet Intern Med. 2021;1-11.

Margaret E. Gruen, David C. Dorman, and B. Duncan X. Lascelles. Caregiver Placebo Effect in Analgesic Clinical Trials for Painful Cats with Naturally-Occurring Degenerative Joint Disease Vet Rec. 2017 May 13; 180(19): 473.

16



17



18

The diagram illustrates a pharmacological approach to pain management, categorized into four main types of pain and their corresponding treatments:

- Douleurs Mécaniques Inflammatoires**
 - Palier I: AINS
 - Palier II: Tramadol ?
 - Palier III: Méthadone
- Douleurs Neuropathiques**
 - Gabapentine
 - AD3C
 - Tramadol ?
- Douleurs Nociceptives**
 - Anti-NMDA

Visual elements include a cross-section of a joint showing inflammation and nerve involvement, a stack of three books (orange, blue, and orange), and a large, ornate library or archive with many bookshelves. The text 'Référentiel Analgésie' is visible on one of the bookshelves. The background features a large, stylized 'X' shape.

10

AINS

- Anti-inflammatoire
Antipyrétique
Analgésique / inhibition des COX
- Métabolisation / conjugaison
Chat: Capacités de conjugaison + limitées et + lentes que les autres Mammifères
☞ $\frac{1}{2}$ vie + longue / CN
Sauf oxicam / oxydation
☞ $\frac{1}{2}$ vie = ou + courte / CN
- Sélectifs de COX-2:
Robénacoxib (Onsior)
- Préférentiels COX-2:
Carprofène (Rimadyl)
Méloxicam (Metacam)
- Non sélectifs chez le chat:
Acide tolfénamique (Tolfédine)
(COX-2 préférentiel chez le chien)
- Préférentiel COX-1:
Kétoprofène

21

MELOXICAM



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



↑ PVF
↑ Activité
→ Sensibilisation sensorielle

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

22

1 Intensité

2 Qualité de la douleur



3 Rapport bénéfices/risques



« l'individualisation du traitement doit être la règle »



Gunew 2008



Gowan 2012



Gowan 2011



Connaissance du risque

Les prostaglandines ne jouent pas un rôle actif dans le contrôle du débit rénal lorsque l'animal est bien hydraté et que la maladie rénale est maintenue stable
Riviere, J. E. & Papich, M. G. Veterinary pharmacology and therapeutics. (Wiley-Blackwell, 2009).

23



Gunew 2008



Gowan 2012



Gowan 2011

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

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

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

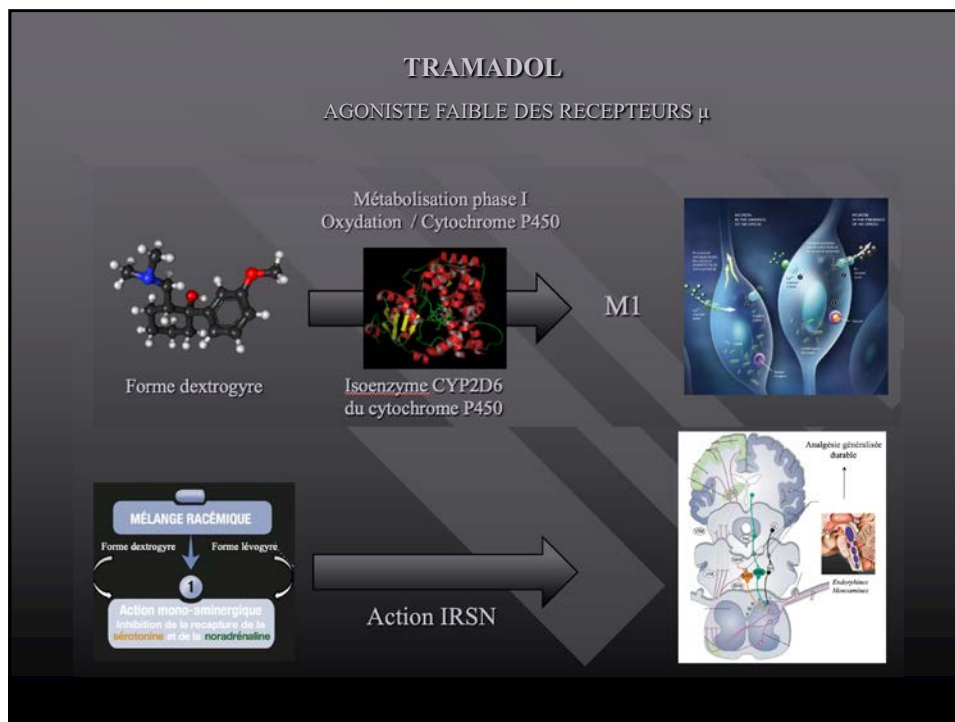
- ☞ Pas de réduction de durée de vie

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

- ☞ Progression de MRC ralentie

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

24



25

TRAMADOL

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

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

Tramadol : Avis préemptoire ou évaluation bénéfices/risques ?

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

26

Syndrome sérotoninergique



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

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

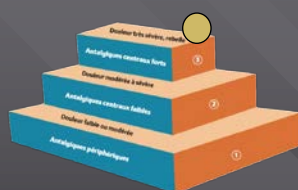
Risque +++ Risque +

Risque +++

27

DOULEURS INFLAMMATOIRES PALIER III

MÉTHADONE



28

MÉTHADONE

Bonne molécule

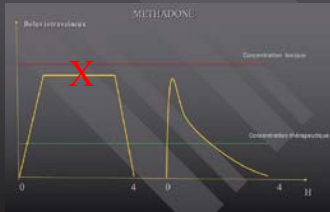
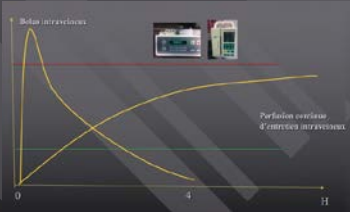
Bon animal

Bonne dose

Bonne voie

Bon moment

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

Molécule	Charge initiale	A diluer dans 20 ml de NaCl	A diluer dans 50 ml de NaCl	A diluer dans 100 ml de NaCl	A diluer dans 500 ml de NaCl
	Bolus en mL IV	Passer-seringue : 1 mL/kg/h	Passer-seringue : 1 mL/kg/h	Perfusion : 10 mL/kg/h	Perfusion : 10 mL/kg/h
Méthadone 10 mg/mL*	0,2-0,3 mg/kg 0,2-0,3 mL /10 kg	0,1-0,2* mg/kg/h 0,2-0,4 mL	0,1-0,2* mg/kg/h 0,5-1,0 mL	0,1-0,2* mg/kg/h 0,1-0,2 mL	0,1-0,2* mg/kg/h 0,5-1,0 mL

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

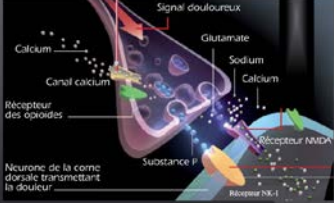
29

DOULEURS NEUROPATHIQUES



GABAPENTINE

- Analogue GABA
- Inhibiteur calcique



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

sous-unités $\alpha 2\delta$

Ca^{2+}

sous-unité γ

sous-unité β

Proteine cytoplasmique

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

30

PHARMACOCINETIQUE

Elimination rénale possible sur IH
 $\frac{1}{2}$ vie courte 3h (CN et CT)



Meilleure biodisponibilité orale: 90% chez le chat

Paramètre pharmacodynamique	Espèce	Dose	Valeur moyenne
T max	Chat	5 mg/kg PO	60 min
C max	Chat	5 mg/kg PO	6.34 ng/mL
Biodisponibilité par VO	Chat	10 mg/kg PO	92%
T $\frac{1}{2}$	Chat	10 mg/kg PO	3h

Les solutions buvables de gabapentine contiennent du xylitol, toxique chez le Chien
 IRC: Réduire les doses, en raison de l'élimination rénale

31



DOULEURS NEUROPATHIQUES

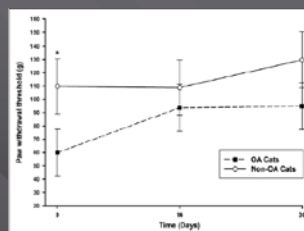
GABAPENTINE

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

5 mg/kg BID
 Titration

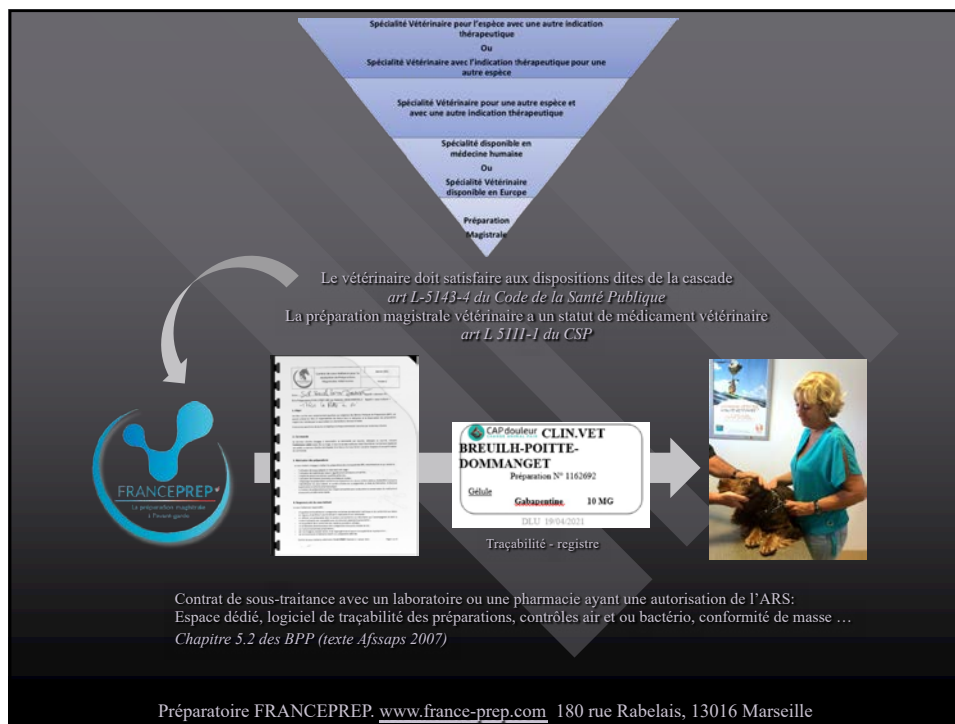
Orexigène
 Anxiolytique

Sédatif à 20 mg/kg

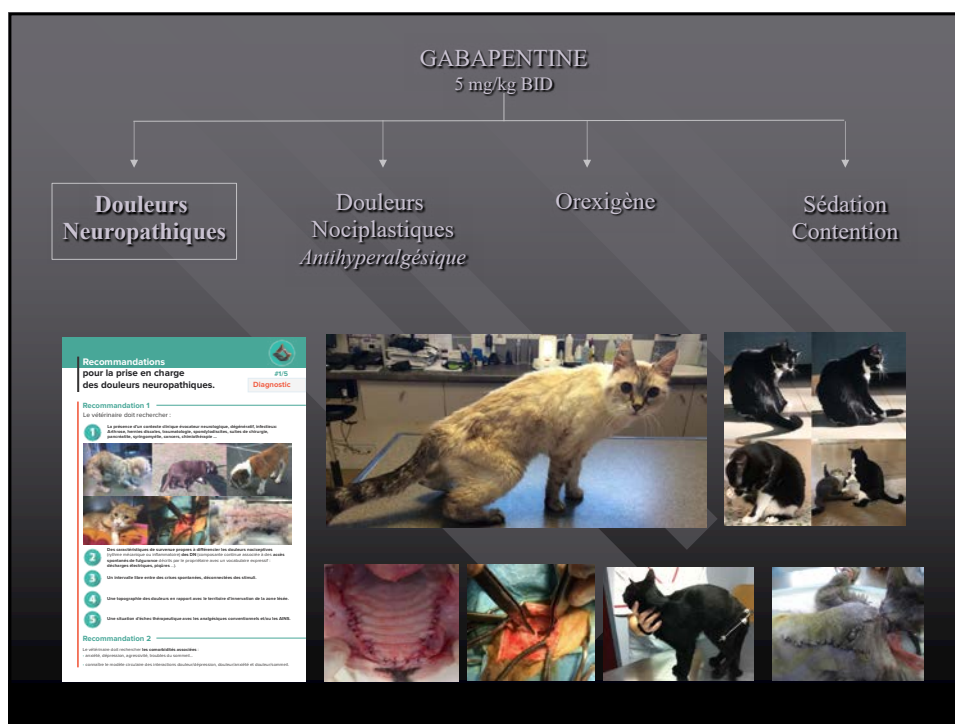


- Reconditionnement gélules 10-20-50 mg ou sirop 50 mg/ml
- Les solutions buvables de gabapentine contiennent du xylitol, toxique chez le Chien
- IRC: Réduire les doses, en raison de l'élimination rénale

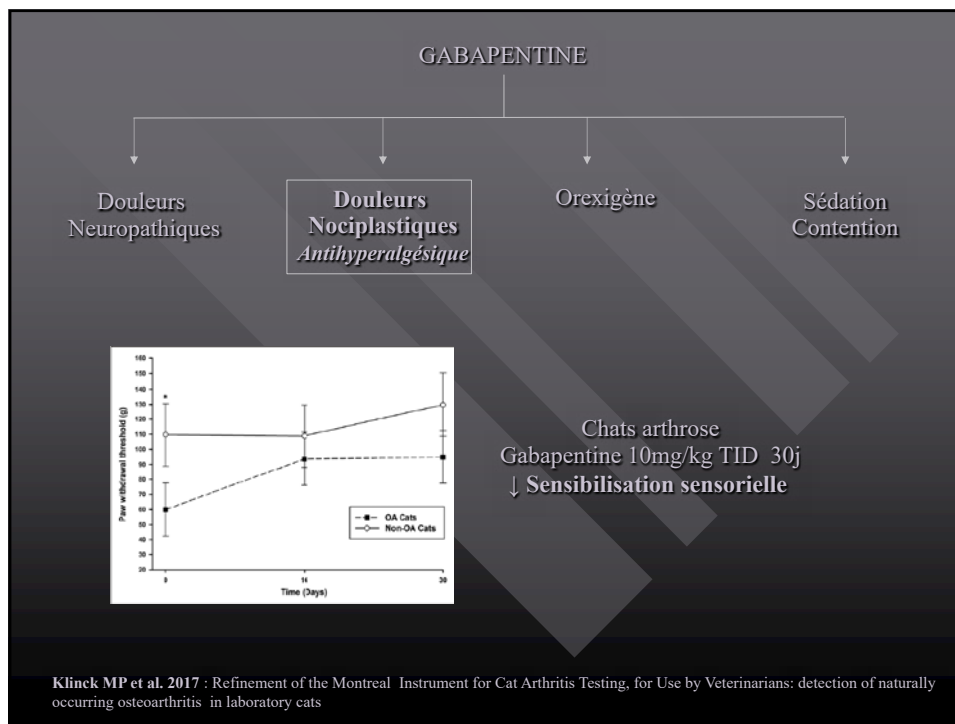
32



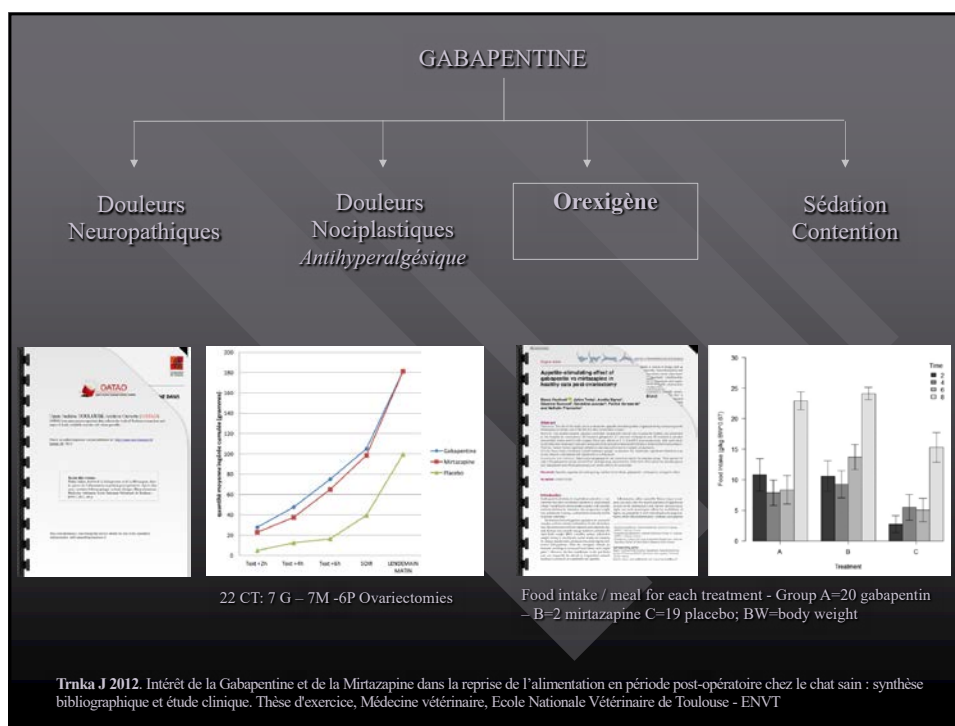
33



34



35



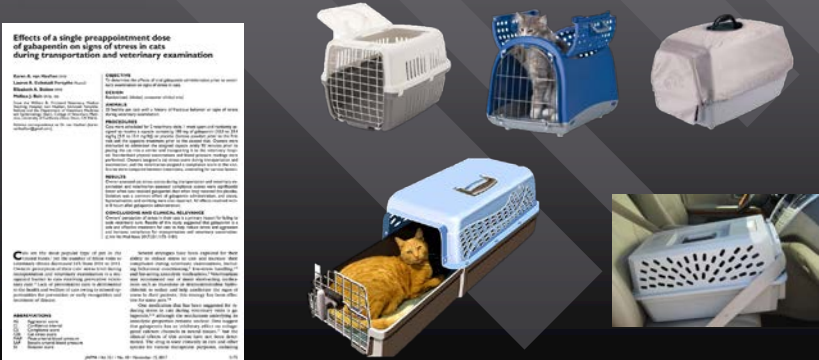
36

GABAPENTINE

20 mg/kg VO
3h avant de placer le chat
dans la cage de transport
Evaluation examen clinique et mesure PA
Favorable 19/20

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

**Sédation
Contention**



Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate the effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination.

Study design: A prospective, randomized, controlled trial.

Animals: Twenty-four healthy cats of various breeds and ages.

Location: A veterinary clinic.

Methods: The cats were divided into two groups: a control group (n=12) and a gabapentin group (n=12). The gabapentin group received a single oral dose of 20 mg/kg of gabapentin 3 hours before transportation and examination. The control group received no medication. Signs of stress were evaluated using a standardized scoring system.

Results: The gabapentin group showed significantly lower scores for stress and aggression compared to the control group. The sedation score was significantly higher in the gabapentin group.

Conclusions: A single preappointment dose of gabapentin (20 mg/kg VO) significantly reduces signs of stress and aggression in cats during transportation and veterinary examination, and increases sedation.

Keywords: gabapentin, cats, stress, aggression, sedation, transportation, veterinary examination.

37

Antidepressants and pain

Juan A. Micó¹, Denis Ardid^{2,3}, Esther Borroco³ and Alain Eschaler^{2,4,5}

¹Pharmacology and Neuroscience Research Group, Department of Neuroscience (Pharmacology and Psychiatry), School of Medicine, University of Lausanne, CHUV, 1015 Lausanne, Switzerland; ²University of Lausanne, CHUV, 1015 Lausanne, Switzerland; ³University of Lausanne, CHUV, 1015 Lausanne, Switzerland; ⁴University of Lausanne, CHUV, 1015 Lausanne, Switzerland; ⁵University of Lausanne, CHUV, 1015 Lausanne, Switzerland

Abstract

Background: Tricyclic antidepressants, together with anticonvulsants, are considered to be first-line drugs for the treatment of neuropathic pain. Antidepressants are also used in patients with chronic pain and no risk of addiction, indicating that the analgesic and antidepressant effects occur independently. The analgesic effect of these drugs seems to be centrally mediated but consistent evidence also indicates a peripheral site of action. Several pharmacological mechanisms account for their antinociceptive effect but the inhibition of monoamine transporters (and, consequently, the facilitation of descending inhibition pain system) is implicated in the locus coeruleus and locus ceruleus system. However, pain is a complex syndrome of depression, and depression is frequent in chronic pain patients, supporting the hypothesis that pain and depression share some common biochemical mechanisms. We suggest that antidepressants have a genuine analgesic effect and that research into their mechanisms of action will help to facilitate the development of new drugs.

Why use an antidepressant to relieve pain?

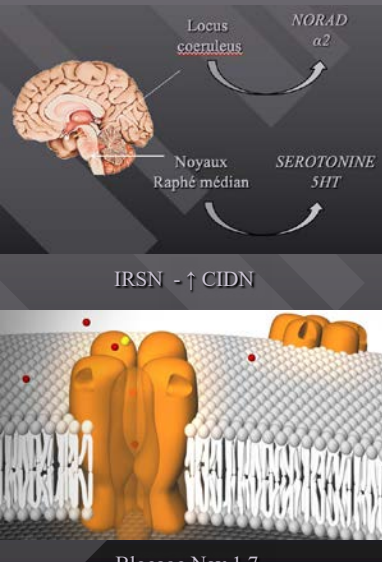
Why did I have to take an antidepressant to relieve pain? If I am not depressed? This question could be asked of a physician by a patient suffering from pain who presented an antidepressant as an analgesic. This is a reasonable question from the patient's perspective, and the physician should answer that the antidepressant is prescribed for its analgesic action rather than its antidepressant action. The patient's next question might be: "are antidepressants pain killers?" and "how is that possible?"

Many drugs are currently used to treat pain. All of them act on the pain pathway and on the central nervous system that are involved in the detection, transmission, modulation and integration of nociceptive processes, providing an effective analgesic effect in different

painful situations. Among these drugs, antidepressants are perhaps the least well known in terms of analgesic mechanism of action, despite their extensive use in pain treatment.

According to a recent survey carried out in 12 European countries, antidepressants represent 3% of all the analgesic prescriptions currently used to treat chronic pain, the most prevalent being tricyclics (1). By contrast, weak and strong opioids represent 50% and paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a large proportion of analgesic prescriptions (2). In a large observational European cross-sectional survey carried out in neuropathic pain, 20% of patients were prescribed antidepressant drugs (3).

The chronic use of antidepressants was not considered to be analgesic drugs but, because of their action on neuronal circuits that regulate emotion (an essential component of pain), they were considered to achieve an indirect alleviation of pain. In other words, antidepressants were not thought to be analgesic, only antidepressant. However, although they can act as antidepressants in some circumstances and in certain patients with chronic pain, they have a genuine analgesic action that has been demonstrated in both experimental and clinical conditions (4). The analgesic efficacy of antidepressants in patients with chronic pain and no concomitant depression, or the demonstration of analgesic effect without any effect on mood in depressed chronic pain patients attests to this (5). Further supporting the credibility of the intrinsic analgesic action of antidepressants, the dose required to achieve an optimum analgesic response is usually lower than that required to achieve an antidepressant effect (6). The variation in analgesic efficacy among chemical classes of antidepressant is further proof of the analgesic response being distinct from effects on mood. Moreover, the delay of action of antidepressants in chronic pain management is more similar to that of painkillers than to antidepressants. In fact, in some cases, it cannot be excluded that the degree or nature of mood dysfunction in chronic pain patients is not the same as in patients in which depression is the primary disorder. If this were the case, it could be expected specifically that alleviation of the underlying pain would be associated with improvement of mood. The improvement of depressive symptoms, despite antidepressants being used at lower doses, and the improvement of pain would lead to improvement in mood. The antidepressant response for this case is not the same as in patients in which mood is the primary disorder. It is supposed that, given that pain induces emotional and



Locus coeruleus
NORAD
α2

Noyaux
Raphé médian
SEROTONINE
5HT

IRSN - ↑ CIDN

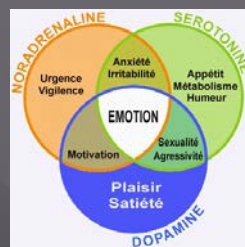
Blocage Nav 1.7

Juan A Micó, Denis Ardid, Esther Borroco, Alain Eschaler. Antidepressants and pain. Trends Pharmacol Sci. 2006 Jul;27(7):348-54.

38



Coexistence états dépressifs et DC



Même dérèglement triade

Les antidépresseurs possèdent une activité antalgique propre indépendante de leur effet sur l'humeur.

1. Effet antalgique obtenu à des posologies inférieures
2. Délai d'action plus bref, bien avant les quatre à six semaines nécessaires à l'obtention d'un effet sur l'humeur
3. Efficacité également observée chez des patients douloureux non dépressifs.

Frédérique Rodieux, Valérie Piguet, Patricia Berney, Marie Besson, Jules Desmeules. Prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur : rôle de la pharmacogénétique. Rev Med Suisse 2015; 11: 1374-9

39



Coexistence états dépressifs et DC



Même dérèglement triade

Les antidépresseurs possèdent une activité antalgique propre indépendante de leur effet sur l'humeur.

! à ne pas " psychiatriser " les altérations du comportement en relation avec les DC
 La complexité d'un être vivant ne peut se résumer à un presse-bouton neurobiologique
 IMAO (Sélaginine) et ISRS (Fluoxétine – Floxyfral) inefficaces sur la douleur
 Duloxétine - Mirtazapine: balance bénéfices-risques plus favorables

! Polymorphisme génétique:
 50% de la variabilité de la réponse aux antidépresseurs est fonction de facteurs génétiques

40

Recommandation 4

- Les anti-dépresseurs tricycliques (AD3C) sont actifs sur le fond douloureux permanent et la co-morbidité dépressive associée.
- Ils peuvent être recommandés en 2ème intention.
- L'effet sédatif peut être recherché pour traiter les troubles du sommeil (insomnies).
- Les effets secondaires des AD3C sont plus fréquemment rencontrés chez le chat, et sont liés au blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques (constipation, sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, etc.), histaminiques H1 (somnolence) et (alpha1-adrénergiques (bradycardie et hypotension). Il est possible d'associer la clomipramine à la gabapentine.



CLOMIPRAMINE

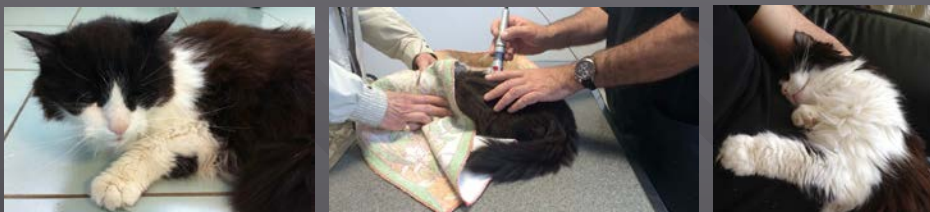
- Prescrite chez le chien à la dose de 1 à 2 mg/kg, 2 fois par jour.
- La dose employée chez le chat est de 0,5 mg/kg 1 fois par jour.

- Douleurs neuropathiques
- Troubles comportementaux en relation avec la douleur: Insomnies – Dépression - Anxiété

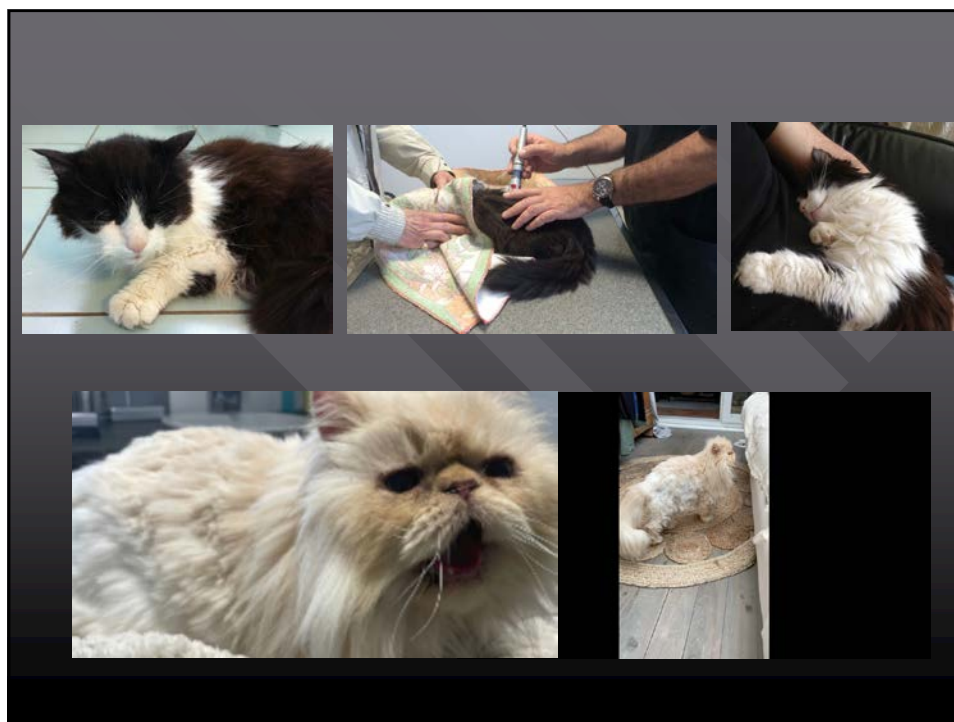


- Anticholinergique
 - ✓ ! Rétention urinaire
 - ✓ ! Constipation
 - ✓ ! Glaucome
- Histaminergique
 - ✓ ! Sédation
- $\alpha 1$ adrénérique
 - ✓ ! Bradycardie hypotension

41



42



43

DOULEURS NOCIPLASTIQUES

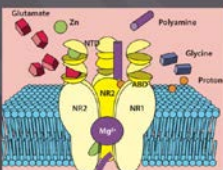
KÉTAMINE

○ Anti-NMDA



S (+) kétamine
1,5 à 3 fois plus active
Anti-NMDA

R (-) kétamine





KETAMINE

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

44

DOULEURS NOCIPLASTIQUES

GABAPENTINE		Antiviral Dopaminergique: Maladie de Parkinson Anti NMDA ↓ Sensibilisation centrale ↓ Hyperalgésie et allodynie En relais de la Kétamine si efficacité ☞ Douleurs neuropathiques ☞ Douleurs arthrosiques réfractaires ☞ (+) AINS ou Opioïdes ☞ Effets II rares: ↓ appétit agitation diarrhée Mantadix Capsules 100 mg Préparations magistrales Gélules: 10mg 20 mg 50 mg Chat: 3mg/kg SID VO
MÉTHADONE		
LIDOCAÏNE		
AMANTADINE		

45



LE POINT vétérinaire
Revue d'information multi-spécialités et de formation continue - fondée en 1973
 Janvier/Février 2021 - N° 417/418 - Volume 52

CANNABIS ET DOULEUR
 UN NOUVEAU POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE ?

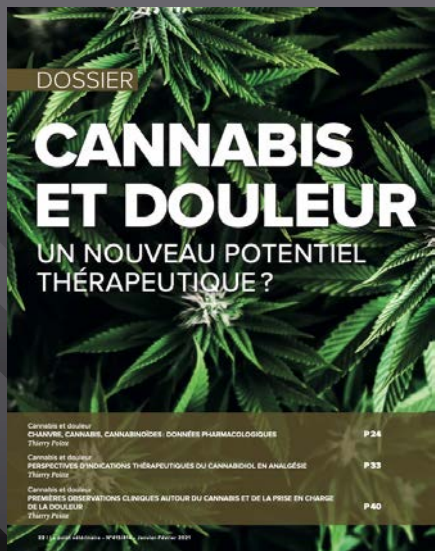
PHARMACOLOGIE, PERSPECTIVES DE TRAITEMENT ET PREMIÈRES OBSERVATIONS CLINIQUES

EN PRATIQUE
Données pour le cannabis de la réglementation et de l'efficacité : pourquoi, quels conseils à donner le thérapeute généraliste (hors le chien et le chat) ?

MISE AU POINT
Antidouleurs lors de diarrhée aiguë chez le chien : l'impact sur le microbiote intestinal et le développement de l'acidose métabolique et la constipation

EXPERT RURAL
Cas clinique : un foyer d'urticaire à l'origine d'un dysfonctionnement digestif chez des chiens adultes entralés de l'acidose métabolique et la constipation

LE POINT VÉTÉRINAIRE FR



DOSSIER
CANNABIS ET DOULEUR
 UN NOUVEAU POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE ?

CYRIL ET BRUNO CHAMFRE, CANNABIS, CANNABINOÏDES : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES **P 24**
Flavio Petit

CANNABIS ET DOULEUR : PERSPECTIVES D'INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DU CANNABIDIOL EN ANALGÉSIE **P 33**
Flavio Petit

CANNABIS ET DOULEUR : PREMIÈRES OBSERVATIONS CLINIQUES AUTOUR DU CANNABIS ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR **P 40**
Flavio Petit

11 | LE POINT VÉTÉRINAIRE - Janvier/Février 2021

46

Actualités Cannabis

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

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

Evaluation des résultats par CSOM (Client Specific Outcome Measures)

47

CANNABIDIOL

CAPdouleur
CHANGE ANIMAL PAIN

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

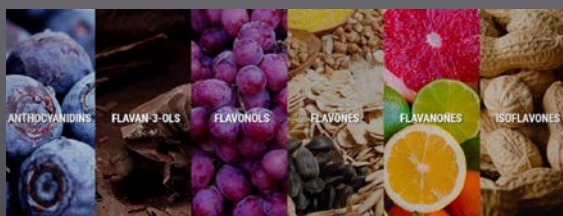
Cet article vise à familiariser le vétérinaire avec le système endocannabinoïde, ses fonctions et les possibilités thérapeutiques qu'il offre, grâce à l'interaction avec des cannabinoïdes exogènes extraits de cannabis.

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

Chanvre récréatif - cannabis médical
Inflorescences séchées
Phytocomplexe

48

Phytocomplexe du cannabis et Entourage



FLAVONOÏDES

Quercétine - Apigénine
- *Cannaflavine*

- Anti-oxydants
- Anti-inflammatoires



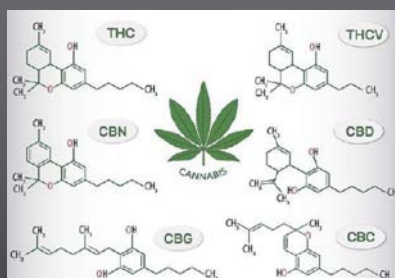
TERPENES

Myrcène - A-pinène – Linalool
– *Bétacaryophyllène ...*

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

49

Phytocomplexe du cannabis et Entourage



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

PHYTOCANNABINOÏDES

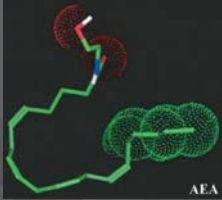
Tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)
Cannabidiol (CBD)
Cannabinol (CBN) ...

Entourage = synergie du phytocomplexe
Evite dose plafond du CBD

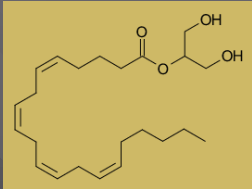
50

SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

Endocannabinoïdes

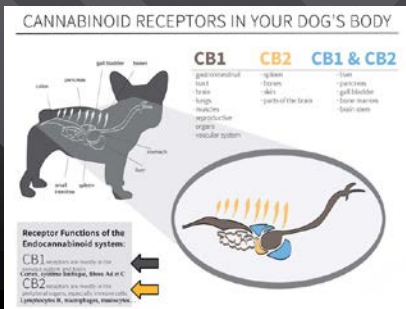


Anandamide

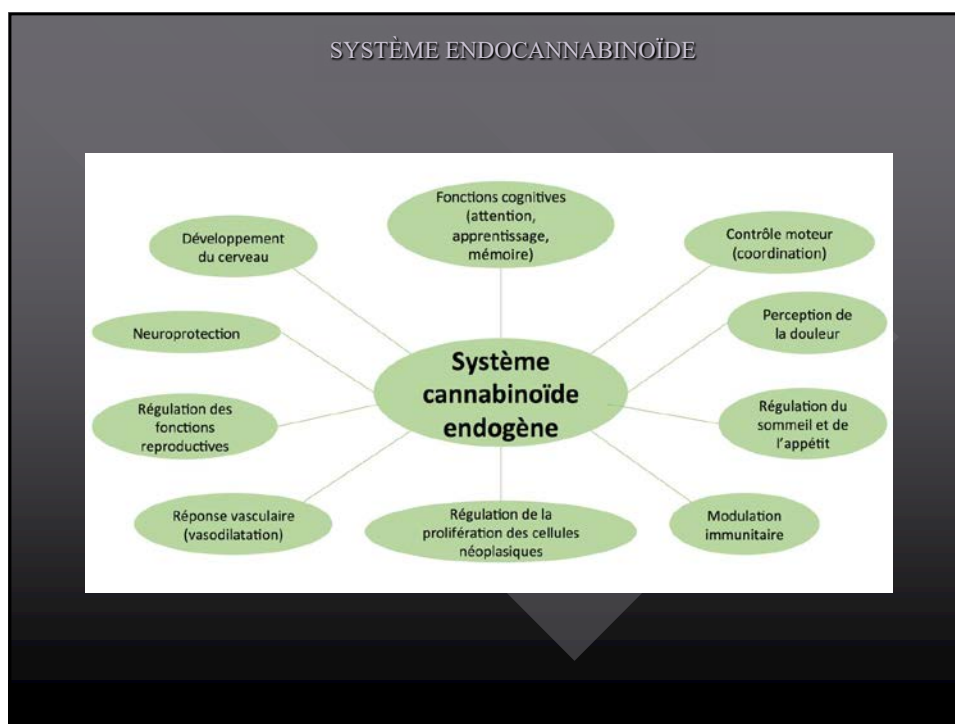


2-AG

Récepteurs CB1 – CB2
CB1 +++ chez le chien



51



52

Modulateur allostérique
négatif (CB1) ou positif (CB2)

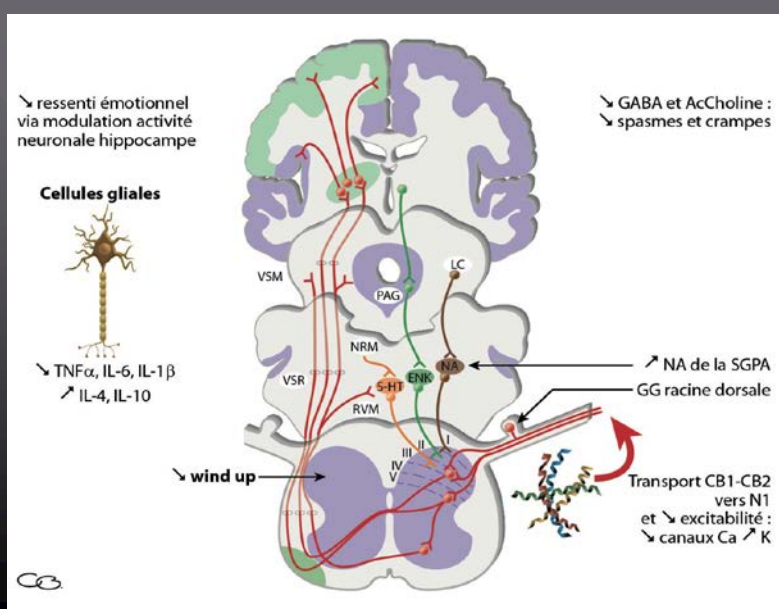
- Modifie la forme, le fonctionnement avec des conséquences sur l'efficacité du signal cellulaire
- Bloque l'enzyme de dégradation FAAH: ↑ AEA



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

53

Système endocannabinoïde et douleur



54

CANNABINOÏDES ET DOULEUR EN MEDECINE HUMAINE




1ères JFPP Paris 2022

Syndrome activation mastocytaire
Autisme avec auto-mutilation
Maladies génétiques à expression cutanée
Erythermalgie (mutation NAV1.7)
Epidermolyse bulleuse
Necker: Antalgie si > 100 mg/j



2017



2018



2019



2020

55

CANNABINOÏDES ET DOULEUR EN MEDECINE HUMAINE



1ères JFPP Paris 2022

Syndrome activation mastocytaire
Autisme avec auto-mutilation
Maladies génétiques à expression cutanée
Erythermalgie (mutation NAV1.7)
Epidermolyse bulleuse
Necker: Antalgie si > 100 mg/j



Dr Greco

Erythermalgie



Dr Greco

Epidermolyse bulleuse

56

Cannabis et douleurs cancéreuses



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



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

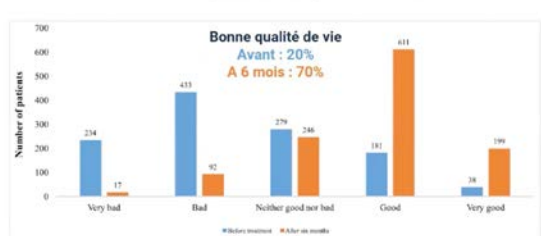
Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b}, Raphael Mechoulam^c, Violeta Lederman^b, Mario Hilou^b, Ori Lencovsky^a, Oded Betzalel^b, Liat Shbiro^a, Victor Novack^{a,*}

^a Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel
^b Research Department, Tikun Olam LTD, Israel
^c Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel

30 000 patients K sous cannabis médical
 Étude observationnelle
 Prescription: Insomnies – Douleur (EN 8/10) – Fatigue – Nausées – Tr. appétit

57

Cannabis, cancer et qualité de vie



Qualité de vie	Avant (20%)	À 6 mois (70%)
Very bad	234	17
Bad	433	92
Neither good nor bad	279	246
Good	191	611
Very good	38	196

Bar-Lev Schleider et al., 2018

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

- Traitement du patient douloureux et de sa composante émotionnelle
- « Les patients K se sentent moins mal »
- Coping
- Patients apaisés







58

CANNABIDIOL ET MEDECINE. VETERINAIRE

« l'individualisation du traitement doit être la règle »

Chanvre industriel desséché reconstitué dans de l'huile d'olive :

- ✓ 10mg/ml CBD
- ✓ 0,24 mg/ml THC
- ✓ 0,27mg/ml cannabichromène CBC
- ✓ 0,11mg/ml cannabigérol CBG

- 1^{er} passage hépatique
- Biodisponibilité faible et variable 0 à 19%
- Forte lipophilie
- ½ vie CBD 2 mg/kg: 4,2h
- Catabolisme / Cytochrome P450
- Forte variabilité génétique
- Interactions médicamenteuses

16 chiens: 2 mg/kg de CBD BID 30j

Evaluations:

- Grille CBPI
- Score de Hudson
- Scores de boiterie
- Palpation articulations arthrosiques

61

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

CBD 4% 0,5 mg/kg BID

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

62



63



64

CANNABIDIOL

☞ Correction du mal-être associé aux DC réfractaires aux traitements de 1^{ère} et 2^{ème} intention

! Toxicité THC / surexpression CB1

1° Procédure: Start low - Go slow - Stay low

2° Titration progressive et précautionneuse

☞ 0,5 -2 mg/kg BID

3° Prescription raisonnée et individualisée

4° Evaluation régulière et partagée

Huile de CBD 10% : 1 goutte = 5 mg de CBD



0,81



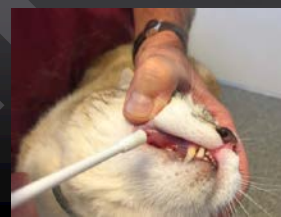
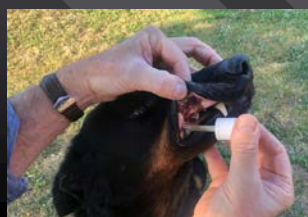
2,70
mg CBD/ gtte



4,86



4 - 12 - 21
mg CBD/ pulv



65

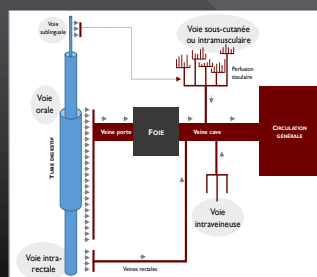


Schéma des différentes voies permettant de contourner l'effet de 1^{er} passage hépatique

66




SCAN ME



67