
Évaluation et prise en charge de la douleur chez le lapin de compagnie : comment les optimiser en l'état actuel des connaissances ?

Auteur : Jeannin, Coralie

Promoteur(s) : Jauniaux, Thierry

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/9596>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Évaluation et prise en charge de la douleur chez le lapin de compagnie : comment les optimiser en l'état actuel des connaissances ?

Assessment and management of pain in pet rabbits: how to improve it based on current scientific knowledge?

Coralie Jeannin

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du grade de Médecin Vétérinaire

Année académique 2019/2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Évaluation et prise en charge de la douleur chez le lapin de compagnie : comment les optimiser en l'état actuel des connaissances ?

Assessment and management of pain in pet rabbits: how to improve it based on current scientific knowledge?

Coralie Jeannin
Supervisor : Jauniaux Thierry, DMV, PhD, ULiège
Morphology and Pathology Department

Master Thesis
Presented to obtain the grade
of Veterinarian Doctor

Academic year 2019/2020

The content of this document only reflects the views of the author

Évaluation et prise en charge de la douleur chez le lapin de compagnie : comment les optimiser en l'état actuel des connaissances ?

Objectif du travail :

Ce travail a pour objectif d'identifier les méthodes d'évaluation de la douleur chez le lapin de compagnie et de développer la prise en charge de celle-ci au sens large dans cette espèce, en l'état actuel des connaissances. Dans ce contexte, il conviendra d'abord de comprendre la physiologie de la douleur pour pouvoir par la suite identifier les différentes cibles thérapeutiques de la gestion de la douleur. La gestion de celle-ci sera abordée de façon globale et multimodale, tant par des approches pharmacologiques que non pharmacologiques.

Résumé :

La gestion de la douleur est l'une des missions du quotidien des praticiens vétérinaires, quelle que soit l'espèce y compris le lapin de compagnie. En effet, celle-ci doit être traitée non seulement pour des raisons éthiques mais aussi médicales du fait des co-morbidités qui en découlent, et d'autant plus chez le lapin chez qui un iléus gastro-intestinal peut se développer suite à une douleur non prise en charge. La douleur chez le lapin peut être rencontrée dans de nombreuses situations, médicales ou chirurgicales. Afin d'établir le plan analgésique le plus adéquat possible, il convient d'évaluer cliniquement l'état de douleur du patient (type, intensité). Cette évaluation peut passer par l'utilisation de paramètres physiologiques bien que ceux-ci soient peu sensibles et spécifiques (tachycardie, tachypnée, hypo ou anorexie, diminution du poids corporel...), de paramètres comportementaux et d'échelles de la douleur. L'observation des modifications comportementales est subjective et dépend du niveau de connaissances du comportement normal de l'espèce de l'observateur. De plus, le lapin étant une espèce proie dans le règne animal, il a tendance à cacher ces signes. Expérimentalement, il a été observé chez le lapin que ce sont les comportements dits « d'immobilisation douloureuse » qui ont tendance à augmenter en fréquence lors d'état douloureux, alors que les comportements indicateurs d'activité ont tendance à être moins fréquents. Concernant les échelles de la douleur, l'outil idéal pour réaliser une telle évaluation devrait être multiparamétrique, cependant aucune échelle de ce type n'a été validée à ce jour dans cette espèce. En revanche, la Rabbit Grimace Scale se base sur des expressions faciales (5 critères) et a été validée comme étant une méthode efficace d'évaluation de la douleur aiguë chez les lapins de laboratoire. Son utilisation peut être extrapolée en pratique des lapins de compagnie. La seconde partie de ce travail consiste à établir la prise en charge de la douleur chez le lapin. Celle-ci s'articule d'une part autour d'une approche non pharmacologique (nursing, principes de précaution en hospitalisation et en chirurgie, cryothérapie, thérapie...) et d'autre part autour d'une approche pharmacologique, qui d'après le consensus actuel doit être multimodale pour être optimale. L'analgésie multimodale est actuellement relativement peu répandue en pratique des lapins de compagnie, et doit tendre à se développer plus largement. Elle doit associer l'utilisation conjointe d'analgésiques vrais tels que des opioïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des anesthésiques locaux dans les situations qui s'y prêtent ainsi que dans certains cas des α 2-agonistes, ou d'autres molécules telles que la kétamine, la gabapentine ou le maropitant qui sont considérés comme co-analgésiques. La littérature actuelle ne comporte malheureusement pas d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour chacune des molécules de ces familles chez le lapin, et de nombreuses données sont donc manquantes concernant leur effet analgésique chez le lapin. D'autres études sont nécessaires à ce sujet afin d'améliorer la prise en charge de la douleur chez le lapin.

Assessment and management of pain in pet rabbits: how to improve it based on current scientific knowledge?

Aim of the work:

This work aims to identify pain assessment methods in pet rabbits and its management based on current scientific knowledge. In this context, we will remind pain physiology in order to identify therapeutic targets in pain management. Its management will be addressed in a global and multimodal way, both by pharmacological and non-pharmacological approaches.

Summary:

Pain management is part of the everyday life of veterinary practitioners, in all species including pet rabbits. Indeed, pain must be treated not only for ethical reasons but also for medical ones since there are co-morbidities related to it especially in rabbits in which uncontrolled pain may lead to gastrointestinal stasis. Pain in rabbits can be encountered in many situations, either medical or surgical ones. The patient's pain status (type, intensity) should be clinically assessed in order to establish the most adequate analgesic plan. This assessment may involve the use of physiological parameters (tachycardia, tachypnea, hypo or anorexia, reduced body weight, etc.) - although these have poor sensitivity and specificity - behavioural parameters and pain scales. Behavioural changes are a subjective tool and depend on the observer's knowledge of normal rabbit behaviour. Moreover, as a prey species, rabbits tend to hide signs of pain. Experimentally, the most indicative measure was "inactive pain behaviour" which had increased frequency in painful rabbits whereas behaviours indicative of activity had a decreased frequency. Regarding pain scales, the ideal tool to perform such an assessment should be a multidimensional composite one, however none has been validated to date in this species. By contrast, the Rabbit Grimace Scale is based on facial expressions (5 facial action units) and has been validated as an effective method to assess acute pain in laboratory rabbits. Its use can be extrapolated to pet rabbits. The second part of this work aims to establish pain management in pet rabbits. Pain can be controlled by both nonpharmaceutical (nursing care, precautionary principles in hospitalization and surgery, cold and heat therapy...) and pharmaceutical approaches, which according to the current consensus must be multimodal to be optimal. Multimodal analgesia is nowadays relatively uncommon in pet rabbits and must tend to develop more widely. Drugs of different classes should be used in combination, such as opioids, NSAIDs, local anesthetic agents and $\alpha 2$ -agonists, and other drugs such as ketamine, gabapentin or maropitant which are considered co-analgesics. Many pharmacodynamic and pharmacokinetic studies about analgesic drugs in pet rabbits are missing in current literature, which explains the gaps about their analgesic effects in this species. Further research should focus in these areas in order to improve pain management in rabbits.

Remerciements

1. Introduction
2. Physiologie de la douleur
 - 2.1. Terminologie : les différents types de douleur
 - 2.2. Classification selon l'origine de la douleur
 - 2.2.1. Douleur somatique
 - 2.2.2. Douleur inflammatoire
 - 2.2.3. Douleur viscérale
 - 2.2.4. Douleur projetée
 - 2.2.5. Douleur neuropathique
 - 2.2.6. Douleur fantôme
 - 2.3. Classification selon l'intensité et la durée de la douleur
 - 2.3.1. Douleur aiguë VS chronique
 - 2.4. Douleur et nociception
 - 2.5. Mécanismes de la nociception
 - 2.5.1 La transduction
 - 2.5.2 La transmission
 - 2.5.3 La modulation spinale
 - 2.5.3.1 Les molécules modulatrices
 - 2.5.3.2 Les mécanismes modulateurs
 - 2.5.4 Les voies ascendantes
 - 2.5.5 L'intégration par les centres supra-spinaux
 - 2.5.6 Les voies descendantes inhibitrices et l'analgésie endogène
 - 2.5.7 Le phénomène de sensibilisation
 - 2.5.7.1 La sensibilisation périphérique
 - 2.5.7.2 La sensibilisation centrale
 - 2.6. Stress et douleur
3. État actuel de la perception et de la gestion de la douleur du lapin par les vétérinaires en pratique générale
4. Outils d'évaluation de la douleur
 - 4.1. Paramètres physiologiques
 - 4.2. Paramètres comportementaux
 - 4.3. Rabbit Grimace scale
5. Prise en charge de la douleur
 - 5.1. Prise en charge non pharmacologique de la douleur
 - 5.1.1. Nursing et principes de précaution en hospitalisation et chirurgie
 - 5.1.2. Cryothérapie
 - 5.1.3. Thermothérapie
 - 5.1.4. Laser thérapie
 - 5.1.5. Acupuncture
 - 5.1.6. Autres
 - 5.2. Prise en charge pharmacologique de la douleur
 - 5.2.1. Les opioïdes
 - 5.2.1.1. Buprénorphine
 - 5.2.1.2. Butorphanol
 - 5.2.1.3. Pura μ -agonistes
 - 5.2.1.3.1. Fentanyl
 - 5.2.1.3.2. Morphine
 - 5.2.1.3.3. Méthadone

5.2.1.4. Tramadol

5.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

5.2.2.1. Généralités

5.2.2.2. Les dérivés de l'acide arylpropionique - Le carprofène

5.2.2.3. Le meloxicam

5.2.2.4. Les coxibs

5.2.2.5 Les dérivés de la pyrazolone : la dipyrone (ou métamizole)

5.2.2.6 Le grapiprant

5.2.3. Les anesthésiques locaux

5.2.3.1. Généralités

5.2.3.2. Lidocaïne et bupivacaïne

5.2.3.3. Crème EMLA

5.2.3.4. Utilisation des anesthésiques locaux en pratique

5.2.3.5. Anesthésies tronculaires de la face

5.2.4. Les α -2 agonistes

5.2.5. Les autres molécules

5.2.5.1. La kétamine

5.2.5.2. La gabapentine

5.2.5.3. Le maropitant

5.2.6. Analgésie péri-opératoire : analgésie préemptive et multimodale

6. Conclusion

7. Bibliographie

1. INTRODUCTION

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP, International Association for the Study of Pain) comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Une attention particulière est portée à la prise en charge de la douleur animale ces dernières années, dans un contexte récent de prise de conscience grandissante de l'importance du bien-être animal (Landa, 2012). Quelle que soit l'espèce animale, la gestion de la douleur est l'un des objectifs principaux au quotidien du vétérinaire praticien. Cependant, en 1999 deux études démontrèrent que seule une faible proportion d'animaux subissant une procédure chirurgicale recevait une analgésie péri opératoire. La première étude s'intéresse aux chiens et chats (Capner et al., 1999) et montre que seulement 26% des chattes et 53% des chiennes subissant une ovariohystérectomie (OVH) ont reçu une analgésie lors de ces procédures et 16% des chats contre 32% des chiens lors de castration. L'autre étude (Lascelles et al., 1999) montre que seuls 22% des petits mammifères (lapins, furets, cochons d'inde et hamsters) subissant une chirurgie recevaient à cette époque une analgésie. En 2013, une étude (Hunt et al. 2015) menée au Royaume-Uni rapporte que 98% des vétérinaires administrent une analgésie aux chiens et chats lors de procédures de routine (stérilisations et exérèses de tumeurs). Les chiffres actuels concernant les petits mammifères et en particulier le lapin ne sont pas disponibles, et il n'est donc pas possible de savoir si la même tendance est observée dans cette espèce. Pour autant, la place occupée par l'analgésie en médecine vétérinaire des lapins de compagnie doit être la même que celle observée en médecine vétérinaire canine et féline. La reconnaissance, l'évaluation et le soulagement de la douleur associée à une chirurgie, à une blessure ou à une maladie sont donc des objectifs fondamentaux en médecine vétérinaire (Keown et al., 2011) et ceux-ci sont d'autant plus difficiles à atteindre du fait de la non-verbalisation de la douleur par nos patients contrairement à la médecine humaine. De surcroît, la reconnaissance et l'évaluation de la douleur chez le lapin peuvent s'avérer plus complexes encore qu'en médecine canine et féline, de par le caractère de proie de cette espèce et le masquage associé des signes de douleur.

Dans cette perspective, ce travail débutera par un rappel portant sur la physiologie de la douleur afin de comprendre les mécanismes en jeu et les différents types de douleur. Ce manuscrit se poursuivra par un bref état des lieux de la perception et de la gestion de la douleur du lapin par les vétérinaires en pratique générale. Nous aborderons ensuite les différents outils utiles dans l'évaluation de la douleur chez le lapin. Enfin, nous traiterons de la prise en charge de la douleur chez le lapin. Celle-ci s'articule d'une part autour d'une approche non pharmacologique et d'autre part autour d'une approche pharmacologique, mettant en jeu de nombreuses molécules aux propriétés analgésiques dont les opioïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anesthésiques locaux, les $\alpha 2$ -agonistes et d'autres molécules dites co-analgésiques.

2. PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

Afin de prévenir et soulager la douleur, il est essentiel d'en comprendre sa physiologie.

Les voies de la douleur commencent par la détection du stimulus nociceptif par le système nerveux, c'est la transduction. Cette information est ensuite relayée au système nerveux central (transmission) où l'information est intégrée, traitée et relayée à d'autres centres où elle est interprétée comme de la douleur (perception). Les molécules analgésiques agissent à l'une ou plusieurs des étapes précédemment décrites.

2.1. Terminologie : les différents types de douleur

Les douleurs peuvent être classées selon différents critères par exemple selon leur durée, leur sévérité ou encore leur origine. Une première distinction est à faire entre douleur physiologique et douleur pathologique. Une douleur physiologique est de courte durée, proportionnelle à l'intensité du stimuli, n'est pas associée à une lésion tissulaire et ne nécessite pas de traitement. C'est une fonction de protection comme par exemple la réaction de retrait d'un membre après avoir touché un objet pointu. Au contraire, une douleur pathologique survient après une agression (physique, chimique, biologique ...), et peut avoir plusieurs origines comme décrit ci-après.

2.2. Classification selon l'origine de la douleur

2.2.1. Douleur somatique

La douleur somatique représente la douleur provenant des zones périphériques du corps comme par exemple la peau, les muscles ou encore les os et implique l'activation de nocicepteurs. On distingue la douleur superficielle qui provient de la peau et des tissus superficiels, et la douleur profonde provenant des muscles, des os, des articulations, ligaments ou du tissu conjonctif. Les douleurs somatiques sont localisées avec une précision certaine. (Dewangan et Tiwari, 2019)

2.2.2. Douleur inflammatoire

La douleur inflammatoire est en général responsable de douleurs aiguës post-chirurgicales, jusqu'à cicatrisation de la plaie. Ce type de douleur survient rapidement et la vitesse et durée de cicatrisation dépendent directement de la sévérité et de la durée des lésions tissulaires. Dans la plupart des cas, la sensibilité normale du système nociceptif est retrouvée quand le tissu cicatrise. (WSAVA, 2015)

2.2.3. Douleur viscérale

Comme son nom l'indique, la douleur viscérale provient des organes situés dans les cavités corporelles. Une douleur viscérale est généralement plus diffuse qu'une douleur somatique (Dewangan et Tiwari, 2019). De plus, contrairement aux douleurs somatiques, les douleurs viscérales sont souvent mal localisées (Meintjes, 2012) et irradient vers d'autres régions (Dewangan et Tiwari, 2019). Les douleurs viscérales peuvent survenir suite à des stimuli mécaniques tels que la distension d'un organe en lui-même ou de son mésentère, à une ischémie, à des spasmes des muscles lisses ou encore suite à des stimuli chimiques et thermiques (Dewangan et Tiwari, 2019 ; Meintjes, 2012).

2.2.4. Douleur projetée

Une douleur projetée correspond à une sensation douloureuse en un site différent de celui où a réellement lieu l'activation des nocicepteurs viscéraux. Ceci s'explique par la convergence d'une partie des afférences nociceptives viscérales et nociceptives cutanées sur un seul faisceau ascendant médullaire se rendant au cortex somesthésique qui ne fait alors plus la distinction entre les signaux viscéraux et cutanés et interprète la douleur comme provenant des régions cutanées. (Unisciel, 2016)

2.2.5. Douleur neuropathique

Une douleur neuropathique résulte d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique (lésions des racines nerveuses, avulsion de plexus, affections du SNC...), comme par exemple lors de hernie discale ou de discospondylite. Les nocicepteurs ne sont pas impliqués dans ce type de douleur. Le traitement des douleurs neuropathiques est souvent difficile (Meintjes, 2012).

2.2.6. Douleur fantôme

Les douleurs fantômes définissent des sensations liées le plus souvent à l'amputation d'un membre ou à l'exérèse d'un organe, comme par exemple le rein (Dewangan et Tiwari, 2019 ; Meintjes, 2012).

2.3. Classification selon la durée et l'intensité de la douleur

2.3.1. Douleur aiguë VS chronique

La distinction entre douleur aiguë et douleur chronique peut parfois être difficile et est fixée arbitrairement selon les auteurs. Il est en effet difficile de définir avec précision le moment où la douleur devient chronique. Par conséquent, une douleur est dite chronique lorsque qu'elle perdure au-delà de la durée de guérison attendue. De manière générale, la douleur aiguë résulte d'une cause spécifique comme une atteinte tissulaire (par exemple une chirurgie), un risque d'atteinte tissulaire, ou une maladie et est un mécanisme de survie permettant de minimiser les dégâts et d'optimiser les conditions de guérison. (Meintjes, 2012 ; WSAVA, 2015).

2.4. Douleur et nociception

Pour rappel, la douleur et la nociception sont deux concepts différents. La nociception est une sensation résultant d'une altération tissulaire, projetée vers des structures centrales, avant toute intégration dans les circuits de l'émotion ou de la mémoire (Sandersen, 2018). La douleur, elle, comprend la nociception ainsi que les composantes émotionnelles et cognitives associées à l'intégration du phénomène douloureux par le cerveau (Fleurenceau, 2019).

2.5. Mécanismes de la nociception

Les voies de la douleur commencent par la détection du stimulus nociceptif par le système nerveux et sa transformation en signal électrique, c'est la transduction. Cette information est ensuite relayée au système nerveux central (transmission) où l'information est intégrée, traitée et relayée à d'autres centres où elle est interprétée comme de la douleur (perception). Les molécules analgésiques agissent à l'une ou plusieurs des étapes précédemment décrites (Barter, 2011 ; Fleurenceau, 2019).

2.5.1. La transduction

La transduction correspond à l'activation des nocicepteurs suite à un stimulus douloureux et à la transformation de celui-ci en un potentiel d'action (Meintjes, 2012). Les nocicepteurs sont les terminaisons nerveuses des fibres sensibles périphériques, situés dans l'ensemble du corps (peau, péritoine, plèvre, périoste, viscères, muscles, vaisseaux sanguins, articulations, tendons, fascias et méninges) (Dewangan et Tiwari, 2019). Il existe plusieurs types de nocicepteurs : les nocicepteurs unimodaux qui sont spécifiques d'un type de stimulus et sont associés aux fibres nerveuses $A\delta$, et les nocicepteurs polymodaux qui s'activent suite à différents types de stimuli et qui sont associés aux fibres C. Les nocicepteurs polymodaux constituent une grande partie des afférences cutanées et la quasi-totalité des afférences viscérales. De plus, 15% des nocicepteurs polymodaux sont dits silencieux et ne sont activés que lors de contexte inflammatoire, participant ainsi au phénomène de sensibilisation. (WSAVA, 2015 ; Fleurenceau, 2019)

2.5.2. La transmission

L'information nociceptive est ensuite transmise vers la corne dorsale de la moelle épinière via des fibres nerveuses de petit diamètre : les fibres $A\delta$, C et $A\beta$. Les neurones de premier ordre font synapse avec les neurones de second ordre dans la corne dorsale de la moelle épinière. (Figure 1)

Les fibres $A\delta$ sont faiblement myélinisées et divisées en deux catégories : les fibres à bas seuil de déclenchement (activées par des stimuli de faible intensité comme la pression ou la chaleur peu élevée), et les fibres à haut seuil de déclenchement (douleur, chaleur élevée), qui sont impliquées dans la nociception et dont la stimulation est à l'origine d'une douleur vive et localisée. Les fibres C sont non myélinisées (donc plus lentes), à haut seuil de déclenchement et leur stimulation provoque une douleur de plus longue durée. Les fibres $A\beta$ sont fortement myélinisées (donc rapides) et à bas seuil de déclenchement : elles transmettent des informations sensibles non douloureuses (pression, toucher) et les informations proprioceptives (WSAVA, 2015 ; Fleurenceau, 2019).

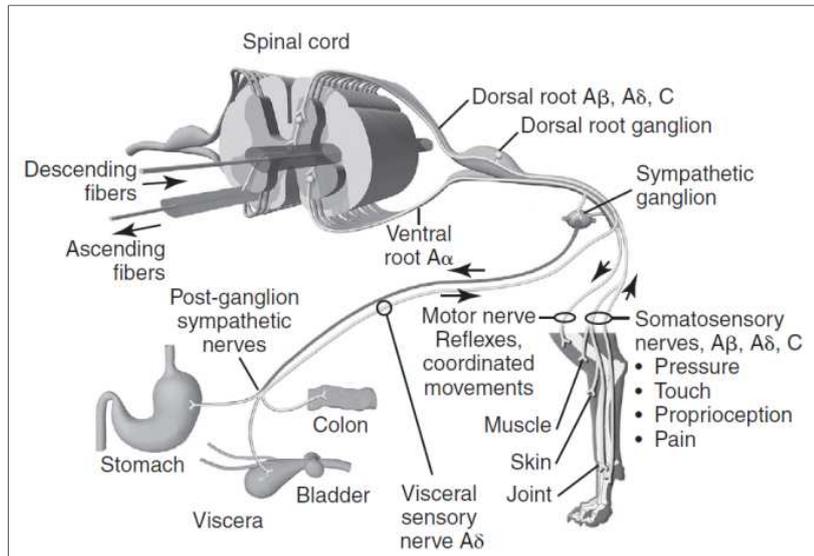


Figure 1 : Représentation simplifiée des fibres nerveuses sensorielles et de leur trajet vers la moelle épinière (Wiese et Yaksh, 2015)

Une fois transmis à la moelle épinière, l'influx nociceptif peut d'une part provoquer un arc réflexe conduisant à une activité motrice via les fibres $A\alpha$, et est d'autre part transmis aux structures supra spinales après avoir été modulé. (Fleurenceau, 2019)

2.5.3. La modulation spinale

2.5.3.1. Les molécules modulatrices

C'est dans la synapse de premier ordre située dans la corne dorsale de la moelle épinière que le potentiel d'action déclenche l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'entrée de calcium dans la cellule permettant ensuite l'exocytose des vésicules contenant le neurotransmetteur excitateur qui agit sur le neurone de second ordre.

Le principal neurotransmetteur excitateur impliqué dans les afférences sensibles est le glutamate, qui possède différents récepteurs post-synaptiques tels que l'AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-méthyl-4isoxazolepropionic acide) et le NMDA (N-méthyl-D-Aspartate). D'autres molécules peuvent intervenir dans cette synapse de premier ordre telles que :

- La substance P (neurotransmetteur excitateur) qui agit sur les récepteurs NK1
- Le monoxyde d'azote (NO) et le nerve growth factor (NGF) qui ne sont pas des neurotransmetteurs mais possèdent un rôle excitateur et participent à la modulation spinale
- Le GABA (acide γ -aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur) qui limite l'afflux de Ca^{2+} au niveau présynaptique et donc le relargage de glutamate et de substance P
- Les peptides morphiniques endogènes (enképhaline agit au niveau présynaptique, endorphines et endomorphine agissent en post-synaptique) (Fleurenceau, 2019)

2.5.3.2. Les mécanismes modulateurs

- Les voies inhibitrices descendantes : les voies sérotoninergique, noradrénergique et la voie morphinique endogène agissent via des interneurons inhibiteurs au niveau de la corne dorsale et sont notamment responsables de l'analgésie induite par le stress. Ce mécanisme permet par exemple à un animal souffrant d'une fracture de continuer à fuir.
- Le « gate contrôle » : les fibres afférentes de large diamètre A α et A β (répondant aux stimuli mécaniques) inhibent la transmission de messages nociceptifs transportés par les fibres A δ et C à leurs neurones de second ordre via des interneurons inhibiteurs (Figure 2) (Fleurenceau, 2019). Le « gate contrôle » permet donc d'atténuer l'information afférente nociceptive par la mise en jeu d'informations tactiles (Unisciel, 2016) ce qui explique pourquoi frotter une zone douloureuse atténue la perception de la douleur.

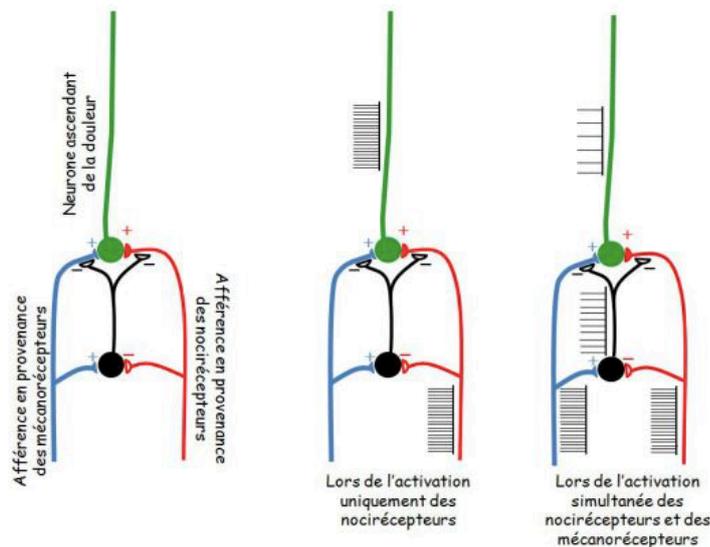


Figure 2 : Théorie du gate contrôle. L'interneurone inhibiteur est représenté en noir. Les effets excitateurs des synapses sont représentés par un +, et les effets inhibiteurs par un -. Lorsque les mécanorécepteurs sont activés simultanément aux nocicepteurs, l'interneurone inhibiteur est activé, diminuant ainsi l'activité dans la voie ascendante de la douleur. (Unisciel, 2016).

- La plasticité neuronale : phénomène complexe par lequel les neurones de second ordre de la corne dorsale de la moelle épinière peuvent changer de réponse face à un même stimulus. Elle peut être à l'origine d'une sensibilisation centrale et de douleurs chroniques. (Fleurenceau, 2019)

2.5.4. Les voies ascendantes

Après décussation, le signal nociceptif est projeté vers les structures supra-spinales par différentes voies : le faisceau spinothalamique (aboutit directement au thalamus) jouant un rôle majeur dans la transmission de ce signal (Dewangan et Tiwari, 2019), le faisceau spinoréticulaire (aboutit à la formation réticulée bulbaire puis au thalamus) et le faisceau spinomésencéphalique (about à la substance grise périaqueducale dans le mésencéphale). La substance grise périaqueducale réalise ensuite des projections vers le système limbique et

l'hypothalamus en particulier. (Fleurenceau, 2019) L'intervention plus mineure des faisceaux spinocervical et spinohypothalamique a aussi été décrite. (Dewangan et Tiwari, 2019)

2.5.5. L'intégration par les centres supra-spinaux

L'intégration correspond au processus de reconnaissance et de traitement du message nociceptif par de nombreuses zones cérébrales qui communiquent via des interneurons afin de produire une réponse logique et coordonnée de l'organisme. (Fleurenceau, 2019)

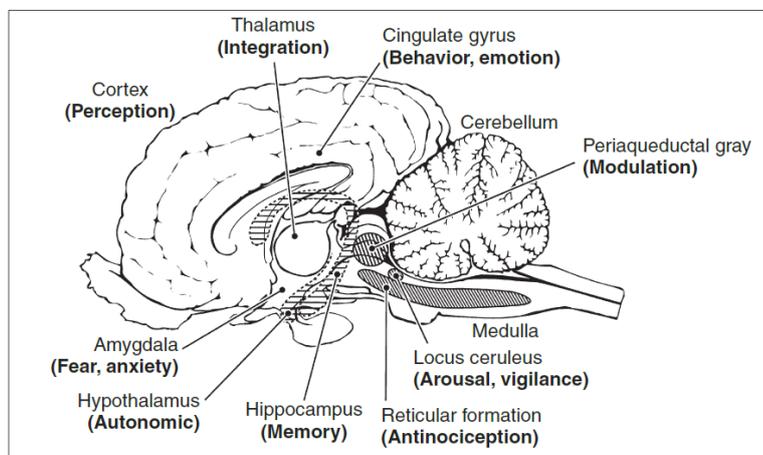


Figure 3 : Localisation anatomique des zones cérébrales impliquées dans l'intégration du message nociceptif (Wiese et Yaksh, 2015).

- Le thalamus : il joue un rôle majeur dans l'intégration des informations douloureuses. Il est divisé en deux parties : le thalamus latéral (conservation de la somatotopie et discrimination sensorielle de la douleur) envoie ses informations au cortex cérébral et permet de savoir quel type de douleur on ressent et sa localisation précise ; et le thalamus médian (pas de somatotopie) qui reçoit des fibres de la formation réticulée bulbaire et transmet ses informations au cortex.
- Le système limbique : il est responsable des composantes émotionnelles de la douleur. Il est composé entre autres de l'amygdale (peur et anxiété), de l'hippocampe (mémoire), du gyrus singulaire et du locus ceruleus (état d'attention et comportement) et de l'hypothalamus (réponses endocrines aux stimuli douloureux).
- La substance grise périaqueducule : elle reçoit et traite des informations de la moelle épinière, du cortex et du système limbique et est à l'origine de l'activation des voies descendantes modulatrices, en particulier de la voie des opioïdes endogènes. (Fleurenceau, 2019)

2.5.6. Les voies descendantes inhibitrices et l'analgésie endogène

Ce système inhibiteur, dont le fonctionnement est expliqué ci-dessous, implique la production d'opioïdes endogènes.

Les deux structures les plus importantes dans les voies inhibitrices descendantes sont la substance grise périaqueducule et le noyau du raphé de la moelle allongée. Les neurones du noyau du raphé de la moelle allongée reçoivent des fibres nerveuses provenant de la substance grise périaqueducule et émettent à leur

tour des projections vers les interneurons inhibiteurs qui produisent des enképhalines (morphiniques endogènes). Ces enképhalines participent à la modulation spinale et agissent au niveau des récepteurs présynaptiques afin de bloquer la libération des neurotransmetteurs excitateurs (Fleurenceau, 2019). Le système des opioïdes endogènes exerce aussi une action post synaptique. (Dewangan et Tiwari, 2019)

Les opioïdes endogènes (enképhalines, endorphines) sont produits à plusieurs endroits dans le SNC et sont particulièrement importants dans la mise en place de l'analgésie due au stress (stress-induced analgesia = SIA). (Fleurenceau, 2019)

2.5.7. Le phénomène de sensibilisation

La sensibilisation consiste en une activation plus précoce ou plus intense des voies de la nociception par rapport à la normale. La sensibilisation, centrale et périphérique, peut être à l'origine d'hyperalgésie ou d'allodynie. L'hyperalgésie se définit comme une réponse exagérée et prolongée à un stimulus nociceptif alors que l'allodynie est une réponse douloureuse suite à une stimulation normalement non douloureuse, comme une pression légère. (WSAVA, 2015)

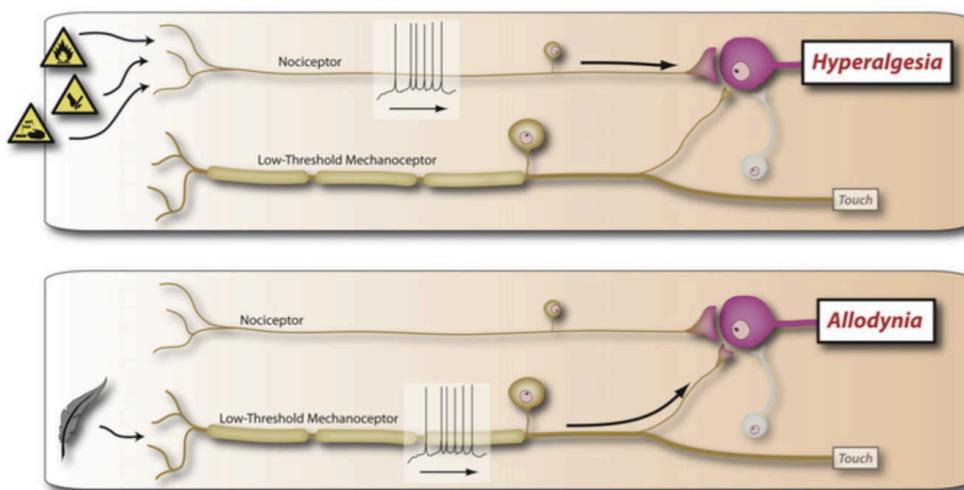


Figure 4 : Représentation schématique des phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie. (Woolf, 2010).

2.5.7.1. La sensibilisation périphérique

La sensibilisation périphérique est le résultat de changements de l'environnement entourant les terminaisons nerveuses (WSAVA, 2015) : en effet lors d'une lésion tissulaire, de nombreux médiateurs sont libérés par les cellules endommagées et par les cellules inflammatoires (Dewangan et Tiwari, 2019), dont des substances algogènes directes (par exemple la bradykinine et les ions H⁺) à l'origine de l'activation directe des nocicepteurs, et des substances sensibilisantes (par exemple PGE₂, histamine, substance P) (Fleurenceau, 2019). En résumé, les afférences nociceptives baignent alors dans une « soupe inflammatoire » qui sensibilise les nocicepteurs (Dewangan et Tiwari, 2019). La sensibilisation périphérique s'opère par deux mécanismes : d'une part l'activation des 15% de nocicepteurs polymodaux dits silencieux, et d'autre part l'abaissement du seuil d'excitabilité des nocicepteurs. Une fois ce contexte inflammatoire instauré, des réponses exagérées à un stimulus douloureux voire une activité spontanée de ceux-ci à

proximité immédiate de la lésion peuvent avoir lieu : c'est l'hyperalgésie primaire. (Dewangan et Tiwari, 2019)

2.5.7.2. La sensibilisation centrale

L'IASP définit la sensibilisation centrale comme « une réactivité accrue des neurones nociceptifs dans le SNC face à des stimuli normaux ou inférieurs à leur seuil d'activation ».

Elle fait intervenir une sensibilisation des neurones médullaires, liée notamment à l'activation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) par le glutamate et la substance P, phénomène aussi appelé « wind-up », et à une dérégulation des voies inhibitrices de la douleur. La sensibilisation centrale se caractérise par une hyperalgésie secondaire et par une allodynie (Vetcompendium, 2013). L'hyperalgésie secondaire décrit le fait que les sites adjacents à la lésion initiale vont également être sensibilisés par le biais du réflexe d'axone. Ce réflexe consiste en une conduction rétrograde entraînant un relargage de substance P à distance de la lésion initiale. (Fleurenceau, 2019)

2.6. Stress et douleur

La douleur produit un stress dont l'intensité est variable selon l'espèce et les individus et celui-ci peut soit réduire la douleur perçue (stress-induced analgesia ou SIA) soit accroître la douleur (stress-induced hyperalgesia ou SIH), en fonction de l'intensité, de la durée de la douleur et des expériences précédentes de l'animal. La SIA est modulée par la voie des opioïdes endogènes mais aussi par d'autres voies telles que les cannabinoïdes endogènes et la voie sérotoninergique par exemple qui agissent en synergie dans l'encéphale et activent les voies inhibitrices descendantes. Ces voies inhibitrices descendantes atténuent la transmission de l'influx nociceptif au neurone de second ordre. (Fleurenceau, 2019)

3. ETAT ACTUEL DE LA PERCEPTION ET DE LA GESTION DE LA DOULEUR DU LAPIN PAR LES VETERINAIRES EN PRATIQUE GENERALE

La médecine cuniculine s'est améliorée ces vingt dernières années, mais la littérature suggère que la gestion de la douleur dans cette espèce est toujours inadéquate et les vétérinaires eux-mêmes reconnaissent que leurs connaissances en termes de douleur et d'analgésie dans cette espèce sont limitées (Benato et al., 2019).

En 2011, une étude effectuée en Nouvelle-Zélande a mis en évidence que plus de 60% des vétérinaires participant au sondage ressentaient un manque de connaissances dans l'identification de la douleur chez le lapin et le cochon d'inde et dans sa prise en charge (Keown et al., 2011). Il est important de noter cependant qu'un grand nombre de vétérinaire participant à ce sondage estiment que les rongeurs et lagomorphes représentent entre 0 et 5% de leur pratique, ce qui est relativement faible. Cette étude a aussi mis en évidence que les scores de douleur attribués par les vétérinaires aux différentes procédures (stérilisation, exérèse d'une tumeur, dentisterie ...) ne différaient pas selon le sexe du vétérinaire mais différait selon l'année d'obtention du diplôme de médecin vétérinaire : les vétérinaires diplômés plus récemment ont attribué des scores de douleur plus élevés pour les mêmes procédures comparativement à ceux attribués par des vétérinaires diplômés il y a plus longtemps. Les procédures orthopédiques y sont considérées comme

les plus douloureuses. Le choix des agents anesthésiques et analgésiques par les participants est principalement basé sur la puissance, les effets secondaires et surtout sur la quantité d'informations disponible à propos de ces molécules dans l'espèce concernée, la kétamine étant la molécule la plus utilisée. Enfin environ 70% des participants disent être intéressés par une formation continue portant sur l'identification de la douleur et le traitement de celle-ci chez le lapin et le cochon d'inde (Keown et al., 2011).

Cet article rapporte aussi qu'au Royaume-Uni, environ 600 000 lapins sont stérilisés chaque année et que malgré ce nombre élevé de procédures chirurgicales, les protocoles anesthésiques et analgésiques pour les lapins sont limités par rapport à ceux disponibles pour les chats et les chiens (Keown et al., 2011). De plus, le taux de mortalité chez le lapin (1.39%) est respectivement 6 à 8 fois plus élevé que chez le chat (0.24%) et le chien (0.17%) (Benato et al., 2018).

En 2018, une enquête menée auprès de 350 vétérinaires (près de 88% du Royaume-Uni) révèle qu'environ 64% des participants sont « plutôt confiants » en leurs capacités à reconnaître la douleur chez le lapin alors qu'environ 26% ne sont pas très confiants. Les indicateurs les plus fiables de douleur chez le lapin sont selon les participants : une diminution de la prise alimentaire, une posture anormale, une réticence à se déplacer et le bruxisme. De plus, environ 94% des participants administrent des AINS lors de procédures chirurgicales telles que des stérilisations, contre environ 71% des opioïdes et 70% une analgésie multimodale (Benato et al., 2018). La buprénorphine et le meloxicam sont les molécules analgésiques le plus souvent prescrites, mais les doses de meloxicam administrées, que ce soit par voie orale ou parentérale varient beaucoup entre les participants (nombre d'entre eux sous dosent probablement au vu des données obtenues récemment que nous développerons dans la suite de ce manuscrit (Benato et al., 2020). Des analgésiques sont prescrits pour la maison dans 95% des chirurgies orthopédiques, dans 86% des cystotomies et laparotomie exploratrices, 82% des extractions d'incisives et 79% des OVH. La majorité des participants au sondage prescrivent cette analgésie pour 2 à 4j pour les procédures considérées comme moins douloureuses (castration, OVH) et pour 4 à 7j pour les procédures plus douloureuses comme les chirurgies orthopédiques (Benato et al., 2020). La durée idéale d'un traitement analgésique chez le lapin n'est pas établie à ce jour ; seule une étude (Goldschalger et al., 2013) suggère que l'analgésie devrait être étendue jusqu'à 7 jours même pour des procédures minimalement invasives.

Les résultats de ce sondage suggèrent que l'utilisation d'analgésie périopératoire a augmenté ces 20 dernières années chez le lapin, de la même manière que cela a été observé chez le chien et le chat. De plus, l'usage de l'analgésie multimodale chez le lapin semble s'être largement développée. Cela montre aussi que l'évaluation de la douleur est toujours considérée difficile, et que d'autres études sont nécessaires à ce sujet (Benato et al., 2018).

4. OUTILS D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR

Comme évoqué précédemment, du fait de la non-verbalisation de la douleur par nos patients, l'évaluation de celle-ci doit se faire via des indicateurs indirects comprenant des paramètres physiologiques et comportementaux (Landa, 2012). L'évaluation de la douleur doit passer premièrement par une observation de l'animal à distance, puis un examen clinique complet comprenant entre autres, une palpation abdominale et une mobilisation des articulations. L'évaluation et la quantification de la douleur chez le lapin peuvent s'avérer complexe en clinique. En effet, celle-ci est plus délicate dans cette espèce que chez le chien et le chat par exemple. Chez les petits mammifères, les signes de douleur sont plus subtils et les vétérinaires praticiens souvent peu familiers avec le comportement normal de ces espèces. Aussi, de par leur statut de proie dans le milieu naturel, les lapins ont tendance à cacher les signes de douleur afin de conserver une apparence normale et ainsi éviter la prédation (Wenger, 2012). Les différences interspécifiques et individuelles dans l'expression de la douleur (âge, race ...) et la subjectivité de l'observateur compliquent aussi son évaluation. La reconnaissance de signes de douleur chronique est un challenge encore plus important, dans toutes les espèces, car les modifications de comportements sont subtiles, s'opèrent au fur et à mesure et sont donc le plus souvent décelées par le propriétaire, observateur du quotidien. (WSAVA, 2015)

L'expérience de la douleur est multidimensionnelle et implique des modifications physiologiques et comportementales. Chez le lapin et les rongeurs, les signes fréquemment observés en cas de douleur sont les suivants : réduction de la prise alimentaire, diminution de l'activité motrice et sociale, modifications de la posture et de la démarche, léchage ou mordillements au niveau de la zone douloureuse (Wenger, 2012).

Autre signes tableau 3 Wenger à insérer ?

L'utilisation d'échelles de la douleur permettrait de quantifier l'intensité de la douleur afin d'orienter le clinicien dans la prise en charge de la douleur et dans l'adaptation du protocole analgésique si besoin (Benato et al., 2019).

L'évaluation de la douleur peut se faire via différents types d'échelles qui peuvent être unidimensionnelles ou multidimensionnelles :

- VAS : Visual Analogue Scale (échelle visuelle analogue) : l'observateur évaluant la douleur de l'animal trace un trait vertical à l'endroit qui représente pour lui au mieux son degré de douleur.
- NS : Numeric Scale (échelle d'évaluation numérique) : échelle allant de 0 à 10.
- SDS : Simple Descriptive Scale (échelle verbale ou descriptive simple). C'est la méthode la plus basique et facile à utiliser mais elle n'est pas sensible et risque de mener à des sous ou sur estimation de la douleur. La douleur est caractérisée avec des termes comme absente-légère-moyenne-sévère. (Sandersen, 2018; Dewangan et Tiwari, 2019) (Figure 5)

Toutes ces échelles sont subjectives. Parmi ces 3 échelles, l'échelle numérique est recommandée car elle présente une plus grande sensibilité que l'échelle SDS et une plus grande fiabilité que l'échelle VAS. (Dewangan et Tiwari, 2019)

- CMPS : Composite Measure Pain Scale est une échelle multiparamétrique (comme par exemple la University of Melbourne Pain Scale, le Glasgow composite pain scale chez le chien ou encore le Colorado State Acute Pain Scale - Feline). Ces échelles incluent différents paramètres comme l'évolution dans le temps, la qualité de vie de l'animal et une évaluation interactive de l'animal. (Sandersen, 2018; Dewangan et Tiwari, 2019) L'avantage de ce type d'échelle est la possibilité d'aboutir à un score global de douleur permettant d'adapter la thérapeutique antalgique au niveau de douleur de l'animal (Bouaziz, 2016).

- Visual Analogue Scale (VAS)



- Numeric Scale (NS)



- Simple Descriptive Scale (SDS)

légère modérée sévère

Figure 5 : Représentation des différentes échelles de douleur unidimensionnelles. (Sandersen, 2018)

De manière générale, l'échelle utilisée doit avoir une variabilité intra- et inter-observateur acceptable, différencier plusieurs degrés d'intensité de douleur et inclure une mesure de l'importance de la douleur pour l'animal. Aussi, l'observateur doit connaître le comportement normal de l'espèce et du patient concerné et réévaluer régulièrement la douleur après administration des substances antidouleur (Sandersen, 2018).

A ce jour, aucune échelle multiparamétrique n'a été validée pour évaluer la douleur chez le lapin. En 1985, Morton et Griffiths furent les premiers à essayer de quantifier la douleur chez des animaux de laboratoires tels que des chats, des chiens mais aussi des lapins et des rats, à partir de plusieurs critères dont le poids corporel, l'apparence de l'animal, des paramètres physiologiques et des réponses comportementales à certains stimuli. Depuis, aucune autre étude n'a permis de mettre au point une telle échelle d'évaluation de la douleur chez le lapin (Benato et al., 2019). Seule la Grimace Pain Scale a été validée pour participer à son évaluation (Benato et al., 2020). Dans un sondage de 2018 (Benato et al., 2020), 77% des participants rapportent ne pas utiliser d'échelle de douleur et 39% utilisent des indicateurs physiologiques et comportementaux.

4.1. Paramètres physiologiques

Les paramètres physiologiques peuvent être utiles dans le cadre de l'évaluation de la douleur mais ont cependant une fonction limitée car ils peuvent être influencés par d'autres facteurs (stress, médicaments, infection) et sont donc peu sensibles et spécifiques.

Physiologiquement, la douleur déclenche une stimulation du système nerveux sympathique ainsi qu'une cascade de réponses métaboliques et endocriniennes, qui comprennent un relargage de glucocorticoïdes, de

catécholamines et d'autres hormones associées au stress qui entraînent nombre de changements physiologiques, métaboliques et inflammatoires pouvant mener à des dysfonctions organiques (Goldschlager et al., 2013).

Au niveau cardiovasculaire, la stimulation du SNS entraîne une tachycardie, une augmentation de la pression artérielle, une vasoconstriction périphérique, une modification du débit cardiaque et une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde alors que les perturbations respiratoires réduisent son apport en oxygène, ce qui peut favoriser l'apparition d'arythmies et de défaillance cardiaque (Barter, 2011 ; Bouaziz, 2016).

Au niveau respiratoire, un animal douloureux a tendance à limiter l'amplitude des mouvements respiratoires, et particulièrement en cas de chirurgies thoraciques ou abdominales. La fréquence respiratoire est augmentée mais le volume courant diminué (Barter, 2011 ; Bouaziz, 2016).

Au niveau gastro-intestinal, la douleur de par son action sur le centre de la satiété peut entraîner une diminution de l'appétit voire une anorexie, ainsi qu'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale voire un iléus intestinal via l'inhibition du SNP (Barter, 2011 ; Bouaziz, 2016).

Au niveau métabolique, la modification de perfusion des organes et des équilibres électrolytique et acido-basique est alors possible. Une douleur non traitée peut aussi entraîner un état catabolique qui couplé à la diminution des apports, participe au retard de cicatrisation et de guérison et allonge donc la durée d'hospitalisation (Barter, 2011 ; Bouaziz, 2016).

Au niveau immunitaire, le stress entraîne une diminution de la réponse immunitaire, qui couplée à la diminution de l'apport nutritionnel et à l'hypoxémie augmente le risque d'infections (Barter, 2011 ; Bouaziz, 2016). Ce risque d'infection doit être particulièrement considéré chez le lapin car ils sont fréquemment subcliniques de pathologies respiratoires (Wenger, 2012).

Expérimentalement, une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire lors de la manipulation ont été mises en évidence chez le lapin alors que la température corporelle ne semble pas être influencée par la douleur (Cooper et al. 2009 ; Benato et al., 2019). De nombreuses études portant sur la douleur et l'analgésie chez le lapin (Cooper et al. 2009 ; Leach et al. 2009 ; Weaver et al. 2010 ; Goldschlager et al. 2013), s'accordent sur le fait qu'une diminution du poids corporel est observée dans ce contexte. Dans l'étude de Goldschlager et collaborateurs (2013), tous les lapins de l'étude ont montré une diminution de poids corporel (d'environ 8%) immédiatement en période post-opératoire. Le groupe buprénorphine-meloxicam a eu la plus petite perte de poids des 4 groupes (environ 5%) et une meilleure récupération de poids sur les 28 jours de l'étude. Cependant, il est important de noter que la variation de poids corporel est un indicateur

rétrospectif de la douleur et du stress (Leach et al., 2009). Il est donc important de peser les animaux avant la chirurgie, et aussi dans le cadre de suivis de pathologies chroniques, afin de pouvoir détecter toute variation du poids corporel (Flecknell, 2001). D'autres paramètres physiologiques ont aussi été évalués dans plusieurs études tels que la production de selles, les valeurs d'hématologie et de biochimie, la concentration en corticostérone sérique et le FCM. Bien qu'étant une méthode fréquemment utilisée dans l'évaluation de la douleur, la mesure de la concentration en corticostérone comporte certaines limites notamment sa variation en fonction du cycle circadien, sa fluctuation périodique et aussi en fonction d'autres événements non douloureux (Landa, 2012). Plusieurs études (Cooper et al., 2009 ; Weaver et al., 2010 ; Goldschlager et al., 2013) ont montré une diminution de la production de selles chez le lapin en période post-opératoire et l'absence de modifications à l'hématologie et la biochimie.

En résumé, une douleur non traitée entraîne une augmentation de la morbidité et probablement de la mortalité dans de nombreuses espèces (Barter, 2011), et en particulier chez le lapin chez qui les iléus gastro-intestinaux post-opératoires sont connus comme étant une cause de mortalité (Wenger 2012). L'importance de l'analgésie n'est donc pas seulement éthique mais aussi médicale. (Bouaziz, 2016)

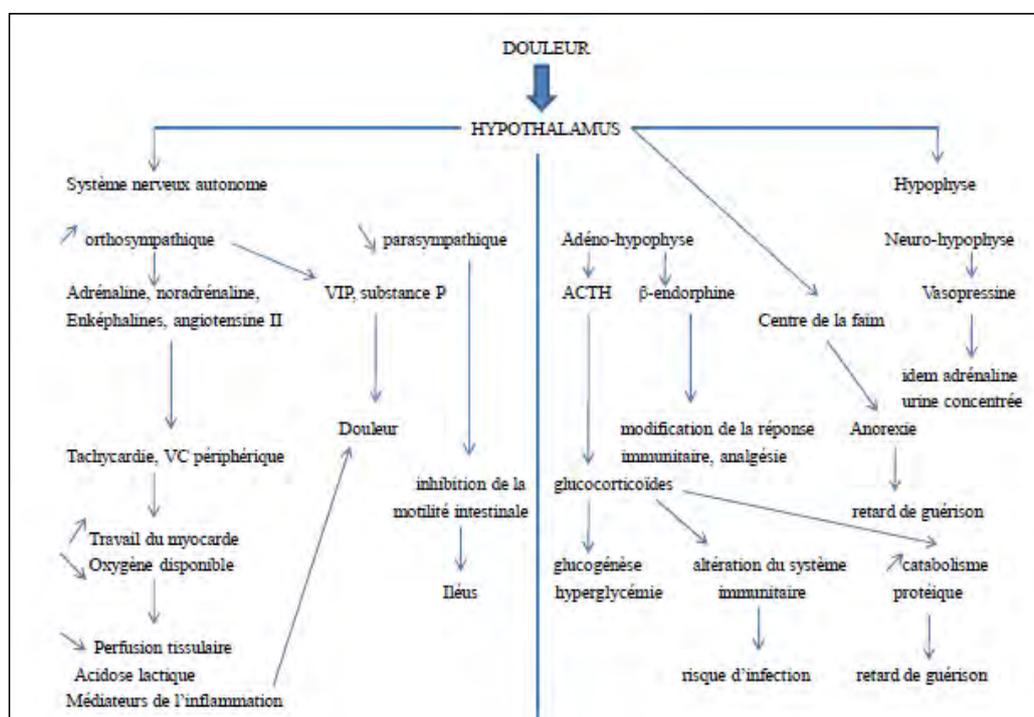


Figure 6 : Représentation schématique des conséquences physiopathologiques de la douleur. (Cichon, 1999 ; Pibarot 1995).

4.2. Paramètres comportementaux

Comme évoqué précédemment, les changements comportementaux en cas de douleur varient selon les espèces et les individus et instinctivement nombre d'entre eux auront tendance à cacher ces signes. Ceci ne veut pas dire qu'ils ne ressentent pas la douleur, mais rend l'identification de la douleur par l'homme d'autant plus difficile. C'est pourquoi le vétérinaire doit connaître les comportements normaux de l'espèce voire idéalement de l'individu qu'il traite, afin de percevoir toute modification comportementale pouvant

s'apparenter à l'expression de la douleur (Dewangan et Tiwari, 2019 ; Mayer, 2007). Il est important de noter que certains éléments, comme une modification de l'environnement, une sédation ou une anesthésie peuvent aussi modifier le comportement sans pour autant être liés à une douleur. Les paramètres comportementaux (apparence, activité locomotrice, attention, posture, vocalisations, toilettage, appétit ...) sont fréquemment utilisés du fait de leur caractère non invasif et immédiat (Descovich et al., 2017). En effet, ils ont l'avantage d'éviter à l'animal le stress d'une manipulation pour recueillir des paramètres physiologiques ou biochimiques par exemple (Mayer, 2007). Chez le lapin, les changements comportementaux sont considérés comme étant une méthode relativement fiable et utile dans l'évaluation de la douleur. Certains comportements sont connus comme étant des signes de douleur aigüe chez le lapin, notamment l'anorexie, le bruxisme et l'immobilité. Comme évoqué précédemment, les signes de douleur chronique (dus à des problèmes dentaires, à de la spondylose, ou à de l'arthrose par exemple) sont plus difficiles à déceler et peuvent ne devenir visibles que tardivement quand le lapin ne parvient plus à faire sa toilette ou à ingérer ses caecotrophes par exemple. Comme dans toutes les espèces, le retour à un comportement normal est un indicateur fiable de la disparition de la douleur ou de l'efficacité du protocole analgésique mis en place (Mayer, 2007). Pour le lapin, cela s'exprimera par un retour à la normale de l'appétit, de prise hydrique, de la production de selles et des périodes de jeux, d'étirements, de repos et de toilettage (Mayer, 2007).

Dans la littérature trois études traitent de l'évaluation de la douleur chez le lapin de laboratoire (Leach et al. 2009 ; Weaver et al. 2010 ; Farnworth et al. 2011) mais aucune ne porte sur le lapin de compagnie (Benato et al., 2019). Le but commun de ces trois études est d'identifier les modifications comportementales lors d'expérience douloureuse afin d'optimiser l'analgésie post-opératoire. Des éthogrammes des différents comportements observés chez les lapins lors de ces études ont été dressés. En 2010, Weaver et collaborateurs montrent que l'appétit, la prise hydrique, la production de selles et la distance de déplacement ont diminué en période post-opératoire chez chacune des 20 lapines de race néo-zélandaise de l'étude ayant subi une OVH, quel que soit leur groupe de traitement analgésique.

Dans les études de Leach et Farnworth, les lapins sont observés en période pré-opératoire (comportement normal), puis en période post-opératoire suite respectivement à une OVH et à la pose d'un dispositif abdominal de télémétrie. La comparaison des comportements en période pré et post-opératoire permet de mettre en évidence les comportements susceptibles d'être liés à l'état douloureux. En 2011, l'étude de Farnworth et collaborateurs montre que suite à une chirurgie abdominale sur 7 lapins mâle de race néo-zélandaise, la fréquence de certains comportements a diminué (activité, appétit, prise hydrique, s'étirer, explorer l'environnement) alors que la fréquence d'autres comportements a augmenté (être allongé, yeux clos). Une augmentation du toilettage dans la zone de la plaie chirurgicale et des frémissements cutanés ont aussi été notés dans cette étude (Benato et al., 2019). De « nouveaux » comportements ont aussi été observés tels qu'une position « ramassée » avec un dos arqué et les membres regroupés sur le corps (Figures 6 et 7),

full body flex et hind leg shuffle. Des flancs creusés peuvent aussi être observés, liés à des contractions des muscles abdominaux (Flecknell, 2018) en lien avec une douleur post-opératoire par exemple (Figure 8).



Figures 6 et 7 : Position caractéristique d'un lapin douloureux présentant le dos voussé et les membres rassemblés sous le corps. (Fleurenceau, 2019)



Figure 8 : Lapin présentant des flancs creusés suite à une chirurgie et à une analgésie insuffisante à gauche, versus lapin en période post opératoire recevant une analgésie efficace. (Flecknell, 2018)

L'étude de Leach et collaborateurs (2009) montre que les comportements les plus à même d'indiquer un état douloureux sont les comportements « d'immobilisation douloureuse / douloureux passifs » ou « inactive pain » (Fleurenceau, 2019). Ceux-ci comprennent des frémissements cutanés, une immobilité, une démarche chancelante/ pertes d'équilibre discrètes, des sursauts, une locomotion lente et des ajustements posturaux lents. Dans cette étude, les comportements indicateurs d'activité (mouvements, recherche, interaction, toilettage) ont diminué et les comportements indicateurs d'inactivité ont augmenté en période post-opératoire en comparaison avec la période pré-opératoire. La fréquence des comportements « d'immobilisation douloureuse » a diminué progressivement les 4 jours suivant la chirurgie, ce qui traduit probablement une diminution de l'intensité de la douleur sur cette période, mais leur fréquence n'est pas revenue à la normale sur la durée de l'étude ce qui suggère que la douleur décroît mais persiste plus que 4 jours après la chirurgie (Leach et al., 2009). Les comportements d'activité peuvent être difficile à utiliser dans l'évaluation de la douleur chez le lapin car il existe une variation inter-individuelle conséquente dans l'expression de ces comportements, et que cela demanderait de longues périodes d'observations (Barter, 2011). Le point commun de ces trois études est qu'elles mettent toutes en évidence un comportement qui pourrait être exprimé en cas de douleur chez le lapin. Tous s'accordent pour dire que l'utilisation d'outils comportementaux dans l'évaluation de la douleur peut être subjective, et qu'elle dépend d'une part de la

connaissance de l'espèce et des individus observés, mais aussi de l'expérience de l'observateur (Benato et al., 2019). De plus, ces études ont été menées dans le cadre de douleur abdominales chirurgicales et il serait intéressant d'évaluer les comportements dans d'autres types de situations douloureuses.

Si l'on résume l'ensemble de ces données, le comportement peut être affecté à plusieurs niveaux en cas de douleur chez le lapin. L'apparence peut être modifiée notamment au niveau de l'expression faciale comme nous allons le voir dans la prochaine partie. L'attitude peut aussi changer, avec un comportement de léchage ou de mordillement de la zone douloureuse (Mayer, 2007). Le lapin peut sembler anxieux, inactif et avoir tendance à se cacher ou à adopter de nouvelles positions (Mayer, 2007), l'activité locomotrice peut être réduite ou chancelante, voire atteindre un état d'immobilité. L'appétit est diminué et peut même atteindre un état d'anorexie. Dans certains cas des vocalisations peuvent être émises (douleur aigue sévère, stress intense) (Bouaziz, 2016).

4.3. Rabbit Grimace scale

L'utilisation des expressions faciales pourrait être un outil supplémentaire dans l'évaluation du bien-être ; en effet chez l'homme, les expressions faciales ont été largement étudiées pour évaluer l'expérience psychologique et émotionnelle. Les expressions faciales au sein de la classe des Mammifères sont très répandues et de nombreux mouvements faciaux ont été conservés entre les espèces. C'est pourquoi chez les animaux aussi les expressions faciales pourraient de manière fiable relayer l'expérience psychologique et émotionnelle de ceux-ci. Cependant l'évaluation de la douleur via ce biais comporte certaines limitations notamment dues au fait que les expressions faciales pourraient exprimer d'autres états négatifs et être alors confondus avec de la douleur. Les humains possèdent un faciès type de la douleur, généralement caractérisé par l'abaissement du sourcil, un élèvement de la joue, des paupières abaissées, un nez froncé, la lèvre supérieure relevée et les yeux fermés. Plusieurs études récentes ont identifié des expressions faciales associées à la douleur chez les mammifères (Descovich et al., 2017) (Figure 9).

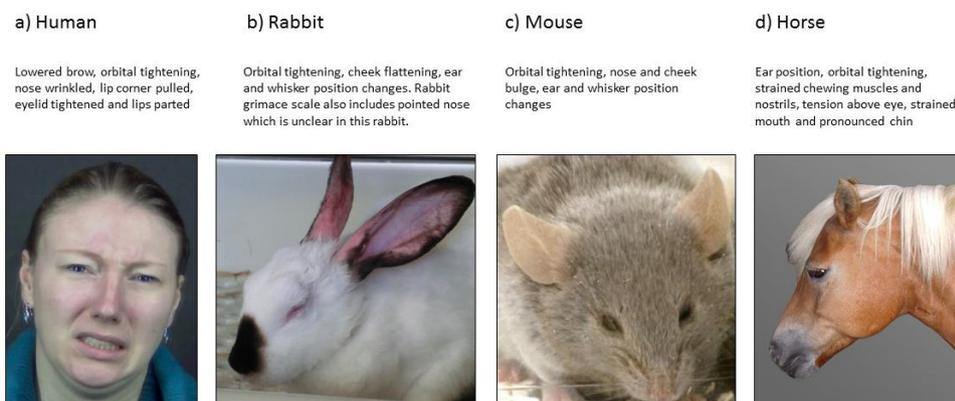


Figure 9 : Exemples d'expressions faciales associées à de la douleur chez l'homme, le lapin, la souris et le cheval. (Descovich et al., 2017)

De nos jours, les « grimace scales » sont populaires et utilisent le changement d'expression faciale pour non seulement identifier mais aussi quantifier la douleur. Ces échelles ont été développées et validées dans de nombreuses espèces, dont le lapin depuis 2012 par Keating et collaborateurs (Benato et al., 2019). Dans cette étude, les lapins sont tatoués au niveau de l'oreille avec ou sans application d'anesthésique local, en l'occurrence de la crème EMLA. L'expression faciale au cours de cette procédure est évaluée et des scores de douleur (de 0 (absent) à 2 (très présent)) sont attribués en fonction de l'intensité du changement d'expression faciale observée. Les critères d'expression faciale évalués sont les suivants : ouverture des paupières, orientation des oreilles, forme du nez, aplatissement du museau et position des moustaches. La « Rabbit Grimace Scale » (RbtGS) (Figure 10) a été validée comme étant une méthode efficace d'évaluation de la douleur aiguë chez les lapins de laboratoire. L'avantage principal de cette échelle est qu'elle est basée sur seulement 5 critères, ce qui la rend plus précise et rapide d'utilisation que d'autres outils indirects d'évaluation de la douleur comme par exemple les outils comportementaux (Benato et al., 2019). De plus, les critères de cette échelle doivent tous être observés sur la région de la face de l'animal, ce qui concorde bien avec la facilité de l'observateur à se concentrer sur cette région (Descovich et al., 2017). La conservation des mouvements faciaux à travers les espèces chez les mammifères facilite probablement l'identification et la quantification de ces expressions par l'observateur humain, du fait de leur similarité (Descovich et al., 2017). Cependant cette échelle n'est basée que sur une seule race de lapins, les lapins blancs néo-zélandais et ceci constitue une limite à son utilisation. En effet, on recense en pratique vétérinaire de nombreuses races différentes de lapins, avec des variations dans la forme des oreilles et de la face notamment (Benato et al., 2019). Il existe aussi un risque d'obtenir des faux positifs, notamment sur des animaux endormis, sédatés ou anesthésiés. C'est pourquoi les expressions faciales ne devraient être utilisées dans l'évaluation de la douleur que lorsque les animaux sont éveillés, et leur interprétation devrait tenir compte du contexte environnemental et d'autres indicateurs de douleur afin de réduire le nombre de faux négatifs et de faux positifs dans la détection de la douleur (Descovich et al., 2017). Les expressions faciales peuvent s'avérer moins utiles dans l'évaluation d'une douleur suraiguë ou d'une douleur chronique (Descovich et al., 2017).

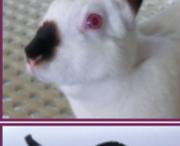
La création d'une échelle multidimensionnelle de la douleur spécifique du lapin et validée pour plusieurs races de lapins améliorerait la reconnaissance de la douleur en pratique et l'utilisation des analgésiques. Cette échelle devrait être fiable, facile à utiliser et les mesures devraient être répétables. Une telle échelle a été développée pour les animaux de laboratoire, y compris le lapin, en 1985 par Morton et Griffiths. Elle se base sur le poids corporel, l'apparence générale, des signes cliniques mesurables (FC, FR, température ...), le comportement et la réponse à des stimuli extérieurs. Elle a par la suite été utilisée comme modèle pour développer des échelles similaires dans d'autres espèces animales mais pas le lapin. (Benato et al., 2019)

The Rabbit Grimace Scale

Research has demonstrated that changes in facial expression provide a means of assessing pain in rabbits.

The specific facial action units shown below comprise the Rabbit Grimace Scale. These action units increase in intensity in response to post-procedural pain and can form part of a clinical assessment alongside other validated indices of pain.

The action units should only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expression that are unrelated to the animal's welfare.

| | Action units | | |
|---|---|---|--|
| | Not present "0" | Moderately present "1" | Obviously present "2" |
| Orbital tightening <ul style="list-style-type: none"> Closing of the eyelid (narrowing of orbital area) A wrinkle may be visible around the eye |  |  |  |
| Cheek flattening <ul style="list-style-type: none"> Flattening of the cheeks. When 'obviously present', cheeks have a sunken look. The face becomes more angular and less rounded |  |  |  |
| Nostril shape <ul style="list-style-type: none"> Nostrils (nares) are drawn vertically forming a 'V' rather than 'U' shape Nose tip is moved down towards the chin |  |  |  |
| Whisker shape and position <ul style="list-style-type: none"> Whiskers are pushed away from the face to 'stand on end' Whiskers stiffen and lose their natural, downward curve Whiskers increasingly point in the same direction. When 'obviously present', whiskers move downwards |  |  |  |
| Ear shape and position <ul style="list-style-type: none"> Ears become more tightly folded / curled (more cylindrical) in shape Ears rotate from facing towards the source of sound to facing towards the hindquarters Ears may be held closer to the back or sides of the body |  |  |  |

Read the original paper: Keating SC, Thomas AA, Flecknell PA, Leach MC (2012) Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: Changes in physiological, behavioural and facial expression responses. PLOS ONE 7(6): e44437. doi:10.1371/journal.pone.0044437

For guidance on using the Rabbit Grimace Scale, additional images of each action unit, research papers that underpin this technique, and for grimace scales in other species, visit: www.nc3rs.org.uk/grimacescales

To request copies of this poster, please email: eng.aff@nc3rs.org.uk

The NC3Rs provides a range of 3Rs resources at www.nc3rs.org.uk/resources

Images kindly provided by Dr Matthew Leach, Newcastle University and Dr Patricia Hednerqvist, Swedish University of Agricultural Sciences

The Rabbit Grimace Scale would not have been developed without the continuing work of the Pain and Animal Welfare Sciences Group (PAWS) at Newcastle University

Figure 10: The Rabbit Grimace Scale. (Newcastle University)

5. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

Pour les raisons évoquées précédemment, il est primordial que la douleur soit identifiée et traitée le plus tôt possible. L'analgésie est définie par l'IASP comme l'absence de douleur lors d'un stimulus qui devrait normalement être douloureux mais en pratique l'analgésie consiste en la réduction de la douleur de manière à la rendre la plus tolérable possible tout en évitant une dépression du patient (Bouaziz, 2016). La douleur peut être contrôlée par deux approches complémentaires : l'approche non pharmacologique et l'approche pharmacologique (Benato et al., 2019).

5.1. Prise en charge non pharmacologique de la douleur

Les approches non pharmacologiques sont définies comme étant des méthodes complémentaires n'employant pas l'utilisation de médicaments dans leur approche multimodale de gestion de la douleur (Wenger, 2012).

5.1.1. Nursing et principes de précaution en hospitalisation et chirurgie

Certains soins simples comme des soins de plaies, des pansements, ou l'administration d'aliments mous lors de procédures dentaires peuvent être complémentaires au protocole analgésique pharmacologique (Wenger, 2012). Le confort des animaux souffrant de pathologies articulaires peut être amélioré au quotidien en évitant les sols glissants et les escaliers, et en fournissant un espace de repos adéquat (Vetcompendium, 2013).

De plus, nous avons vu que lors de trauma, de nombreux médiateurs de l'inflammation sont libérés, entraînant une sensibilisation. C'est pourquoi une manipulation délicate des tissus ainsi qu'une technique chirurgicale de qualité permettent de réduire la douleur en période post-opératoire (Barter, 2011). D'autre part comme vu précédemment, le stress peut amplifier la douleur et il est donc nécessaire de le réduire autant que possible lors de l'hospitalisation : les lapins doivent de préférence être hébergés loin de la vue, l'odeur et des bruits d'espèces prédatrices. La zone d'hospitalisation doit être calme et les animaux maintenus propres et secs. Un accès à l'eau et à la nourriture doit être assuré en toutes circonstances, particulièrement si l'animal éprouve des difficultés à se mouvoir. Certains lapins ayant l'habitude de vivre avec un autre lapin peuvent développer un stress d'être isolé et séparé de ce compagnon. Dans ces cas, il est envisageable de les hospitaliser ensemble afin de réduire le stress (Barter, 2011).

5.1.2. La cryothérapie

L'application de glace réduit la conduction nerveuse dans les fibres myélinisées de petit diamètre (A δ et C). De plus, cela provoque aussi une vasoconstriction périphérique, une diminution du flux sanguin, et ralentit l'inflammation locale. L'application de glace pendant 5 à 10 minutes peut être effectuée 3 à 6 fois par jour sur la zone à soulager. (Dewangan et Tiwari, 2019)

5.1.3. Thermo thérapie

La chaleur entraîne une augmentation de l'élasticité tissulaire et une vasodilatation périphérique, ce qui améliore la cicatrisation mais aussi l'activation de nombreux récepteurs thermosensibles ce qui augmente le mécanisme du gate contrôle et confère une analgésie locale. En pratique, on peut appliquer des bouillottes 1 à 3 fois par jour pendant 15 à 20 minutes. (Dewangan et Tiwari, 2019)

5.1.4. Thérapie laser basse fréquence

Cette méthode consiste en l'application d'impulse de lumière (rayons lasers) dans le but de moduler les médiateurs inflammatoires. Aucun effet secondaire n'est rapporté et cette technique semble être très utile dans le traitement des affections chroniques telles que l'arthrose (Varga, 2016). Des études portant sur les rongeurs atteints de neuropathie induite par pincement nerveux ont aussi prouvé que l'utilisation de laser à basse fréquence améliorerait les indicateurs de douleur neurologique (WSAVA, 2105).

5.1.5. Acupuncture

L'acupuncture repose sur l'insertion de fines aiguilles à des endroits précis riches en structures neuro-vasculaires et musculaires dans le but de stimuler une réponse analgésique endogène, la cicatrisation, ou une réponse immunitaire. Plusieurs travaux ont démontré les effets de l'acupuncture sur la neuro-modulation (WSAVA, 2015). L'acupuncture est relativement bien tolérée chez le lapin. La stimulation directe du nerf altère la transmission des signaux nociceptifs, c'est pourquoi l'acupuncture peut aider à la gestion des douleurs chroniques par exemple en cas d'arthrose, surtout si les séances sont effectuées de manière régulière. (Varga, 2016)

[Autres infos si besoin dans article indien](#)

En résumé, la cryothérapie, la thermothérapie, l'acupuncture et la thérapie laser basse fréquence sont des méthodes utilisées de manière anecdotique chez le lapin, et peu de preuves de leur efficacité dans cette espèce sont actuellement disponibles dans la littérature (Benato, 2019).

5.2. Prise en charge pharmacologique de la douleur

Afin d'établir un plan analgésique adéquat, il est nécessaire d'estimer le type, l'intensité et la durée de la douleur à traiter, et de prendre en compte si l'animal sera hospitalisé ou non, et avec quels niveaux de monitoring et de soin disponibles. Le consensus actuel est tel que l'analgésie multimodale est la meilleure prise en charge de la douleur, bien que celle-ci ne soit encore que peu répandue en médecine des lapins de compagnie. De plus, en cas de chirurgie, la douleur doit être gérée pendant toute la période périopératoire c'est-à-dire en pré-opératoire, intra-opératoire et post-opératoire (Dewangan et Tiwari, 2019), et ce sans discontinuité. Le timing d'administration des analgésiques a donc toute son importance (Flecknell, 2018). L'un des points fondamentaux d'une gestion efficace de la douleur est l'évaluation de la réponse au traitement analgésique mis en place.

Les protocoles analgésiques et les dosages rapportés pour les lapins dans la littérature ne relèvent pour la plupart non pas de recherches à proprement dit (Benato et al., 2019), mais plutôt d'extrapolations à partir de protocoles d'autres espèces, ou encore de l'expérience clinique (Barter, 2011 ; Flecknell, 2018). De plus, l'utilisation de ces dosages et protocoles ne permettent en général pas une prise en charge adéquate de la douleur avec retour à un état normal. Rappelons que le protocole analgésique idéal a pour objectif de minimiser la douleur et de permettre à l'animal de retrouver un comportement normal afin de récupérer plus rapidement (Benato et al., 2019).

Pour déterminer l'efficacité d'une molécule sur une espèce cible, il est essentiel d'associer une étude pharmacocinétique et une étude pharmacodynamique, notamment car la concentration plasmatique efficace

peut être très différente selon les espèces. Ces types d'études ne sont pas disponibles pour toutes les molécules analgésiques chez le lapin.

Les 5 principales familles de molécules utilisées dans la gestion des douleurs aiguës sont : les opioïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anesthésiques locaux, les α_2 -agonistes, et les autres (antagonistes des récepteurs NMDA, inhibiteurs de la recapture de sérotonine, antagoniste des canaux calciques) (Barter, 2011). Ces molécules agissent à des niveaux différents des voies de la douleur (Figure 11). Cette section est consacrée à la revue de la littérature concernant ces familles de molécules chez le lapin dans le cadre de la prise en charge de la douleur.

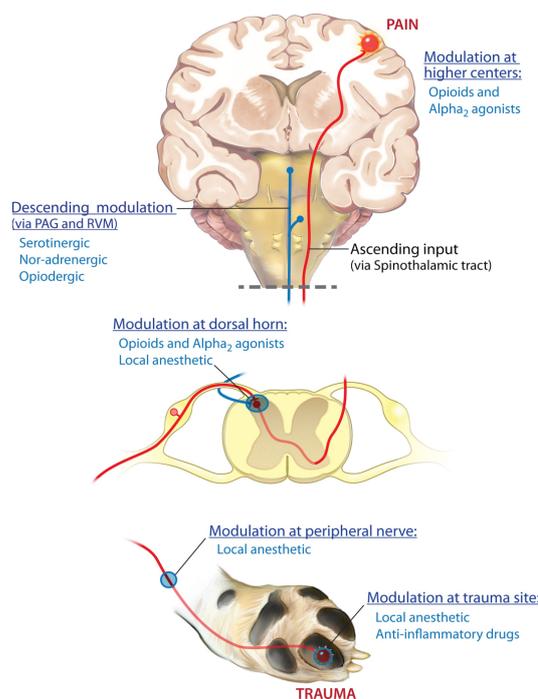


Figure 11 : Représentation schématique des sites d'action des différentes molécules analgésiques. *Source ?*

5.2.1. Les opioïdes

Les opioïdes sont une catégorie de molécules efficaces dans le traitement de la douleur largement utilisées en médecine des animaux de compagnie pour leurs propriétés analgésique et sédatrice (Benato et al., 2019). Ils sont généralement indiqués dans la gestion des douleurs aiguës modérées à sévères, mais aussi chroniques (Wenger, 2012), viscérales et somatiques. Ils se lient aux récepteurs opioïdes μ et/ ou κ dans le SNC où ils exercent leur effet anti nociceptif en inhibant le signal nociceptif ascendant, en activant les voies descendantes inhibitrices et en diminuant le relargage de neurotransmetteurs excitateurs. Les opioïdes ont aussi une action périphérique dans les tissus enflammés. Les récepteurs se trouvent dans des tissus différents et possèdent des rôles différents repris dans le tableau ci-contre.

| Récepteur | Ligands endogènes | Effets cliniques |
|-----------|-------------------|------------------|
|-----------|-------------------|------------------|

| | | |
|----------|------------------------------------|--|
| μ | Endomorphine 1 | Analgésie supraspinale, spinale et périphérique Sédation Euphorie Dépression respiratoire Dépendance physique Constipation Rétention urinaire Nausées, vomissements Myosis |
| δ | Enképhalines, β -endorphines | Analgésie spinale et supraspinale Dépression respiratoire Nausées, vomissements |
| k | Dynorphines | Analgésie spinale et périphérique Sédation Myosis Dysphorie |

Les opioïdes sont définis d'une part par leur affinité et d'autre part par l'efficacité analgésique. L'affinité d'un opioïde définit la facilité avec laquelle la substance se fixe sur son récepteur. L'efficacité analgésique d'un opioïde représente sa capacité à produire un effet analgésique après fixation au récepteur et l'ampleur de celui-ci. L'efficacité est une notion relative par rapport à un agoniste de référence (full agonist ou pur agoniste) capable d'activer le récepteur au maximum. Lorsque l'activation est incomplète, on parle d'agoniste partiel (Gustin, 2017). Le classement décroissant des opioïdes sur base de leur affinité est le suivant : buprénorphine > fentanyl >> butorphanol – méthadone > morphine > tramadol. Le classement décroissant des opioïdes sur base de leur efficacité analgésique est le suivant : fentanyl > méthadone – morphine > buprénorphine > tramadol > butorphanol. Il est important de noter que les μ -agonistes ont une action analgésique dose-dépendante alors qu'un effet plafond a été mis en évidence pour les récepteurs k (Bouaziz, 2016).

Bien que les opioïdes soient efficaces dans le contrôle de la douleur, leurs effets secondaires peuvent être importants en pratique. Chez le lapin, les effets secondaires fréquents sont les suivants : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, somnolence, diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle en CO₂ et diminution de la pression artérielle en O₂ résultant en une hypoxémie légère. Un autre effet secondaire rapporté des opioïdes est la réduction de la motilité intestinale, mais celui-ci ne semble pas avoir de pertinence clinique chez le lapin car dans la plupart des cas un iléus dû à une douleur non traitée est plus difficile à traiter qu'une potentielle réduction de la motilité gastro-intestinale causée par les opioïdes.

Les principaux opioïdes utilisés chez le lapin sont des μ -agonistes partiels tels que la buprénorphine, des k-agonistes - μ antagonistes tels que le butorphanol, et des purs μ -agonistes tels que le fentanyl. La morphine, la méthadone et l'oxymorphone (purs μ -agonistes) sont aussi utilisées dans le traitement des douleurs aiguës

sévères, mais leurs effets sur le lapin sont peu décrits (Benato et al., 2019). Il faut savoir que l'efficacité et la durée d'action analgésique des opioïdes chez le lapin sont souvent extrapolées à partir de données d'autres espèces (CAP douleur, 2019).

5.2.1.1. Buprénorphine

La buprénorphine est l'un des opioïdes les plus utilisés chez le lapin de par sa longue durée d'action et son activité de μ -agoniste partiel qui entraîne moins d'effets secondaires que les opioïdes purs μ -agonistes (Barter, 2011). La buprénorphine possède une haute affinité pour les récepteurs μ et il est donc difficile de la déplacer de ceux-ci, que ce soit pour reverser l'animal avec un antagoniste ou pour augmenter le niveau d'analgésie avec un agoniste pure.

Elle est utilisée dans la gestion des douleurs faibles à modérées. Son effet analgésique sur des douleurs somatiques et viscérales a été prouvé (Flecknell, 1990).

Elle est en général administrée chez le lapin à la dose de 0.01 à 0.05 mg/kg (Benato et al., 2019), bien que des doses plus élevées aient été décrites dans la littérature (0.02 à 0.1 mg/kg), et ceci par crainte d'effets gastrointestinaux indésirables (Deflers et al., 2018). Elle a une durée d'action de 6 à 10 heures (Benato et al., 2019). L'onset est d'environ 30 minutes par voie intraveineuse (IV) (Wenger, 2012). Les voies d'administration sont la IV, intramusculaire (IM), sous-cutanée (SC) et des études supplémentaires seraient nécessaires concernant l'administration transmucoale.

Bien que l'augmentation de la dose de buprénorphine ait peu d'effet sur le niveau maximal d'analgésie conféré, cela prolonge la durée d'action de la molécule (Wenger, 2012). Cela a en effet été démontré dans une étude expérimentale évaluant l'expression de la douleur (tremblement cutané) en fonction d'un même stimulus douloureux appliqué (laser appliqué localement sur la peau rasée) (Flecknell et al., 1990) : une augmentation de la dose de buprénorphine de 0.0075 mg/kg jusqu'à 0.3 mg/kg n'entraîne pas d'augmentation du niveau d'analgésie conféré mais procure une augmentation de la durée des effets de la buprénorphine de 150 min pour la plus faible dose jusqu'à 780 minutes pour la plus haute dose. Cela concorde avec « l'effet plafond » du niveau d'analgésie conféré par les opioïdes agonistes-antagonistes (butorphanol) et par les agonistes partiels (buprénorphine). De par cet « effet plafond », les opioïdes de cette catégorie sont donc adéquats pour traiter des douleurs légères à modérées. (Barter, 2011)

Les effets secondaires de la buprénorphine sont peu marqués et la rendent sûre d'utilisation.

L'étude de Cooper et collaborateurs (2009) s'est intéressée aux effets secondaires gastro-intestinaux de la buprénorphine administrée en période post-opératoire. Suite à une OVH, les lapins sont répartis en 3 groupes de traitements présentés ci-contre :

- Buprénorphine 0.03 mg/kg IM BID pendant 48h
- Meloxicam 0.2 mg/kg SC SID pendant 48h
- Bupivacaïne 0.5% 0.5mL locale (groupe contrôle)

Tous les lapins ont montré une diminution de la consommation de pellets, de la production de selles et du poids au J1 après la chirurgie. Il n'y a cependant pas de différence significative pour l'appétit et la production de selles entre les groupes traités à la buprénorphine et au meloxicam. Sur base de ces résultats, le meloxicam semble être une alternative à la buprénorphine ou en association avec celle-ci pour soulager la douleur post opératoire avec un risque minimal d'anorexie et d'iléus. Bien qu'aucun des lapins faisant partie du groupe traité à la buprénorphine n'ait développé de stase, leur consommation moyenne et leur production de selles moyenne ont montré une diminution légère de l'appétit et de la motilité gastro-intestinale. Cependant ces lapins ont retrouvé un appétit et une production de selles normaux sans intervention médicale. Ceci soulève le problème de la durée d'action de la buprénorphine chez le lapin, qui varie de 6 à 12h selon les études. Les lapins de cette étude ont reçu de la buprénorphine toutes les 12h, par conséquent il est possible que les concentrations thérapeutiques n'aient pas été atteintes en permanence, laissant un intervalle de 2 à 4h avec un niveau d'analgésie insuffisant entre deux doses. De plus, la buprénorphine est plus efficace dans la prévention de douleurs viscérales que dans le soulagement de celles-ci, c'est pourquoi il vaut mieux l'administrer avec le début du stimulus douloureux. Dans le cadre d'une chirurgie, pour être la plus efficace possible la buprénorphine devrait être administrée avant la chirurgie puis toutes les 8 à 10h pendant 48 à 72h.

En 2018, une autre étude s'est aussi intéressée à l'influence d'une dose unique de buprénorphine 0.1 mg/kg IM sur la motilité gastrointestinale chez le lapin, le risque étant comme pour tout opioïde un ralentissement du péristaltisme gastrointestinal. Cette étude prospective repose sur l'utilisation de techniques non invasives (échographie, radiographie), qui ont certes des limites dans l'exploration de la motilité gastrointestinale, mais évitent toute douleur ou stress liés à des manipulations invasives qui pourraient alors induire un ralentissement du transit. Les résultats montrent qu'une dose de 0.1 mg/kg IM de buprénorphine n'a pas d'effets secondaires sur la motilité gastrointestinale des lapins en bonne santé. En effet, les différents marqueurs d'imagerie évalués (score de rétention du baryum dans le caecum, temps d'apparition des selles dans la ceinture pelvienne, fréquence des contractions pyloriques et duodénales) n'ont pas montré de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe traité à la buprénorphine, à part pour la fréquence des contractions pyloriques et duodénales qui s'est avérée plus élevée chez les lapins traités à la buprénorphine. Cet effet est connu avec les μ -agonistes dont la morphine, qui augmente la fréquence des contractions mais celles-ci sont incoordonnées et ne permettent pas la propulsion du bol alimentaire. Chez d'autres espèces (rats, chevaux, souris, cochons d'Inde, la buprénorphine est connue pour ralentir la motilité gastrointestinale chez des individus sains, et il n'existe pour le moment pas d'hypothèse pour expliquer cette différence avec le lapin. (Deflers et al., 2018)

Etude qui compare différentes doses de bupré chez le lapin ?

5.2.1.2. Butorphanol

Le butorphanol est un μ -antagoniste et un k -agoniste utilisé pour le traitement des douleurs légères à modérées. Il est administré à la dose de 0.1 à 0.5 mg/kg, a un onset de 15 minutes environ et une durée d'action de 2 à 4h chez le lapin. Cependant son effet analgésique chez les animaux de compagnie dure seulement 15 minutes. Les voies d'administration sont les voies IM et IV (Benato et al., 2019). Une augmentation de la dose de butorphanol n'entraîne pas une augmentation du niveau d'analgésie : c'est l'effet plafond (Wenger, 2012). Cet effet plafond limite son usage aux procédures mineures, et l'intervalle d'administration étant court, il est peu pratique pour l'analgésie en clinique (Lichtenberger, 2007). Le butorphanol est donc utile en prémédication pour ses effets sédatifs, et pour ses effets d'épargne anesthésique ; mais pour une analgésie post-opératoire il sera préférable d'avoir recours à la buprénorphine.

5.2.1.3. Pura μ -agonistes

Les opioïdes purs μ -agonistes sont les plus efficaces dans le traitement des douleurs aiguës, sont dose-dépendants et possèdent un onset rapide. La morphine, la méthadone, l'oxymorphone et l'hydromorphone sont des μ -agonistes et l'oxymorphone et l'hydromorphone sont des agents analgésiques plus puissants que la morphine mais possédant moins d'effets secondaires que celle-ci. Ces deux dernières molécules ne sont cependant pas disponibles en Belgique.

5.2.1.3.1. Fentanyl

Le fentanyl est un opioïde synthétique 200x plus puissant que la morphine (Foley et al., 2001), pur μ -agoniste ayant un onset rapide (1-2min) mais une courte durée d'action (30-60 min) (Barter, 2011). **Il est administré en bolus IV à 5-20 μ g/kg et de 2.5 à 10 μ g/kg/h en CRI.** Il est fréquemment administré chez le lapin en combinaison avec la fluanisone (Hypnorm) à une dose de 0.2-0.3mL/kg. Il est utilisé pour l'analgésie per et post-opératoire et pour la gestion médicale des iléus sévères. Les effets secondaires du fentanyl sont similaires mais de moindre intensité que ceux des autres μ -agonistes, notamment au niveau cardio-vasculaires (Fleurenceau, 2019). **Voies d'administration ?**

L'administration transdermique de fentanyl chez le lapin a aussi été rapportée, et permettrait une analgésie pendant 3 jours (Benato et al., 2019). C'est Foley et collaborateurs (2001) qui ont étudié la pharmacocinétique et les réponses physiologiques de lapins lors de l'application de patch transdermique sur une peau tondu ou dépilée à l'aide d'un agent dépilatoire en région interscapulaire. Le patch de fentanyl utilisé dans l'étude est le Duragesic 25 μ g/h. La dose par heure indique la quantité moyenne de fentanyl qui est théoriquement relarguée chaque heure dans la circulation du patient. Le patch contient suffisamment de fentanyl pour un relargage continu sur une période de 72h. Deux expériences sont menées : la 1^{ère} inclut un groupe contrôle (groupe 1) et un groupe recevant un patch de fentanyl après tonte des poils (groupe 2). La 2^e expérience inclut un groupe recevant un patch de fentanyl après tonte des poils (groupe 3) et un groupe recevant un patch de fentanyl après dépilation avec un agent dépilatoire 24h avant la pose (groupe 4). Dans le groupe 2, les concentrations plasmatiques mesurées montrent une augmentation progressive de la

concentration pendant les 24 premières heures puis une phase plateau les 48h suivantes puis une diminution rapide après le retrait du patch à 72h (Figure 12). La concentration maximale de fentanyl (environ 1.12 ng/mL) est atteinte à 24h. A 72h, la concentration moyenne en fentanyl est de 0.77 ng/mL. Les concentrations plasmatiques en fentanyl considérées comme analgésiques chez l'homme vont de 0.5 à 2 ng/mL et les concentrations plasmatiques atteintes dans cette étude sont bien dans cet intervalle pendant la période 12h à 72h après application du patch. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour établir la concentration plasmatique thérapeutique en fentanyl chez le lapin.

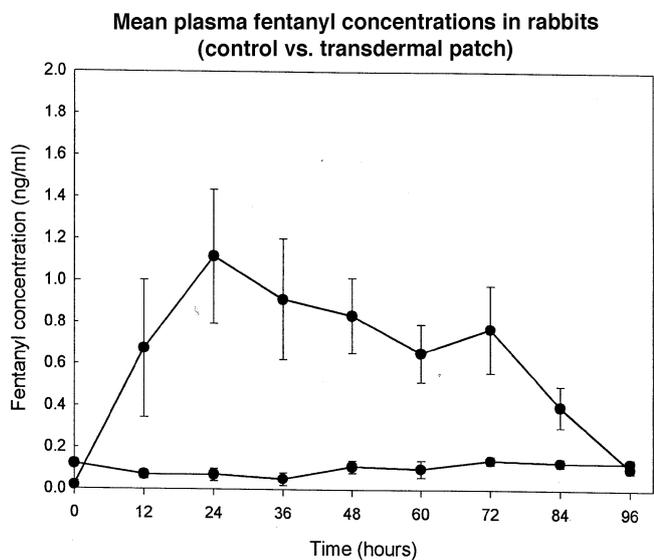


Figure 12 : Graphique des concentrations plasmatiques moyennes en fentanyl en fonction du temps dans l'expérience 1 (groupe contrôle ne recevant pas de patch de fentanyl VS groupe recevant un patch de fentanyl après tonte de poils). (Foley et al., 2001)

Si le patch n'est pas appliqué 12h avant la chirurgie, l'administration de buprénorphine ou d'une autre molécule analgésique sera nécessaire pour couvrir les 12 premières heures jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques en fentanyl soient suffisantes.

Au contraire dans le groupe 4, les concentrations plasmatiques en fentanyl mesurées augmentent rapidement les 12 premières heures pour atteindre une valeur maximale très élevée, avant de diminuer de manière constante avant même le retrait du patch.

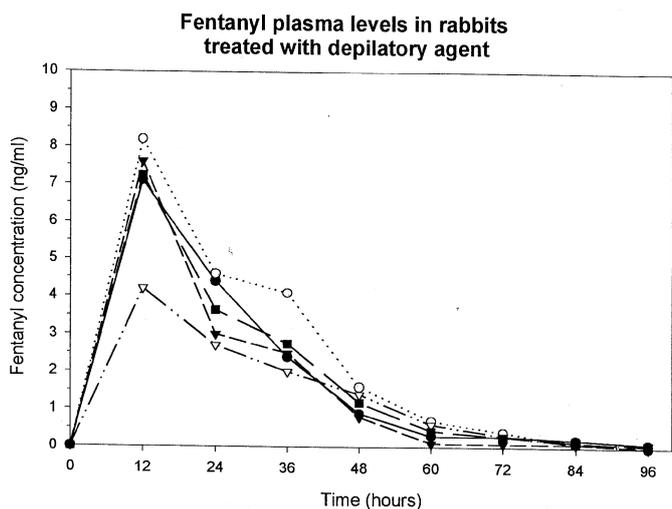


Figure 12 : Graphique des concentrations plasmatiques en fentanyl en fonction du temps des lapins appartenant au groupe 4 (recevant un patch de fentanyl après traitement à la crème dépilatoire). (Foley et al., 2001)

En conclusion, les patchs transdermiques de fentanyl sont généralement bien tolérés par les lapins mais l'une des complications rencontrées dans cette étude est la repousse trop rapide du poil chez certains lapins, pouvant entraver la diffusion du fentanyl. Au contraire, l'application de crème dépilatoire peut mener à une absorption trop précoce et trop rapide, entraînant une très haute concentration en fentanyl chez ces individus se manifestant par une sédation modérée et une dépression respiratoire chez 2 lapins du groupe 4 et un manque de constance des concentrations plasmatiques pendant les 72h nécessaires. De plus, les concentrations plasmatiques en fentanyl ont une grande variabilité interindividuelle (Barter, 2011, Foley 2001, Wenger, 2012) et les raisons de cette observation sont probablement multiples : variation dans l'absorption cutanée, température, statut d'hydratation ... Cette voie d'administration rassemble certains avantages: pose du patch sous anesthésie lors de la chirurgie ce qui évite le stress, relargage continu permettant d'obtenir une concentration plasmatique en analgésique plus stable comparé à d'autres voies d'administration, administration unique donc nécessite moins de personnel.

Dans d'autres espèces, le fentanyl est le plus souvent utilisé en perfusion pendant l'anesthésie ou en période post-opératoire immédiate. Chez le lapin, des CRI (constant-rate infusions) ont déjà été utilisées pendant des opérations. Cependant, à des doses élevées une dépression respiratoire nécessitant une ventilation par pression positive peut survenir. Le dosage, l'efficacité, l'épargne anesthésique et les effets hémodynamiques varient selon les espèces et n'ont pas été décrits à ce jour chez le lapin. (Barter, 2011) [Article CRI fentanyl lapin ?](#)

5.2.1.3.2. Morphine

La morphine possède un onset est lent (jusqu'à une heure), une durée d'action longue (jusqu'à 20h dans certaines espèces) et une absorption systémique limitée. Elle est utilisée dans la gestion des douleurs sévères, et est peu couteuse. Les doses analgésiques chez le lapin vont de 0.1 à 5 mg/kg et l'efficacité analgésique est dose dépendante (Fleurenceau, 2019). Chez le lapin, l'administration épidurale de morphine peut être utilisée dans le cadre d'une analgésie périopératoire pour les chirurgies orthopédiques, abdominales ou thoraciques lourdes avec peu de répercussions systémiques et sans altération de la fonction motrice (Barter, 2011). Elle peut aussi être associée à des anesthésiques locaux lors d'administration épidurale. Concernant les effets indésirables, la morphine provoque un ralentissement de transit digestif supérieur à celui des autres morphiniques chez le lapin.

Une étude (Tourzot-Jourdel et al., 2015) a comparé les effets sédatifs et analgésiques de la méthadone et de la morphine chez le lapin. Il en ressort qu'à la même dose (2 mg/kg SC), la durée d'analgésie chez le lapin est courte (120 minutes) pour ces deux molécules, avec un effet plus rapide pour la méthadone. Cependant,

les effets analgésique et sédatif de la méthadone sont supérieurs à ceux de la morphine. Une diminution de la consommation d'eau et de nourriture ont été notées suite à l'injection de ces deux molécules, cependant aucun effet sur le poids et la production de selles n'ont été rapportés. (CAP douleur, 2019).

5.2.1.3.3. Méthadone

5.2.1.4. Tramadol

Le tramadol, aussi fréquemment utilisé chez le lapin, est un analgésique à action centrale (Wenger, 2012). Il possède plusieurs mécanismes d'action : c'est un faible μ -agoniste, il inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui active les voies descendantes inhibitrices et possède une activité α -2 agoniste (Barter, 2011). C'est principalement son métabolite actif (O-desméthyltramadol) qui est responsable de l'effet analgésique (Fleurenceau, 2019). Il est généralement utilisé pour traiter des douleurs légères aiguës et chroniques liées par exemple à des néoplasmes ou à de l'arthrose. Chez le lapin, le tramadol est administré à une dose beaucoup plus forte que chez le chien et le chat : en effet **on l'administre oralement à un dosage de 3 à 10 mg/kg chez le lapin** contre 1 à 4 mg/kg chez le chien et le chat. Une étude chez le lapin a cependant mis en évidence qu'à une administration orale de 11 mg/kg, les concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines O-desméthyltramadol n'étaient pas atteintes, ce qui suggère qu'un dosage plus élevé ou l'association à une autre molécule seraient probablement nécessaires dans cette espèce (Souza et al., 2008, Benato et al., 2019). Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été rapporté à ce dosage dans cette étude (Souza et al., 2008). Une autre étude (Udegbunam et al., 2015) a comparé l'efficacité analgésique de l'administration de 2 doses de tramadol (10 et 20 mg/kg SC en pré-opératoire 30 min avant la chirurgie, puis BID SC pendant 3j) via des paramètres physiologiques et biochimiques après gastrotomie chez 15 lapins. Celle-ci conclut que l'administration pré-emptive SC de tramadol aux doses de 10 et 20 mg/kg 30 minutes avant la chirurgie peut produire une analgésie post-opératoire adéquate chez le lapin, sans effet indésirable sur les paramètres biochimiques rénaux et hépatiques. Cependant, cette conclusion est peut-être hâtive au vu des paramètres utilisés pour évaluer la douleur dans cette expérience.

A ce jour, les concentrations plasmatiques thérapeutiques chez le lapin sont encore inconnues (Barter, 2011).

5.2.2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

5.2.2.1. Généralités

Les AINS possèdent des effets antipyrétique, anti-inflammatoire et analgésique. Ils sont utilisés dans la gestion des douleurs légères à modérées aiguës ou chroniques, en phase post-opératoire et particulièrement si une composante inflammatoire est présente (Barter, 2011). Les AINS ont une action centrale et périphérique au niveau de l'étape de transduction pour prévenir la douleur (Delk et al., 2013). Un effet antipyrétique important est obtenu lorsqu'une action centrale prédomine (par exemple pour les salicylés).

Les effets antalgiques et anti-inflammatoires découlent eux essentiellement d'une action périphérique (Vetcompendium, 2013).

Les AINS réduisent l'inflammation en inhibant l'action des enzymes cyclooxygénases (COX) qui transforment l'acide arachidonique en prostanoides (prostaglandines et thromboxanes).

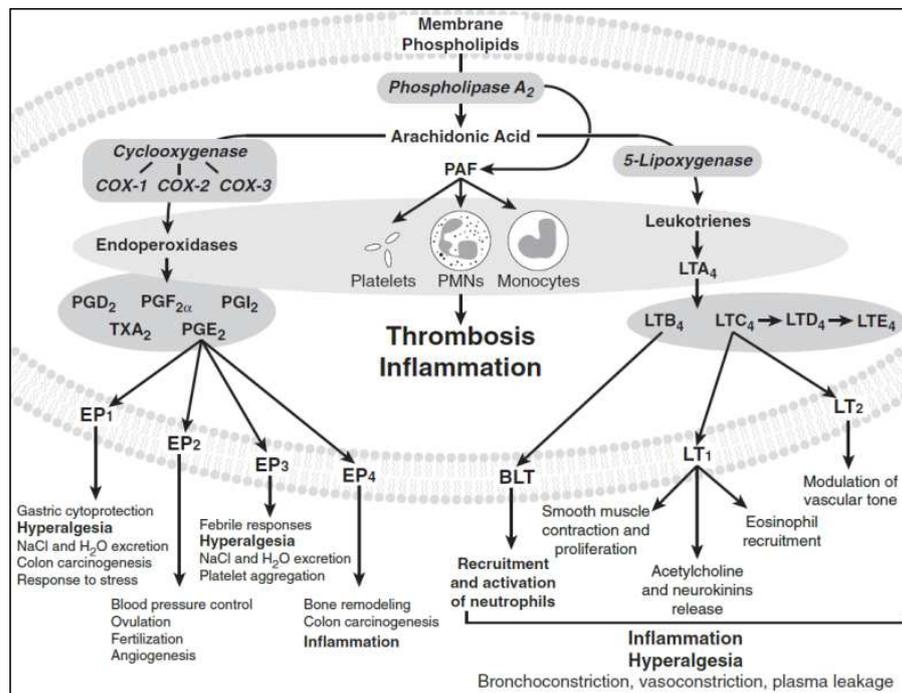


Figure 13 : Représentation schématique des chaînes de synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, et des différentes actions des molécules obtenues en fonction du récepteur sur lequel elles se fixent. (D'après la thèse de Fleurenceau, 2019).

La cyclooxygénase existe sous 3 isoformes : COX-1, COX-2 et COX-3. COX-1 est constitutive et est la forme associée au maintien de l'homéostasie dans de nombreux tissus (notamment l'estomac, les reins, les plaquettes). Elle synthétise des prostaglandines qui ont un rôle physiologique, notamment en régulant la perfusion rénale et en protégeant la muqueuse gastro-intestinale via la modulation de la sécrétion d'HCl et la production de mucus. Ces mêmes prostaglandines, dont la PGE₂, jouent un rôle dans la réaction inflammatoire lors de lésion tissulaire via son action vasodilatatrice et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. La PGE₂ participe aussi au phénomène d'hyperalgie, tant au niveau périphérique en augmentant l'excitabilité des nocicepteurs, qu'au niveau central en augmentant la libération de neurotransmetteurs excitateurs (Fleurenceau, 2019).

D'autre part, bien que la forme COX-2 soit le plus souvent associée et induite par l'inflammation, elle possède aussi un rôle dans l'homéostasie. Les AINS classiques, non COX-sélectifs, visent les deux isoenzymes alors que les COX-2 sélectifs inhibent préférentiellement la COX-2. L'inhibition de l'activité cyclo-oxygénase peut être irréversible (salicylés et pyrazolones), ou le plus souvent réversible (Vetcompendium, 2013). Une classification des AINS en fonction de leur ratio COX-1/COX-2 chez certaines espèces a été mise au point, mais les résultats de sélectivité varient selon les études, cette classification n'est donc pas définitive et n'inclut pas le lapin.

| CLASSIFICATION | EXEMPLE DE MOLECULE |
|--|---|
| Inhibiteur préférentiels ou sélectifs de COX-1 | Aspirine, kétoprofène (chat) ^a , flunixine (vache) |
| Inhibiteurs COX non sélectifs | S-Carprofène (cheval) ^b , flunixine, kétoprofène (chien, cheval) ^a , meloxicam ^b , phenylbutazone, acide tolfénamique ^b |
| Inhibiteurs légèrement ou modérément sélectifs de COX-2 | S-Carprofène (chien, chat) ^b , deracoxib, meloxicam ^b , acide tolfénamique ^b , mavacoxib |
| Inhibiteurs hautement sélectifs de COX-2 | Firocoxib, robenacoxib |

^a : Résultats variant entre les différentes études
^b : Différence de sélectivité selon l'espèce

Figure 14 : Classification des AINS en fonction de leur ratio COX1/COX2. (D'après la thèse de Fleurenceau 2019)

L'administration d'AINS par voie orale est particulièrement utile dans la gestion post-opératoire de la douleur pendant plusieurs jours, et dans la gestion des douleurs chroniques. Les principaux AINS étant des acides faibles, la résorption est beaucoup plus rapide chez les carnivores que chez les herbivores lors d'une administration orale, mais celle-ci peut être modifiée en fonction de la quantité de nourriture présente (Vetcompendium, 2013). La biodisponibilité par voie IM ou SC est également bonne (Fleurenceau, 2019). Le plus souvent, la liaison à l'albumine est importante, limitant la diffusion tissulaire, sauf dans les exsudats. La plupart des AINS sont métabolisés par glucuronocouplage hépatique, et les métabolites inactifs ou peu actifs sont éliminés dans les urines. D'autres AINS tels que le meloxicam sont principalement métabolisés par oxydation. L'activité anti-inflammatoire et analgésique des AINS est souvent plus longue que ne le laisse présumer leur demi-vie sérique. Ceci s'explique probablement par leur forte liaison aux protéines, qui permet aux AINS de persister plus longtemps au niveau des sites inflammatoires que dans le plasma (Vetcompendium, 2013). Enfin, en plus des différences de métabolisme entre chaque famille d'AINS et des différences interspécifiques, une forte variabilité individuelle peut être présente pour un même AINS au sein d'une espèce. Les données pharmacocinétiques des AINS ne peuvent donc pas être extrapolées d'une espèce à l'autre (Fleurenceau, 2019).

Les effets indésirables des AINS sont le plus souvent des lésions gastro-intestinales, une diminution de la perfusion rénale et un déséquilibre de la fonction plaquettaire. Au niveau gastro-intestinal, des ulcérations voire des perforations ont été associées à un mécanisme d'irritation locale et à la diminution de la PGE2 qui protège de manière physiologique la muqueuse. Les effets délétères des AINS étant plus largement associés à l'inhibition non sélective de COX-1 et COX-2 et le pouvoir analgésique étant principalement associé à l'inhibition de COX-2, il paraît en l'état de ces connaissances plus avantageux d'inhiber COX-2 tout en maintenant l'activité de COX-1 (Delk et al., 2013). Cependant, les AINS COX-2 sélectifs (coxib) peuvent provoquer de graves effets gastro-intestinaux allant jusqu'à la perforation intestinale c'est pourquoi leur utilisation doit être raisonnée et n'est pas sans risques. Les AINS peuvent aussi causer des néphropathies,

surtout lors d'usage chronique (Delk et al., 2013). En conditions physiologiques, la fonction plaquettaire repose sur un équilibre entre le thromboxane A2 (pro-agrégant plaquettaire) et la PGI2 (anti-agrégant plaquettaire). L'utilisation d'un AINS agissant préférentiellement sur COX-1 (diminution du TXA2) entraîne donc une inhibition de l'agrégation plaquettaire, et au contraire un AINS COX-2 sélectif (diminution de la PGI2) entrainera un état d'hypercoagulabilité. Des cas d'hépatotoxicité idiosyncratiques ont aussi été rapportés mais aucune donnée n'est disponible chez le lapin (Fleurenceau, 2019). En conclusion, l'utilisation des AINS est contre-indiquée en cas de pathologies hépatiques ou rénales, d'ulcères digestifs ou en cas de diminution de perfusion des organes chez le lapin (Benato et al., 2019). De manière générale, l'usage des AINS est aussi contre-indiqué en cas de coagulopathie, de gestation, ou si le patient est déjà sous traitement AINS ou AIS.

Sur base de leur composition chimique, plusieurs classes d'AINS sont disponibles :

- Les dérivés de l'acide nicotinergique et des phénamates comme par exemple l'acide tolfénamique et la flunixinine méglumine, particulièrement puissants contre les douleurs viscérales
- Les dérivés de l'acide arylpropionique comme par exemple le carprofène et le kétoprofène
- Le groupe des oxicams comme par exemple le méloxicam
- Le groupe des coxibs comme par exemple le firocoxib
- Les dérivés de la pyrazolone comme la dipyrone (ou métamizole)
- Le grapiprant

Les AINS le plus communément utilisés chez le lapin sont le meloxicam et le carprofène. La flunixinine méglumine et le kétoprofène ont aussi été utilisés chez le lapin mais leur efficacité est peu connue dans cette espèce. L'acide acétylsalicylique et le paracétamol ont de faibles propriétés analgésique et anti-inflammatoire par rapport aux autres AINS, et sont donc par conséquent moins utilisés (Benato et al., 2019). L'onset des AINS est relativement lent et l'intervalle posologique relativement long. Bien que ces molécules s'avèrent probablement plus efficaces si administrées avant la survenue de la lésion tissulaire, leur utilisation en période pré-opératoire reste controversée. En effet, même un lapin en bonne santé peut présenter de l'hypotension lors d'anesthésie générale, ce qui peut favoriser l'apparition d'effets secondaires des AINS, en particulier sur la perfusion rénale. La pertinence clinique de cette hypothèse n'a cependant pas été démontrée chez le lapin. Pour plusieurs auteurs l'administration d'AINS doit donc être effectuée en post-chirurgical pour éviter ce risque (Lennox, 2018).

5.2.2.2. Les dérivés de l'acide arylpropionique - Le carprofène

Le carprofène possède une faible action inhibitrice des cyclo-oxygénases, ce qui contribue à son profil d'effets indésirables relativement favorable, et laisse à penser que le carprofène exerce son activité analgésique aussi via d'autres phénomènes (Vetcompendium, 2013). Il est utilisé pour traiter les douleurs aiguës légères à modérées, les douleurs chroniques et est utilisé chez le chien en tant qu'analgésique péri-opératoire et dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose (Mitchell, 2005). De nombreuses études

portent sur l'utilisation du carprofène chez le chien mais celles-ci sont rares pour les lapins. Le carprofène est aussi utilisé comme analgésique chez les NACs, et les dosages utilisés découlent d'études menées chez le rat. Étant donné le peu de connaissances disponibles actuellement, il est important d'utiliser le carprofène avec prudence dans ces espèces (Mitchell, 2005).

Chez le lapin, il peut être administré à une dose de 2 à 4 mg/kg par voie orale, IV et SC, mais aucune spécialité vétérinaire contenant du carprofène n'a d'AMM pour cette espèce. Cependant aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée à ces doses chez le lapin. En 2016, Hedenqvist et collaborateurs ont montré que l'administration de 5mg/kg SID de carprofène associée à de la buprénorphine en période post-opératoire d'une chirurgie osseuse ne réduisait pas le score de la « grimace scale » comparé au groupe ne recevant que de la buprénorphine (groupe contrôle) (Benato et al., 2019). Plusieurs raisons peuvent expliquer cette observation : soit la méthode d'évaluation de la douleur n'est pas très sensible, soit le carprofène ne confère pas d'analgésie supplémentaire, soit la dose de carprofène est trop faible.

5.2.2.3. Le meloxicam

- Généralités

Le meloxicam, dérivé de l'acide énolique, est largement utilisé en médecine vétérinaire y compris chez le lapin, mais aucune spécialité vétérinaire ne dispose d'une AMM pour cette espèce. Le meloxicam présente une affinité préférentielle vis-à-vis de l'isoenzyme COX-2, mais sans toutefois être un inhibiteur sélectif de COX-2 car cette spécificité relative disparaît aux doses plus élevées (Vetcompendium, 2013). Du fait de sa sélectivité relative COX-2, le meloxicam aurait moins d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal que d'autres types d'AINS. Cependant ces effets indésirables sont dose-dépendants et comme décrit précédemment, la spécificité COX 2 du meloxicam décroît à doses élevées (Fredholm et al., 2013). Le meloxicam possède une excellente biodisponibilité orale (Vetcompendium, 2013). La métabolisation est hépatique et les métabolites ne possèdent pas de propriétés analgésiques ni anti-inflammatoires. La demi-vie du meloxicam dans le plasma ou le sérum varie selon l'espèce c'est pourquoi il est difficile d'extrapoler des données d'une espèce à l'autre. (Delk et al., 2013). Il peut être administré par voie orale, SC et IM.

- Pharmacocinétique et posologie du meloxicam chez le lapin

Chez le chat et le chien, le meloxicam est administré respectivement à une dose de 0.3 et 0.2 mg/kg alors que comme nous allons le voir, chez le lapin, la dose recommandée est bien plus élevée, allant de 0.6 à 1 mg/kg (Benato et al., 2019).

Une étude pharmacocinétique (Turner et al., 2006) a montré que lors d'administration orale de meloxicam la concentration plasmatique maximale en meloxicam des lapins était plus basse et la métabolisation beaucoup plus rapide que le chien, l'homme et le rat (Wenger, 2012). De plus, le lapin, comme d'autres espèces, présente des variations inter-individuelles dans l'absorption et la clairance du méloxicam et il a été prouvé qu'une dose supérieure à 0.3 mg/kg PO SID est nécessaire pour atteindre des effets analgésiques optimaux sur un intervalle de 24h. Dans cette étude de Turner et al (2006), des lapins blancs de Nouvelle-Zélande en

bonne santé ont reçu pendant 5 jours du meloxicam à une dose de 0.3 ou 1.5 mg/kg et il a été démontré que le lapin peut recevoir ces doses en toute sécurité pendant 5 jours, sans phénomène d'accumulation. Aucun effet secondaire majeur, modification de poids ou du profil biochimique n'ont été observés. Cependant, au vu des effets secondaires des AINS décrits dans les autres espèces, il est recommandé de prendre certaines précautions de suivi dans les traitements chroniques aux AINS chez le lapin, comme par exemple effectuer régulièrement des profils biochimiques et des recherches de sang occulte dans les selles. (Turner et al., 2006)

En 2009, Leach et collaborateurs comparent l'administration de meloxicam à des doses respectives de 0.2, 0.6 et 1 mg/kg 1h avant la chirurgie suivies 24h après par une administration respective de 0.1, 0.3 et 0.5 mg/kg, chez 28 lapins blancs de Nouvelle-Zélande ayant subi une OVH. Quelle que soit la dose administrée, la douleur n'a pas été correctement gérée bien que les deux doses les plus élevées (0.6 et 1 mg/kg) semblent plus efficaces dans la gestion de la douleur que la plus faible dose (0.2 mg/kg), cela se traduisant par une augmentation des comportements interactifs et de la prise alimentaire. Les auteurs concluent donc qu'une dose quotidienne supérieure à 0.5 mg/kg, ou bien en combinaison avec un opioïde serait nécessaire à une analgésie post-opératoire optimale (Fleurenceau, 2019). Ceci fut confirmé plus tard par Goldschlager et collaborateurs (2013) qui démontrèrent que l'administration de meloxicam 0.2 mg/kg n'a aucun effet analgésique chez le lapin (Benato et al., 2019).

Deux études concluent donc qu'un dosage 3 à 8 fois plus fort que 0.2 à 0.3 mg/kg est requis chez le lapin (Turner et al. 2006 ; Carpenter et al. 2009). Deux études plus récentes confirment qu'une dose de 1mg/kg est nécessaire pour atteindre une concentration efficace en pratique (Fredholm et al. 2013 ; Delk et al. 2014). En effet, les concentrations plasmatiques en meloxicam dans l'étude de Fredholm et collaborateurs (2013) sont similaires aux concentrations plasmatiques thérapeutiques d'autres espèces, mais l'efficacité clinique du meloxicam n'a pas été étudiée dans cette étude. L'étude de Delk et collaborateurs (2014) montre même que l'administration de meloxicam 1 mg/kg PO SID pendant 29j est sécuritaire chez des lapins sains et permet de même d'atteindre les concentrations plasmatiques thérapeutiques d'autres espèces. En effet, aucun effet secondaire n'a été observé, les résultats d'analyses biochimiques sont restés dans l'intervalle de référence durant toute la durée de l'expérience (mais les valeurs durant l'expérience n'ont pas été comparées avec les valeurs obtenues avant l'expérience), et aucune anomalie susceptible d'être liée à un effet aigu ou chronique du meloxicam n'a été observée à la nécropsie et à l'histologie de tous les tissus prélevés. L'efficacité clinique du meloxicam n'a cependant pas non plus été étudiée dans cette étude. Bien qu'aucune accumulation ou effet indésirable n'aient été notés dans cette étude sur des animaux en bonne santé, des animaux malades recevant cette posologie devraient être monitorés de près.

- Phénomène d'accumulation

Les résultats de l'étude de Carpenter et collaborateurs (2009) (meloxicam 0.2 mg/kg PO SID pendant 10j) diffèrent par rapport à ceux de Turner sur le point suivant : un phénomène d'accumulation est mis en évidence dans cette étude dès la 3^{ème} dose, ce qui n'est pas le cas dans l'étude de Turner. Une des

explications possibles serait l'âge des lapins inclus dans les études, mais celle-ci n'est pas concluante. Cependant, les concentrations atteintes restaient faibles malgré le phénomène d'accumulation. Plus tard, l'étude de Fredholm et collaborateurs (2013) à plus haute dose (1mg/kg PO SID 5j) souligne aussi un phénomène d'accumulation. Une des explications avancées est le moment du repas par rapport à l'administration orale de meloxicam. En effet dans l'étude de Turner et al. (2006), les lapins disposent de foin à volonté alors que dans les études montrant une accumulation, les moments du repas ne sont pas renseignés. Une différence d'absorption de la molécule dans l'estomac est peut-être à l'origine de cette différence d'accumulation selon les études.

En conclusion, des études sont nécessaires pour déterminer la concentration plasmatique efficace du meloxicam chez le lapin. Cela permettrait avec certitude d'administrer la dose permettant d'atteindre un niveau d'analgésie adéquat. De plus, des études portant sur l'intervalle posologique chez le lapin seraient à envisager car la concentration plasmatique efficace du chien (0.82 µg/mL) n'est atteinte chez le lapin que de 4 à 8h post-administration dans l'étude de Delk et al. (2014).

5.2.2.4. Les coxibs

Les coxibs sont des COX-2 hautement sélectifs, mais il n'existe pas à ce jour de recherches portant sur l'utilisation de ces molécules chez le lapin.

5.2.2.5. Les dérivés de la pyrazolone : la dipyrone (ou métamizole)

La dipyrone est un inhibiteur COX-3 ne possédant aucune action anti COX-1 ou 2. Elle possède une action antipyrétique marquée, une action spasmolytique, un effet analgésique à action centrale particulièrement efficace pour les douleurs viscérales mais des propriétés inflammatoires très faibles. Chez le lapin, elle est parfois utilisée pour traiter les dilatations d'estomac, en association avec du métoclopramide et une fluidothérapie adaptée (Fleurenceau, 2019). [SCHUMAN ET COPE 2014 ? Autre étude, doses](#)

5.2.2.6. Le grapiprant

Le grapiprant est un AINS qui possède un mode d'action différent de la plupart des AINS disponibles actuellement. En effet, il n'inhibe pas les COX et la synthèse de prostaglandines, mais est un antagoniste sélectif du récepteur EP4, qui joue un rôle dans la médiation de la douleur et de l'inflammation provoquées par la PGE2. De par son mode d'action, le grapiprant ne devrait pas avoir d'effet sur la fonction rénale, la coagulation, la fonction hépatique ou encore la muqueuse gastrique, à la différence des AINS inhibiteurs de COX. Cette molécule possède une AMM pour le traitement des douleurs chroniques liées à l'arthrose chez le chien (Vetcompendium, 2016). Une étude (De Vito et al., 2016) s'est intéressée à l'évaluation de la pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'utilisation du grapiprant dans un modèle de douleur inflammatoire induite chez le lapin. Il en ressort que le groupe traité montre une augmentation significative de la latence de retrait thermique à partir de 1h et jusqu'à 10h après administration d'une dose unique de

grapiprant 2mg/kg IV en comparaison avec le groupe contrôle. L'effet anti-nociceptif chez le lapin semble donc durer environ 10h mais une étude portant sur des administrations multiples serait nécessaire pour évaluer l'effet cumulatif, et déterminer la fréquence d'administration. De plus, aucune étude de toxicité n'a été menée chez le lapin pour évaluer les effets secondaires de cette molécule dans cette espèce, et celle-ci est primordiale avant l'utilisation clinique du grapiprant. En effet, chez le chien des vomissements sont rapportés chez plus d'1 animal sur 10, ainsi que des diarrhées et de l'inappétence. Bien que l'utilisation du grapiprant chez le lapin soit prometteuse pour traiter la douleur inflammatoire aigue chez le lapin, de plus amples recherches sont nécessaires avant de pouvoir l'utiliser en toute sécurité (CAP douleur, 2019).

5.2.3. Anesthésiques locaux

5.2.3.1. Généralités

Les anesthésiques locaux sont des inhibiteurs des canaux sodium et bloquent la transmission du stimulus douloureux au SNC de manière réversible (Benato et al., 2019, Barter, 2011). Ils possèdent tous un noyau aromatique et sont classés en 2 groupes : les amino-amides (lidocaïne, bupivacaïne, ropivacaïne ...) et les amino-esters (procaïne, tétracaïne ...). La liposolubilité de ces molécules est déterminée par la structure du noyau aromatique, et conditionne la capacité de diffusion dans la membrane plasmique axonale. Les anesthésiques faiblement liposolubles sont moins puissants et de plus courte durée d'action que des molécules fortement liposolubles. Leur puissance dépend aussi de l'affinité pour les canaux sodiques (Fleurenceau, 2019).

Les anesthésiques locaux communément utilisés chez le lapin sont la crème EMLA (mixture eutectique 2,5% prilocaïne et 2.5% lidocaïne), et des solutions injectables de lidocaïne et de bupivacaïne (Benato et al., 2019). La lidocaïne et la bupivacaïne peuvent être administrées en topique par infiltration tissulaire, en intra-articulaire, en « regional nerve block » et en injection épidurale (Wenger, 2012, Barter, 2011). L'analgésie de la région localement anesthésiée est complète et la sensibilisation centrale immédiate induite par le stimulus nociceptif est diminuée. Les techniques d'anesthésie locale associées à l'anesthésie générale permettent de réduire les doses nécessaires en anesthésiques, de conférer une meilleure analgésie et de réduire les doses d'analgésiques en période post-opératoire (Barter, 2011). Il faut garder à l'esprit que les informations sur les doses thérapeutiques chez les NAC sont rares mais peuvent être extrapolées de données de laboratoire.

5.2.3.2. Lidocaïne et bupivacaïne

L'effet de la lidocaïne est dose-dépendant et débute en quelques minutes (5-10 minutes) après administration et sa durée d'action est inférieure à 1h, alors que l'effet de la bupivacaïne est plus lent à apparaître (10-20 minutes) mais sa durée d'action plus longue (4-8h). La toxicité des anesthésiques locaux est décrite et implique dans la plupart des cas un surdosage ou une injection intraveineuse accidentelle. La toxicité systémique de la lidocaïne repose sur des signes neurologiques et cardiovasculaires, et celle de la

bupivacaïne sur une toxicité cardiaque pouvant mener à un arrêt cardiaque (CAP douleur, 2019). Chez le lapin, un effet secondaire local rapporté est la potentielle neurotoxicité des anesthésiques locaux durant l'infiltration tissulaire.

La lidocaïne à une dose de 2 à 4 mg/kg et la bupivacaïne à une dose de 0.5 à 1 mg/kg sont utilisées pour effectuer des infiltrations locales, des blocs nerveux pour des extractions dentaires, des administrations intra testiculaires lors de castrations et pour des analgésies épidurales (Benato et al, 2019). L'utilisation d'un mélange de lidocaïne et de bupivacaïne a aussi été décrit afin d'obtenir un onset rapide et un bloc prolongé de par l'action de la bupivacaïne (Flecknell, 2018). Il est important de noter que la dose totale de lidocaïne administrée doit être calculée, afin d'éviter tout surdosage (Lennox, 2018). En 2013, l'étude de Goldschlager et collaborateurs portant sur 39 lapins mâles de Nouvelle-Zélande a montré l'administration unique en post opératoire d'une dose de bupivacaïne 0.5% sur le site d'incision chirurgicale conférait des résultats similaires à l'administration de meloxicam (0.2 mg/kg SC SID 3j) ou de buprénorphine seule (0.03 mg/kg SC BID 3j). Cependant dans les 3 groupes de l'étude (bupivacaïne, meloxicam, buprénorphine), tous les lapins montrèrent une augmentation des métabolites de corticostérone dans les selles et une diminution du poids corporel dans les 7 premiers jours après l'opération, ce qui suggère que les lapins ont ressenti du stress ou de la douleur malgré le traitement analgésique (Benato et al., 2019). Au contraire, dans l'étude de Cooper et collaborateurs (2009), 4 des 10 lapins constituant le groupe témoin traité avec une filtration de bupivacaïne seule en infiltration au niveau du site de laparotomie lors d'une OVH ont développé des signes d'iléus nécessitant un traitement médical. Ceci confirme que l'utilisation de bupivacaïne seule est insuffisante pour assurer l'analgésie post-opératoire de chirurgies de convenance, mais que cette technique est intéressante en combinaison avec une analgésie systémique (Fleurenceau, 2019).

Au-delà de son action d'anesthésique local, la lidocaïne posséderait des propriétés analgésiques, procinétiques et anti-inflammatoires ? Article Murrel et al, 2005 et Taniguchi et al 1996 + autres ?

L'administration de CRI de lidocaïne s'est récemment développée pour gérer la douleur et pour son effet procinétique gastrointestinal dans d'autres espèces. Cette utilisation en clinique de la lidocaïne n'a pas encore été largement investiguée chez le lapin (Barter, 2011). Cependant, plusieurs auteurs utilisent des CRI de lidocaïne notamment chez le lapin et des suggestions de doses sont proposées (Lennox, 2018) :

| Molécule | Dose de charge mg/kg | CRI mg/kg/h | Dose post-opératoire mg/kg |
|-----------|----------------------|-------------|----------------------------|
| Lidocaïne | 2.0 | 3-6 | - |
| Kétamine | 0.4-0.5 | 0.4-1.0 | 0.3-0.4 |

Les CRI permettent un dosage à l'effet, ce qui permet une réduction de la quantité de médicament utilisée ainsi que des effets secondaires et hémodynamiques, et permet d'obtenir une analgésie constante. Une dose de charge est souvent utilisée avant la mise en place de la CRI, du fait de la lente augmentation des concentrations plasmatiques jusqu'à la concentration thérapeutique avec une CRI (Lichtenberger et Ko, 2007).

En 2017, Schnellbacher et collaborateurs ont comparé les effets de la lidocaïne et de la buprénorphine (IV) sur la motilité gastrointestinale et les signes de douleur après OVH chez le lapin. Le premier groupe (7 lapins) a reçu de la buprénorphine (0.06 mg/kg IV q8h) pendant 2 jours et l'autre groupe a reçu un bolus de lidocaïne (2 mg/kg IV sur 5 minutes) suivi d'une CRI (100 µg/kg/min) pendant 2 jours. Plusieurs paramètres sont utilisés pour évaluer la douleur : comportement, paramètres physiologiques et biochimiques. Il en ressort que l'administration de lidocaïne IV a significativement amélioré la gestion de la douleur comparée à la buprénorphine. Le groupe traité à la lidocaïne a montré une augmentation de la prise alimentaire et de la production de selles en période post-opératoire par rapport au groupe traité à la buprénorphine. Ceci pourrait être la conséquence des propriétés analgésique ou procinétique de la lidocaïne chez le lapin, cependant il est difficile de statuer du fait de l'absence de groupe contrôle. Le niveau d'activité (jeu, explorer) ainsi que le confort des animaux était augmenté dans le groupe recevant de la lidocaïne. Ceci suggère que la lidocaïne est une bonne voire meilleure alternative à l'utilisation de la buprénorphine seule pour l'analgésie lors de chirurgies chez le lapin. Cette étude a donc permis de montrer l'effet analgésique l'effet positif de la lidocaïne sur la fonction digestive chez le lapin.

5.2.3.3. Crème EMLA

La crème EMLA est utilisée chez le lapin pour obtenir une anesthésie cutanée superficielle lors de procédures telles que le tatouage à l'oreille et la pose de cathéters intraveineux. En 2012, l'étude de Keating et collaborateurs a permis de montrer que l'application d'une fine couche de 1 mm de crème EMLA sur la face interne et externe du pavillon de l'oreille des lapins de laboratoire 20 minutes avant la procédure de tatouage permettait de réduire les modifications physiologiques et comportementales associées à la douleur.

5.2.3.4. Utilisation des anesthésiques locaux en pratique

Enfin, dans deux études récentes menées en Australie et au Royaume-Uni sur la perception de la douleur chez le chien et le chat par les vétérinaires, il a été montré que peu de vétérinaires participants utilisent des anesthésiques locaux. Au contraire, les membres de l'Association des vétérinaires anesthésistes sont plus enclins à y avoir recours. Des formations supplémentaires seraient probablement nécessaires pour que l'utilisation d'anesthésiques locaux soit plus largement intégrée aux protocoles analgésiques des vétérinaires praticiens (Benato et al., 2019).

5.2.3.5. Anesthésies tronculaires de la face

Les anesthésies locales tronculaires de la face peuvent s'avérer particulièrement intéressantes en pratique des lapins de compagnie en association avec d'autres molécules, notamment dans le cadre de procédures de dentisterie. Plusieurs blocs sont décrits dans la littérature (Lennox, 2008), illustrés par la figure 15 ci-dessous : les blocs infraorbitaires rostral et caudal, mentonnier et mandibulaire. Malgré le bénéfice apporté par ces techniques, celles-ci restent peu utilisées en pratique. Nous développerons ici comme exemple l'utilisation du bloc infraorbitaire rostral, utile lors d'extraction des incisives chez le lapin. Le nerf

infraorbitaire rostral, qui est une branche du nerf maxillaire, assure la sensibilité des incisives supérieures, de la lèvre supérieure et des tissus mous adjacents (Lennox, 2008). Le site d'injection est le foramen infraorbitaire, situé ventralement et rostralement au canthus interne de l'œil (Lennox, 2008 ; Fleurenceau, 2019).

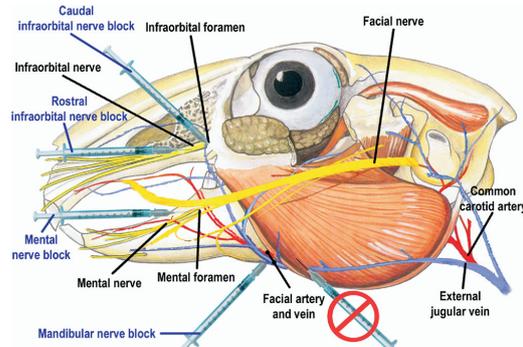


Figure 15 : Illustration schématique des différentes anesthésies tronculaires de la face chez le lapin (Lennox, 2008).

5.2.4. Les α_2 -agonistes

Les α_2 -agonistes possèdent des propriétés sédative, hypnotique, myorelaxante, et analgésique, et sont réversibles avec l'administration d'un antidote (atipamézole ou yohimbine), mais l'effet analgésique disparaît alors en même temps. Ils agissent en se liant entre autres aux récepteurs α_2 -présynaptiques au niveau spinal dans la corne dorsale de la moelle épinière ce qui entraîne la diminution du relargage de neurotransmetteurs excitateurs dont la substance P (Sandersen, 2018 ; Fleurenceau, 2019), mais aussi en activant les voies noradrénergiques descendantes (Fleurenceau, 2019). Leur action anti-nociceptive serait aussi médiée via les récepteurs imidazoline I2 dans la corne dorsale de la moelle épinière (Fleurenceau, 2019). Leur potentiel analgésique est souvent insuffisant pour les utiliser seuls, c'est pourquoi on les utilise en association avec d'autres analgésiques comme les opioïdes avec qui ils ont une forte synergie (Vetcompendium, 2013). On dit que les α_2 -agonistes sont co-analgésiques. C'est l'affinité différentielle pour les récepteurs α_2 adrénergiques par rapport aux récepteurs α_1 qui détermine le degré de sédation et d'analgésie et donc leur puissance et les doses utilisées (Vetcompendium, 2013). On peut classer les α_2 -agonistes en fonction de leur ratio α_2/α_1 : médétomidine > détomidine > clonidine > xylazine (Fleurenceau, 2019). L'effet est proportionnel à la dose, mais leur effet analgésique est de courte durée par rapport à leur effet sédatif (WSAVA, 2015). Le délai d'action des α_2 -agonistes est de l'ordre de quelques minutes par voie IV, avec un pic d'effet se produisant à 10-15min après administration environ (Fleurenceau, 2019). Les voies d'administration sont les suivantes : IV, IM ou épidurale. Ils peuvent considérablement réduire les besoins en anesthésiques nécessaires lors de leur utilisation en période pré ou intra opératoire. Ils ont cependant des effets secondaires marqués notamment sur le système cardio-vasculaire en réduisant le débit

et la fréquence cardiaques. Leur utilisation est donc réservée à des patients en bonne santé (Barter, 2011). Un autre effet secondaire pouvant s'avérer important chez le lapin est le ralentissement de motilité intestinale provoqué par les α 2-agonistes, mais aucune information concernant le lapin n'est actuellement disponible à ce sujet (Fleurenceau, 2019).

La littérature vétérinaire comporte peu d'articles traitant de l'efficacité analgésique des α 2-agonistes chez le lapin. Deux études chez le lapin comparent des protocoles anesthésiques à base de xylazine et de médétomidine chez le lapin, mais aucun ne traite de l'analgésie. Il en ressort que la médétomidine permet un temps d'anesthésie plus long et un maintien des valeurs de pression artérielle plus élevé que lors d'utilisation de xylazine. Notons que la dexmédétomidine est un α 2-agoniste hautement sélectif, qui a moins d'effets cardiovasculaires que les autres molécules de la même famille mais possède des effets sédatif et analgésique comparables (Dewangan et Tiwari, 2019).

5.2.5. Les autres molécules

Dans certains cas, des analgésiques complémentaires peuvent être envisagés en association avec les molécules précédemment évoquées.

5.2.5.1. La kétamine

Les récepteurs NMDA jouent un rôle important dans la sensibilisation centrale. Les antagoniser permettrait donc une réduction de la sensibilisation centrale et par conséquent une réduction des quantités d'analgésiques nécessaires en période post-opératoire (Barter, 2011). La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA utilisé chez le lapin pour des sédations profondes ou des anesthésies. C'est un anesthésique dissociatif possédant des propriétés analgésiques puissantes, mais de courte durée. La kétamine semble mieux soulager les douleurs somatiques que viscérales, c'est pourquoi son usage semble plutôt indiqué pour les chirurgies osseuses, musculaires ou cutanées (Fleurenceau, 2019). Il peut être administré par voie IM, IV, SC ou épidurale. Les perfusions de kétamine à doses subanesthésiques permettent un effet d'épargne d'anesthésiques et un effet anti-hyperalgique sur certains patients en médecine vétérinaire, notamment le chien, mais ces effets n'ont pas été étudiés chez le lapin (Barter, 2011). De plus, la kétamine potentialise l'effet des morphiniques ce qui permet de réduire les doses d'opioïdes utilisés (Fleurenceau, 2019).

5.2.5.2. La gabapentine

La gabapentine est un anti-épileptique aussi utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les effets analgésiques de la gabapentine découlent de son action sur les canaux calcium voltage dépendants. Une diminution du relargage de glutamate entraîne une réduction de l'activation des récepteurs NMDA. La gabapentine active aussi les voies descendantes inhibitrices en provoquant le relargage de norépinéphrine, ce qui produit donc un effet analgésique de par la stimulation des récepteurs α 2-adrénergiques au niveau spinal. Aucune étude pharmacocinétique ou pharmacodynamique de la gabapentine n'est disponible chez le

lapin. La gabapentine posséderait surtout une action anti-hyperalgique si elle est administrée quand une sensibilisation centrale ou périphérique a déjà eu lieu, ce qui suggère qu'elle devrait être utilisée dans le traitement de douleurs préexistantes non traitées ou réfractaires (Fleurenceau, 2019). Elle est aussi utilisée dans le traitement des douleurs chroniques d'origine neuropathique. Les effets secondaires rapportés dans les différentes espèces sont mineurs et comprennent une sédation légère à modérée. Des études chez le lapin seraient nécessaires afin de déterminer son efficacité analgésique et les posologies à employer.

5.2.5.3. Le maropitant

Le maropitant est un antagoniste des récepteurs à neurokinine-1 (NK-1 ou substance P) utilisé pour traiter la nausée et les vomissements chez le chien et le chat, ne possédant pas d'AMM chez le lapin. Les récepteurs NK1 situés dans le SNC et dans le tractus gastro-intestinal, jouent un rôle dans plusieurs processus biologiques dont le vomissement et la transmission des signaux douloureux. Des études chez la souris et le lapin montrent que les antagonistes des récepteurs NK-1 permettent une réelle analgésie en rapport avec les stimulations nociceptives viscérales (WSAVA, 2015). Une autre étude (Sadar et al., 2019) a évalué l'effet du maropitant sur la douleur post-opératoire (incision cutanée à la face plantaire du membre postérieur) et l'appétit chez le lapin et il en ressort que le maropitant ne semble pas avoir d'effet sur la douleur post-opératoire, mais aurait par contre un effet positif sur l'appétit en période post-opératoire. Concernant la pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques 24h après une administration unique SC ou IV de 1 mg/kg de citrate de maropitant chez le lapin sont similaires à celles observées chez le chien 24h après administration, mais la relation entre concentrations plasmatiques et pharmacodynamique est inconnue chez le lapin. L'effet indésirable principal rapporté est la réaction locale au site d'injection SC. L'augmentation de la production de fèces observée pourrait traduire un effet sur la motilité gastro-intestinale, notamment du colon des lapins (Ozawa et al., 2019). Pour information, l'utilisation du maropitant en tant que prémédication d'ovariectomie chez la chienne a aussi été étudiée. Les résultats de cette étude sont prometteurs et d'autres études seraient nécessaires pour confirmer les effets analgésiques du maropitant, et sécuriser son emploi dans d'autres espèces (Fleurenceau, 2019).

6.2.6 Analgésie péri-opératoire : analgésie préemptive et multimodale

L'analgésie péri-opératoire consiste à administrer des analgésiques avant, pendant et après une intervention chirurgicale, et une bonne analgésie péri-opératoire est préventive et multimodale. Le concept d'analgésie préventive ou préemptive consiste en la mise en place d'une analgésie efficace avant le stimulus nociceptif. Le but est de réduire les doses nécessaires en anesthésiques et analgésiques, de prévenir la sensibilisation centrale et périphérique et donc l'hyperalgésie, de réduire la douleur durant la période de convalescence et d'en raccourcir la durée. Les principaux analgésiques pouvant être envisagés en analgésie préventive sont les opiacés et les α -2 agonistes administrés en prémédication, et les anesthésiques locaux administrés juste avant l'intervention chirurgicale. (Vetcompendium, 2013).

L'approche multimodale ou analgésie balancée consiste à bénéficier des effets additifs ou synergiques de différents analgésiques afin d'obtenir un contrôle de la douleur plus efficace via l'action sur différents sites et récepteurs du trajet de la douleur, tout en réduisant les effets secondaires en utilisant des doses plus faibles en analgésiques (Dewangan et Tiwari, 2019; Goldschlager et al., 2013; Sandersen, 2018).

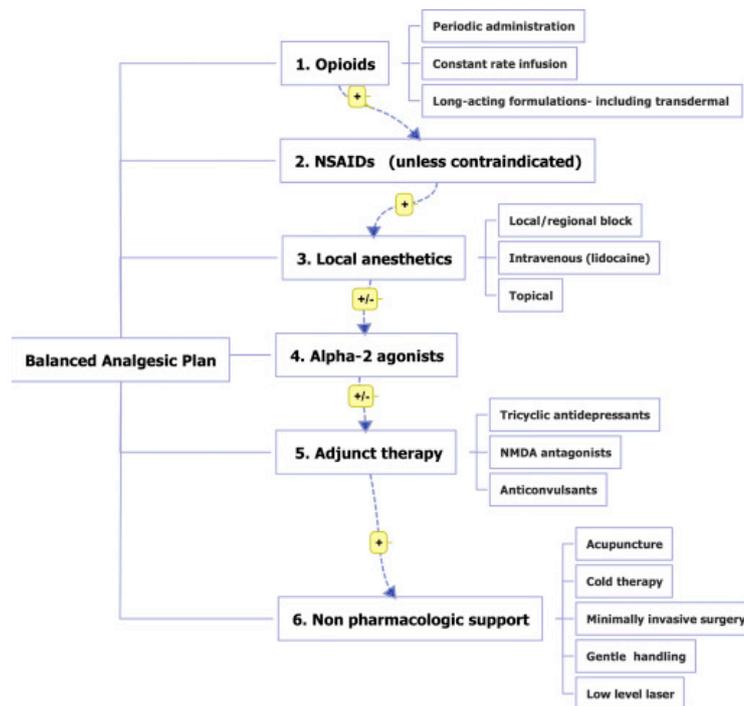


Figure 15 : Organigramme de décision pour une analgésie multimodale (Berry, 2015).

En 2013, Goldschlager et collaborateurs s'intéressèrent à l'évaluation d'une approche analgésique multimodale et ont démontré que l'administration combinée de buprénorphine 0.01 mg/kg et de meloxicam 0.1 mg/kg SC SID était plus efficace que l'administration seule de meloxicam 0.2 mg/kg SC SID ou de buprénorphine 0.03 mg/kg SC BID. Dans cette étude, c'est la mesure des FCM (métabolites de glucocorticoïdes fécaux) qui est utilisée pour évaluer la réponse physiologique des lapins après la chirurgie, de manière non invasive. 39 lapins sont distribués de manière aléatoire dans 4 groupes de traitement après avoir reçu une incision sur l'artère fémorale lors de la chirurgie. La concentration en métabolites de glucocorticoïdes étant influencée par de nombreux paramètres, les lapins choisis pour l'étude sont de même sexe, âge, race, vivent dans les mêmes conditions et ont tous eu une période d'acclimatation avant le début de l'étude, afin de réduire dans la mesure du possible cette variation. Les 4 groupes de traitement sont les suivant :

- Buprénorphine 0.03 mg/kg SC BID pendant 3j
- Meloxicam 0.2 mg/kg SC SID pendant 3j
- Buprenorphine-meloxicam 0.01 mg/kg-0.1 mg/kg SID pendant 3j
- Dose unique de bupivacaïne 0.5% localement au site d'incision

Dans les 3 groupes recevant une seule molécule, une augmentation immédiate de la FCM a été observée, pour atteindre des valeurs élevées au J3, qui ont continué à augmenter jusqu'au J7 puis ont diminué progressivement jusqu'à la fin de l'étude. Cette augmentation immédiate de la FCM dans ces 3 groupes

peut traduire un niveau d'analgésie insuffisant. Au contraire, dans le groupe méloxicam-buprénorphine, la FCM est restée inchangée jusqu'au J3 puis a commencé à augmenter après 3 jours. Cela suggère que ce groupe a commencé à ressentir du stress/ de la douleur pour la première fois après l'arrêt du traitement ; peut-être faudrait-il étendre la durée d'administration d'analgésique à plus de 3j post-op, même pour des procédures minimalement invasives tels que des « vascular cut down ». Une autre raison à cela pourrait être que l'analgésie multimodale provoque une meilleure amélioration des douleurs aiguës que des douleurs chroniques.

La diminution de l'activité et des modifications du comportements sont des réactions bien documentées chez plusieurs espèces en période post-opératoire. Cela peut être dû à une combinaison de ces facteurs : stress de l'anesthésie et de la procédure chirurgicale, difficulté ou inaptitude à se déplacer à cause de la procédure chirurgicale, ou résultat direct de la douleur post opératoire. Dans cette étude, aucune différence comportementale évidente n'a été notée entre les différents groupes de traitement ; tous ont montré une diminution des comportements actifs. La fréquence d'inactivité a diminué dans les 7 jours post opératoire, suggérant que la douleur a diminué en même temps.

Le recours à l'analgésie multimodale est recommandé dans de nombreux livres, articles et conférences portant sur la douleur et l'analgésie dans cette espèce, cependant peu de recherches portent de nos jours sur l'analgésie multimodale chez le lapin (Benato et al., 2019).

6. Conclusion

La prise en charge de l'analgésie est compliquée chez le lapin pour plusieurs raisons. La première est que sans validation générale d'un outil d'évaluation de la douleur en clinique, il n'est pas possible d'apprécier les réponses au protocole analgésique mis en place. Si quelques études de pharmacocinétiques ont été publiées, très peu d'études doses effets sont disponibles. Aussi, la plupart des études scientifiques portant sur l'analgésie des lapins utilisent des lapins de laboratoire plutôt que sur des lapins de compagnie, cependant ceux-ci peuvent être différents sur plusieurs aspects. L'ensemble des lapins de compagnie comporte plusieurs races qui diffèrent entre autres par leur taille alors que les lapins de laboratoire sont principalement de deux races (néo-zélandais blanc ou dutch-belted) et respectent des conditions standardisées. Les lapins de laboratoire sont jeunes et en bonne santé alors que les lapins de compagnie peuvent être plus âgés et avoir des problèmes de santé concomitants. C'est pour ces raisons que les études portant sur l'analgésie des lapins de laboratoire ne sont pas toujours adaptées à l'application chez le lapin de compagnie et au type de procédures chirurgicales pratiquées en clinique (Benato et al., 2019). De plus les méthodologies des études publiées sont très différentes ce qui rend leur comparaison difficile. La majorité des molécules sont donc utilisées de manière empirique. Aujourd'hui, l'utilisation d'une analgésie multimodale fait consensus. Cependant, ce concept n'est que peu mis en pratique chez le lapin. Dans cette espèce, les protocoles analgésiques et les doses utilisées sont rarement basées sur des données de la médecine factuelle. Ils n'entraînent bien souvent qu'un soulagement incomplet de la douleur, et une absence

de retour d'un comportement normal de l'animal. La littérature actuelle concernant l'analgésie chez le lapin présente des vides car des sujets n'ont soit pas été explorés, ou parce que les résultats sont incomplets. Il est important que les futurs projets de recherche se concentrent sur ces domaines inexplorés dans le but d'améliorer le bien-être des lapins lors de leur prise en charge chez le vétérinaire.

7. Bibliographie

Barter, L.S., 2011. Rabbit analgesia. *Vet Clin Exot Anim.* 14, 93-104.

Benato, L., Murell, J.C., Blackwell, E.J., Saunders, R., Rooney, N., 2020. Analgesia in pet rabbits: a survey study on how pain is assessed and ameliorated by veterinary surgeons. *Vet Record.* 1-8.

Benato, L., Murrell, J., Rooney, N., 2018. Pain and analgesia in rabbits: where are we now? In: British Small Animal Veterinary Association, *BSAVA Congress Proceedings 2018.* 438. doi: [10.22233/9781910443590.66.2](https://doi.org/10.22233/9781910443590.66.2)

Benato, L., Rooney, N.J., Murrell, J.C., 2019. Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. *Vet Anaesth Analg.* 46, 151-162.

Berry, S.H., 2015. Analgesia in the perioperative period. *Vet Clin Small Anim.* 45(5): 1013-1027.

Bouaziz, A., 2016. Évaluation de l'efficacité des effets analgésiques de la buprénorphine et du butorphanol lors d'ovariohystérectomie chez la lapine. (Mémoire pour l'obtention du diplôme de Magistère en Sciences vétérinaires) Université des Frères Mentouri Constantine, 138p.

CAP douleur, 2019. Comparaison des propriétés sédatives et analgésiques de la méthadone et de la morphine chez le lapin. <https://www.capdouleur.fr/nac-veille-scientifique-1/2019/7/22/reok9lv56wvffvtqe1ya5772piel79-cw5ht-xmrbj-rk9ty-w46t7> Consulté le 19 avril 2020.

CAP douleur, 2019. État des lieux de la prise en charge de la douleur et de l'analgésie chez le lapin. <https://www.capdouleur.fr/nac-veille-scientifique-1/2019/2/1/etat-des-lieux-de-la-prise-en-charge-de-la-douleur-et-de-lanalgsie-chez-le-lapin-dans-les-structures-vtrinaires> Consulté le 18 avril 2020.

CAP douleur, 2019. Évaluation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'utilisation du grapiprant dans un modèle de douleur inflammatoire induite par carraghénane chez le lapin. <https://www.capdouleur.fr/nac-veille-scientifique-1/2019/7/22/reok9lv56wvffvtqe1ya5772piel79> Consulté le 19 avril 2020.

CAP douleur, 2019. Résumé des conférences d'ICARE portant sur l'analgésie des NAC. <https://www.capdouleur.fr/nac-veille-scientifique-1/2019/7/22/rsum-des-confrences-dicare-partant-sur-lanalgsie-des-nac> Consulté le 18 avril 2020.

CAP douleur, 2019. Utilisation des blocs locaux chez les NAC. <https://www.capdouleur.fr/nac-veille-scientifique-1/2019/10/30/phenylbutazone-chez-le-rhinoceros-blanc-du-sud-nskt5-dbjm8-e7tjz> Consulté le 19 avril 2020.

Capner, C.A., Lascelles, B.D.X., Waterman-Pearson, A.E., 1999. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 145, 95-99.

Carpenter, J. W., Pollock, C. G., Koch, D. E., Hunter, R. P., 2009. Single and multiple-dose pharmacokinetics of meloxicam after oral administration to the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Zoo Wildl. Med.* 40, 601-606.

- Cooper, C. S., Metcalf-Pate, K. A., Barat, C. E., Cook, J. A., Scorpio, D. G., 2009. Comparison of side effects between buprenorphine and meloxicam used post-operatively in Dutch belted rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 48, 279–285.
- Deflers, H., Gandar, F., Bolen, G., Farnir, F., Marlier, D., 2018. Influence of a single dose of buprenorphine on rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) gastrointestinal motility. *Vet Anaesth Analg*, 45(4), 510-519.
- Delk, K. W., Carpenter, J. W., KuKanich, B., Nietfeld, J. C., Kohles, M., 2014. Pharmacokinetics of meloxicam administered orally to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) for 29 days. *Am. J. Vet. Res.* 75, 195–199.
- Descovich, K.A., Wathan, J., Leach, M.C., Buchanan-Smith, H.M., Flecknell, P., Farningham, D., Vick, S-J., 2017. Facial expression: An under-utilised tool for the assessment of welfare in mammals. *Altex online first*, doi.org/10.14573/altex.1607161
- De Vito, V., Salvadori, M., Poapolathep, A., Owen, H., Rychshanova, R., Giorgi, M., 2016. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of grapiprant in a carrageenan-induced inflammatory pain model in the rabbit. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 40, 468-475.
- Dewangan, R., Tiwari, S.K., 2019. Physiology of pain and its management in veterinary patients. *Pharma Innov.* 8:11, 68-78.
- Duncan, B., Lascelles, X., Shaw, K.K., 2016. An extended release local anaesthetic: potential for future use in veterinary surgical patients? *Vet Med Sci.* 2(4): 229-238.
- Farnworth, M.J., Walker, J.K., Schweizer, K.A., Chuang, C-L., Guild, S-J., Barret, C.J., Leach, M.C., Waran, N.K., 2011. Potential behavioural indicators of post-operative pain in male laboratory rabbits following abdominal surgery. *Anim Welf.* 20, 225-237.
- Flecknell, P.A., 2001. Analgesia of small mammals. *Vet Clin N Am Exot Anim Pract.* 4, 47-56.
- Flecknell, P., 2018. Analgesics in small mammals. *Vet Clin Exot Anim.* 21, 83-103.
- Fleurenceau, A.A., 2019. Bilan bibliographique des données de l’analgésie chez le lapin. (Thèse de doctorat vétérinaire) École nationale vétérinaire d’Alfort, 144p.
- Foley, P.L., Henderson, A.L., Bissonette, E.A., Wimer, G.R., Feldman, S.H., 2011. Evaluation of fentanyl transdermal patches in rabbits: blood concentrations and physiologic response. *Comp Med by J Am Assoc Lab Anim Sci*, 51, 239-244.
- Folia veterinaria, 2013. L’analgésie en médecine vétérinaire. <https://www.vetcompendium.be/fr/node/3628>
Consulté le 9 avril 2020.
- Fredholm, D. V., Carpenter, J. W., KuKanich, B., Kohles, M., 2013. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *Am. J. Vet. Res.* 74, 636–641.
- Goldschlager, G.B., Gillepsie, V.L., Palme, R., Baxter, M.G., 2013. Effects of multimodal analgesia with low-dose buprenorphine and meloxicam on fecal glucocorticoid metabolites after surgery in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 52, 571-576.
- Gustin, P. Principes de base de la pharmacodynamie. (Notes prises dans le cours VETE-2065), Université de Liège, 2017.
- Hawkins, M.G., Taylor, I.T., Craigmill, A.L., Tell, L.A., 2008. Enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in New Zealand white rabbits. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 31, 423-430.

- Hedenqvist P., Trbakovic, A., Thor, A., Ley, C., Ekman, S., Jensen-Waern, M., 2016. Carprofen neither reduces postoperative facial expression scores in rabbits treated with buprenorphine nor alters long term bone formation after maxillary sinus grafting. *Res. Vet. Sci.* 107, 123-131.
- Hunt, J.R., Knowles, T.G., Lascelles, B.D., Murrell, J.C., (2015). Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013. *Vet Rec.* 176, 7.
- Keating, S.C.J., Thomas, A.A., Flecknell, P.A., Leach, M.C., 2012. Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. *PLoS One* 7(9): e44437. doi:10.1371/journal.pone.0044437
- Keown, A.J., Farnworth, M.J., Adams, N.J., 2011. Attitudes towards perception and management of pain in rabbits and guinea pigs by a sample of veterinarians in New Zealand. *N Z Vet J.* 59:6, 305-310.
- Landa, L., 2012. Pain in domestic animals and how to assess it : a review. *Vet Med (Praha).* 4, 185-192.
- Lascelles, B.D.X., Capner, C.A., Waterman-Pearson, A.E., 1999. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec.* 145, 601-604.
- Leach, M.C., Allweiler, S., Richardson, C., Roughan, J.V., Narbe, R., Flecknell, P.A., 2009. Behavioural effects of ovariohysterectomy and oral administration of meloxicam in laboratory housed rabbits. *Res. Vet. Sci.* 87, 336-347.
- Lennox, A., 2008. Clinical technique: small exotic companion mammal dentistry – anesthetic considerations. *J Exot Pet Med.* 17(2), 102-106.
- Lennox, A., 2018. Small mammal analgesia options (including dental nerve blocks). In: *BSAVA Congress Proceedings 2018* (pp. 46-47). BSAVA Library. doi: [10.22233/9781910443590.5.1](https://doi.org/10.22233/9781910443590.5.1)
- Lichtenberger, M., Ko, J., 2007. Anesthesia and analgesia for small mammals and birds. *Vet Clin Exot Anim.* 10, 293-315.
- Lichtenberger, M., 2007. Analgesia in the ferret and rabbits. In: *Proceedings of the SCIVAC Congress* (pp. 327-330). International Veterinary Information Service.
- Mathews, K., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P.V.M., Wright, B., Yamashita, K., 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract.* 55(6), 10-68.
- Mayer, J., 2007. Use of behavior analysis to recognize pain in small mammals. *Lab Anim.* 36, 43-48.
- Meintjes, R.A., 2012. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *Vet.J.* 193, 344-348.
- Mitchell, M.A., 2005. Therapeutic review: Carprofen. *Seminars in avian and exotic pet medicine.* 14:1, 61-64.
- Ozawa, S. M., Hawkins, M.G., Drazenovich, T.L., Kass, P.H., Heather, K.K., 2019. Pharmacokinetics of maropitant citrate in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am. J. Vet. Res.* 80(10), 963-968.
- Sandersen, C. La douleur. (Notes prises dans le cours VETE-2075). Université de Liège, 2018.
- Schnellbacher, R.W., Divers, S.J., Comoli, J.R., Beaufrère, H., Maglaras, C.H., Andrade, N., Barbur, L.A., Rosselli, D.D., Stejskal, M., Barletta, M., Mayer, J., Rodriguez, P., Quandt, J.E., 2017. Effects of intravenous administration of lidocaine and buprenorphine on gastrointestinal tract motility and signs of pain in New Zealand White rabbits after ovariohysterectomy. *Am J Vet Res.* 78(12), 1359-1371.

- Souza, M. J., Greenacre, C. B., Cox, S. K., 2008. Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am. J. Vet. Res.* 69, 979-982.
- Turner, P.V., Chen., H.C., Taylor, W.M., 2006. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after simple and repeat oral dosing. *Comp Med by J Am Assoc Lab Anim Sci.* 56, 63-67
- Udegbonam, R.I., Onuba, A.C., Okorie-Kanu, C., Udegbonam, S.O., Anyanwu, M.U., Ifeanyi, O.L., 2015. Effects of two doses of tramadol on pain and some biochemical parameters in rabbits post-gastrotomy. *Comp Clin Pathol.* 24, 783-790.
- Unisciel, 2016. La douleur projetée. <http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain8C.html> Consulté le 29 mars 2020.
- Varga, M., 2016. Analgesia and pain management in rabbits. *Veterinary Nursing Journal*, 31:5, 149-153.
- Vetcompendium. Grapiprant. <https://www.vetcompendium.be/fr/node/5436>. Consulté le 10 avril 2020.
- Weaver, L.A., Blaze, C.A., Linder, D.E., Andrutis, K.A., Karas, A.Z., 2010. A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 49:6, 845-861.
- Wenger, S., 2012. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *J Exot Pet Med.* 21, 7-16.
- Woolf, C.J., 2011. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), S2-S15.