



DOULEURS CANCÉREUSES ET AINS antiCOX-2



RESTER AU FAIT DE L'ACTUALITÉ



Thierry POITTE

- Docteur Vétérinaire
- CES Traumatologie et Chirurgie Ostéo-Articulaire
- DIU Prise en charge de la douleur
- Prix de l'Ordre des Vétérinaires 2015
Projet CAPdouleur

LES DOULEURS CANCÉREUSES

Les douleurs cancéreuses sont possiblement liées à la tumeur primitive, aux métastases et au trépied thérapeutique : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

Chez l'Homme, la prévalence des douleurs cancéreuses en phase active est de 50% (modérées à sévères), de 10 à 20% (très intenses) dont 20 à 40% de douleurs neuropathiques. En phase de rémission, 25% des patients souffrent à des degrés divers d'intensité.

Les syndromes douloureux aigus peuvent survenir lors de fractures d'os long suite à des ostéosarcomes et au cours d'actes diagnostiques ou thérapeutiques dont les interventions chirurgicales. Un environnement analgésique de qualité doit accompagner toute chirurgie carcinologique et la douleur post-opératoire immédiate doit être très rapidement prise en charge pour éviter de favoriser la survenue de douleurs chroniques post-opératoires. La douleur aiguë liée à des perfusions de chimiothérapies peut être sévère : la douleur au site d'injection de cytotoxiques (spasme veineux, phlébite, extravasation ...) est un problème fréquent. La chimiothérapie intrapéritonéale et l'immunothérapie intravésicale provoquent des douleurs abdominales sévères ou des irritabilités récurrentes de la vessie. Les neuropathies périphériques chimio-induites sont courantes et invalidantes (vincristine, sels de platine, taxanes).

En médecine vétérinaire, les douleurs cancéreuses sont sous évaluées (et donc sous traitées) alors que leur prévalence moyenne est estimée à 75% et corrélées à leur localisation (douleur quasi systématique des ostéosarcomes).





LES DOULEURS OSSEUSES :

Les douleurs chroniques cancéreuses sont de nature :

1° INFLAMMATOIRES (par excès de nociception) :

Les nocicepteurs mécanosensibles sont activés par la déformation de la peau et donc stimulés par le développement de la tumeur. Les chémorécepteurs sont stimulés chimiquement par la soupe inflammatoire (prostaglandines, cytokines, histamine ...) générée par l'inflammation néoplasique de la tumeur et des métastases notamment osseuses, par la chirurgie ou la radiothérapie.

2° NEUROPATHIQUES (résultant d'une lésion ou d'une pathologie du système somatosensoriel) :

Le système nerveux périphérique, les plexus et la moelle épinière subissent des compressions ou des infiltrations liées au développement de la tumeur. Les neuropathies iatrogènes sont post-chirurgicales, chimio ou radio-induites.

3° MIXTES (association des deux précédentes).

4° NOCIPLASTIQUES :

Les douleurs nociplastiques sont en relation avec une remarquable neuroplasticité des voies de la douleur : l'hypersensibilisation centrale et la perte des contrôles descendants perturbent le traitement de la douleur par le système nerveux central.

Les douleurs osseuses sont les plus fréquentes (myélome, tumeur osseuse primitive, métastases osseuses), intenses, lancinantes, s'accroissant avec la progression de la maladie, survenant spontanément ou au cours de la mobilisation (1). La moelle osseuse et l'os minéral (compact et spongieux) sont innervés par des fibres sympathiques et sensibles. Un vaste réseau de fibres C peptidergiques innerve le périoste, libérant des neuropeptides algogènes (Substance P, CGSF) responsables de l'inflammation neurogène et déchargeant des neurotrophines (NGF) impliquées dans les mécanismes d'hypersensibilisation périphérique et centrale (2).

La tumeur déséquilibre l'homéostasie osseuse en exacerbant la résorption ostéoclastique, via le ligand RANK (récepteur activateur du facteur nucléaire). Des AcMc ont été développés en médecine humaine pour bloquer le récepteur du RANK et limiter ainsi la destruction osseuse.

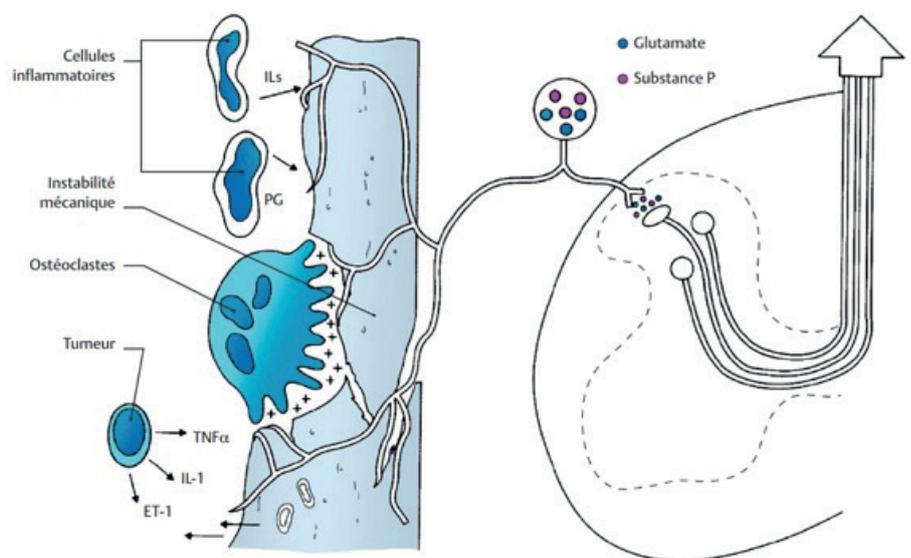
La tumeur libère des substances pronociceptives : ions H⁺ (acidose locale), prostaglandines, NGF, TNF α , interleukines et endothélines aux propriétés vasoconstrictives, fibrotiques et inflammatoires. Le recrutement de cellules inflammatoires aggrave la libération d'interleukines (IL1- β) et de prostaglandines délétères (PGE2).

La croissance des cellules tumorales endommage les terminaisons nerveuses libres (douleurs neuropathiques) et favorise des bourgeonnements (sprouting) des fibres sympathiques en forme de panier autour des neurones sensoriels. Les douleurs deviennent alors entretenues par le système sympathique.

Les douleurs viscérales atteignent l'organe lésé (rétrécissement ou obstruction des viscères creux, distension capsulaire des viscères pleins, ulcérations des muqueuses), se compliquent de douleurs cutanées rapportées, de douleurs référées musculaires et d'hyperalgésie.

Sur le plan clinique, les douleurs chroniques sont caractérisées par l'hyperalgésie (réponse exagérée à un stimulus nociceptif), l'allodynie (douleur ressentie à un stimulus non nociceptif) et par des comorbidités émotionnelles accrues : anxiété, dépression, agressivité, troubles du sommeil, altération des relations sociales...

A la douleur de fond permanente, d'intensité quasi constante, se surajoutent des accès douloureux paroxystiques.



Mécanismes de la douleur cancéreuse (3)

ET-1 : endothéline 1 ; IL : interleukine ; PG : prostaglandines ; TNF α : tumor necrosis factor α .





AINS SÉLECTIFS antiCOX-2

Le rapport de sélectivité est déterminé par la concentration inhibitrice 50 (IC50), correspondant à la concentration de l'AINS inhibant 50% de l'activité de COX-1 ou de COX-2.

Plus le ratio (IC50 COX-1/IC50 COX-2) est élevé, plus la sélectivité vis-à-vis de COX-2 est forte. Les observations cliniques ne confirment pas une différence indéniable d'efficacité ou une réduction des effets indésirables entre les préférentiels et les sélectifs COX-2.

Les inhibiteurs préférentiels COX-2 ont un ratio IC50 COX-1/IC50 COX-2 in vitro supérieur à 1.

L'inhibiteur COX-2 préférentiel le plus couramment utilisé en cancérologie canine est le méloxicam (0,1 mg/kg/j).

Les inhibiteurs sélectifs COX-2 ont un ratio IC50 COX-1/IC50 COX-2 in vitro élevé. Quatre coxibs (inhibiteurs COX-2 sélectifs) sont disponibles en médecine vétérinaire : Selon les différents RCP, le firocoxib présente l'indice de sélectivité le plus conséquent (380), suivi du robénacoxib (140) et du mavacoxib (40). L'indice de sélectivité du cimicoxib n'est pas connu.

L'inhibiteur COX-2 sélectif le plus couramment utilisé en cancérologie canine est le firocoxib (5 mg/kg/j).



Indice de sélectivité des différents AINS (source RCP) Cimicoxib non communiqué

COX-2 ET CANCÉROGÈNE

Les COX sont des cyclo-oxygénases assurant la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Les COX-1 dites constitutives sont présentes physiologiquement (reins, plaquettes, tube digestif, etc.) et ont un rôle cytoprotecteur au niveau de la muqueuse gastrique, dans le maintien de l'homéostasie vasculaire et du flux sanguin au niveau rénal.

Les COX-2 dites inductibles sont plutôt délétères, accompagnant les macrophages et les leucocytes lors des processus inflammatoires via notamment PGE2 et PGI2.

Les COX-2 sont donc induites par des stimuli inflammatoires mais aussi par des facteurs de croissance et par certains oncogènes dont l'expression favorise la survenue de cancers.

La surexpression de COX-2 en cancérologie humaine est connue depuis les années 80, notamment dans le cancer du sein. Le lien entre l'expression de la COX-2 et la tumorigenèse a été confirmé pour les tumeurs colorectales de l'homme en 1994.

La surexpression de COX-2 est décrite en cancérologie humaine et vétérinaire dans des lésions précancéreuses avec parfois une intensité majorée, supportant le rôle de ces COX-2 dans la cancérogenèse.

Chez le chien, la surexpression COX-2 est décrite dans les tumeurs mammaires, les carcinomes vésicaux, nasaux, cutanés et de la cavité buccale, les mélanomes et les ostéosarcomes.

Les sarcomes histiocytaires, les fibrosarcomes oraux, les gliomes, les hémangiosarcomes et les lymphomes expriment rarement ou pas du tout les COX-2.

Le recours aux AINS sélectifs antiCOX-2 apparait donc pleinement justifié en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, de diminution de l'angiogenèse et de la mort cellulaire programmée (apoptose), de réduction de l'invasion tumorale et de la propagation métastatique.

Cependant un lien direct entre la surexpression des COX-2 et l'efficacité présumée des AINS antiCOX-2 ne peut être absolument établi. Une consultation régulière des dernières publications scientifiques est donc nécessaire pour améliorer la pertinence des prescriptions complémentaires ou palliatives d'AINS antiCOX-2.

Les PGE2 jouent un rôle important dans la prolifération tumorale (4-5-6) :

1° Néovascularisation et angiogenèse tumorale

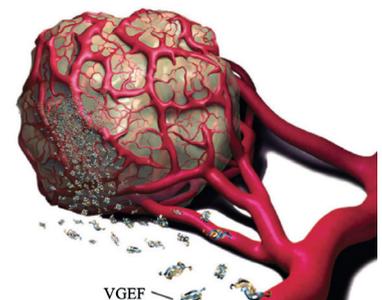
via la production de VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et de bFGF (facteur de croissance des fibroblastes de base).

2° Augmentation de la division et de la migration cellulaire

favorisant la dissémination métastatique.

3° Inhibition de l'apoptose tumorale.

4° Action immunosuppressive.

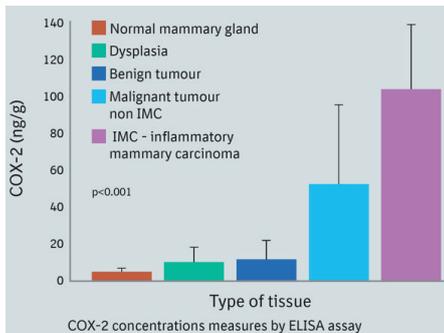
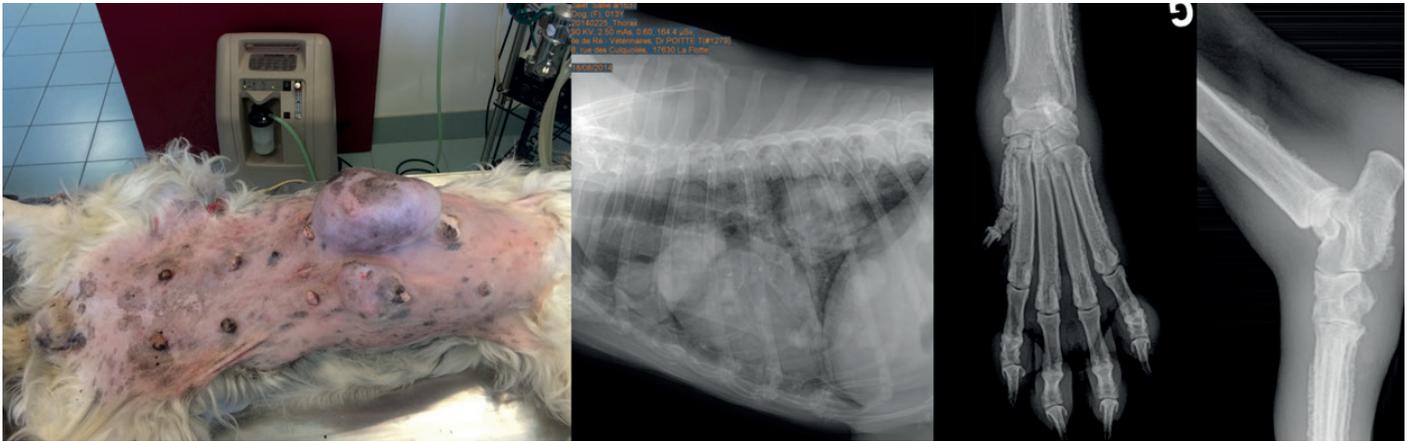


VEGF





TUMEURS MAMMAIRES



Les COX-2 (absentes dans la glande normale) sont surexprimées dans 24% des adénomes et 56% des adénocarcinomes mammaires avec pour ces derniers une expression et une intensité du signal plus élevées (7). Les carcinomes mammaires inflammatoires et la majorité des sites métastatiques surexpriment encore davantage les COX-2 (8-9). Une surexpression marquée pourrait donc constituer un facteur pronostic aggravant.

Pour les carcinomes mammaires de haut grade, la survie est significativement plus élevée en associant le firocoxib à la chirurgie, comparée au groupe témoin sans traitement adjuvant et au groupe traité au mitoxantrone (10).

Le syndrome de Cadiot-Ball majore la perception de la douleur en raison de l'atteinte périostée diffuse.

Le carcinome mammaire inflammatoire, cliniquement très douloureux, évolue de façon suraiguë (médiane de survie inférieure à 30 j par rapport au diagnostic initial) en raison de l'invasion des vaisseaux lymphatiques par des embolus néoplasiques, bloquant les voies lymphatiques superficielles et occasionnant un fort œdème.



Une survie longue de 11 mois a été obtenue chez une chienne American Staffordshire terrier de 11 ans suite à la mise en place d'un traitement multimodal associant chirurgie, chimiothérapie (doxorubicine) et firocoxib (11).





TUMEURS MÉLANOCYTAIRES

(4 À 20% DES TUMEURS CUTANÉES)

Les COX-2 sont surexprimées dans 100% des mélanomes malins de la cavité buccale, 60% des mélanomes cutanés ou unguéaux malins, absents dans les mélanomes bénins (12).

OSTÉOSARCOMES

Les COX-2 sont surexprimées dans 77 à 93 % des ostéosarcomes (17). L'amputation peut être proposée pour supprimer la cause majeure de douleur locale. Une chirurgie conservatrice du membre par l'exérèse du segment osseux tumoral (limb sparing) est envisageable, améliorant la récupération fonctionnelle.

Avec l'administration de firocoxib sans chirurgie associée, nous avons obtenu une survie de 8 mois chez un Setter anglais de 13 ans (ostéosarcome tibial de type fibroplastique)





CARCINOMES PROSTATIQUES ET VÉSICAUX

Les COX-2 sont absentes des prostates saines et surexprimées (56 à 100%) dans la majorité des carcinomes prostatiques (13)

Les COX-2 sont systématiquement surexprimées dans l'épithélium des néoplasmes vésicaux primaires, ainsi que dans les métastases issues de ces tumeurs vésicales (14).

Le firocoxib (5mg/kg/j) a été utilisé en association avec le cisplatine sur une série de 44 chiens atteints de tumeur vésicale : le taux de rémission observé est de 13% dans le groupe cisplatine (15 chiens), 20% dans le groupe firocoxib (15 chiens), 57% dans le groupe combinant cisplatine et firocoxib (14 chiens).

Dans le groupe firocoxib, la maladie a été stabilisée pour 33% des cas (15).

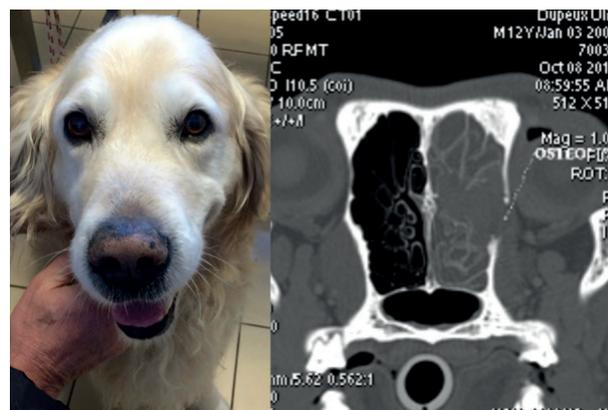


CARCINOMES NASAUX

(2/3 DES TUMEURS NASALES)

La majorité (71 à 90%) des tumeurs nasales épithéliales canines exprime la COX-2.

Le firocoxib en association avec la radiothérapie ne permet pas un allongement de la durée de vie mais apporte significativement une amélioration de la qualité de vie, notamment sur l'activité et l'appétit (16).

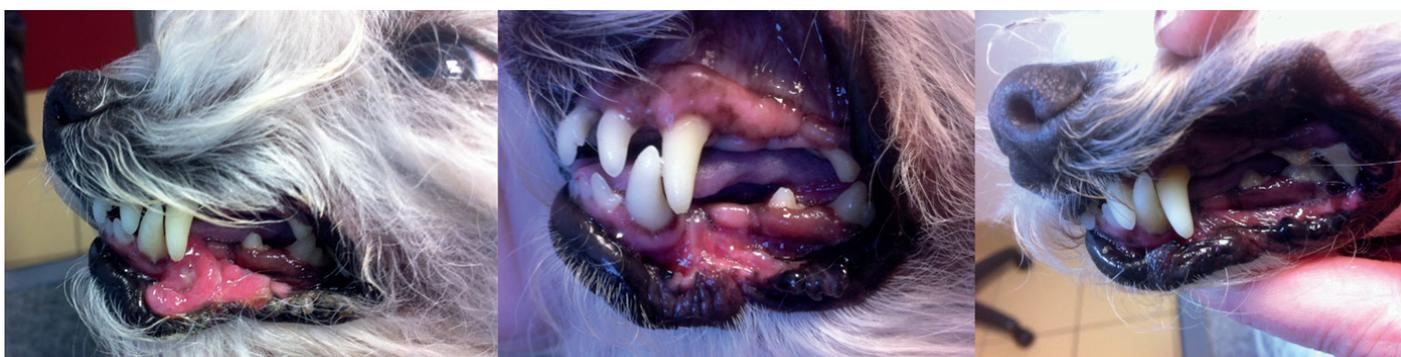




CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES CUTANÉS ET DE LA CAVITÉ BUCCALE

Les COX-2 sont surexprimées dans 65% des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et dans 100% des carcinomes cutanés.

Avec l'administration de firocoxib sans chirurgie associée, nous avons obtenu une rémission complète d'un carcinome épidermoïde labial et une survie de 16 mois chez un Bichon Maltais de 13 ans.



Bibliographie AINS CANCERS

1. Beaulieu P. La douleur - Guide pharmacologique et thérapeutique. Les Presses de l'Université de Montréal. Maloine 2013
2. Richardson, J. D., & Vasko, M. R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002.302(3), 839-845.
3. Mantyh P. Bone Cancer Pain: From Mechanism to Therapy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 June ; 8(2): 83-90
4. Regulski M et al. COX-2 inhibitors: a novel strategy in the management of breast cancer. *Drug Discovery Today*. 2016. Vol. 21, n° 4, pp. 598615.
5. Carvalho M et al. High COX-2 expression is associated with increased angiogenesis, proliferation and tumoural inflammatory infiltrate in canine malignant mammary tumours: a multivariate survival study. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2016. Vol. 15, pp. 619613.
6. Saito T et al. Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors. *Oncology Reports*. 2014. Vol. 31, n° 4, pp. 16371644.
7. Doré et al. Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology Online*. 2003b. Vol. 40, n° 2, pp. 207212.
8. Queiroga et al. Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 2007. Vol. 136, n° 23, pp. 177185
9. Dias Pereira et al. COX-2 expression in canine normal and neoplastic mammary gland. *Journal of Comparative Pathology*. 2009. Vol. 140, n° 4, pp. 247253.
10. Arenas C et al. Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. *The Veterinary Record*. 2016. Vol. 179, n° 5, pp. 125.
11. Simeon C et al. Traitement multimodal d'un carcinome mammaire inflammatoire : chirurgie, chimiothérapie et AINS COX-2 sélectif. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*. 2013 ; 48, 79-86.
12. Pires I et al. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. *J Comp Pathol Aug-Oct 2010*;143(2-3):142-9.
13. Rodrigues MMP, Santis GWd, Moura VMBd, Amorim RL (2010). COX-2 and TGF- β expression in proliferative disorders of canine prostate. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 3, 31-36.
14. Khan K. N. M. [et al.] Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2000. 5 : Vol. 61. - pp. 478-481
15. Knapp D. W. [et al.] Randomized Trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin / Firocoxib in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med*. 2013. Vol. 27. - pp. 126-133.
16. Cancedda S et al. Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound May-Jun 2015*;56(3):335-43.
17. Milanta F et al. Immunohistochemical expression of COX-2, mPGES and EP2 receptor in normal and reactive canine bone and in canine osteosarcoma. *J Comp Pathol Aug-Oct 2012*;147(2-3):153-60



COX-2 EXPRESSION IN CANINE NON-EPITHELIAL TUMOURS

NON-EPITHELIAL TUMOURS

TUMOR TYPE	COX-2 EXPRESSION	REFERENCES
MELANOMAS		
Oral Melanomas	9/15 (60%)	Mohammed et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004
Oral Melanomas	9/9 (100%)	
Cutaneous Melanomas	11/20 (55%)	Pires et al., J Comp Pathol. 2010
Ocular Melanoma	1/2 (50%)	
Cutaneous melanocytomas (benign)	0/9 (0%)	
Oral melanomas	22/25 (88%)	Martinez et al., Vet Pathol. 2011
Cutaneous melanomas	24/32 (75%)	
Oral Melanomas	19/19 (100%)	
Cutaneous Melanomas	12/12 (100%)	Gregório et al., Melanoma Res. 2016
Cutaneous Melanocytomas	0/20 (0%)	
OSTEOSARCOMA		
Appendicular osteosarcoma	34/44 (77,3)	Mullins et al., J Vet Intern Med. 2004
Osteosarcoma	25/27 (93%)	
Reactive non-neoplastic bone	7/14 (50%)	Millanta et al., J Comp. Pathol. 2012
Normal bone	0/12 (0%)	
SOFT TISSUE SARCOMAS		
Fibrosarcomas	10/23 (43%)	Nowak et al., Bull Vet Inst Pulawy. 2007
Hemangiopericytoma	14/40 (35%)	Avallone et al., Vet Pathol. 2015
LYMPHOMA		
Multicentric lymphoma	0/10 (0%)	Mohammed et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004
Multicentric and cutaneous lymphoma	6/44 (13,6%)	Asproni et al., J Comp. Pathol. 2014
INTRACRANIAL TUMORS		
Meningiomas	21/24 (87%)	Rossmesl Jr et al., Vet Comp Oncol. 2009
Gliomas	0/22 (0%)	Jankovsky et al., Vet Comp Oncol. 2013
Meningiomas	6/6 (100%)	Queiroga et al., 2016
Oligodendrogliomas	3/4 (75%)	* Conference Proceedings ESVONC Annual Congress, Nantes, France
Glioblastoma	n=1; negative	
Glioma	n=1; positive	
MAST CELL TUMORS		
Mast cell tumors	41/53 (78%)	Vascellari et al., Vet Pathol. 2013
Mast cell tumors	42/49 (86%)	Prada et al., J Comp Pathol. 2012
Mast cell tumors	15/15 (100%)	Kandefér-Gola et al., Med Weter. 2015
Mast cell tumors	46/50 (92%)	Gregório et al. Vet Comp Oncol. 2016



COX-2 EXPRESSION IN CANINE EPITHELIAL TUMOURS

CANINE EPITHELIAL TUMOURS

TUMORTYPE	COX-2 EXPRESSION	REFERENCES
BLADDERTUMOURS		
Transition cell carcinoma	21/21 (100%)	Khan et al., Am J Vet Res. 2000
Transition cell carcinoma	18/18 (100%)	Knottenbelt et al., J Small Anim Pract. 2006
Transition cell carcinoma	30/52 (58%)	Lee et al., Res Vet Sci. 2007
Transition cell carcinoma	51/51 (100%)	Sledge et al., Vet Pathol. 2015
PROSTATIC TUMORS		
Prostatic Carcinoma	18/24 (75%)	Tremblay et al., J Natl Cancer Inst. 1999
Prostatic Carcinoma	5/9 (56%)	Mohammed et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004
Prostatic Carcinoma	30/34 (88,2%)	Sorenmo et al., Vet Comp Oncol. 2004
Prostate Carcinoma	25/28 (89,3%)	L'Eplattenier et al., J Vet Intern Med. 2007
SQUAMOUS CELL TUMORS		
Cutaneous and oral SCC	40/40 (100%)	Pestilli de Almeida et al., J Histochem Cytochem. 2001
Oral SCC	17/26 (65%)	Mohammed et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004
Cutaneous SCC	9/9 (100%)	Bardagí et al., J Comp Pathol. 2012
Actinic keratosis (pre-neoplastic lesions)	3/9 (33%)	
RENAL TUMORS		
Renal carcinomas	2/3 (67%)	Khan et al., Vet Pathol. 2001
Renal carcinomas	23/30 (70%)	Carvalho et al., Vet Comp Oncol. 2016
GASTROINTESTINAL TUMORS		
Intestinal carcinomas	7/15 (47%)	McEntee et al., Vet Pathol. 2002
Rectal tumours	13/21 (61%)	Knottenbelt et al., J Small Anim Pract. 2006
MAMMARY TUMORS		
Mammary carcinomas	47/84 (56%)	Doré et al., Vet Pathol. 2003
Mammary carcinomas	8/13 (62%)	Mohammed et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004
Mammary carcinomas and carcinosarcomas	57/57 (100%)	Queiroga et al., Anticancer Res. 2005
Inflammatory mammary carcinomas (IMC)	7/7 (100%)	
Mammary carcinomas	28/50 (56%)	Heller et al., Vet Pathol. 2005
Mammary carcinomas	28/28 (100%)	Millanta et al., Breast Cancer Res Treat. 2006
Mammary carcinomas and carcinosarcomas	39/39 (100%)	Queiroga et al., J Comp Pathol. 2007
Mammary carcinomas	45/45 (100%)	
Distant metastasis	10/12 (83,3%)	Dias Pereira et al., J comp. Pathol. 2009
Mammary carcinomas	28/29 (96,6%)	Lavalle et al., Vet Pathol. 2009
Inflammatory mammary carcinomas	12/12 (100%)	De Souza et al., Can Vet J. 2009
Mammary carcinomas	109/119 (91,5%)	Badowska-Kozakiewicz and Malicka, Pol J Vet Sci. 2010
Mammary carcinomas	27/27 (100%)	Queiroga et al., Res Vet Sci. 2010
Mammary carcinomas	32/42(76,2%)	
Benign tumors	2/28 (7,1%)	Queiroga et al., Vet J. 2011
NASAL TUMORS		
Nasal Carcinomas	13/15 (87%)	Borzacchiello et al., J Comp Pathol. 2004
Nasal Carcinomas (include 4 cases of nasal SCC)	17/21 (81%)	Kleiter et al., Vet Radiol Ultrasound. 2004
Nasal Carcinomas (include 1 SCC)	17/24 (70,83%)	Impellizeri et al., Vet J. 2008
OVARIAN TUMORS		
Ovarian carcinomas	9/11 (82%)	Borzacchiello et al., J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2007

* SCC-Squamous cell carcinomas



DOULEURS CANCÉREUSES ET PROJET THÉRAPEUTIQUE INDIVIDUALISÉ

Les difficultés de prise en charge des douleurs cancéreuses relèvent dans les médecines humaine et vétérinaire des mêmes causes : défaut d'approche mécanistique sous-estimant la réalité des douleurs neuropathiques séquellaires (dont les neuropathies périphériques chimio-induites ?) et surestimant la pertinence des paliers OMS, carence des méthodes d'évaluation, méconnaissance des accès douloureux paroxystiques à l'origine des états de vulnérabilité fonctionnelle et émotionnelle, manque de connaissances pharmacologiques des analgésiques opioïdes, des co-analgésiques et des anti-hyperalgésiques, parcours de suivi défaillant.



La prise en charge des douleurs cancéreuses repose sur quatre étapes :

1 APPROCHE MECANISTIQUE

L'approche mécanistique permet d'aborder le traitement des douleurs non plus de manière symptomatique et empirique, mais sous l'angle physiopathologique en pratiquant une analgésie raisonnée. Les orientations thérapeutiques sont facilitées, sans cloisonner à l'excès les catégories nociceptives, inflammatoires, neuropathiques et nociplastiques. L'approche mécanistique se fonde aussi sur la double modélisation de continuum de douleur et de qualité multimorphe (c'est à dire la capacité de la douleur à changer de forme au cours de la progression de la maladie chronique dégénérative et /ou inflammatoire)

2 ÉVALUATION DE LA DOULEUR

Cette évaluation doit être partagée avec le propriétaire dès le recueil de l'histoire et de la description des signes douloureux (médecine narrative). La formalisation des items les plus douloureux est utilement numérisée grâce aux outils digitaux associés aux CSOM (Client-Specific Outcome Measures). L'examen clinique diffère selon la localisation somatique ou viscérale des douleurs et recherche les signes d'hyperalgésie et d'allodynie, révélateurs d'hypersensibilisation.

Cet examen doit être particulièrement attentionné pour éviter les douleurs procédurales. L'évaluation de la douleur doit être prolongée dans le temps et s'inscrire dans un parcours de suivi pour surveiller son évolution défavorable (liée à la progression de la maladie cancéreuse) et favorable (liée au projet thérapeutique).

3 PROJET THÉRAPEUTIQUE

Il doit être pluridisciplinaire et individualisé. En effet à l'instar de l'homme douloureux, l'animal construit ses propres douleurs en fonction d'un contexte préexistant, façonné par son patrimoine génétique (variabilité de la sensibilité à la douleur mais aussi variabilité interindividuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'efficacité des antinociceptifs), ses expériences singulières, son vécu douloureux (les traces mnésiques), la survenue d'affections inflammatoires ou dégénératives au sein d'un environnement émotionnel et cognitif influent.

L'approche thérapeutique oblige à la complémentarité des moyens médicamenteux, des biothérapies (anticorps monoclonaux) et des méthodes non pharmacologiques.

4 ALLIANCE ET ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Des objectifs réalistes et partagés de préservation de la qualité de vie permettent une collaboration active avec le propriétaire, basée sur une appréciation commune des problèmes et un accord contractualisé sur les solutions, nommée Alliance thérapeutique. Celle-ci se prolonge par l'Éducation thérapeutique avec transmission de compétences évaluatives (CSOM, grille d'évaluation de la Qualité de Vie) et de compétences de soins (physiothérapie manuelle, ergothérapie et modification de l'environnement, administration des médicaments ...)



DOULEURS CANCÉREUSES ET PROJET THÉRAPEUTIQUE INDIVIDUALISÉ

L'alliance et l'éducation thérapeutique renforcent particulièrement l'observance et inscrivent efficacement l'animal cancéreux douloureux dans un suivi et un parcours de soins respectueux de la qualité de vie.

CONCLUSION :

La douleur chronique cancéreuse relève d'un **continuum** allant de douleurs purement nociceptives vers des douleurs inflammatoires, neuropathiques et nociplastiques.

Elle peut être aussi qualifiée de **multimorphe**, se transformant défavorablement tout au long de la progression de la maladie cancéreuse mais aussi possiblement favorablement si un projet thérapeutique global et individualisé est contractualisé avec le propriétaire.

La prescription d'AINS antiCOX-2 est justifiée au sein d'une approche pluridisciplinaire en raison de leurs qualités analgésiques et de leurs propriétés anti-tumorales.

