

Gestion de la douleur cancéreuse chez les carnivores domestiques

Thèse pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

Présentée et soutenue publiquement en janvier 2003 devant l'Université Paul-Sabatier de
TOULOUSE

Par

STEUX Roxane, Stéphanie, Caroline
Née le 10 avril 1979, à UCCLÉ (Belgique)

Directeur de thèse : Docteur P. VERWAERDE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur LAZORTHES Professeur à l'Université Paul-Sabatier de
Toulouse

Assesseur :

Monsieur le Professeur HENROTEAUX Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse

Membres invités :

HARDY- HENROTEAUX Noëlle Docteur en médecine, anatomopathologiste

THIRIET Gérard Docteur vétérinaire

COUQUET Claude-Yves Docteur vétérinaire

DEMOULIN Jules Docteur vétérinaire

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur LAZORTHE

Professeur des Universités

Doyen

Chirurgie générale et digestive

Qui nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésiologie-Réanimation

Qui nous a soutenu et conseillé tout au long de ce travail,

Qu'il soit remercié pour la patience et la gentillesse dont il a fait preuve,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre plus profond respect.

Monsieur le Professeur Marc Henroteaux

Professeur associé

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine interne, Coordination des cliniques

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Qu'il soit assuré de notre estime, de notre gratitude et de notre profonde admiration.

Remerciements

A mon papa qui m'a tant aidée et que j'admire,

A ma maman qui m'a toujours soutenue et encouragée dans mes choix

A mon frère,

A mes grands-parents,

Merci à Pierre et Michel pour leur aide dans le long apprentissage du métier de vétérinaire.

Merci à tous ceux qui ont eu confiance en moi, Marc et Noëlle, Gérard, Marie-Anne, Laurent, Julo, Laurence, Mr COUQUET

A tous mes amis, Sandrine, SouSou, Céline, Claire, Laure, Benoît, Franck, Marilyne qui ont dû supporter mon caractère pendant toutes ces années et qui devront encore le supporter bien longtemps.

A Prune et César trop tôt disparus

A Denise et Papy, j'aurais tellement aimé que vous soyez encore là

Sommaire

Sommaire	4
Table des tableaux et illustrations	10
Liste des abréviations	12
Introduction	13
I) <u>Physiologie de la douleur</u>	16
<u>A) Mécanismes périphériques de la nociception (douleur physiologique)</u>	16
<u>A-1 Généralités</u>	16
<u>A-2 Les intervenants de la transmission au niveau périphérique</u>	18
<u>1) Les récepteurs périphériques ou nocicepteurs</u>	18
1.1) <u>Nocicepteurs cutanés</u>	22
1.2) <u>Nocicepteurs musculaires et articulaires</u>	23
1.3) <u>Nocicepteurs viscéraux</u>	23
<u>2) Mécanisme d'action des nocicepteurs</u>	23
<u>A-3 Les mécanismes spinaux de la nociception : afférences nociceptives de la moelle épinière</u>	29
<u>1) Terminaisons des afférences nociceptives dans la corne dorsale</u>	29
1.1) <u>Les neurones nociceptifs spécifiques</u>	33
1.2) <u>Les neurones nociceptifs non spécifiques ou cellules convergentes</u>	33
1.3) <u>Les neurones à projections complexes</u>	35
<u>2) Contrôle segmentaire inhibiteur de la transmission nociceptive</u>	36
<u>A-4 Faisceaux ascendants véhiculant l'information nociceptive</u>	37
<u>1) Faisceau néospinothalamique</u>	39
<u>2) Faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique</u>	40
<u>3) Faisceau post-synaptique des colonnes dorsales</u>	41
<u>4) Faisceau spino-ponto-mésencéphalique ou spino-cervico-thalamique</u>	41
<u>A-5 Structures et mécanismes supraspinaux de la transmission, de l'intégration et du contrôle de la douleur</u>	42
<u>1) Les structures thalamiques</u>	42
<u>2) La formation réticulée</u>	42
<u>3) Le cortex cérébral</u>	43
<u>4) La théorie de la neuromatrice</u>	46
<u>A-6 La neurotransmission</u>	48
<u>1) Remarques générales à propos des neurotransmetteurs</u>	48
<u>2) Etude particulière</u>	48
2.1) <u>Les acides aminés</u>	49
2.2) <u>Les amines biogéniques</u>	50
2.3) <u>Les peptides neuro-actifs</u>	50

	2.4) <u>Les opioïdes</u>	51
	<u>A-7 Les mécanismes de contrôle de la douleur</u>	52
	<u>1) Les mécanismes de contrôle d'origine médullaire</u>	52
	<u>2) Les mécanismes de contrôle d'origine supraspinale</u>	54
	2.1) <u>Les systèmes descendants cérébromédullaires</u>	56
	a) <i>Les contrôles issus du tronc cérébral</i>	56
	b) <i>Les contrôles issus des structures diencephaliques</i>	56
	2.2) <u>CIDN : contrôles induits par les stimulations</u>	57
nociceptives	a) <i>Organisation médullaire : synapse fibre afférente-</i>	57
deutoneurone	b) <i>Fonctionnement des CIDN</i>	59
	2.3) <u>Contrôles par les centres nerveux supérieurs du SNC</u>	61
	<u>B) La douleur pathologique</u>	62
	<u>B-1 Étiologie de la douleur</u>	62
	<u>1) Prévalence de la douleur cancéreuse</u>	62
	<u>2) Douleurs en relation directe avec l'envahissement tumoral</u>	63
	2.1) <u>Tumeurs osseuses</u>	63
	2.2) <u>Douleurs viscérales</u>	64
	2.3) <u>Infiltrations et occlusion des vaisseaux sanguins</u>	64
	2.4) <u>Nécrose, inflammation et ulcération des muqueuses</u>	65
	2.5) <u>Infiltrations et compressions nerveuses</u>	65
	2.6) <u>Syndromes paranéoplasiques douloureux</u>	65
	<u>3) Douleurs en relation avec les traitements de la tumeur</u>	65
	3.1) <u>Douleurs imputables aux explorations</u>	65
	3.2) <u>Douleurs chirurgicales</u>	66
	3.3) <u>Douleurs post-chimiothérapeutiques</u>	66
	3.4) <u>Douleurs post-radiothérapeutiques</u>	67
	<u>4) Douleurs de la phase terminale : stade palliatif</u>	67
	<u>B-2 Physiopathologie</u>	68
	<u>1) Douleurs par excès de nociception</u>	69
	1.1) <u>Phénomène d'hypersensibilité</u>	69
	1.2) <u>Cas particulier des douleurs viscérales par excès de</u>	73
nociception		
	<u>2) Douleurs neuropathiques ou neurogènes</u>	75
	2.1) <u>Physiopathologie des douleurs neuropathiques</u>	75
	a) <i>Les modifications au niveau du système nerveux périphérique</i>	75
	b) <i>Les changements au niveau du système nerveux central</i>	76
	2.2) <u>Clinique</u>	77
	<u>3) Les douleurs idiopathiques ou « sine materia »</u>	79
	<u>4) Réponse systémique à la douleur : la douleur et ses conséquences</u>	79
	4.1) <u>Réponse à la douleur : un stress pour l'organisme</u>	79
	4.2) <u>Conséquences cliniques de la douleur</u>	79
	a) <i>Complications cardiovasculaires</i>	80

<i>b) Complications respiratoires</i>	80
<i>c) Complications gastro-intestinales</i>	80
<i>d) Complications rénales</i>	81
<i>e) Complications infectieuses</i>	81
<i>f) Complications métaboliques</i>	81
<u>II) Moyens thérapeutiques</u>	82
<u>A) Les objectifs de l'analgésie</u>	82
<u>A-1 Arbre décisionnel</u>	82
<u>A-2 Principes d'une analgésie efficace</u>	85
<u>A-3 Stratégie clinique pour la gestion de la douleur cancéreuse</u>	86
<u>A-4 Le coût de l'analgésie</u>	87
<u>B) Traitement non spécifique = traitement oncologique = thérapie primaire</u>	87
<u>B-1 La chirurgie</u>	87
<u>B-2 La radiothérapie</u>	90
<u>1) Les techniques utilisées</u>	90
<u>2) La radiothérapie curative</u>	91
<u>3) La radiothérapie palliative</u>	91
<u>4) Fractionnement et étalement des doses de radiations</u>	91
4.1) <u>Schéma général</u>	91
4.2) <u>Schéma empirique de radiation palliative</u>	92
<u>5) Les complications de la radiothérapie</u>	93
5.1) <u>Les complications précoces</u>	93
5.2) <u>Les complications tardives</u>	93
<u>B-3 La chimiohormonothérapie</u>	93
<u>B-4 L'immunothérapie</u>	94
<u>C) Traitement spécifique</u>	95
<u>C-1 Traitement hygiénique</u>	95
<u>C-2 Prévention des douleurs liées aux traitements</u>	95
<u>C-3 Gestion des douleurs par excès de nociception</u>	96
<u>1) Les médicaments disponibles</u>	96
1.1) <u>Les AINS et analgésiques non morphiniques =</u>	
<u>analgésiques périphériques</u>	96
<i>a) Considérations générales</i>	97
<i>b) Classification des AINS</i>	97
<i>c) Mécanisme d'action des AINS</i>	98
<i>d) Effets indésirables des AINS</i>	101
α) Les effets indésirables	102
1) Effets sur la muqueuse gastrique	102
2) Effets sur la fonction rénale	103
3) Effets sur l'hémodynamique	103
4) Atteinte du cartilage	104
5) Toxicité hépatique	104
β) Les contre-indications des AINS	104
<i>e) Utilisation des AINS au long cours</i>	104

	<i>f) Les molécules disponibles</i>	105
	α) Aspirine (acide acétylsalicylique)	105
	β) Flunixin	105
	γ) Acide tolfénamique	106
	δ) Acide nifluniqué	106
	ε) Carprofène	106
	φ) Kétoprofène	107
	γ) Védaprofène	107
	η) Méloxicam	108
	ι) Piroxicam	108
	φ) Ibuprofène	108
	κ) Paracétamol	108
	λ) Nimésulide	109
	μ) Néfopam	109
	ν) Etodolac	109
	ο) Phénylbutazone	109
	π) Futurs AINS	110
	θ) Tableau des AINS utilisés couramment pour la	
gestion de la douleur cancéreuse		110
1.2)	<u>Les morphiniques</u>	111
	<i>a) Mode d'action des opioïdes</i>	112
	α) Action au niveau de la moelle épinière	114
	β) Action au niveau du tronc cérébral	114
	γ) Effets sur les centres nerveux supérieurs	114
	<i>b) Classification des morphiniques</i>	114
	<i>c) Pharmacocinétique et pharmacodynamie</i>	115
	α) Voie orale	116
	β) Voie rectale	117
	γ) Voie transdermique	117
	δ) Voie locale	117
	ε) Voie systémique	117
	φ) Voies épidurale et intrathécale	118
	<i>d) Effets indésirables des morphiniques</i>	119
	<i>e) Les molécules disponibles</i>	121
	α) Les conditions d'obtention et de détention	121
	β) Dosages des morphiniques	122
	γ) Quels morphiniques utiliser ?	123
	1) La morphine	124
	2) Le fentanyl transdermique	125
	3) Les autres morphiniques	126
	3.1) Hydromorphone	126
	3.2) Dextropropoxyphène	126
	3.3) Codéine	126
	3.4) Dihydrocodéine	126
	3.5) Tramadol	127
	3.6) Butorphanol	127

3.7) Nalbuphine	127
3.8) Naloxone	128
f) <i>Traiter une douleur chronique avec des morphiniques</i>	129
1.3) <u>Les α2-agonistes</u>	129
<u>2) Les techniques invasives : sections nerveuses</u>	130
2.1) <u>Section des nerfs</u>	130
2.2) <u>Radicotomie dorsale</u>	130
2.3) <u>Cordotomie antéro-latérale</u>	130
<u>C-4 Thérapeutique des douleurs neuropathiques</u>	131
<u>1) Les médicaments</u>	131
1.1) <u>Les antidépresseurs ou psycholéptiques</u>	131
a) <i>Les antidépresseurs tricycliques</i>	132
b) <i>Les IMAO</i>	132
c) <i>Les nouveaux antidépresseurs</i>	133
1.2) <u>Les anti-convulsivants</u>	133
1.3) <u>Les morphiniques et les AINS</u>	133
<u>2) Autres techniques</u>	134
2.1) <u>Neurostimulation transcutanée</u>	134
2.2) <u>Acupuncture</u>	134
a) <i>Généralités</i>	134
b) <i>En pratique</i>	135
2.3) <u>Blocs sympathiques</u>	136
2.4) <u>Réadaptation fonctionnelle/ physiothérapie</u>	136
<u>C-5 Analgésiques adjuvants = thérapie analgésique adjuvante</u>	136
<u>1) Les glucocorticoïdes</u>	136
<u>2) Les blocs nerveux temporaires et permanents</u>	137
<u>3) La kétamine</u>	138
<u>4) Les antispasmodiques et antispastiques gabaergiques</u>	138
<u>5) Les tranquillisants : anxiolytiques, hypnotiques et neuroleptiques</u>	139
<u>C-6 Euthanasie</u>	140
<u>C-7 Perspectives pour l'avenir</u>	141
<u>1) Améliorations pour optimiser la prise en charge de la douleur</u>	141
<u>2) Les nouveaux antalgiques</u>	142
2.1) <u>La capsaïcine</u>	142
2.2) <u>Les antagonistes NMDA</u>	142
2.3) <u>Les antagonistes de la CCK</u>	142
2.4) <u>Les inhibiteurs de la NO-synthétase</u>	142
2.5) <u>Néostigmine</u>	142
2.6) <u>Présentations originales</u>	142
<u>D) Gestion quotidienne de la douleur</u>	143
<u>D-1 Evaluation de la douleur</u>	143
<u>1) Considérations générales</u>	143
<u>2) Comment décrire la douleur</u>	145
<u>3) Démarche diagnostic et reconnaissance de la douleur</u>	145
3.1) <u>Quelques points-clés concernant l'évaluation de la douleur chez l'animal</u>	145

3.2)	<u>Observation de l'animal</u>	146
3.3)	<u>Examen rapproché</u>	148
3.4)	<u>Auscultation</u>	149
4)	<u>Score de la douleur</u>	149
4.1)	<u>Les échelles unidimensionnelles</u>	150
a)	<i>EDS</i>	150
b)	<i>EDN</i>	150
c)	<i>EAV</i>	150
4.2)	<u>Les échelles multi-paramétriques</u>	151
a)	<i>Echelle de l'ENVL</i>	151
b)	<i>Echelle 4aVET</i>	151
c)	<i>Système NNT</i>	151
D-2	<u>Notion de paliers</u>	153
<u>des antalgiques ?</u>	<u>1) Pourquoi pendant des années les vétérinaires ont-ils hésité à utiliser</u>	153
	<u>2) Choix raisonné des thérapeutiques</u>	154
	<u>3) Analgésie balancée ou à toxicité dispersée</u>	156
	<u>4) Exemples de protocoles analgésiques</u>	157
	Conclusion	160
	Références bibliographiques	162
	Annexe 1 : Syndromes douloureux iatrogènes et en relation directe avec l'infiltration tumorale chez le cancéreux	168
	Annexe 2 : Signes évoquant la douleur chez le chien et le chat	170
	Annexe 3 : Echelle numérique d'évaluation de la douleur utilisée à l'Ontario Veterinary College	173

Table des tableaux et des illustrations

Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Quelques caractéristiques comparatives des douleurs aiguës et chroniques (4)	15
<u>Tableau 2</u> : Les principales différences entre deux types de douleurs chroniques, douleur cancéreuse et non cancéreuse (64)	15
<u>Tableau 3</u> : Principales caractéristiques anatomiques et physiologiques des fibres sensorielles (24,33,45).	21
<u>Tableau 4</u> : Tableau récapitulatif de la nature et de l'action des principales molécules de la soupe périphérique (46,63,66)	28
<u>Tableau 5</u> : Neurochimie de la corne postérieure de la moelle épinière selon le type de voies (63).	50
<u>Tableau 6</u> : Prévalence de la douleur cancéreuse en fonction du type de cancer, du stade d'évolution selon une étude humaine (60).	64
<u>Tableau 7</u> : Comparaison des douleurs par excès de nociception et neuropathiques (33)	80
<u>Tableau 8</u> : Classification des AINS (29,37).	100
<u>Tableau 9</u> : Spécificité Cox de quelques AINS courants (16,40).	102
<u>Tableau 10</u> : Les différents mécanismes d'action des AINS expliquant leur effet antalgique (29,37)	102
<u>Tableau 11</u> : AINS recommandés pour le traitement des douleurs chroniques des carnivores domestiques (48,49,68).	113
<u>Tableau 12</u> : Les morphiniques utilisables en pratique courante chez les carnivores domestiques (65,69,73).	114
<u>Tableau 13</u> : Comparaison des effets induits par la fixation de morphiniques agonistes μ sur les récepteurs μ_1 et μ_2 (40,55).	115
<u>Tableau 14</u> : Exemple d'affinité de quelques morphiniques selon le type de récepteurs (55,56).	116
<u>Tableau 15</u> : Principales conditions d'obtention, de détention et de délivrance des stupéfiants (65).	125
<u>Tableau 16</u> : Principaux morphiniques utilisés et leur indication majeure en médecine vétérinaire (22,62,68,69)	131

Illustrations

<u>Illustration 1</u> : Les différents relais mis en jeu lors de la sensation douloureuse (33).	18
<u>Illustration 2</u> : Activation des récepteurs cutanés en fonction du type de stimulations (intensité- nociceptives ou non-, nature du stimulus- thermique ou mécanique)(4).	20
<u>Illustration 3</u> : Transmission de la douleur par les fibres afférentes primaires (34).	23
<u>Illustration 4</u> : Mécanisme d'action des nocicepteurs lors de blessure et installation de la douleur (24,33,63,66).	25
<u>Illustration 5</u> : Le processus inflammatoire: position des différents médiateurs algogènes (amines, peptides, lipides, cytokines) dans la cascade inflammatoire (5,22).	29
<u>Illustration 6</u> : Aspect de la moelle épinière en coupe transversale (1).	30
<u>Illustration 7</u> : La jonction radiculo-médullaire (33).	31
<u>Illustration 8</u> : Organisation de Rexed de la moelle épinière au niveau de différentes coupes de la moelle épinière (4,66).	32
<u>Illustration 9</u> : Organisation générale de l'entrée dans la moelle épinière des afférences primaires ascendantes impliquées dans la perception de la douleur (4,43,45,66).	33
<u>Illustration 10</u> : Organisation schématique des neurones de la corne dorsale activés lors de stimuli cutanés nociceptifs ou non (4).	34
<u>Illustration 11</u> : Organisation schématique des afférences des neurones convergents (33,34,36)	35

<u>Illustration 12</u> : Schématisation sur une coupe horizontale d'hémi-moelle de l'entrée des fibres apportées par les nerfs et de leurs terminaisons dans les différentes couches de la substance grise (4,33,34,36).	37
<u>Illustration 13</u> : Organisation schématique des principales voies ascendantes empruntées par les influx nociceptifs (33,45).	39
<u>Illustration 14</u> : Composition schématique du FST et ses différentes projections sur les noyaux du thalamus (4,33,36).	40
<u>Illustration 15</u> : Schématisation en coupe sagittale du FST au niveau cervical (33).	41
<u>Illustration 16</u> : Aires corticales impliquées dans l'intégration de la sensation douloureuse (36).	46
<u>Illustration 17</u> : Schéma explicatif de la théorie de la neuromatrice (1,34,45,58).	48
<u>Illustration 18</u> : Théorie du « gate control » ou contrôle segmentaire par les afférences de gros calibre (24,33).	53
<u>Illustration 19</u> : Schématisation des champs récepteurs périphériques différentiels (36).	55
<u>Illustration 20</u> : Schéma illustrant l'organisation des systèmes descendants inhibiteurs issus du tronc cérébral (34,36).	56
<u>Illustration 21</u> : Modulation des messages au niveau de la moelle épinière : théorie de JESSEL et IVERSEN (4,24,33).	59
<u>Illustration 22</u> : Interprétation du fonctionnement des CIDN selon Le Bars (22,36).	61
<u>Illustration 23</u> : Structures nerveuses impliquées dans le contrôle de la douleur (7).	62
<u>Illustration 24</u> : Phénomène d'hyperalgésie par sensibilisations centrale et périphérique (4,5,9).	71
<u>Illustration 25</u> : Caractéristiques des réponses aux stimuli nociceptifs (34).	71
<u>Illustration 26</u> : Schéma des récepteurs NMDA et AMPA et origine de la sensibilisation centrale (34).	73
<u>Illustration 27</u> : Explication de la douleur référée par convergence des afférences cutanées et viscérales sur les neurones convergents (5,9,34).	75
<u>Illustration 28</u> : Conséquences cliniques précoces du stress lié à la douleur aiguë chez les carnivores domestiques (68,69).	82
<u>Illustration 29</u> : Arbre décisionnel de la mise en place de l'analgésie (64).	85
<u>Illustration 30</u> : Méthode séquentielle de traitement de la douleur cancéreuse (Traitement de la douleur cancéreuse, OMS, Genève, 1987, Annexe 1) modifié.	86
<u>Illustration 31</u> : Sites et mode d'action des principaux analgésiques (34,65,69).	88
<u>Illustration 32</u> : Cascade inflammatoire de l'acide arachidonique, synthèse des éicosanoïdes (22,40).	101
<u>Illustration 33</u> : Schéma thérapeutique des douleurs neurogènes (8).	134
<u>Illustration 34</u> : Paliers de l'OMS déterminant l'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur cancéreuse (30,43).	158
<u>Illustration 35</u> : Utilisation des antidépresseurs et anti-convulsivants dans le traitement des douleurs cancéreuses chroniques neuropathiques (69).	162

Liste des abréviations utilisées

AAE : acides aminés excitateurs,
Ach : acétylcholine,
ACTH : adenocorticotrophic hormone,
AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien,
AIS : anti-inflammatoire stéroïdien,
ATP: adénosine triphosphate,
BK : bradykinine,
CCK : cholécystokinine,
CGRP : calcitonin gene related peptide,
CID : contrôles inhibiteurs descendants,
CIDN : contrôles inhibiteurs descendants diffus induits par des stimulations nociceptives,
Cox : cyclo-oxygénase,
FC : fréquence cardiaque,
FR : fréquence respiratoire,
FSCT : faisceau spino-cervico-thalamique,
FST : faisceau spino-thalamique,
FSRT : faisceau spino-réticulo-thalamique,
GABA : acide γ amino-butyrique,
GH : growth hormone (hormone de croissance),
5-HT : sérotonine
IL : interleukine,
IM: intra-musculaire,
IV : intra-veineuse,
NGF : nerve growth factor,
NK: neurokinine,
PAF : platelet activating factor,
PC : prostacyclines,
PGF, PGI, PGE, PGD : prostaglandines F, I, E, D,
Récepteurs NMDA : récepteurs N-méthyl-D-aspartate,
Récepteurs AMPA : récepteurs acide- α -méthyl-amino-propionique,
SC : sous-cutanée,
SGPA : substance grise périacqueducule,
SNC : système nerveux central,
SP : substance P,
TNF : tumor necrosis factor,
VIP : vasoactive intestinal peptide,
VO : voie orale,
WRN: wide range neurones.

INTRODUCTION

La douleur est un processus ayant à la fois une valeur physiologique- elle protège- et une valeur pathologique - elle induit une morbidité voire de la mortalité.

Pendant longtemps et jusqu'à Descartes (XVII^e siècle), l'animal était considéré comme un être inanimé incapable de ressentir la douleur : "l'animal n'a ni de pensée, ni de langage, il ne peut donc souffrir" selon Descartes. Un siècle plus tard le philosophe britannique Bentham, lui rétorquait ainsi : " La question n'est pas de savoir si les animaux peuvent penser ou même parler. La question est de savoir si les animaux peuvent souffrir" (1,4,69). Ces deux approches de la conscience et de la souffrance animale se retrouvent encore aujourd'hui : les praticiens des pays anglo-saxons gèrent de façon beaucoup plus systématique la douleur animale que les vétérinaires des pays latins: par exemple 91 % des praticiens anglais utilisent des morphiniques régulièrement contre 22 % en France (65,69).

Aujourd'hui la prise en charge de la douleur prend une place grandissante en médecine vétérinaire. Ce constat repose sur plusieurs raisons: des raisons économiques associées à la satisfaction du client (les propriétaires assimilent de plus en plus leur animal à un être humain, voire à un membre de la famille devant donc être soigné en tant que tel), des raisons éthiques (un animal souffre et notre devoir est d'assurer son bien-être), enfin des raisons médicales (la douleur est délétère et doit être combattue afin de réduire la morbidité et la mortalité) (4,24,68).

Aujourd'hui nos animaux de compagnie vivent de plus en plus vieux et chaque jour des cas de cancers sont diagnostiqués. Or "douleur" et "cancer" sont deux notions intimement liées, surtout en phase terminale dans laquelle la douleur est présente dans 75 % des cas (contre 30 à 60 % des cas en début et en cours d'évolution de la maladie) (60). Des études chez l'homme montrent que 67% des individus avec un cancer métastasé souffrent et que 36 % ont une douleur sévère qui modifie leur qualité de vie (60). Ces résultats peuvent sans trop d'erreur être extrapolés aux animaux.

La douleur cancéreuse sensu stricto (i.e. liée au développement de la tumeur) est qualifiée de "douleur aiguë qui dure", elle est évolutive (25). La douleur cancéreuse peut aussi être aiguë lorsqu'elle est en relation avec les actes diagnostiques ou thérapeutiques. Si une douleur aiguë, d'installation rapide peut avoir une valeur de signal d'alarme et être un mécanisme de protection utile, elle n'est pas toujours protectrice et peut aussi être à l'origine d'une détérioration de l'animal. En revanche au stade de douleur chronique cette fonction de défense devient beaucoup moins évidente (4,5):

“ La douleur ne protège pas l'homme, elle le diminue.”

Leriche, 1957

La douleur aiguë est considérée comme un symptôme alors que la douleur chronique est assimilée à un syndrome (33) (Tableau 1).

Tableau 1 : Quelques caractéristiques comparatives des douleurs aiguës et chroniques (4,64).

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Finalité biologique	Utile et protectrice le plus souvent	Inutile et destructrice
Mécanisme générateur	Unifactoriel Nociception	Plurifactoriel Neurogène, nociception et psychogène
Réponses somatovégétatives	Réactions comportementales et végétatives	Habituation Entretien

La douleur aiguë permet à l'animal de réagir et de se soustraire au stimulus douloureux, la douleur chronique s'avère uniquement délétère. Lors de douleurs aiguës l'animal manifeste de l'anxiété alors que lors de douleur chronique la composante psychologique s'apparente plus à de la dépression, aggravant souvent la douleur chronique. En cas de douleur cancéreuse aiguë qui dure, la composante affective liée est l'anxi-dépression.

La douleur cancéreuse, même lorsqu'elle dure, diffère de la douleur chronique classique (Tableau 2).

Tableau 2 : Les principales différences entre deux types de douleurs chroniques, douleur cancéreuse et non cancéreuse (4,64)

	Douleur cancéreuse	Douleur non cancéreuse
Pathologie	Evolutive	Séquellaire
Douleur	Symptôme, aiguë, persistante	Douleur syndrome
Finalité biologique	Inutile, destructrice, signal d'alarme, maladie à part entière	Inutile, destructrice, signal d'alarme, maladie à part entière
Mécanisme générateur	Excès de nociception et plurifactoriel	Plurifactoriel
Place thérapeutique des morphiniques	Essentielle	Exceptionnelle et controversée
Composante affective	Anxi-dépression	Anxi-dépression
Comportement	Réactionnel	Renforcé

Les douleurs chroniques cancéreuses et non cancéreuses ont des mécanismes physiopathologiques et donc des thérapeutiques différentes. La douleur cancéreuse évolue avec la tumeur. Les morphiniques sont essentiels dans la gestion de la douleur cancéreuse alors que leur utilisation est extrêmement rare sur des douleurs chronique de type arthrose. Cependant les 2 types de douleurs sont associés à des manifestations psychiques de type

dépression ou anxiété.

La douleur s'avère un phénomène complexe et ses différents aspects et mécanismes ne sont pas tous encore élucidés. Les mécanismes de transmission sont bien connus et les systèmes de contrôle le sont moins. La physiopathologie est importante à connaître pour adapter le traitement.

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrites comme si ces lésions existaient, qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices conduisant à la modification du comportement spécifique de l'individu (définition de l'Association internationale pour l'étude de la douleur, Subcommittee on taxonomy of pain terms, PAIN, 6, 1979) (34,46). Une définition adaptée aux animaux a été proposée: la douleur est une expérience sensorielle aversive causée par une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices qui conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et pouvant modifier le comportement spécifique de l'espèce y compris le comportement social (36).

La douleur est toujours une notion subjective, donc une sensation difficile à évaluer. Pour cela des échelles d'évaluation de la douleur ont été créées afin d'aider les praticiens.

Du fait de l'importance de cette douleur (tant par sa fréquence, son intensité que par ses conséquences), les vétérinaires ont mis au point de nombreux protocoles analgésiques permettant de soulager la douleur tout en potentialisant l'efficacité des traitements spécifiques anticancéreux: la douleur, en cancérologie ou non, n'est pas une fatalité (10). La prise en charge de la douleur cancéreuse fait partie intégrante des protocoles thérapeutiques anticancéreux (12,26).

Première partie :
Physiopathologie de la douleur

I) Physiopathologie de la douleur

La douleur est un phénomène complexe tant dans ses mécanismes que dans ses manifestations.

A) Mécanismes périphériques de la nociception (douleur physiologique) (24,33,34,45,58)

La douleur physiologique est bénéfique et indispensable au maintien de la santé de tout organisme : c'est un système de protection. Les individus atteints d'insensibilité congénitale (analgésie congénitale ou indifférence congénitale à la douleur) subissent des dommages organiques importants et graves du fait de l'absence de ce mécanisme de défense (7,36,58).

A-1) Généralités (34,45)

La nociception correspond à la transduction, la transmission et la modulation du signal nerveux en réponse à un stimulus nociceptif.

Il existe donc quatre étapes entre l'application du stimulus nociceptif initial et la sensation de douleur (33,34) (Illustration 1) :

- la réception et la transduction sensorielles: la transduction correspond à la transformation du stimulus mécanique, thermique ou chimique en énergie chimio-électrique (formation de l'influx nerveux) dans les terminaisons nerveuses sensorielles spécialisées.

- la transmission de l'influx nerveux correspondant à la voie ascendante:

 - de la périphérie à la moelle épinière

 - de la moelle au tronc cérébral et au thalamus

 - du thalamus au cortex

- la modulation: il s'agit du contrôle inhibiteur exercé sur les neurones , au cours de la transmission de la périphérie au cortex. Cela équivaut à la voie descendante.

- la perception de la douleur: pour interpréter cette sensation, l'individu se réfère à l'ensemble de ses expériences antérieures et à sa situation émotionnelle. En raison du développement inégal des aires d'intégration entre l'homme et l'animal, la perception de la douleur s'avère plus ou moins complexe. La nociception est la sensibilité résultant d'une altération tissulaire projetée vers des structures centrales, avant toute intégration dans les circuits de l'émotion ou de la mémoire (22). La nociception ne devient douleur que lorsqu'il y a eu intégration corticale faisant intervenir la mémoire et l'émotion expliquant la subjectivité de cette sensation. En effet une grande variabilité interindividuelle de la perception et des manifestations de la douleur a été constatée (22). L'analgésie est un procédé permettant de réduire ou d'abolir la perception de la sensation douloureuse.

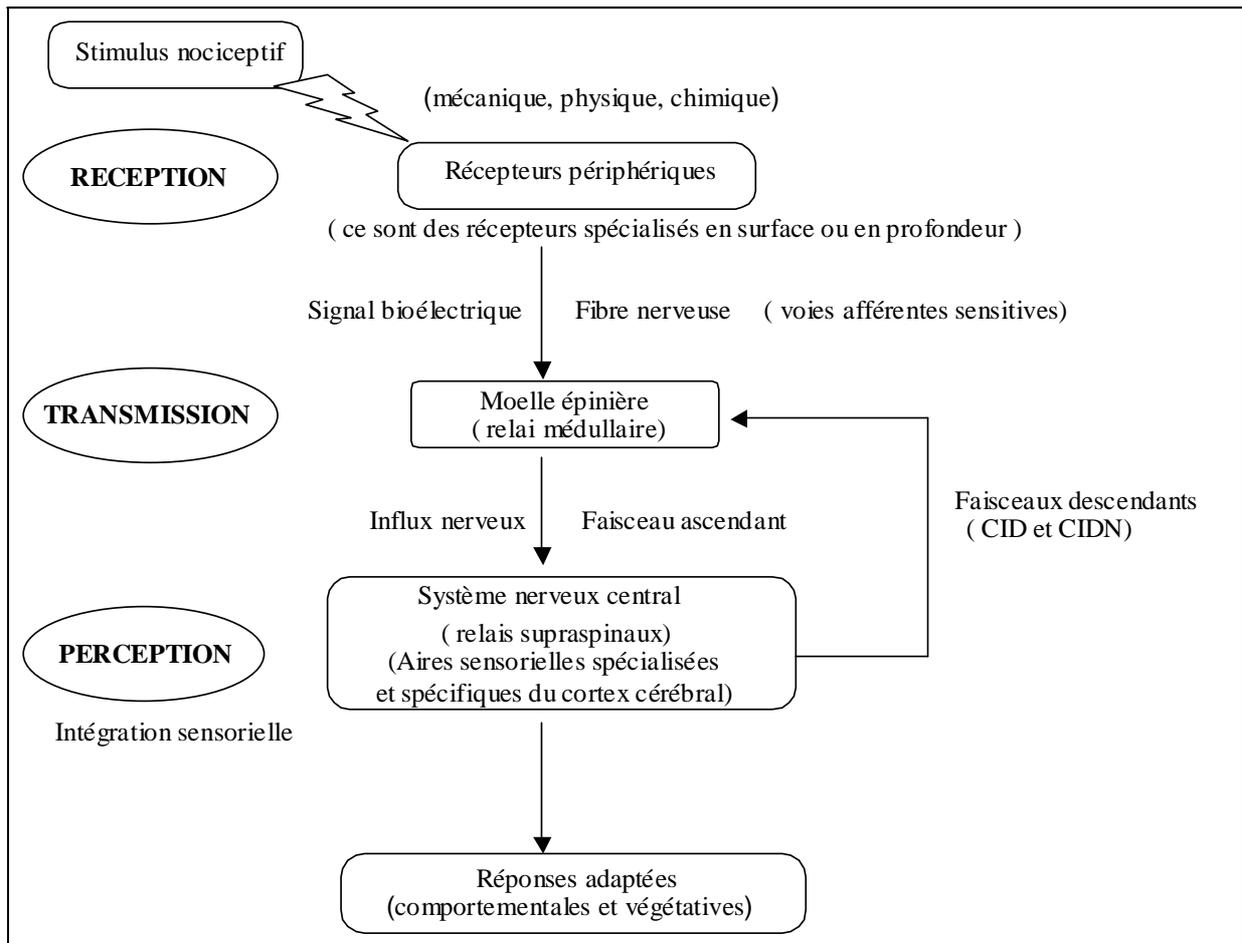


Illustration 1 : différents relais mis en jeu lors de la sensation douloureuse (5,9,20,33)

Les nocicepteurs périphériques permettent la perception du stimulus douloureux. Ce stimulus est converti en signal électrique. L'influx nerveux est transmis le long des voies ascendantes spécifiques de la douleur. Le message nerveux est ensuite intégré au niveau central. L'individu perçoit alors une douleur et réagit en conséquence.

Des systèmes inhibiteurs descendants de la douleur permettent une modulation permanente du message nociceptif.

Un stimulus nociceptif menace l'intégrité du corps et déclenche des réponses comportementales et réflexes (somatiques et végétatives) variées (ex: retrait de la patte lorsqu'on pince l'espace interdigité : on stimule les nocicepteurs de la patte, l'influx est transmis par les voies sensibles afférentes aux aires cérébrales) associées à des sensations douloureuses (24,70).

Les activités réflexes ou réflexes extéroceptifs sont des activités motrices déclenchées par un message afférent provenant de la peau ou du tissu conjonctif sous-cutané et relayé dans la moelle. Les réflexes nociceptifs sont des réactions de protection de l'organisme vis à vis d'un stimulus potentiellement dangereux pour son intégrité. Les réflexes végétatifs sont soutenus par des neurones pré ganglionnaires qui vont activer les neurones post-ganglionnaires des ganglions sympathiques (36).

La transmission du message nociceptif du récepteur à l'encéphale est assurée par un

relais de quatre neurones successifs: on parle de voie afférente multisynaptique ou de voie ascendante (3):

- premier neurone = protoneurone

Le corps cellulaire de ce neurone se trouve dans le ganglion des nerfs périphériques avant leur pénétration dans le SNC (il s'agit du ganglion spinal pour les nerfs afférents de la moelle épinière). Son axone pénètre via les racines postérieures (ou dorsales) dans la corne dorsale de la moelle épinière.

- deuxième neurone = deutoneurone

Son corps cellulaire se situe au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Au niveau de ces neurones, on observe un phénomène de convergence et de sommation des influx afférents. A titre d'exemple, un neurone reçoit des informations de 850 000 fibres périphériques et l'information qui repart de ce neurone n'est plus codée que par 100 000 axones ascendants. Cette convergence explique en clinique le phénomène de douleur référée: l'organisme ressent une douleur en un endroit différent de la localisation de la stimulation nociceptive. Les axones se regroupent en faisceaux cheminant dans les cordons de la substance blanche.

- troisième neurone = neurone thalamique

Il est situé dans les noyaux ventro-latéraux postérieurs représentant le centre d'intégration primaire des voies somesthésiques, de la sensibilité.

- quatrième neurone

Il se trouve dans les aires sensorielles spécialisées de l'écorce cérébrale, centres secondaires de l'intégration.

Ces neurones sont connectés entre eux par des synapses. La transmission d'une synapse à une autre est assurée par la conversion d'un signal électrique en un signal chimique et inversement au niveau de l'autre face. Cependant, lorsque la synapse est de petite taille la transmission se fait sans conversion du signal électrique d'un neurone à l'autre. La transmission est modulée par de nombreuses substances chimiques ayant une action activatrice ou inhibitrice (ce sont des neuromodulateurs) au niveau pré ou post-synaptique (33). Enfin la sensation de douleur est modulée par des systèmes inhibiteurs descendants complexes.

A-2) Les intervenants de la transduction au niveau périphérique

1) Les récepteurs périphériques = nocicepteurs (4,22,46)

Les nocicepteurs codent les stimuli mécaniques, physiques et chimiques en influx électriques.

Il existe trois types de récepteurs (4,22,70):

- récepteurs de la sensibilité tactile fine, associés à de grosses fibres myélinisées A α et A β ,
- nocicepteurs mécano-thermiques, reliés à des fibres peu myélinisées A δ ,
- nocicepteurs polymodaux prolongés par des fibres de petit calibre amyéliniques C.

Ils sont classés en fonction de leur réponse à tel ou tel stimulus (Illustration 2).

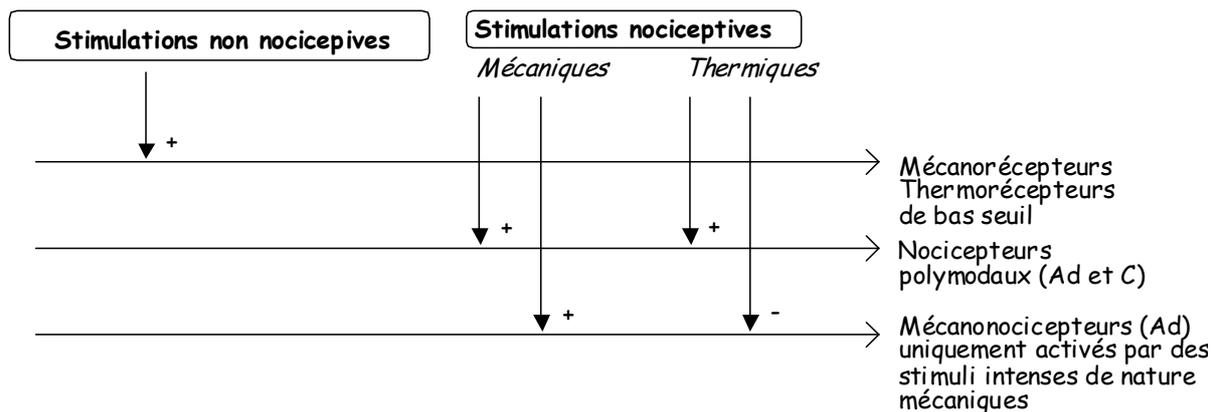


Illustration 2 : Activation des récepteurs cutanés en fonction du type de stimulations (intensité- nociceptives ou non-, nature du stimulus- thermique ou mécanique)(4)

Les nocicepteurs (polymodaux ou mécanocicepteurs) ne sont activés que par des stimuli d'intensité importante. Une stimulus de faible intensité n'active que les mécanorécepteurs de bas seuil (perception non douloureuse du stimulus).

Ces récepteurs sont ubiquitaires: peau, muscles, fascias, mésos, tendons, plèvre, péritoine, vaisseaux, viscères, os, etc... Leur distribution est variable en fonction des espèces et de la localisation anatomique: le nombre de récepteurs est plus important au niveau des coussinets qu'au niveau du flanc par exemple. Les récepteurs sont plus rares dans les viscères profonds (sauf au niveau du cœur et de la paroi artérielle) et sont absents du cerveau (22).

Les récepteurs périphériques assurent à la fois les fonctions de transduction de signaux et de transmission des influx nerveux (46).

Pour être qualifié de nociceptif un récepteur doit avoir (24,46) :

- une réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus (la fréquence de décharge augmente avec l'intensité de la stimulation),
- un seuil de réponse plus élevé que les simples thermorécepteurs et mécanorécepteurs répondant à des stimuli légers (qui sont des récepteurs dits de "bas seuil"): la réponse est dite sélective.

Les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses libres formant une arborescence (réseaux plexiformes) finale, amyéliniques, non encapsulées. Le champ récepteur est la surface pour laquelle l'ensemble des stimuli reçus est intégré par le même neurone. Cependant on constate une superposition des champs récepteurs du fait de la ramification importante des terminaisons nerveuses (4,24,66,70). Les nocicepteurs ne sont donc pas des structures anatomiques spécialisées.

Lorsqu'ils sont stimulés, les récepteurs émettent une première décharge importante et la maintiennent ensuite à un niveau plus faible qui peut parfois persister après la fin de la stimulation. Le seuil de déclenchement de ces nocicepteurs peut diminuer se traduisant pour un même stimulus, lors d'activations répétées, par une réponse exacerbée: ce phénomène est appelé sensibilisation. De même, lors de stimulations itératives et soutenues, on peut assister au phénomène inverse de fatigue ou d'habituation pouvant conduire à l'inactivation de ces récepteurs se manifestant par une absence de réponse ou une réponse moindre pour une stimulation identique (34).

Ces récepteurs sont reliés à des afférences nerveuses différentes: $A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ ou C . Les fibres sensibles connectées aux nocicepteurs sont des fibres fines et appartiennent à deux groupes: $A\delta$ (fibres myélinisées ayant un diamètre de 1 à 5 μm) et C (fibres non myélinisées, de 0.2 à 1.5 μm). Toutes les fibres $A\delta$ et C ne sont pas destinées à conduire des messages nociceptifs (90 % de fibres C et 40 à 50 % des $A\delta$), certaines proviennent de récepteurs à bas seuil de réponse. Les fibres $A\delta$ et C n'ont aucune activité spontanée : elles doivent être stimulées pour transmettre des informations (34,46).

Si les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ ne sont pas directement impliquées dans la conduction nociceptive, elles interviennent dans la modulation de la douleur au niveau spinal. Lorsque les fibres $A\delta$ et C sont stimulées et que l'on bloque l'influx nerveux le long des voies $A\alpha$ et $A\beta$, on observe une douleur plus intense. Les fibres de gros diamètre ont donc un rôle modulateur très important d'inhibition du message nociceptif (46). Le seuil de réponse de ces récepteurs est très bas les excluant ainsi de la catégorie des nocicepteurs (33,34).

La vitesse de conduction des fibres afférentes nociceptives se situe entre 4 et 36 ms^{-1} (fibre $A\delta$) et est inférieure à 2 ms^{-1} pour les fibres C.

Les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ servent à la modulation de la douleur alors que les fibres nerveuses $A\delta$ et C interviennent dans la transmission et la caractérisation de l'information douloureuse (34). Les fibres C représentent 90% des fibres afférentes cutanées et presque toutes les fibres afférentes viscérales (Tableau 3).

Tableau 3 : Principales caractéristiques anatomiques et physiologiques des fibres sensorielles (24,33,45).

	Fibres $A\alpha$ et $A\beta$	Fibres $A\delta$	Fibres C
Rôle	Conduction des afférences non nociceptives Modulation de la douleur Sensations tactiles et proprioceptives	Localisation de la stimulation nociceptive, responsable de la première douleur (rapide et précise), sensation douloureuse et thermique	Afférences nociceptives responsables de la seconde douleur (tardive et diffuse)
Récepteurs	Mécanorécepteurs à seuil de réponse très bas, terminaisons libres et récepteurs spécialisés encapsulés	Champ récepteur petit (5 mm^2) Mécanocépteurs (20%) Récepteurs polymodaux	75% des fibres des nerfs périphériques 90% sont des nocicepteurs Récepteurs polymodaux
Diamètre	6 à 12 μm (gros calibre)	1 à 5 μm	0,2 à 1,5 μm
Myélinisation	importante	faible	amyéliniques
Vitesse de conduction	rapide : 35 à 75 ms^{-1}	5 à 30 ms^{-1}	0,5 à 2 ms^{-1}
Stimulus	Pression légère	Pression forte	Pression forte, température supérieure à 45°C, stimuli chimiques

Les fibres tactiles et les fibres nociceptives possèdent des propriétés physiques très différentes expliquant leur rôle spécifique. Les fibres tactiles, fibres de gros diamètre, sont connectées à des récepteurs activés par des stimulus de faible intensité alors que les fibres nociceptives ne répondent qu'à des stimuli de plus forte intensité.

Il existe une corrélation entre le type de fibres recrutées par une stimulation, l'intensité du stimulus et la sensation éprouvée (4) :

- si la stimulation est de faible intensité, les afférences myélinisées de gros diamètre (6 à 12 μm) $A\alpha$ et $A\beta$ sont activées donnant la sensation tactile, épicritique et proprioceptive. Ces afférences sont des fibres à conduction rapide (35 à 75 ms^{-1}).

- si la stimulation est de plus forte intensité, on assiste en plus au recrutement progressif des fibres myélinisées de calibre inférieur ($A\delta$) . On constate alors une sensation de douleur protopathique . La sensation douloureuse est brève (car la conduction nerveuse est rapide), bien localisée (en effet les champs récepteurs sont de taille réduite). C'est une douleur rapide dite aussi première douleur (24,33,34).

- au cas où la stimulation s'intensifierait encore , les fibres amyéliniques C sont recrutées. Ne s'appliquant que lorsque le stimulus est répétitif, la sensation douloureuse devient intolérable et diffuse. On parle de douleur lente ou douleur tardive (en effet la vitesse de conduction de l'influx nerveux est moindre dans les fibres amyéliniques que le long des fibres myélinisées). Cette douleur est diffuse car les champs récepteurs sont plus diffus (24,34,46).

Donc l'accroissement progressif d'un stimulus cutané entraîne successivement la mise en jeu des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ puis $A\delta$ et enfin C (33).

Concernant la sensation de la douleur, on identifie donc deux canaux nerveux de transmission: $A\delta$ et C. Cette organisation explique le phénomène de "double douleur" (24,33,34). Ces deux sensations coexistent car les différentes fibres nociceptives transmettent des informations nociceptives ayant des qualités temporelles et spatiales particulières (46) (champs récepteurs et vitesse de conduction différents) (Illustration 3).

1- une première douleur bien localisée de type épicritique (exemple : une piqûre) ressentie très rapidement après le stimulus a pour origine la stimulation des nocicepteurs reliés aux fibres $A\delta$ dont le champ récepteur est de petite taille - 5mm-. Cette douleur entraîne un réflexe protecteur de retrait.

2- une seconde douleur, de type brûlure, est diffuse, mal localisée, survenant plus tardivement (environ 2 à 3 secondes après le stimulus) et a pour origine l'activation des fibres amyéliniques C. Cette douleur traduit la persistance de la lésion tissulaire. Les champs récepteurs des fibres C se chevauchent et sont plus grands que ceux des fibres $A\delta$, justifiant la diffusion de la douleur (46).

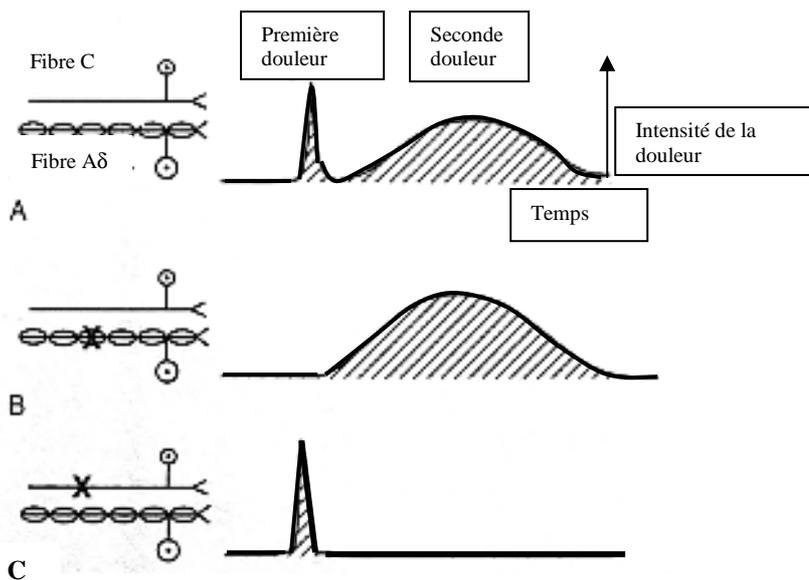


Illustration 3 : Transmission de la douleur par les fibres afférentes primaires (34)

A : première et seconde douleurs après application d'un stimulus nociceptif.

B : après section des fibres Aδ, seule la seconde douleur(douleur tardive) persiste.

C : suite à la section des fibres C, la seconde douleur disparaît.

Les nocicepteurs localisés et répartis de manière hétérogène dans l'organisme ont des afférences et des rôles différents (4).

1.1) les nocicepteurs cutanés (33,34,46,66)

On trouve des mécanorécepteurs associés à des fibres Aδ. Ils sont uniquement activés par des stimuli intenses de nature mécanique entraînant des dommages tissulaires ou non (pincement, piqûre...). Ils sont le point initial de 20% des fibres Aδ cutanées (46).

Il existe également des récepteurs polymodaux (un récepteur pouvant recevoir des informations non spécifiques -stimuli mécaniques, thermiques et chimiques- et donner naissance à toutes les sensations cutanées est dit polymodal) reliés surtout à des fibres C et dans une moindre mesure à des fibres Aδ (entre 20 et 50 % des fibres Aδ appartiennent à ce groupe). Ils sont activés par des stimuli intenses dits nociceptifs de toutes sortes (mécaniques, thermiques ou chimiques). Leurs champs récepteurs sont étroits et chevauchants. Leur réponse présente un seuil élevé et croit avec l'intensité de la stimulation nociceptive.

Lors de stimulations répétées des fibres Aδ et C sur un même point d'un champ récepteur, on observe un phénomène de fatigue qui se manifeste par une inactivation des nocicepteurs (46).

Nocicepteurs mis en jeu par des stimulations mécaniques (4):

Ces stimulations peuvent activer les deux types de récepteurs en plus des mécanorécepteurs de bas seuil.

Nocicepteurs mis en jeu par des stimulations thermiques (4)

Les récepteurs polymodaux Aδ ou C , les mécanocicepteurs et thermorécepteurs peuvent être activés par ces stimuli. Il existe à ce niveau un phénomène de sensibilisation qui se traduit cliniquement par une diminution du seuil , une exacerbation de la réponse pour une

intensité donnée, voire une apparition d'une activité spontanée.

Nocicepteurs mis en jeu par des stimulations chimiques (4)

Seuls les récepteurs polymodaux sont excités par différentes substances algogènes.

1.2) Nocicepteurs musculaires et articulaires (4,34,46)

Les récepteurs dans ces tissus sont des nocicepteurs polymodaux. Les fibres A δ répondent à des substances algiques (sérotonine, bradykinine, ions H⁺, prostaglandines,...) et à de fortes stimulations mécaniques comme les contractions et étirements musculaires. Les nocicepteurs polymodaux réagissent aux stimuli mécaniques, chimiques (ischémie) et thermiques.

1.3) Nocicepteurs viscéraux (4,9,34,46)

Des fibres A δ et C ont été observées au niveau du cœur, de la plèvre, de la cavité abdominale, de la vésicule biliaire et des testicules. Elles sont surtout sensibles à des stimulations mécaniques de type distension des organes associées à des processus inflammatoires et chroniques.

2) Mécanisme d'action des nocicepteurs (4,24,33,34)

Lors de lésions tissulaires, on observe la libération de nombreuses substances dites algogènes qui sensibilisent et/ou stimulent les nocicepteurs. Les stimuli mécaniques ou thermiques peuvent avoir une action directe ou indirecte sur les nocicepteurs (4) (Illustration 4).

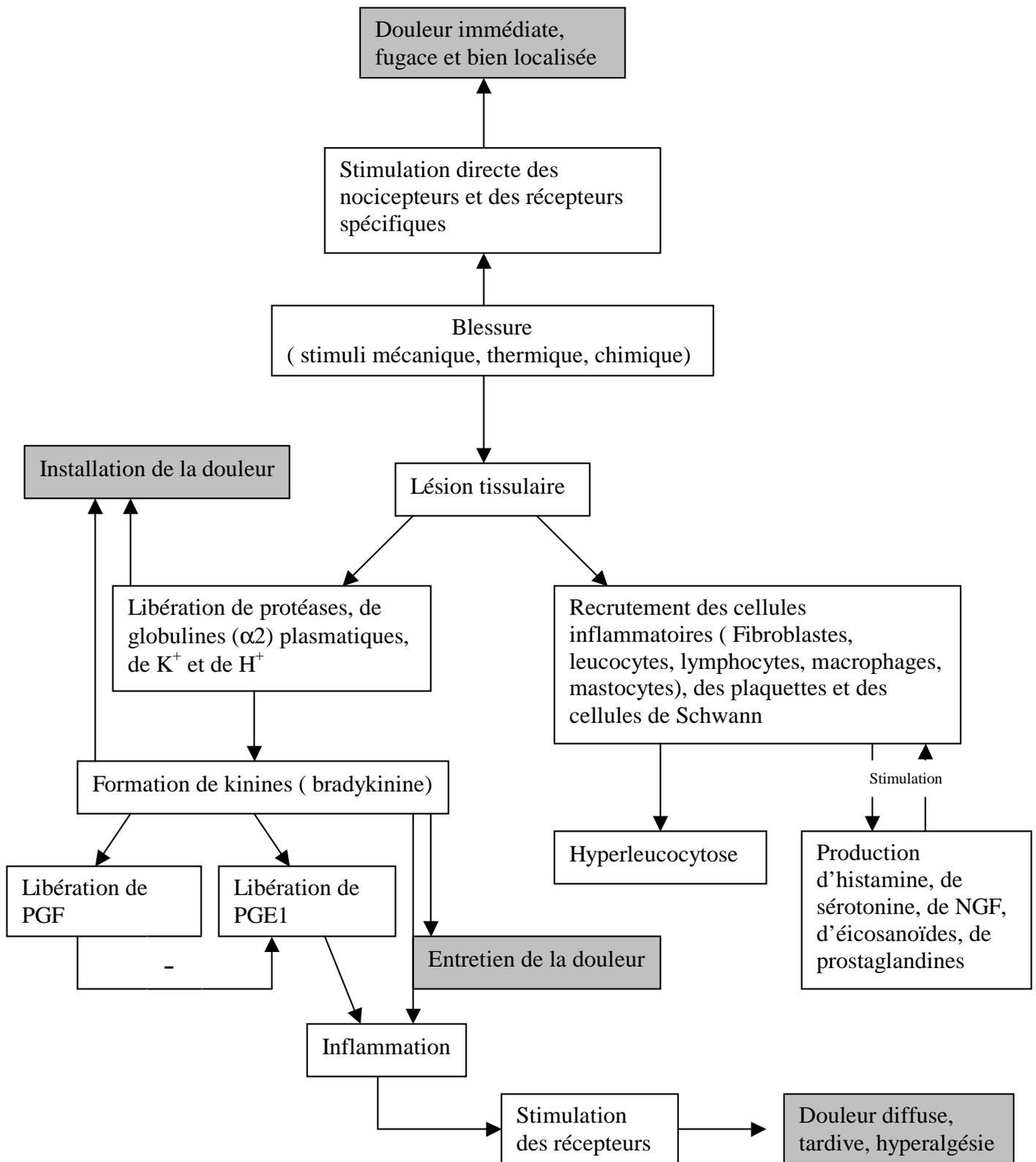


Illustration 4 : Mécanisme d'action des nocicepteurs lors de blessure (24,33,63,66) et installation de la douleur.

La blessure entraîne la stimulation directe des nocicepteurs se traduisant par une douleur immédiate et la libération de substances algogènes hyperalgésiantes (substances

inflammatoires) stimulant secondairement les nocicepteurs et à l'origine d'une douleur diffuse et tardive.

Ces substances algogènes/ hyperalgésiantes ont principalement trois origines (24,70) :

- elles proviennent des cellules endommagées par l'application du stimulus (ions H^+ , histamine, sérotonine, bradykinine, ATP),
- elles sont synthétisées sur place par des enzymes provenant des cellules lésées ou activées à partir de substrats cellulaires (en général les lipides, dérivés de l'acide arachidonique) : la cyclo-oxygénase (Cox) permet la formation de prostaglandines, la lipooxygénase celle des leucotriènes,
- elles sont sécrétées suite à l'activation du nocicepteur (substance P: principal médiateur chimique de la sensation douloureuse, CGRP- Calcitonin Gene Related Peptide-, neurokinine A,...). La libération de ces substances se fait sous l'effet d'un stimulus nociceptif par un mécanisme de réflexe d'axone (33).

L'ensemble des substances algogènes responsables de la cascade inflammatoire forme ce qu'on appelle la "soupe périphérique" ou " jungle périphérique" (33,63,66).

Le degré d'activation des nocicepteurs est influencé par les nombreuses molécules appartenant à la soupe périphérique (46). Certains nocicepteurs ne fonctionnent que lors de réaction inflammatoire, en situation physiologique ils ne répondent pas aux stimulations nociceptives. On parle de nocicepteurs silencieux (66).

Tous ces composants n'ont pas la même activité. Ils peuvent stimuler ou sensibiliser les nocicepteurs ou encore agir au niveau du tissu environnant et de la circulation locale en créant un état inflammatoire caractérisé par les quatre signes cardinaux de l'inflammation : chaleur, rougeur, douleur, gonflement (22,37,46,63).

- Les ions H^+ et K^+ : les nocicepteurs ont à leur surface de nombreux canaux ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ...) participant à la régulation du potentiel de membrane. Une lésion tissulaire provoque une hausse des concentrations extracellulaires locales de K^+ et de H^+ . L'augmentation de $[K^+]$ extracellulaire entraîne une dépolarisation intense et prolongée.

- Les amines biogènes (sérotonine, histamine issues des mastocytes, noradrénaline libérée par les fibres sympathiques) sont responsables de la genèse de l'hyperalgésie primaire. L'histamine et la noradrénaline sont des agents sensibilisants. Suivant les récepteurs stimulés, la sérotonine possède une action excitatrice (fixation aux récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₂) ou une activité sensibilisatrice (fixation sur les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂ et 5-HT₄). De plus, l'histamine, en activant les nocicepteurs, déclenche une vasodilatation se traduisant notamment par un œdème.

- les leucotriènes et les prostanoïdes appartiennent également à la soupe périphérique. Ils dérivent de l'acide arachidonique suite à l'action de la 5-lipooxygénase pour les premiers et des cyclo-oxygénases pour les seconds. Les leucotriènes sont des molécules sensibilisantes, responsables également de la migration cellulaire comme le PAF- Platelet Activated Factor- et les cytokines. Parmi les prostanoïdes, on trouve des prostaglandines excitatrices (PGE₁, PGE₂ et PGI₂) et des prostacyclines sensibilisantes (PCJE₂). Les PGE₂, PGD₂ et PGI₂ provoquent la dilatation des artérioles en synergie avec la bradykinine et l'histamine.

- La bradykinine (BK) est un puissant algogène. Elle est libérée à

partir d'un précurseur circulant, le kininogène plasmatique suite à l'action de la kallibréine. La BK est susceptible d'exciter directement les nocicepteurs portant des récepteurs B₁ et B₂. Le récepteur B₂ est exprimé dans des conditions physiologiques. Les B₁ sont démasqués lors des réactions inflammatoires. Ils sont activés par la fixation de la BK et apparaissent en partie responsables de l'hyperalgésie. La mise en jeu de B₂ dans des circonstances pathologiques se traduit par une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca²⁺ provoquant l'activation des protéines kinases C et de la phospholipase A₂, laquelle est à l'origine de la formation de prostaglandines. La bradykinine augmente aussi la perméabilité vasculaire (36).

- Le monoxyde d'azote (NO) possède une action hyperalgésiante.

- L'ATP et l'adénosine sont libérés par les tissus lésés, les terminaisons sympathiques et surtout par les macrophages. Ils sont aptes à activer ou sensibiliser les nocicepteurs directement pour l'adénosine et de manière indirecte pour l'ATP via sa capacité à faire libérer par les macrophages des prostanoïdes et des cytokines.

- le NGF (Nerve Growth Factor) est produit par les fibroblastes et les cellules de Schwann. Le NGF peut modifier la structure des fibres afférentes dans le sens d'une plus grande réactivité aux stimulations par réduction des seuils de déclenchement.

- les cytokines sont issues des cellules immunitaires. Les interleukines IL₁, IL₆ et IL₈ sont hyperalgésiantes. De plus les IL₁ et IL₆ favorisent la synthèse de prostaglandines, stimulent la production de NGF et permettent le démasquage des nocicepteurs silencieux.

- des peptides opioïdes à l'effet antihyperalgésiant sont relargués par les cellules immunitaires. En cas de lésion tissulaire et d'inflammation, des récepteurs aux opioïdes (surtout pour les agonistes μ) apparaissent sur les afférences nociceptives (34,56). Ces récepteurs seraient importants pour le contrôle de la douleur.

- la substance P entraîne une vasodilatation responsable d'un œdème et favorise la libération d'histamine par action sur les mastocytes. Elle est aussi impliquée dans le renforcement et la prolongation de la stimulation douloureuse par relargage au niveau de la lésion et aux environs de la lésion suite à un réflexe d'axone.

En effet les terminaisons intradermiques d'une fibre nerveuse sensitive sont souvent constituées de plusieurs collatérales qui se réunissent en un seul axone. Les effets des stimulations nociceptives ne restent pas localisés au niveau de leur seul point d'impact et diffusent. L'extension de ces différents processus (érythème, extravasation sanguine, hyperesthésie cutanée,...) repose avant tout sur la mise en jeu à l'étage périphérique, de mécanismes nerveux (réflexe d'axone). Ces réflexes se manifestent par une conduction antidromique dans les branches collatérales des fibres nociceptives dont les terminaisons n'ont pas apporté d'impulsion vers les fibres afférentes, entraînant la libération de substance P qui favorise elle-même la libération secondaire de substances algogènes (4,66).

Les principales molécules algogènes sont répertoriées dans le tableau 4. La formation de la soupe périphérique suite à la cascade inflammatoire est explicitée dans l'illustration 5.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la nature et de l'action des principales molécules de la soupe périphérique (46,63,66).

Molécules	Origine	Rôle
K+ et H+	Cellules endommagées	Genèse et prolongation de la dépolarisation, algésiogènes vis à vis des polymodaux
ATP et adénosine	Lésion tissulaire Fibres sympathiques Macrophages	Activation et sensibilisation des récepteurs
Bradykinine	Précurseur circulant (kininogène plasmatique)	Hyperalgésie (BK1) Formation de prostaglandines (BK2) Augmentation de la perméabilité vasculaire
Sérotonine	Dégranulation des mastocytes Agrégation plaquettaire	Activation et sensibilisation des nocicepteurs
Histamine Noradrénaline	Mastocytes Fibres sympathiques	Sensibilisation des nocicepteurs polymodaux surtout Augmentation de la perméabilité vasculaire
Leucotriènes Prostaglandines Prostacyclines	Acide arachidonique issu des membranes cellulaires	Sensibilisation (PGE2, PGI2, PGD2) et excitation des récepteurs Hyperalgésie primaire
Cytokines	Cellules immunitaires	Hyperalgésie Augmentation de la synthèse de prostaglandines et de NGF
NGF	Fibroblastes Cellules de Schwann	Modification des afférences primaires dans le sens d'une plus grande réactivité
TNF	Cellules immunitaires	Inflammation et activation des nocicepteurs
SP, neurokinine A	Afférences primaires (nocicepteurs)	Vasodilatation, œdème, sensibilisation des nocicepteurs, libération d'histamine favorisée

Les principales substances algogènes sont la bradykinine et l'histamine alors que la molécule responsable de l'hyperalgésie est de façon dominante la PGE. Cette observation justifie en partie l'utilisation thérapeutique d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) dans la gestion de la douleur (66).

Il convient de remarquer que toutes les molécules impliquées dans la sensibilisation n'ont pas encore toutes été mises en évidence.

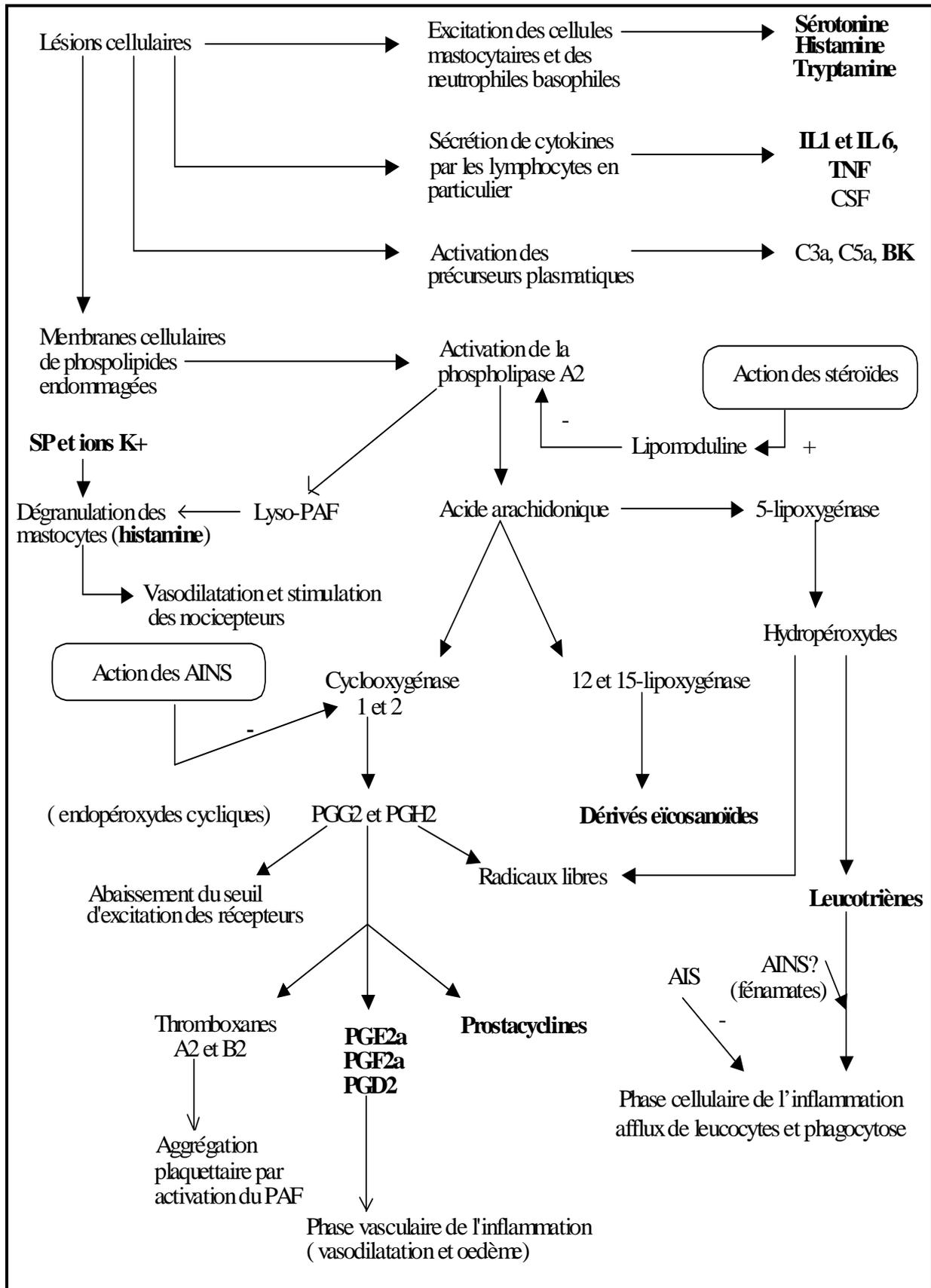


Illustration 5 : Le processus inflammatoire: position des différents médiateurs algogènes (amines, peptides, lipides, cytokines) dans la cascade inflammatoire (5,22).

Une lésion tissulaire entraîne l'activation directe des cellules inflammatoires (d'où la libération de substances vaso-actives et algogènes) ou d'enzyme. Une enzyme clé est la phospholipase A2 dont le substrat est l'acide arachidonique, qui initie la cascade inflammatoire.

Sur le schéma différents analgésiques périphériques agissant sur la phase inflammatoire sont positionnés au niveau de leur site d'action .

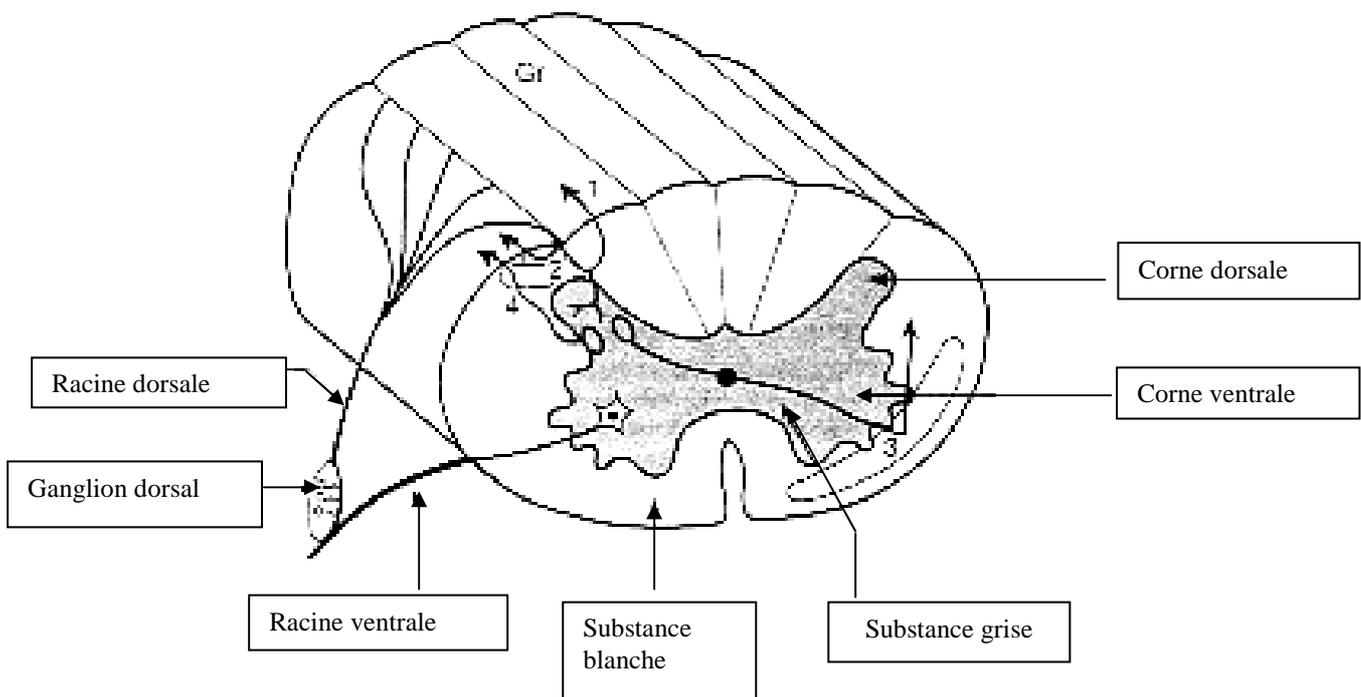
En gras : les acteurs des phénomènes douloureux.

L'inflammation est un processus concourant de façon systématique à l'activation et à la sensibilisation des nocicepteurs.

A-3) les mécanismes spinaux de la nociception: afférences nociceptives de la moelle épinière (4,24)

Les champs récepteurs des différentes fibres se chevauchent: un même stimulus active donc toujours plus d'un récepteur. En arrivant à la moelle épinière, le message se présente sous la forme d'informations excitatrices et inhibitrices (46).

1) Terminaisons des afférences nociceptives dans la corne dorsale de la moelle (4,24,33,46)



*Illustration 6 : Aspect de la moelle épinière en coupe transversale (1)
Les afférences nociceptives cheminent dans la racine dorsale, dans le ganglion dorsal et se terminent dans la substance grise médullaire.*

Les fibres nociceptives Aδ et C naissent au niveau des nocicepteurs, cheminent dans les

nerfs périphériques aux côtés des fibres $A\alpha\beta$ et des fibres motrices. Seules les fibres sensibles empruntent la racine postérieure de la moelle épinière (= racine dorsale rachidienne) et pénètrent dans la moelle épinière par sa face postéro-latérale (longitudinalement les unes aux autres, au niveau d'un sillon vertical postéro-latéral) après avoir traversé les méninges (Illustration 6). Cette jonction est nommée jonction radiculo-médullaire postérieure (Illustration 7). Les fibres sensibles terminent dans les couches de Rexed de la corne postérieure, en particulier au niveau de la substance gélatineuse de Rolando qui regroupe la couche 1 et 2 de Rexed (respectivement couche marginale et substance gélatineuse) (5,24,33,45). Certaines fibres afférentes sensibles passent par les racines ventrales motrices (66) mais rejoignent ensuite la corne postérieure. La radicotomie sélective qui consiste à sectionner la racine dorsale sensitive pour diminuer ou éteindre une douleur revêt ainsi pour des raisons anatomiques un intérêt clinique limité.

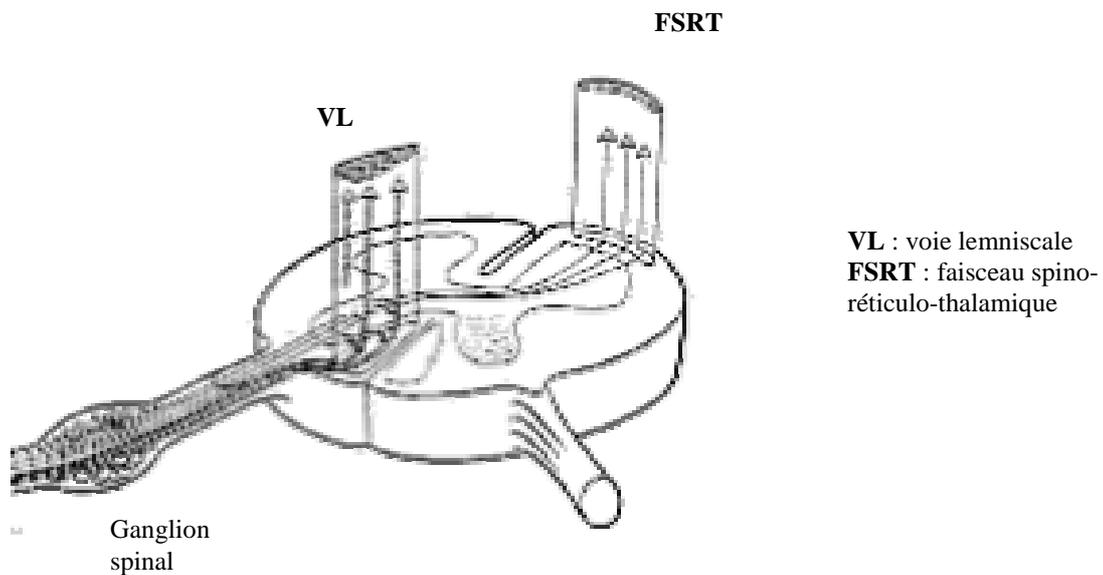


Illustration 7 : La jonction radiculo-médullaire (33)

Au niveau des racines dorsales, on observe un renflement correspondant au ganglion spinal (24,46) ou crânien pour les fibres afférentes pénétrant dans les nerfs crâniens. Les corps cellulaires des cellules en T (fibres périphériques afférentes primaires ou protoneurones) se trouvent dans le ganglion rachidien ou le ganglion de Glasser pour le système trigéminal (36).

La moelle épinière est organisée en dix couches cytoarchitectoniques ou organisation de REXED (33,45). La corne dorsale correspond aux couches 1 à 5, la corne intermédiaire aux lames 6 et 7, la corne ventrale aux lames 7 à 9. La dixième lame désigne la zone périépendymaire (Illustration 8).

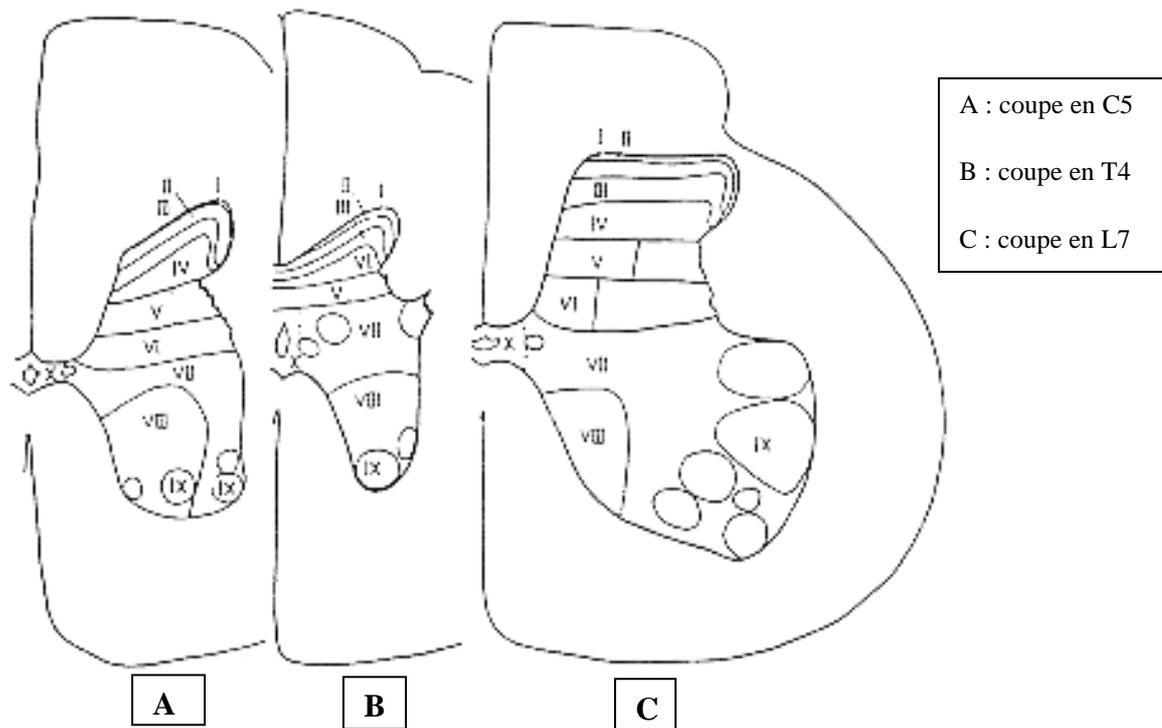


Illustration 8 : Organisation de Rexed de la moelle épinière au niveau de différentes coupes de la moelle épinière (4,66). On trouve un type de neurone par couche avec un rôle spécifique.

La couche V est celle où font synapse les neurones impliqués dans la transmission de la douleur. Les couches II et III contiennent les neurones impliqués dans le contrôle de la douleur.

Avant de pénétrer dans la moelle l'ensemble des fibres sensibles nociceptives (ou non) cheminent conjointement. Au niveau de la jonction radiculo-médullaire postérieure, ces afférences se séparent en un contingent médio-dorsal composé de fibres de gros diamètre et un contingent latéro-ventral formé de fibres fines (justifiant l'utilisation de la cordotomie latéro-ventrale pour le traitement de certaines douleurs). Le premier contingent constitue le faisceau lemniscal appartenant à la substance blanche (ou colonne postérieure ou cordons postérieurs de la moelle épinière) qui occupe la partie médio-dorsal de la jonction . Les fibres A δ et C, qui rejoignent la région ventro-latérale de cette jonction, se dirigent vers la substance grise médullaire de la corne dorsale où elles établissent des connexions avec les deutoneurones formant la voie extralemniscale. Au niveau des cordons postérieurs les grosses fibres envoient des collatérales qui se terminent dans la corne dorsale en établissant des connexions avec les fibres fines (4,33,45). Ces collatérales se terminent essentiellement dans les couches 3 et 4 et dans une moindre mesure dans les lames 2 et 4. Elles jouent un rôle important dans la modulation de la douleur (36) (Illustration 9).

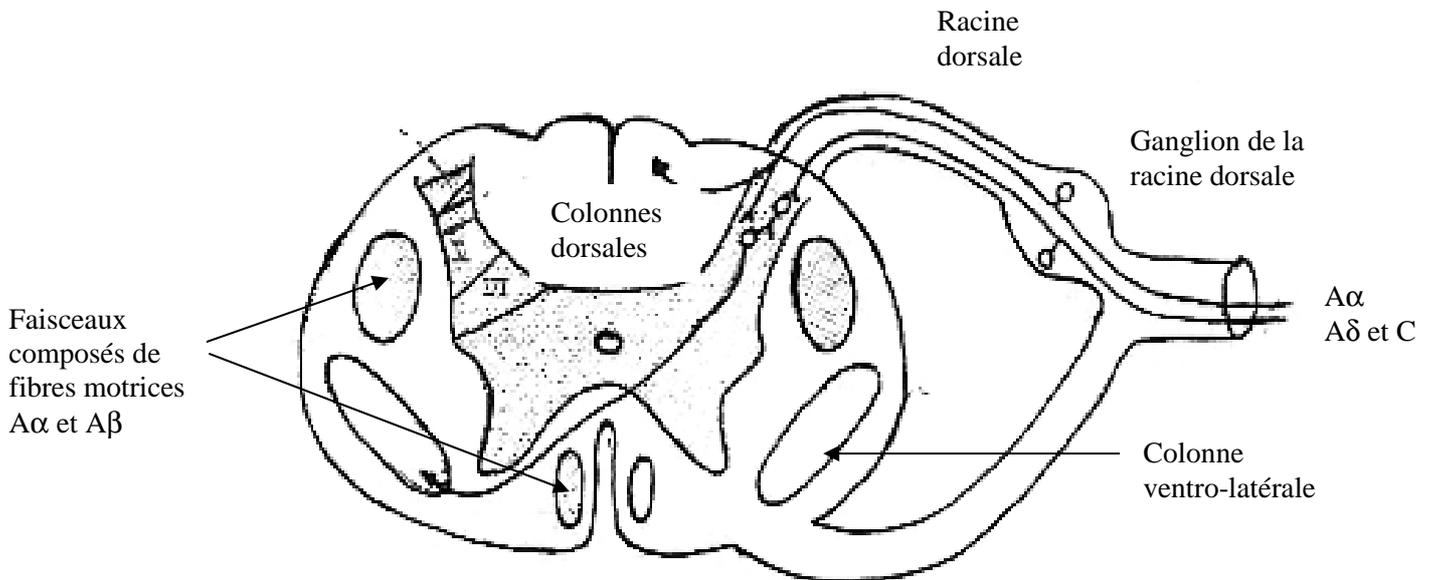


Illustration 9 : Organisation générale de l'entrée dans la moelle épinière des afférences primaires ascendantes impliquées dans la perception de la douleur (4,43,45,66).

Les fibres sensibles entrent par les racines dorsales de la moelle épinière. Certaines fibres remontent de façon ipsilatérale dans la colonne dorsale. La plupart des fibres se terminent sur un neurone secondaire situé dans la corne dorsale de la substance grise (couche 5). La plupart de ces neurones secondaires décussent pour former les faisceaux spino-thalamiques (colonnes ventro-latérales).

Les voies de la sensibilité se divisent en deux faisceaux :

- faisceau lemniscal (sensibilité proprioceptive, consciente et tactile fine via les fibres Aα et Aβ)
- faisceau extralemniscal (sensibilité tactile grossière, thermique et surtout douloureuse via les fibres Aδ et C)

Les fibres nociceptives activent des cellules relais localisées dans les couches superficielles et profondes de la moelle. Les médiateurs chimiques au niveau de cette synapse sont de deux types : acides aminés excitateurs et neuropeptides (4,24,33,34,36).

- le plus important est la substance P (excitatrice). La SP est un peptide de onze acides aminés se trouvant dans certaines petites cellules du ganglion spinal et qui existe en forte concentration surtout dans les couches superficielles de la corne dorsale.

- le GABA, le VIP (vasoactive intestinal peptide), la CGRP (calcitonin gene related peptide) ont une activité inhibitrice sur la conduction du message nerveux.

- le glutamate, l'aspartate les ions K⁺, les endomorphines, la CCK, la somatostatine, la bombésine apparaissent excitateurs. Ils facilitent la neurotransmission de l'influx nociceptif.

Dans la corne dorsale, trois grandes populations de neurones, avec lesquelles la fibre afférente peut faire synapse, ont été identifiées. Ces neurones médullaires constituent l'ensemble des deutoneurones (4,34,45). On trouve :

- des interneurones inhibiteurs ou excitateurs. Ils servent de relais aux voies

descendantes et ascendantes et participent au traitement local de l'information nociceptive. Le relais est alors polysynaptique puisque ces neurones font office de relais pour les neurones de projection, pour d'autres interneurones ou pour des neurones moteurs susceptibles de déclencher une réponse réflexe spinale.

Ces interneurones se situent majoritairement dans la lame 2. Leur axone, en général très court, se termine un ou deux segments après le caryon. Les synapses demeurent locales.

- des neurones propriospinaux intervenant dans les activités réflexes segmentaires.
- et enfin les neurones de projection sont les plus importants et assurent le relais de la transmission de l'influx nociceptif vers les centres spinaux supérieurs (Illustration 10).

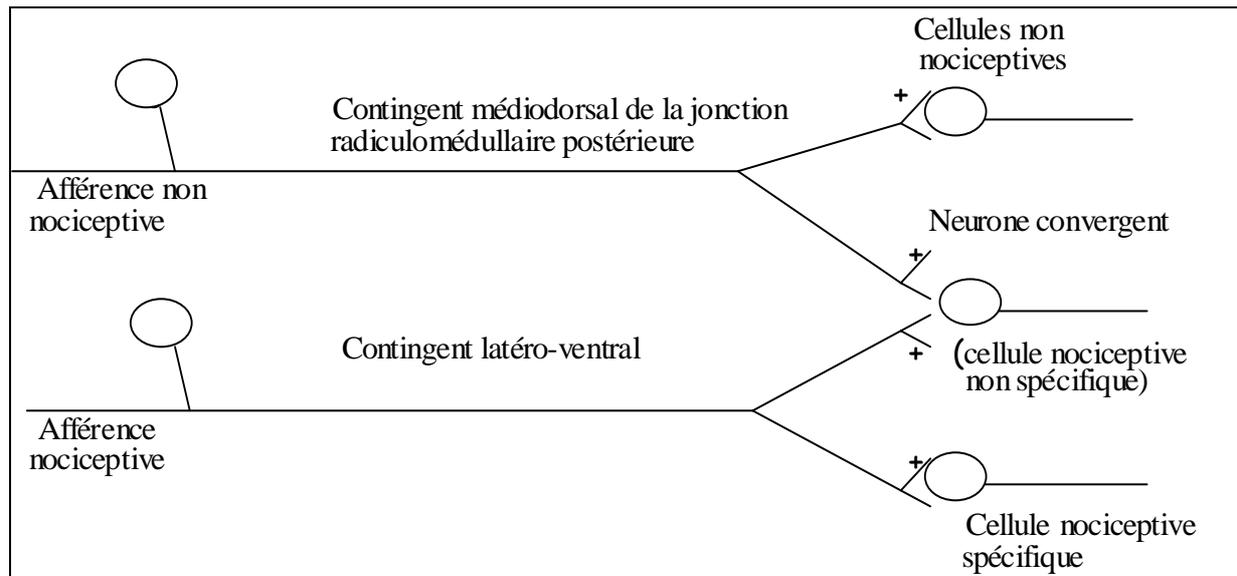


Illustration 10 : Organisation schématique des neurones de la corne dorsale activés lors de stimuli cutanés nociceptifs ou non (4).

Les cellules nociceptives spécifiques reçoivent des afférences des fibres nociceptives alors que les neurones convergents reçoivent des informations des fibres nociceptives et non nociceptives.

On distingue trois catégories de cellules parmi les neurones de projection :

1.1) les neurones nociceptifs spécifiques (24,33,34,45)

Ces cellules ne reçoivent des informations que des nocicepteurs via les fibres A δ et C et sont uniquement activées par des stimulations nociceptives intenses. Ces cellules correspondent majoritairement aux projections des fibres A δ mais aussi des fibres C. Ces cellules relais appartiennent à la zone 1 et 2 de la moelle dorsale et en moindre quantité aux couches 4 et 5.

Le champ récepteur de ces neurones est de petite taille (de un à quelques cm²). Leur activité spontanée est faible voire nulle. La décharge de ces neurones s'accroît avec l'intensité de la stimulation.

1.2) les neurones nociceptifs non spécifiques= cellules convergentes= Wild Range Nociceptors (4,7,24,34,36,45)

Ces neurones non spécifiques dits à large gamme dynamique sont les plus nombreux et reçoivent des informations véhiculées par les afférences A δ et C comme les neurones nociceptifs mais aussi des collatérales des grosses fibres myélinisées A β (33). Ils répondent de façon préférentielle aux stimulations nociceptives (36).

Ces neurones reçoivent des messages d'origine diverse (peau, viscère, muscle...) et sont activés par des stimulations légères dites tactiles et par des stimulations thermiques et mécaniques nociceptives (33) (Illustration 11).

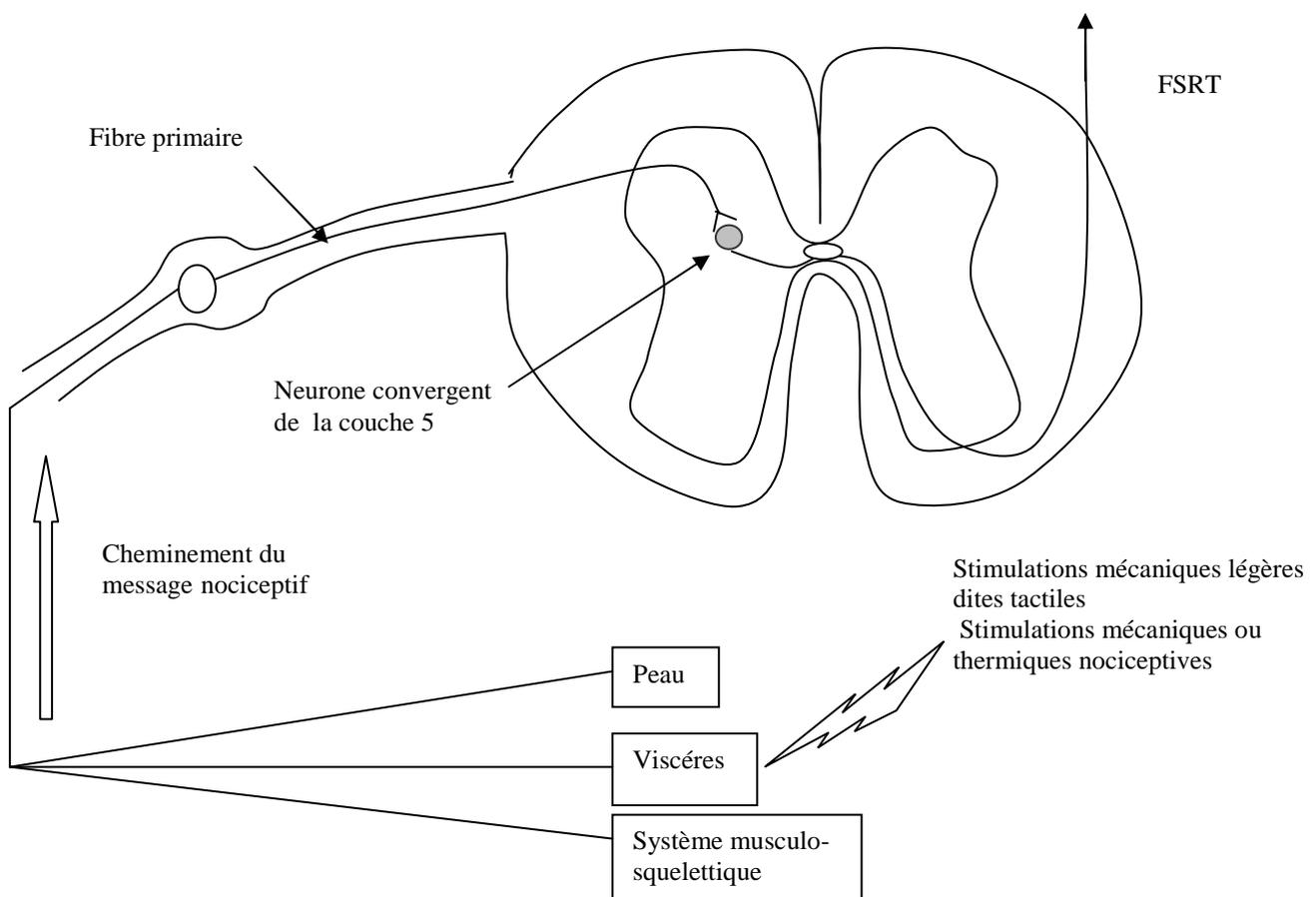


Illustration 11 : Organisation schématique des afférences des neurones convergents (33,34,36)

Les neurones convergents reçoivent des afférences provenant de la peau, des viscères et du système musculo-squelettique et répondent à des stimuli de faible et de forte intensité.

Ces neurones forment en partie le FSRT

Leurs corps cellulaires se situent principalement au niveau de la couche 5 et de façon moindre au niveau des couches superficielles (1 et 2) de la corne dorsale.

Le champ récepteur de ces neurones est large (il peut s'agir de l'ensemble d'un membre). Il y a convergence des influx périphériques de plusieurs régions provenant du même métamère (origine cutanée, viscérale et musculosquelettique) sur un même neurone.

On parle de convergence viscéro-somatique (36). En effet, la surface corporelle est constituée d'un ensemble de dermatomes juxtaposés. Un dermatome représente l'ensemble des récepteurs cutanés d'un même métamère. A ce métamère correspond un myélomère qui correspond lui-même à un nerf rachidien formé de plusieurs racines nerveuses et regroupant toutes les informations sensibles au niveau des racines postérieures, du même métamère. Cette organisation explique la notion de douleur référée (ou projetée ou par erreur de localisation) la douleur est située dans une région anatomique distante de l'organe atteint. Cette sensation par convergence concerne tous les messages venant du même métamère: par apprentissage le neurone « a l'habitude » que les stimulations aient pour origine un territoire cutané. Ainsi quand la douleur provient d'un viscère ou d'un muscle, la cellule convergente l' « interprète » comme une douleur provenant de la peau (33,45).

Pour ces neurones la décharge de neurotransmetteurs augmente avec l'intensité de la stimulation (4,33) permettant la caractérisation de l'intensité de la douleur. Ces neurones possèderaient un rôle dans l'élaboration du schéma corporel, permettant la localisation de la douleur (36).

Certains neurones ne sont activés que dans des conditions pathologiques i.e. par des substances chimiques algogènes (histamine, BK, SP, sérotonine...) (33). Ces neurones silencieux à l'état normal sont recrutés expliquant en partie l'extension et l'intensité de la douleur.

1.3) les neurones à projections complexes (34,36,45)

Beaucoup moins étudiés, ces neurones dont les corps cellulaires sont localisés dans les lames 7 et 8 reçoivent des afférences essentiellement viscérales et dans une moindre mesure somatiques. Ces neurones sont l'objet de phénomènes de convergence importants. Leur champ récepteur est large et diffus.

Pour résumer (36,45)(Illustration 12) :

- les fibres A δ cutanées aboutissent surtout dans la couche 1, plus rarement dans la couche 5. Les fibres C se terminent majoritairement dans la lamina 2 et dans les lames 1 et 5.
 - les fibres afférentes des viscères et des tissus profonds se terminent préférentiellement dans les lames 1 et 5.
 - les fibres de gros calibre se terminent dans les lames 3 et 5 et les lames plus profondes.
- Ces fibres ne sont en aucun cas isolées et elles établissent des connexions entre elles et donc entre les lames. Les neurones de la lame 2 par exemple établissent de nombreuses connexions locales.

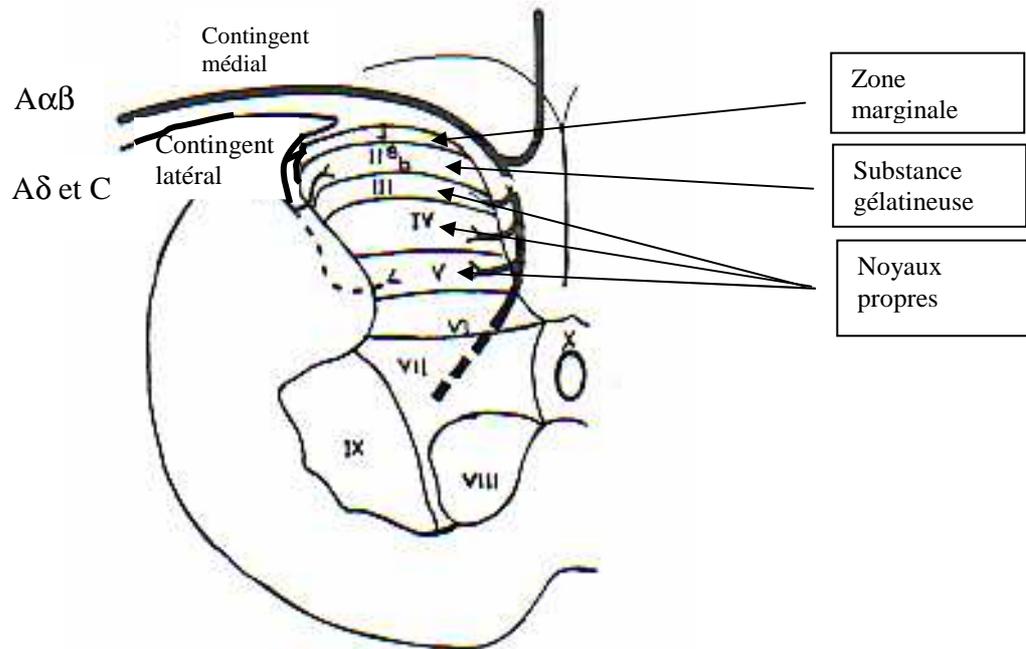


Illustration 12 : Schématisation sur une coupe horizontale d'hémi-moelle de l'entrée des fibres apportées par les nerfs et de leurs terminaisons dans les différentes couches de la substance grise (4,33,34,36).

Le contingent médial envoie des collatérales vers les colonnes dorsales. Il se termine essentiellement dans les couches 3, 4 et 5.

Les fibres du contingent latéral font majoritairement relais dans les lames 1 et 2 et dans une moindre mesure dans la couche 5.

2) Contrôle segmentaire inhibiteur de la transmission nociceptive (24,33,70)

Les influx nerveux nociceptifs ascendants sont modulés par l'effet inhibiteur des fibres de gros calibre (Aα et Aβ) sur les réponses des neurones nociceptifs spécifiques ou convergents ; c'est la théorie du Gate Control ou du portillon de Melzack et Wall.

Lors de leur pénétration médullaire, les fibres Aα et Aβ envoient des collatérales aux neurones de la corne postérieure de la moelle épinière jouant un rôle essentiel dans le contrôle segmentaire de la douleur.

Ce système d'activation/inhibition crée une balance entre les afférences des deux contingents de fibres. Lors de l'activation, il y a passage du message nociceptif vers les structures supérieures et donc élaboration d'une sensation douloureuse.

Lorsqu'il y a équilibre entre les deux contingents de fibres (même nombre d'afférences) la sensation douloureuse n'est pas transmise.

Quand le plateau de l'activation est supérieur à celui de l'inhibition (i.e. lorsque les influx nociceptifs provenant des fibres Aδ et C sont plus nombreux) alors la sensation douloureuse est transmise. Ce sont des douleurs que l'on qualifie de douleurs par excès de nociception

Lorsque les afférences inhibitrices Aα et Aβ sont diminuées ou absentes , la douleur est transmise par absence d'inhibition: ce sont des douleurs par désafférentation ou douleurs

neurogènes ou neuropathiques.

Ce mécanisme est le support de nombreux traitements de la douleur qui visent à créer une sensation non douloureuse (par le chaud, par le froid ou les massages) pour calmer la douleur par stimulation des fibres de gros diamètre entraînant une inhibition marquée immédiate des afférences nociceptives périphériques.

A-4) Faisceaux ascendants véhiculant l'information nociceptive (4,24,33,34,45,70)

Le but est de retracer ici le cheminement du message nociceptif du deutoneurone , de la moelle épinière jusqu'au système nerveux central.

Les fibres nociceptives afférentes forment des synapses au niveau des lames de la corne dorsale avec les deutoneurones. La plupart des axones de ceux-ci décussent (85% décussent et 15 % restent ipsilatéraux) par la commissure grise antérieure au niveau de chaque myélocône et remonte par l'hémi-moelle contralatérale (cheminement dans le quadrant antérieur latéral). Le cerveau droit reçoit les informations douloureuses provenant de l'hémicorps gauche et vice versa. La conduction des influx nerveux vers les centres cérébraux s'effectue par les cordons antéro-latéraux. Ces faisceaux nerveux ascendants cheminent dans la substance blanche en avant de la substance grise de la corne antérieure (Illustration 13). Au cours de ce trajet, il existe différents relais qui modifient le message en l'amplifiant ou en le freinant (33,45).

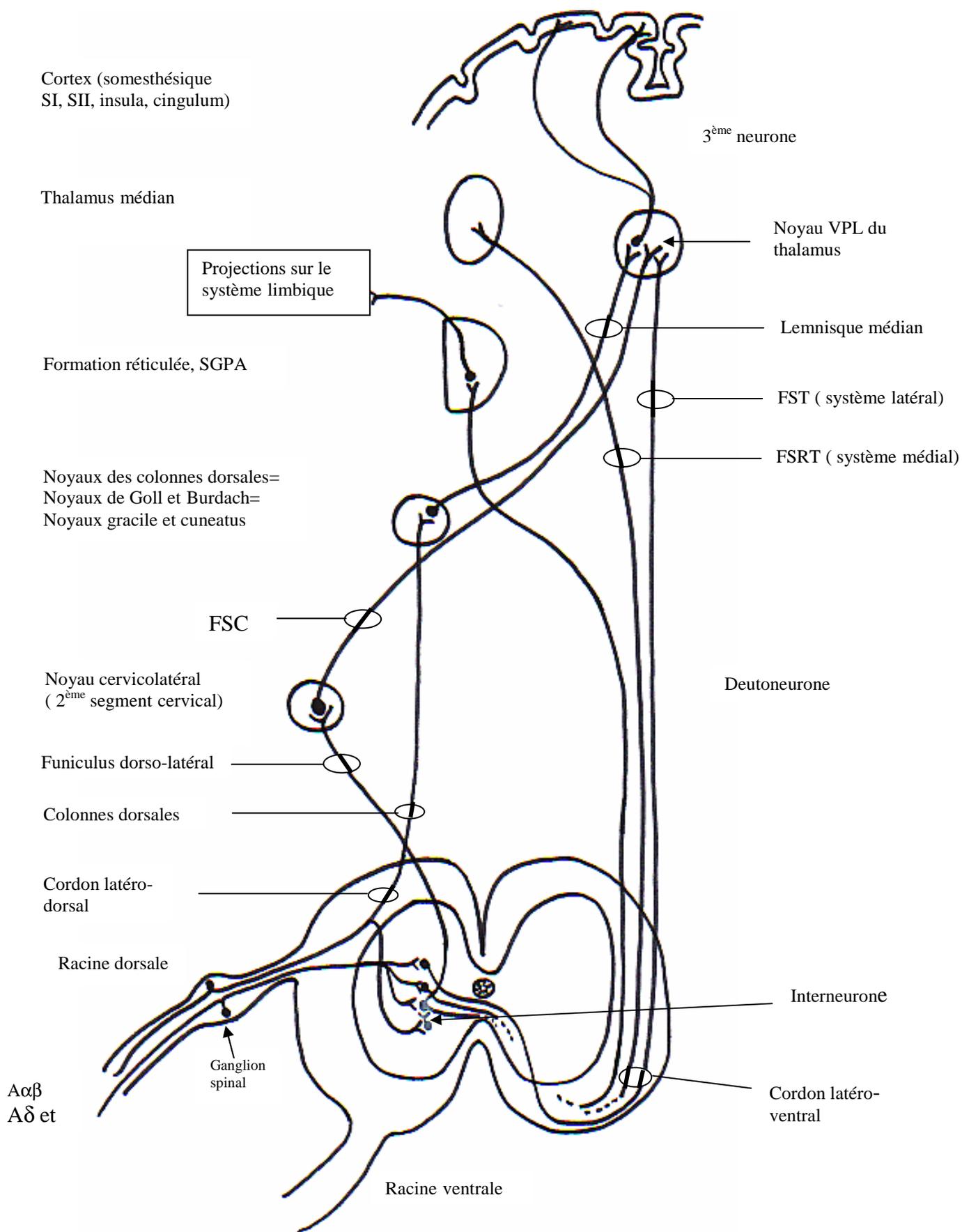


Illustration 13 : Organisation schématique des principales voies ascendantes empruntées par les influx nociceptifs (4,24,33,45,66)

Les deux principaux faisceaux ascendants assurant la conduction des influx nociceptifs sont le faisceau spino-thalamique et le faisceau spino-réticulo-thalamique. Ils cheminent tous deux dans le cordon latéro-ventral.

1) faisceau (néo)spinothalamique (FST) (4,24,33,34,45,70)

Le FST représente la voie principale des afférences nociceptives et de la thermosensibilité (4,7,24).

Ce faisceau chemine latéralement dans le faisceau antéro-latéral. Il n'apparaît pas uniquement impliqué dans la conduction des messages nociceptifs, car son rôle dans la conduction de la sensibilité thermique demeure essentiel. Il permet la conduction du message codant pour une douleur rapide et bien localisée. Le FST contient surtout des fibres Aδ correspondant aux axones des neurones spécifiques.

Ce faisceau a pour origine des neurones nociceptifs spécifiques ou des WRN. Il naît donc dans différentes lames de la moelle épinière (en particulier la lame 1, et dans une moindre mesure les couches 2, 4, 5) mais aussi dans la substance grise intermédiaire et la corne antérieure. Il se projette dans les zones ventro-postéro-latérale, postérieure et médiane du thalamus, après avoir décussé et cheminé dans le cordon antéro-latéral où il contribue à la formation du lemnisque médian (7,24).

Comme nous l'avons déjà évoqué, cette localisation est à l'origine d'une technique de contrôle de la douleur: la cordotomie antéro-latérale. Son efficacité clinique ou thérapeutique se révèle moyenne puisque la totalité des fibres ne décussent pas et empruntent les autres voies de conduction existantes (4).

On peut isoler deux contingents de fibres distincts: un latéral issu des neurones de la corne dorsale se terminant dans le thalamus latéral (noyau ventro-postéro-latéral et le groupe postérieur) et un médian qui a pour origine les neurones de la substance grise intermédiaire se projetant dans les noyaux intralaminaire et submédian du thalamus (Illustration 14). Cette seconde voie représente la voie paléo-spino-thalamique (36). Le premier contingent reçoit des informations des champs récepteurs de petite taille et a donc un rôle dans l'aspect sensori-discriminatif (localisation et perception des aspects physiques de la douleur) de la douleur. Le second contingent reçoit des influx provenant de champs récepteurs plus étendus et plus divers et se trouve impliqué dans la composante affectivo-émotionnelle de la douleur (34).

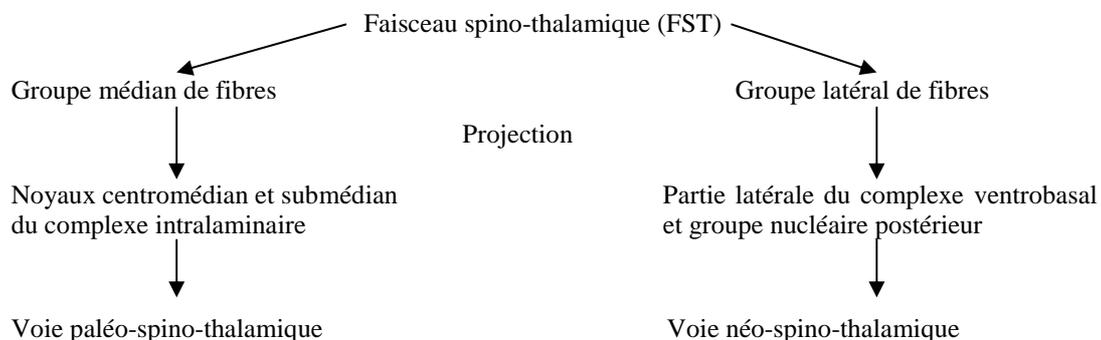


Illustration 14 : Composition schématique du FST et ses différentes projections sur les

noyaux du thalamus (4,33,36).

Les différences de projections thalamiques permettent d'identifier une voie paléo-spino-thalamique et une voie néo-spino-thalamique.

Selon les espèces, la densité en fibres des deux contingents (latéral et médial) varie. Chez les mammifères inférieurs, dont font partie les carnivores domestiques le faisceau médial est le plus développé et la composante affectivo-émotionnelle revêt une place primordiale. Cliniquement la douleur se traduit par des réponses automatiques. En revanche, ces animaux ont des capacités bien moindres de localisation et de caractérisation précises du stimulus par rapport aux primates (34).

Le FST n'est formé que d'un millier de fibres. On y observe de nombreux phénomènes de convergence et de sommation au niveau des neurones convergents. Le FST est donc impliqué dans le phénomène des douleurs projetées. Les premières fibres qui le composent sont les plus internes. Au fur et à mesure de sa remontée dans la moelle (de la région lombaire à la cervicale) des fibres nerveuses s'ajoutent à l'extérieur. Les fibres cervicales sont au centre du faisceau alors que les lombaires sont en périphérie (Illustration 15). Son diamètre apparaît maximal au niveau cervical car l'ensemble des fibres ascendantes sont à cet étage anatomique toutes regroupées (33).

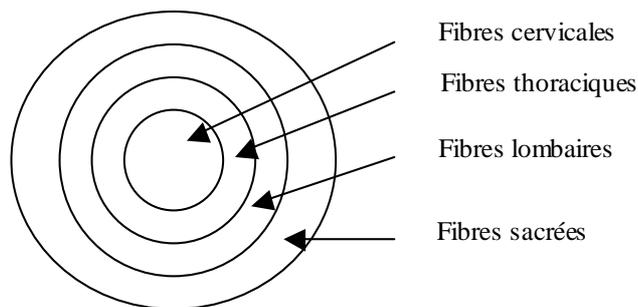


Illustration 15 : Schématisation en coupe sagittale du FST au niveau cervical (33)
Le FST apparaît en une formation concentrique des fibres nerveuses.

Les axones qui composent le FST sont structurellement répartis en lamelles superposées et respectent une topographie bien précise que l'on nomme somatotopie.

Les interneurons à l'origine de ce faisceau seraient de nature enképhalinergique. Cette observation explique l'action spinale des morphiniques.

2) le faisceau spino-réticulo-thalamique (FSRT)=faisceau paléo-spino-thalamique= faisceau spino-réticulaire. (4,7,25,33,34,45,66)

Le FSRT chemine sur la voie paramédiane après décussation et trouve son origine dans les lames profondes 7, 8 et 6. Il chemine dans la moelle parallèlement et médialement au FST dans le cordon ventral : il est nommé système ascendant médial.

Il se projette à plusieurs niveaux de la formation réticulée (différents noyaux), du tronc cérébral (noyau gigantocellulaire du bulbe rachidien, substance grise périacqueducule et noyau cunéiforme du mésencéphale) ainsi que sur les centres sympathiques. Cette dernière projection explique que certaines réactions végétatives soient observées lors de sensation

douloureuse. Le FSRT se termine dans les noyaux thalamiques médians (noyau submédian, noyau centromédian du complexe intralaminaire, et noyau parafasciculaire). La plupart des neurones de ce faisceau ne vont pas jusqu'au thalamus et s'arrêtent au niveau de la substance réticulée (7). Certaines fibres, après relais, se distribuent vers les structures limbiques, les aires préfrontales, le complexe amygdalien et l'hypothalamus. L'action au niveau du système limbique et de l'hypothalamus est le support neurophysiologique des réactions neurovégétatives et comportementales émotionnelles observées lors d'agression douloureuse de l'individu.

Le FSRT est responsable de la transmission de la douleur lente, diffuse et intense. Il contient surtout des fibres C (axones des neurones convergents). Le système ascendant médial est responsable de l'aspect affectif, cognitif et comportemental de la sensibilité douloureuse (4).

3) les fibres post-synaptiques des colonnes dorsales = voies des cordons dorsaux= voie lemniscale (4,24,36,45,66,70)

Ce faisceau naît dans les lames 3 et 4 de Rexed de la corne dorsale (fibres A β) et chemine dans le cordon dorsal ipsilatéral et se termine au niveau des noyaux Gracilis et Cuneatus dits noyaux de la colonne dorsale. Ce cordon effectue un relais au niveau bulbaire, sur le deuxième neurone puis décusse pour gagner le lemnisque médian.

Elles sont activées par des stimulations tactiles légères et nociceptives mécaniques et thermiques véhiculées par les fibres A β . Cette voie lemniscale contient les faisceaux gracile et cunéiforme. Ils se projettent dans le complexe ventrobasal du thalamus, les neurones de projection relaient ensuite l'information vers le cortex. Cette voie pourrait jouer un rôle inhibiteur dans la transmission de la douleur.

4) Faisceau spino-ponto-mésencéphalique et faisceau spino-cervico-thalamique (4,7,34,70)

Le faisceau spino-cervico-thalamique (FSCT) a pour la première fois été décrit chez les carnivores chez lesquels il apparaît très développé (4,7).

Son origine se situe dans les couches 4 et 5 de la corne dorsale. Les axones cheminent dans le cordon dorso-latéral ipsilatéral et se projettent dans le noyau cervico-latéral, au niveau du deuxième segment cervical. De ce noyau partent des projections contralatérales où les fibres rejoignent le lemnisque médian et aboutissent dans le thalamus (noyaux ventro-postéro-latéral et postérieur). Il se projette sur le côté opposé de la substance grise périacqueducule et l'aire parabrachiale.

Chez le chat, le FSCT est le support des influx nociceptifs provenant des follicules pileux (7).

Le faisceau spino-ponto-mésencéphalique naît dans les lames 1 et 5 et se termine dans la formation réticulée mésencéphalique, et la substance grise périacqueducule (SGPA).

Il existe d'autres voies comme le faisceau spinoparabrachioamygdalien et spinoparabrachiohypothalamique. Ce dernier intervient dans la composante motivationnelle de la douleur et dans l'initialisation d'une réponse neuroendocrinienne et autonome (34,66).

Enfin l'ensemble des neurones nociceptifs spinaux projettent vers le noyau du tractus solitaire. Ce dernier faisceau pourrait également intervenir dans les réactions végétatives qui accompagnent la perception douloureuse.

A-5) Les structures et mécanismes supraspinaux de la transmission, de l'intégration de la douleur

De nombreuses régions du cerveau jouent un rôle dans l'analyse et l'intégration de la sensation douloureuse. Les mécanismes sont complexes et multiples et les voies supraspinales restent encore mal connues (33).

Des neurones nociceptifs ont été mis en évidence dans le bulbe, le mésencéphale, le diencephale (thalamus et hypothalamus) et le cortex cérébral.

1) Structures thalamiques (4,24,33,66,70)

Le thalamus est traversé par toutes les afférences sensorielles dont celles de nature nociceptive (45).

Le thalamus est le noyau gris le plus volumineux de l'encéphale (33). Il représente un centre de triage des afférences ascendantes sensitives et sensorielles, qu'il regroupe et filtre avant de projeter cette information vers le cortex.

On compte deux noyaux thalamiques symétriques par rapport au ventricule médian. Le thalamus est lui-même composé de plusieurs noyaux, partiellement indépendants fonctionnellement. Ces noyaux sont différenciés par les afférences qu'ils reçoivent ou par les efférences qu'ils envoient vers telle ou telle aire corticale (33). Les noyaux thalamiques latéraux et ventraux , comme le noyau intralaminaire, sont l'aboutissement principal des voies de la sensibilité.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le FST se projette somatotopiquement sur différentes aires du thalamus. Les neurones du thalamus reçoivent des messages nociceptifs et transmettent des informations sur la localisation, l'intensité, la surface et la durée de la stimulation nociceptive.). Ce sont des neurones "sensoridiscriminatifs".

Ces noyaux ont une organisation somatotopique . Dans le noyau ventro-latéral, il existe une représentation des surfaces corporelles très précise qui permet à l'individu de localiser l'origine de la douleur (sauf en cas de douleur lente où la perception est diffuse). A partir du thalamus, on constate une dispersion et une bilatéralisation de l'information sensitive au cortex cérébral (33,66), notamment vers les cortex somatosensoriels.

Les neurones du groupe nucléaire postérieur servent de relais pour la nociception. Les fibres issues de ce noyau se terminent dans le cortex ipsilatéral dont le lobe frontal, le système limbique et les noyaux de l'hypothalamus (36), structures anatomiques responsables de la composante motivo-affective de la douleur.

2) La formation réticulée (4,24,33,34,36,70)

De nombreux neurones nociceptifs ont été mis en évidence au niveau de la formation réticulée. Elle appartient au tronc cérébral et reçoit des collatérales du FSRT.

La formation réticulée n'intervient pas uniquement dans la nociception, mais également dans le contrôle de la vigilance et de la motricité. Elle est en relation avec de nombreuses structures supraspinales: noyaux moteurs et sensitifs, diencephale, cortex. Elle a un rôle primordial dans l'intégration de l'expérience douloureuse. La voie ascendante des neurones réticulaires jusqu'au thalamus et au système limbique est le support des aspects affectifs et motivationnels de la douleur (34).

Différentes structures sont impliquées:

- le subnucleus reticularis dorsalis possède un rôle plus spécifique dans la sensation de la douleur. Il projette massivement des afférences vers le thalamus médian.
- le noyau gigantocellulaire se situe au niveau bulbaire. Il intervient dans les réactions comportementales en réponse à des stimulations nociceptives.
- la substance grise périacqueducule (localisée dans le post-mésencéphale)
- le noyau du Raphé Magnus (localisé au niveau bulbaire). Ces deux dernières structures permettent la modulation de la transmission de l'information nociceptive
- l'aire parabrachiale reçoit des afférences médullaires issues spécifiquement des neurones nociceptifs. Elle comprend de nombreux neurones nociceptifs qui se projettent sur l'amygdale et joue un rôle important dans les processus émotionnels.

Les neurones composant la formation réticulée n'ont pas un rôle d'analyse et de codage des informations physiques temporo-spatiales du message nociceptif. Les champs récepteurs de ces neurones sont diffus et mal délimités (4). Ils n'ont pas de propriété de sensorio-discrimination. Ces neurones se projettent sur toutes les structures impliquées dans la mise en jeu des mécanismes d'éveil, de défense de l'organisme ou de réactions émotionnelles ou cognitives. Ils expliquent les réactions comportementales observées face à une agression douloureuse.

Les centres impliqués dans ces réactions sont les centres moteurs corticaux, le système limbique qui assure en partie la mémorisation des expériences antérieures permettant de reconnaître un contexte spatial et social de risque et ainsi d'inciter l'individu à la prudence et à la fuite (33).

3) Le cortex cérébral (24,33,70)

Le rôle du cortex dans la perception de la douleur n'a été mis en évidence que dans les années 90 par des techniques d'imagerie (tomographie par émission de positons) (45). Son implication était supposée puisque des hypoalgésies généralisées sont décrites chez des individus souffrant de lésions pariétales de l'encéphale (33,45). De nombreuses régions corticales sont les cibles des influx nociceptifs.

Provenant des neurones du thalamus et de la formation réticulée, les projections secondaires sont diffuses sur l'ensemble de l'encéphale (surtout au niveau de l'écorce cérébrale). Cette organisation permet la diffusion de l'information mais est à l'origine d'une difficulté à évaluer les différentes composantes caractéristiques de la douleur (33,34,45) :

- composante sensorielle discriminative code les caractéristiques de la douleur (localisation, durée, intensité, surface et nature). Cette composante reflète la capacité à analyser.

- la composante comportementale intervient dans la genèse des réactions d'éveil, des réactions motrices de défense et/ou de fuite et des réactions émotionnelles. Elle permet notamment d'expliquer les réactions individuelles à une agression douloureuse.

- la composante dite motivationnelle (qui affecte toute sensation douloureuse d'un caractère désagréable) et cognitive (relative à la mémorisation de l'expérience douloureuse antérieure). La composante motivationnelle ou affective provoque des réponses émotionnelles à une agression douloureuse. Cette composante réactionnelle est très variable selon les individus et peut aboutir à des situations d'anxiété et de dépression (33). Elle explique entre autres les phénomènes d'anticipation. Elle a un rôle prépondérant

dans l'intégration sensorielle d'un stimulus douloureux car elle apparaît capable de modifier en intensité l'influx nociceptif avant qu'il n'agisse sur les centres cérébraux impliqués dans la discrimination sensitive. En fonction des activités cognitives on observe une variabilité de tolérance à la douleur d'un même individu.

Le cortex cérébral reçoit deux voies sensibles avec des finalités fonctionnelles distinctes:

-projections thalamocorticales (24,33,66) :de nombreux neurones du complexe ventro-basal (FST) se projettent directement sur le cortex somesthésique. On observe une somatotopie du thalamus et du cortex sensitif (= cortex pariétal= cortex somesthésique). La surface de projection corticale (somatotopie corticale) est proportionnelle à l'importance du territoire analysé et non de son étendue. Ainsi l'aire de projection des doigts apparaît plus importante que celle du flanc. Cette voie est impliquée dans la discrimination sensorielle (localisation et différenciation du type de douleur).

-projections nociceptives cérébrales diffuses : l'ensemble de l'encéphale est concerné par la réception des influx nerveux nociceptifs. Le lobe frontal, le système limbique (noyau amygdalien, hippocampe, noyau septal, région pré-optique, hypothalamus et certains composants du thalamus), et l'hypothalamus reçoivent des informations de la voie paramédiane et du FST. Cette voie est le support de l'intégration et de la mémorisation de la douleur.

Les projections au niveau du système limbique et de l'hypothalamus sont le support des réactions neurovégétatives qui accompagnent les sensations douloureuses (modifications cardiovasculaires, respiratoires,...), des comportements émotionnels et de la conduite aversive envers le stimulus déclenchant. Les aires corticales assurent l'intégration sensorielle, i.e. analyse, reconnaissance et stockage de l'information (33).

Les zones corticales activées par des stimuli nociceptifs sont les cortex somesthésiques primaire et secondaire, le cortex insulaire antérieur et le cingulum antérieur (34) (Illustration 16). A ce niveau, les différences fonctionnelles et structurelles interspécifiques sont les plus significatives puisque le cortex est susceptible de moduler à la fois l'aspect cognitif et affectif.

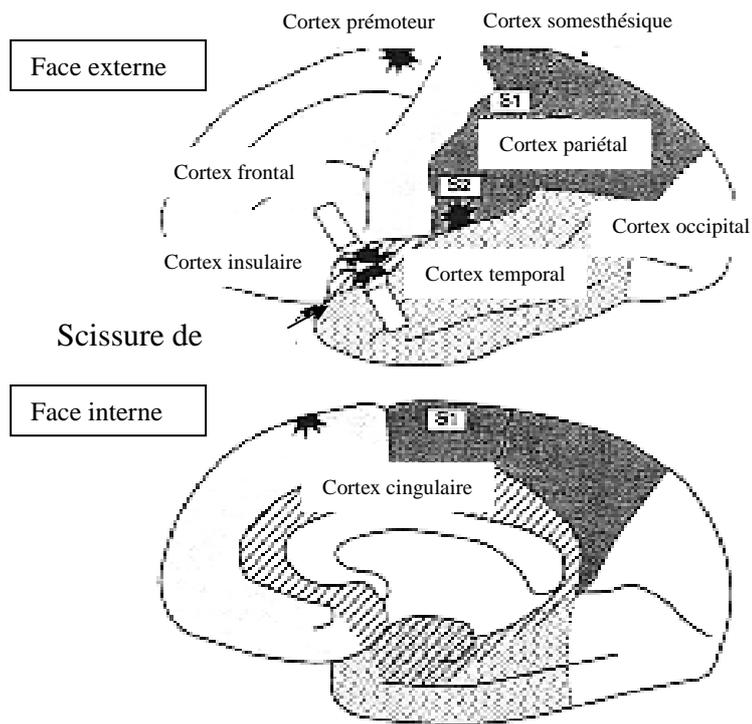


Illustration 16 : Aires corticales impliquées dans l'intégration de la sensation douloureuse (36).

Ces aires sont activées par des stimulations nociceptives. Des études ont montré que les aires S1 et SII étaient activées après des stimuli douloureux et par des stimuli tactiles. Les cortex cingulaire et insulaire sont uniquement activés par des stimulations nociceptives.

Chaque région corticale impliquée dans le phénomène d'intégration de l'information douloureuse possède un rôle particulier (4,45) :

- le cortex somatosensoriel primaire (S I)

Il est responsable de l'encodage des informations sensori-discriminatives de la douleur (localisation, intensité...) comme les neurones du thalamus et de la moelle épinière. Lors de lésions extensives du cortex pariétal il est possible d'observer soit une hypoalgésie (perte de toutes les sensations somato-sensorielles) soit une hyperalgésie. En fait le cortex pariétal est divisé en deux zones fonctionnellement distinctes :

- les structures voisines de la commissure centrale seraient responsables de la discrimination de la sensation douloureuse. Leur destruction provoque une hypoalgésie.

- la partie caudale du cortex contiendrait des régions inhibitrices des afférences nociceptives et leur lésion se traduirait par une hyperalgésie.

-le cortex somatosensoriel secondaire (S II)

Cette zone a peu ou pas de rôle dans l'aspect sensori-discriminateur. Les champs récepteurs de ces neurones sont bilatéraux et la localisation de la douleur est moins précise et plus difficile.

Des lésions de cette structure entraînent une augmentation du seuil de la douleur et du seuil de tolérance et touchent aussi plus spécifiquement la composante motivo-affective.

- le cortex cingulé (circonvolution cingulaire ou cingulum)

Il interviendrait dans la voie latérale responsable de la composante motivo-affective de

la douleur. Cette structure est très associée aux émotions.

Une lésion de cette partie entraîne un effet inhibiteur sur la perception de la douleur.

-l'insula = cortex insulaire

Cette structure est en relation avec le cortex somatosensoriel (primaire et secondaire), l'aire cingulaire, le système limbique dont l'amygdale.

Cette aire est activée par des stimulations nociceptives et a surtout un rôle dans la composante motivo-affective.

Le cortex cingulé et l'insula appartiennent au cortex frontal et sont les régions centrales les plus activées par les stimulations nociceptives (36).

Pour résumer de nombreuses structures supraspinales interviennent dans la perception de la douleur (45):

-régions essentiellement sensori-discriminatives qui informent sur les qualités de la sensation douloureuse

- les noyaux thalamiques latéraux
- le cortex primaire somatosensoriel

- régions jouant un rôle dans la composante motivo-affective qui déterminent l'aspect désagréable de la douleur et permettent la mise en mémoire de l'expérience douloureuse:

- le cortex secondaire
- l'insula
- le cingulum

L'ensemble de l'organisation des voies de la douleur permet de rendre compte qu'il est utopique de croire à un centre unique de la douleur. L'organisation anatomique et fonctionnelle de même que les mécanismes sous-jacents apparaissent complexes et restent encore largement mal connus et mal compris (33,34,10). Les différentes régions cérébrales intervenant ont chacune un rôle dans l'analyse et l'intégration de la sensation douloureuse. La cartographie cérébrale des centres de perception de la douleur est en cours de décryptage par le marquage sélectif des fibres afférentes. L'identification précise de ces zones pourraient permettre un contrôle de certaines douleurs par lésions thérapeutiques ciblées.

4) Théorie de la neuromatrice (46)

Cette théorie a été proposée en 1990 par MELZACK. La neuromatrice est une nouvelle théorie de la douleur élaborée à partir de l'observation des douleurs de désafférentation ou des douleurs fantômes résultant de l'amputation d'un membre. Dans ces affections, l'individu perçoit des expériences sensorielles aussi claires et définies que sur les membres "normaux". Selon cette théorie, ces sensations semblables à celles du membre normal ne pourraient qu'être la résultante d'une interprétation par le SNC de ce que devrait être la sensation dans cette région du corps.

La neuromatrice serait localisée dans plusieurs structures cérébrales dont le cortex, le système limbique, le cervelet et le tronc cérébral. Elle permettrait l'intégration de toutes les

qualités sensorielles et affectives des afférences douloureuses (Illustration 17).

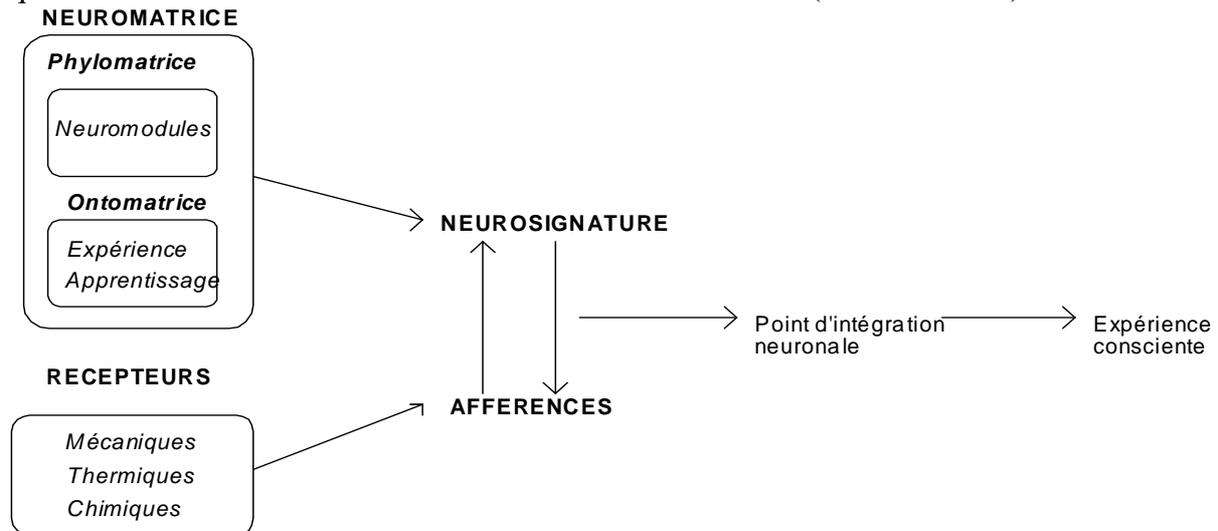


Illustration 17 : Schéma explicatif de la théorie de la neuromatrice (46)

Avant de devenir une expérience sensorielle consciente, les messages véhiculés par les afférences nociceptives seront comparés avec le bagage (neurosignature) acquis (phylomatrice) et appris (ontomatrice) pour être interprétés et passés à l'état de conscience.

La neuromatrice correspond à la combinaison de la phylomatrice et de l'ontomatrice.

La neuromatrice est la détermination génétique de l'organisation neuronale. Elle serait un réseau de neurones regroupant des boucles entre le thalamus, le cortex et le système limbique. La neuromatrice peut être modulée par nos expériences sensorielles: on parle alors de neurosignature. La neurosignature correspond aux caractéristiques de l'activité et du traitement de l'information, propres à nos expériences sensorielles. Selon cette théorie, l'expérience donne la signature de la matrice.

L'organisation des synapses est déterminée génétiquement mais en fonction des expériences sensorielles et motrices quotidiennes certaines synapses sont perdues et d'autres renforcées.

L'expérience de la douleur est le produit de plusieurs qualités sensori-discriminatives et motivo-affectives: la neuromatrice est donc formée de modules neuronaux (tronc cérébral, thalamus, cortex, système limbique).

Une perception passerait à la conscience par le point d'intégration neuronale c'est-à-dire une région cérébrale qui ferait passer l'information sensorielle à la conscience. Certaines régions comme la protubérance annulaire et l'hypothalamus ont un rôle crucial dans le passage de la douleur à la conscience et seraient les régions clés de l'intégration neuronale

La douleur fantôme pourrait donc s'expliquer par une absence d'information à la neuromatrice qui, dans certains cas, est interprétée par le système nerveux comme de la douleur.

Les interventions chirurgicales pour le traitement des douleurs fantômes et de certaines douleurs chroniques sont inutiles car la neuromatrice apparaît distribuée en de trop nombreuses régions.

Un traitement du futur pour lutter contre la douleur serait de bloquer la neurosignature dans les régions impliquées dans l'intégration neuronale, comme le cingulum et l'hypothalamus.

A-6) la neurotransmission (7,33,34,52,64,72)

La conduction de l'influx nerveux se fait le long des axones par un mécanisme électrique et au niveau de la synapse par un phénomène chimique. Lorsque les synapses sont étroites une transmission électrique se réalise. Ces jonctions sont nommées « gap junctions » (66).

Les différentes structures nerveuses communiquent entre elles par des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs (un neuromodulateur est une substance endogène modulant les effets excitateurs ou inhibiteurs de neurotransmetteurs plus classiques comme les acides aminés excitateurs par exemple (17)). Les diverses substances ont la capacité de modifier la réactivité des neurones cibles en ayant une action facilitatrice ou inhibitrice sur la transmission de l'influx nociceptif. Ces neuromédiateurs agissent sur un ou des récepteurs situés sur la fibre d'origine (autoréception) ou sur les fibres nerveuses contiguës (récepteurs post-synaptiques). Certaines substances permettent d'appréhender le mode d'action pharmacologique des antalgiques (63).

Les neurotransmetteurs thalamo-corticaux restent encore peu connus.

1) Remarques générales à propos des neurotransmetteurs

De nombreux neurotransmetteurs sont de nature peptidique. Ils sont produits par des groupes restreints de cellules (neurones et cellules glandulaires issues de précurseurs embryonnaires de tissu nerveux). Chez l'adulte, seuls certains neurones expriment les gènes codant pour les peptides neuroactifs.

La synthèse des peptides se réalise dans le caryon de la cellule. Les produits de synthèse subissent un transport axonal vers les nocicepteurs (uniquement pour les afférences primaires) ou les boutons synaptiques.

Les peptides coexistent souvent dans le même neurone avec d'autres neurotransmetteurs. Les peptides neuroactifs ont souvent une action durable sur leurs cellules cibles. Leur rôle pourrait être de moduler l'action des neurotransmetteurs classiques.

Les neurotransmetteurs ont une action inhibitrice ou excitatrice mais jamais les deux : la glycine et le GABA sont toujours des inhibiteurs alors que le glutamate et l'aspartate sont toujours excitateurs. Chacun possède une action propre sur les neurones post-synaptiques.

En revanche certains neurotransmetteurs comme l'acétylcholine peuvent être excitateurs et inhibiteurs selon le type de voies cholinergiques.

De nombreux neurones contiennent à la fois des neurotransmetteurs "classiques" (exemple: noradrénaline) et un peptide neuroactif (exemple: somatostatine): il y a cosynthèse, colocalisation, costockage et corelavage.

2) Etude particulière

Les neurotransmetteurs des afférences sensitives et de la corne postérieure de la moelle épinière diffèrent selon l'étage des voies de la douleur :

- la neurotransmission au niveau des afférences sensitives primaires est réalisée par des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate). Les fibres fines véhiculent les informations grâce à la SP, la somatostatine, la CGRP, le VIP, la CCK, le neuropeptide Y, la galanine et les dynorphines.

- la neurochimie de la corne postérieure est plus complexe. Plus de 20 substances

assurant la communication entre les neurones du SNC ont été identifiées. L'origine de ces neurotransmetteurs est les afférences sensibles, les voies bulbo-spinales et les interneurons locaux.

- la neurochimie supraspinale est extrêmement complexe. On sait seulement que les opiacés, les antidépresseurs et le paracétamol interfèrent dans la transmission de l'influx nociceptif. Des opioïdes endogènes et les amines apparaissent impliqués (Tableau 5).

Tableau 5 : Neurochimie de la corne postérieure de la moelle épinière selon le type de voies (63).

	Afférences fines	Afférences de gros calibre	Voie bulbospinale	Interneurones
Neuromédiateurs	AAE, SP, CGRP, VIP, Sérotonine, NA...	GABA Glycine	Noradrénaline Sérotonine	GABA, glycine, AAE,SP, enképhalines
Récepteurs	Neurokinine, 5HT-2, 5HT-3, alpha2, GABA A et GABA B, Récepteurs morphiniques	ND	ND	GABA A et GABA B, AMPA, NMDA, neurokinine, 5HT-1, alpha2, F8Fa, récepteurs morphiniques, adénosine

Les neuromédiateurs intervenant dans la transmission ou la modulation de la nociception sont nombreux et le rôle de chacun n'est pas encore bien défini. Les neuromédiateurs sont différents suivant le type de fibre impliquées.

AAE : Acide Aminé Excitateur,
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide,
CGRP : Calcitonine Gene Related Peptide,
ND : non déterminé.

2.1) les acides aminés (7,63)

Quatre acides aminés intervenant comme neurotransmetteurs ont été identifiés:

- la glycine possède un rôle d'inhibition post-synaptique au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral. Elle est libérée par des neurones constitués des axones courts impliqués dans des circuits locaux.

- le GABA (acide- γ -aminobutyrique) est synthétisé à partir du glutamate. Ce neurotransmetteur inhibiteur possède une action présynaptique. On le trouve dans les fibres sensibles non nociceptives. Deux types de récepteurs ont été identifiés: les récepteurs GABA-A et les GABA-B en pré et post-synaptique. Le GABA est un acide aminé inhibiteur. Cependant au niveau médullaire, la stimulation des récepteurs GABA-A provoque une dépolarisation des afférences primaires. Ce phénomène explique l'effet hyperalgésiant de l'action spinale des benzodiazépines.

- le glutamate et l'aspartate sont tous deux impliqués dans la transmission entre les fibres afférentes de faible diamètre surtout les fibres C provenant des récepteurs cutanés et

musculaires et leurs neurones cibles dans la moelle épinière. On retrouve aussi le glutamate dans l'encéphale. Ce sont des acides aminés excitateurs (AAE). Ces AAE sont fréquemment retrouvés avec la SP dans les synapses de ces fibres. Les AAE et la SP sont colibérés en réponse à une stimulation nociceptive. Les récepteurs aux AAE sont situés sur les neurones nociceptifs et les cellules gliales. Seules deux variétés de récepteurs ont été identifiées sur la membrane post-synaptique des neurones nociceptifs, les AMPA (acide- α -méthyl-amino-propionique) et les NMDA (N-méthyl-D-aspartate), alors que d'autres ont été mis en évidence dans le SNC.

2.2) les amines biogéniques

On classe dans les amines biogéniques les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine), la sérotonine (5-HydroxyTryptamine ou 5-HT), l'histamine, la tyramine et l'octopamine.

L'adrénaline est synthétisée par la médulla des surrénales.

La noradrénaline est le neurotransmetteur des neurones du locus coeruleus se projetant notamment sur le cortex cérébral, le cervelet et la moelle épinière. Elle intervient dans les mécanismes inhibiteurs descendants. Elle est aussi libérée par les neurones sympathiques post-ganglionnaires. La noradrénaline se fixe sur des récepteurs α_2 pré et post-synaptiques. L'activation de ces récepteurs se traduit par une efficacité diminuée de la transmission synaptique nociceptive.

La sérotonine est le neurotransmetteur contenu dans les noyaux du Raphé Magnus. Elle possède une action inhibitrice sur les neurones spinaux nociceptifs avec la noradrénaline. La sérotonine fait partie des neuromédiateurs des voies descendantes. Elle module la transmission synaptique dans le sens d'une moindre efficacité. Les antidépresseurs sont utilisés pour renforcer pharmacologiquement ces voies inhibitrices. Cette stratégie thérapeutique est utilisée dans le cadre de la gestion de certaines douleurs.

L'histamine se trouve en quantité importante dans l'hypothalamus et les cellules des ganglions spinaux. Elle agit tant que médiateur de la nociception.

2.3) les peptides neuroactifs (7)

On compte sept familles de neurotransmetteurs peptidiques : les opioïdes, les peptides neurohypophysaires, les tachykinines (ou neurokinines), les sécrétines, les insulines-like, les somatostatines et les gastrines.

Ces peptides se retrouvent en quantité très variable dans des neurones particuliers. Ils possèdent une action inhibitrice ou excitatrice sur différents neurones.

Les plus remarquables sont: la SP, le CGRP, le neuropeptide Y, la galanine, des hormones digestives dont la gastrine, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), la sécrétine, la CCK et des sécrétions hormonales de l'hypothalamus comme la somatostatine, la vasopressine, l'ocytocine.

La SP se fixe sur des récepteurs nommés neurokinines en position pré et post-synaptique. L'activation des neurokinines, décalée dans le temps, est responsable de la création d'un potentiel excitateur tardif des neurones nociceptifs. Une expérience (4) montre que la SP n'est libérée au niveau spinal que lorsque la stimulation recrute des afférences A δ et C. De plus, lors d'injection de SP dans la moelle épinière, la SP excite préférentiellement les cellules répondant aux stimulations nociceptives périphériques.

Le CGRP et le VIP ont des propriétés excitatrices.

La galanine, la somatostatine et le neuropeptide Y possèdent des capacités d'hyperpolarisation.

La SP et CGRP participent en outre à l'inflammation neurogénique.

2.4) Les opioïdes

Ils appartiennent au groupe des peptides, mais du fait de leur importance dans la transmission de l'information douloureuse ils sont cités ici de manière individuelle. L'ensemble de ces molécules possède un effet analgésiant.

Le corps est capable de fabriquer des morphiniques endogènes, agonistes morphinomimétiques des récepteurs pré-synaptiques du protoneurone (4,45).

Les β -endorphines ne sont synthétisées que par les neurones hypothalamiques et n'ont aucune origine spinale. Elles ont une affinité particulière pour les récepteurs μ .

L'enképhaline est synthétisée par des interneurons de la corne postérieure de la substance grise et les neurones de la substance grise périacqueducale. Elles ont une affinité plus marquée pour les récepteurs δ .

Les dynorphines ont une répartition plus large (au niveau spinal on en trouve aussi bien dans les afférences que dans les interneurons) et une nette affinité pour les récepteurs κ .

Les chercheurs ont également identifié des peptides modulateurs des opiacés dont le plus connu est le F8Fa doté d'un effet inverse de celui des opioïdes. Cette molécule existe au niveau médullaire: des expériences d'injections en périmédullaire ont provoqué un effet hyperalgésiant important (63).

Des systèmes de modulation agissent tout au long de la chaîne de transmission, en particulier par des mécanismes locaux au niveau médullaire et par des voies descendantes dites inhibitrices originaires de la partie postérieure de l'encéphale (10).

A-7) Mécanismes du contrôle de la douleur

La finalité de ce contrôle est triple: bloquer les influx issus des inévitables stimulations des nocicepteurs périphériques (faux positifs), extraire et préciser l'information en cas de stimulation nociceptive réelle et exercer une sorte de soulagement lorsque l'animal est soumis à des stimulations algiques intenses. L'animal doit être capable de reconnaître les dommages infligés à son corps et de réagir de manière adaptée au danger: adéquation de la réponse (7,22).

Les systèmes de contrôle neurophysiologiques modulant la sensation nerveuse se révèlent complexes. Tout au long du trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulations facilitatrice ou inhibitrice.

Il existe deux étages de contrôle intrinsèque: segmentaire et supraspinal (4,33). A chaque relais du message nociceptif, il existe un contrôle et trois types de mécanismes inhibiteurs sont connus :

- théorie du portillon,
- inhibition par les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives,

- contrôles exercés par les centres nerveux supérieurs du système nerveux central (4,7).

Cette inhibition se fait par deux mécanismes: neuroélectrique et neurochimique.

Ces connaissances sont fondamentales car elles apparaissent applicables directement pour le traitement de la douleur qui vise à renforcer ces systèmes inhibiteurs (neurostimulation, administration in situ d'opioïdes) (4,33).

1) Mécanisme de contrôle d'origine segmentaire (4,7,33,34,45)

Au niveau de la substance gélatineuse, un contrôle neuroélectrique (théorie du "portillon" ou "gate control") s'exerce sur les neurones spinaux (8,10). Cette modulation est segmentaire et n'apparaît efficace que sur les neurones du dermatome sur lequel est situé le champ récepteur du neurone stimulé (4,36,45).

Il s'agit d'une inhibition présynaptique segmentaire mise en évidence par MELZACK et WALL en 1965 (4,33,66), permettant une filtration médullaire des informations nociceptives. L'accès du message nociceptif aux cellules médullaires transmettrices est modulé en permanence en amont par des neurones de la substance grise. La première synapse est un véritable centre de modulation de l'information nociceptive.

Cette théorie fait intervenir la dualité entre les fibres fines et les fibres de gros diamètre. La stimulation des fibres Aβ i.e. de la voie lemniscale (à conduction rapide) via les collatérales qu'elles envoient sur les neurones de la couche 3, bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induites par la stimulation des fibres fines Aδ et C ou voie extra-lemnisciale (à conduction lente).

Les collatérales des fibres Aβ et les fibres Aδ et C convergent sur les cellules de la couche 5.

Lors de stimulation importante l'activation des grosses fibres (stimulation périphérique- nerf- ou centrale-colonne dorsale-) ferment la « porte » et empêchent la transmission du message nerveux nociceptif (Illustration 18).

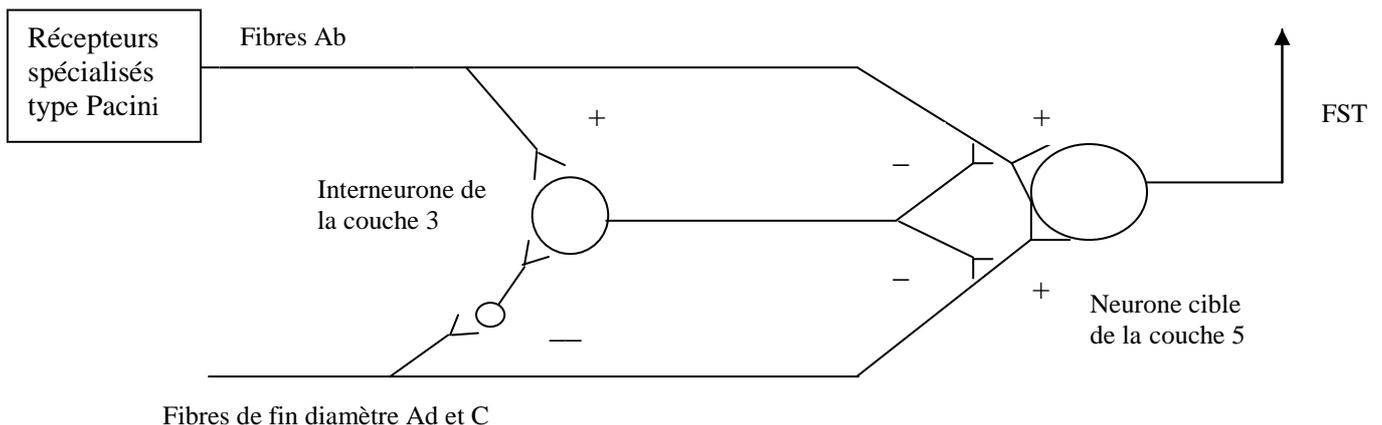


Illustration 18 : Théorie du « gate control » ou contrôle segmentaire par les afférences de gros calibre (24,33)

Si les fibres Aα sont activées, la « porte » se « referme ». La douleur est brève par

inhibition de la transmission des influx nerveux.

Si les fibres A δ et C sont stimulées, la porte n'est pas refermée. La douleur est durable.

Dans la substance gélatineuse, on trouve des interneurons 3 (neurones inhibiteurs). Ces interneurons inhibiteurs sont recrutés par les grosses fibres et inhibés par les fines. Ils modulent la douleur au niveau de la moelle. Si les fibres de gros diamètre les activent alors il y a renforcement de l'activité des neurones inhibiteurs. : le portillon est fermé. Il y a freinage de la transmission du message nociceptif. En revanche si les afférences de ces neurones modulateurs de la couche 3 sont des fibres nociceptives de faible diamètre, cette activité d'inhibition est réduite : la « porte » est ouverte. Ces neurones restent inhibiteurs mais dans ce cas leur influence est moindre (4,34,45).

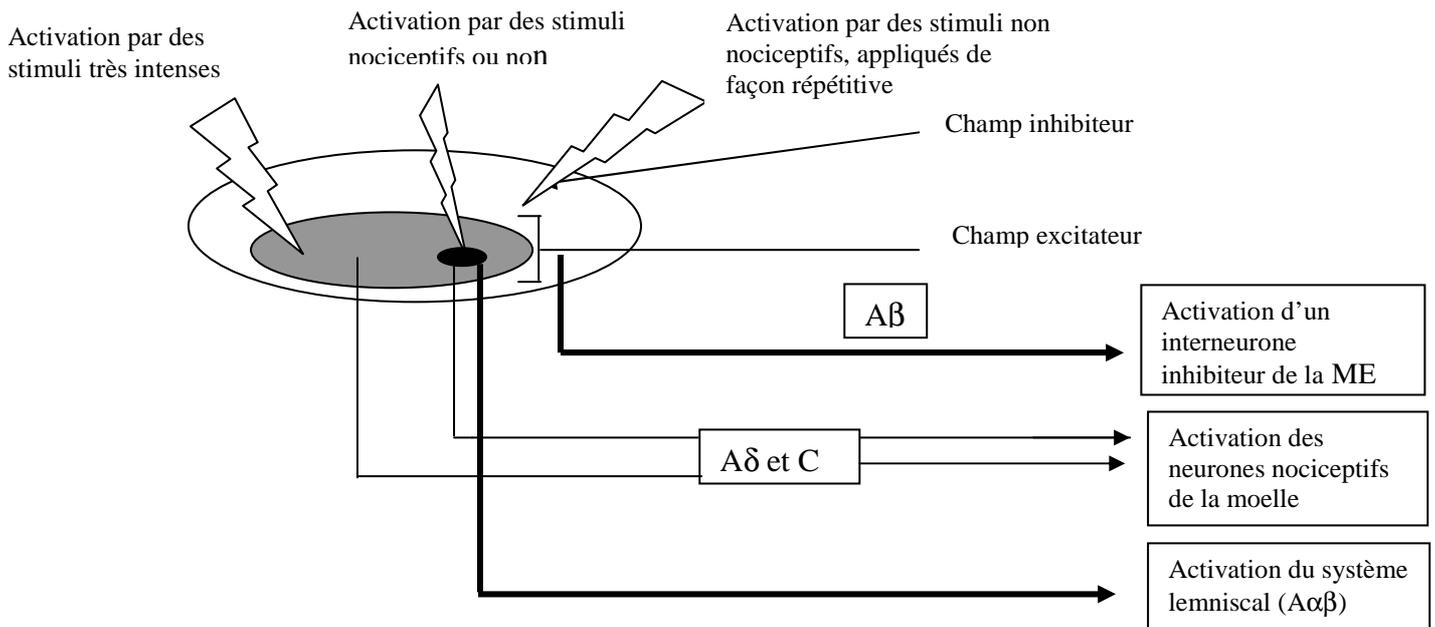
Au niveau des cellules transmettrices de l'influx nociceptif la transmission est facilitée lorsque la stimulation provient des fibres fines alors qu'elle est ralentie si elle a pour origine les fibres de gros diamètre. Dans le dernier cas selon que le seuil d'excitation des deutoneurons est atteint ou non il y a soit atténuation soit blocage du message nerveux.

Au repos, les stimulations inévitables aléatoires des récepteurs tactiles suffisent à bloquer la porte (22).

Ce mécanisme physiologique est mis à profit dans le traitement des douleurs de désafférentation par stimulation transcutanée des nerfs périphériques ou des colonnes dorsales (faible intensité et haute fréquence pour stimuler les fibres de gros diamètre sans stimuler les nociceptives) (4). La stimulation des colonnes dorsales génère une activité inhibitrice antidromique. L'information inhibitrice est transmise à contre-sens par des fibres collatérales que les fibres A $\alpha\beta$, remontant dans les cordons postérieurs de la moelle épinière, envoient vers la corne postérieure notamment à la substance gélatineuse (4,33).

Il est généralement reconnu que les phénomènes inhibiteurs segmentaires résultent de l'activation des fibres A β mais c'est de l'activation des fibres A δ que résultent les inhibitions les plus fortes. En effet, les champs récepteurs des fibres A δ sont constitués d'une zone activatrice et d'une zone inhibitrice.

Des stimulations non nociceptives, mais répétées, appliquées sur la partie inhibitrice de ce champ récepteur, inhibent les réponses déclenchées par la stimulation de la zone excitatrice (Illustration 19). Sur cette observation neurophysiologique repose l'explication d'un comportement fréquemment rencontré chez des individus venant de subir une stimulation douloureuse qui se frotte (ou se lèche) vigoureusement afin d'apaiser la sensation. Ce mécanisme permettrait d'expliquer l'efficacité analgésique de la stimulation électrique à haute fréquence et faible intensité de nerfs périphériques utilisée dans le traitement de certaines douleurs (36).



*Illustration 19 : Schématisation des champs récepteurs périphériques différentiels (36)
 Chaque champ récepteur est divisé en une partie inhibitrice et une excitatrice. Selon la partie du champ récepteur stimulée et le type de stimulations, les neurones spinaux activés sont différents.*

2) Les mécanismes de contrôle d'origine supraspinale (47,,24,33,34,45,70)

Le contrôle supraspinal permet l'inhibition des réponses nociceptives des neurones spinaux se projetant sur des structures supraspinales ou non (neurones à activité locale). Certains mécanismes n'agissent que sur les neurones nociceptifs (action sélective) ou non (inhibition moins sélective à l'origine d'un simple effet d'étouffement (7)).

A partir de l'encéphale, siège de l'intégration des signaux, partent des systèmes de modulation du message nociceptif: systèmes descendants cérébro-médullaires (cheminant dans le funiculus dorso-latéral parallèlement aux faisceaux ascendants). La modulation se fait aussi par des contrôles inhibiteurs diffus au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (7,70) (Illustration 20).

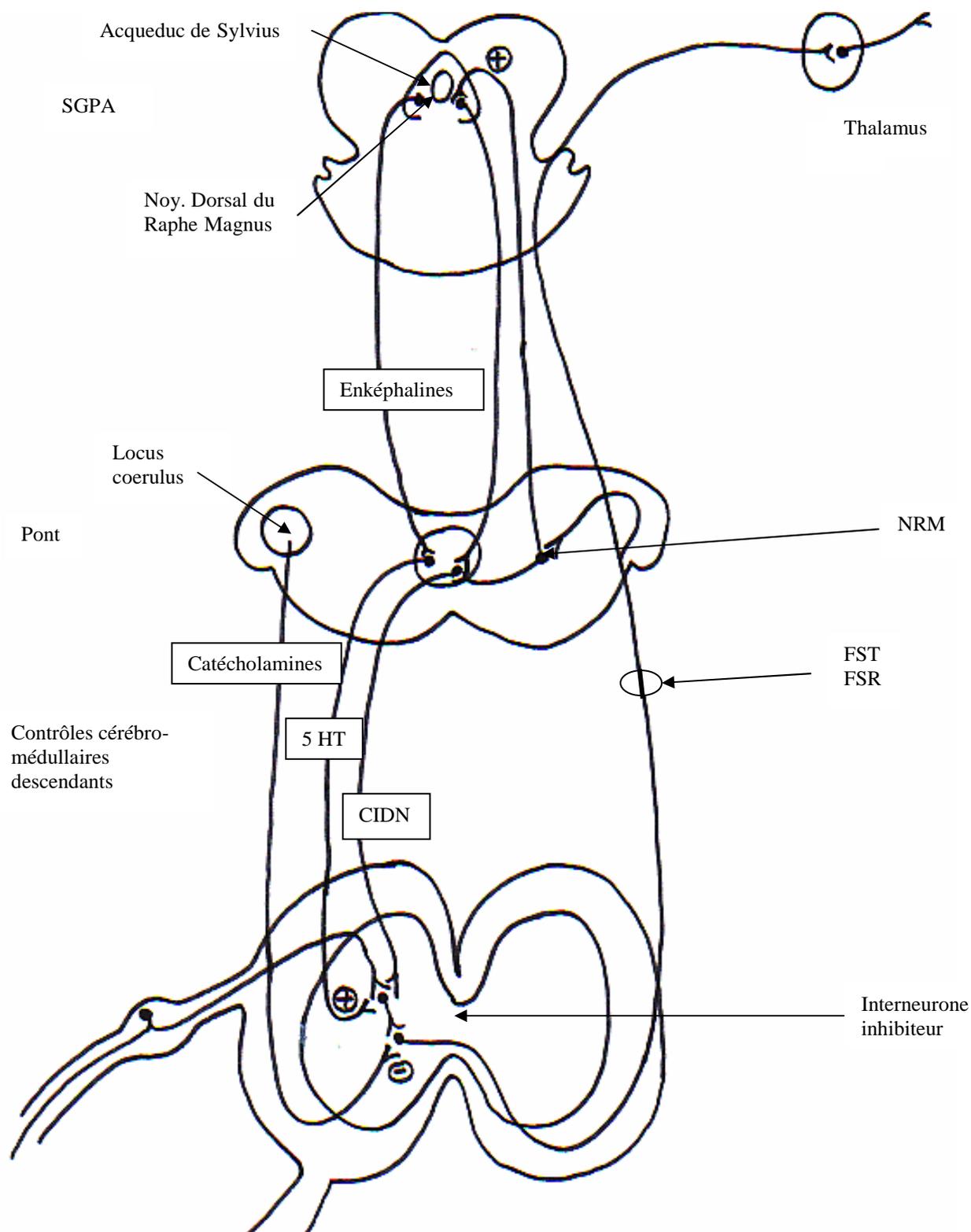


Illustration 20 : Schéma illustrant l'organisation des systèmes descendants inhibiteurs issus du tronc cérébral permettant la modulation de la douleur (4,33,36)

Les différents systèmes descendants inhibiteurs sont originaires de la SGPA et du NRM et agissent via les enképhalines. D'autres voies sont impliquées et font intervenir d'autres neuromédiateurs comme la sérotonine, les catécholamines,... Les CIDN sont un système de contrôle endogène capable d'induire une analgésie basée sur des mécanismes sérotoninergiques et opioïdes endogènes via une inhibition non segmentaire des neurones convergents.

2.1) les systèmes descendants cérébro-médullaires (3,6,18)

Ces systèmes représentent des voies sensibles centrifuges inhibant la transmission médullaire des messages nociceptifs. Ces contrôles restent encore mal connus mais semblent s'exercer surtout depuis le tronc cérébral, les voies provenant du thalamus, de l'hypothalamus et du cortex.

La stimulation électrique de certaines structures spinales induit ainsi des effets analgésiques (4).

Ces systèmes descendants cérébro-médullaires sont représentés par les neurones à action inhibitrice, dont les corps cellulaires sont situés dans des zones précises du tronc cérébral (bulbe, protubérance mésencéphalique) et dont l'axone emprunte le cordon latéral (33,36).

a) Contrôles issus du tronc cérébral (4,36)

Le faisceau bulbo-spinal (ou fibres bulbo-spinales) joue un rôle essentiel (4,33,70). Son origine se situe dans le noyau du Raphé Magnus (NRM). Il chemine par le cordon dorso-latéral de la substance blanche et inhibe la transmission de l'information douloureuse au niveau des couches superficielles (couches marginale, gélatineuse, 4 et 5 où se trouvent de nombreux neurones nociceptifs) de la corne dorsale. Le neuromédiateur descendant inhibiteur, produit par les structures centrales, impliqué est la sérotonine. La noradrénaline pourrait aussi y intervenir.

Le NRM projette massivement vers la corne dorsale de la moelle épinière contrairement à la SGPA. La SGPA a plutôt une action indirecte puisqu'il existe une connexion étroite entre elle et le NRM (de nombreux neurones de la SGPA se projettent sur le NRM).

Les stimulations nociceptives entraîne une activation des neurones de la SGPA qui libèrent des enképhalines. Ces dernières activent des neurones à forte teneur en sérotonine. Une étude expérimentale (4) montre que lors de stimulations répétées du NRM l'épuisement consécutif de l'analgésie peut être inversé par l'administration de précurseurs de la sérotonine comme le tryptophane). La sérotonine agit au niveau des couches superficielles de la moelle épinière en inhibant les neurones nociceptifs qui ont répondu à la stimulation. On parle d'inhibition segmentaire (4,24).

La stimulation électrique de la substance grise périaqueducule et de la région dorsale du noyau du Raphé Magnus entraîne une libération de sérotonine à l'origine d'une analgésie des zones d'où provenaient les messages douloureux, sans altération des autres fonctions sensorielles. L'injection de morphine dans la SGPA ou le NRM conduit à la même analgésie que la stimulation électrique. Il y a donc activation des systèmes descendants par les opiacés. Ces sites apparaissent riches en récepteurs aux opioïdes. L'administration thérapeutique de morphine renforce ce contrôle inhibiteur: la morphine et ses dérivés possèdent une action centrale directe. Les opiacés administrés stimulent les neurones sérotoninergiques qui agissent sur les neurones médullaires (7,33). Inversement, l'administration de naloxone au niveau de

ces sites induit une disparition d'analgésie.

b) contrôles issus des structures diencephaliques (4,33,36,70)

Leur rôle physiologique demeure encore mal connu.

Les structures diencephaliques permettant la modulation du message nociceptif ascendant sont principalement le thalamus, l'hypothalamus et le septum.

Chez l'animal, des auteurs rapportent que la stimulation électrique du noyau ventro-postéro-latéral du thalamus inhibe la transmission médullaire des messages nociceptifs. Des études ont mis en évidence l'existence de terminaisons enképhalinergiques sur des neurones spino-thalamiques situés dans les couches 1 et 5 (4).

On a mis en évidence un autre faisceau descendant, proche du faisceau pyramidal, dont le neuromédiateur est la noradrénaline et la présence de récepteurs α_2 adrénergiques au niveau spinal : c'est la voie catécholinergique. Son origine se situe dans le locus coeruleus mais son cheminement et son fonctionnement n'ont pas encore été élucidés. D'autres voies descendantes semblent intervenir, mais elles ne sont pas encore bien définies. Les neurotransmetteurs concernés seraient la dopamine et divers morphinomimétiques endogènes. Les fibres dopaminergiques proviennent de la substance nigra, de l'hypothalamus et du diencephale (7,36).

2.2) les contrôles inhibiteurs diffus induits par les stimulations nociceptives (CIDN) (4,24,33,34,45)

Les CIDN reposent sur un mécanisme d'inhibition présynaptique (4,24).

a) Organisation médullaire : fonctionnement de la synapse fibre afférente primaire-deutoneurone (4,22,33)

La transmission du signal nerveux d'un neurone à l'autre est permise par des neuromédiateurs (neuromodulateurs et neurotransmetteurs) produits au niveau présynaptique et qui agissent après fixation sur les récepteurs de la membrane postsynaptique.

Parmi les substances mises en jeu au niveau de la couche gélatineuse un neuromédiateur joue un rôle essentiel dans la transmission centrale des influx nociceptifs véhiculés par les fibres fines: la SP.

Au niveau du SNC et plus particulièrement dans les lames superficielles 1 et 2, où se trouve la synapse premier neurone-deutoneurone, il existe aussi des récepteurs spécifiques aux opiacés en position présynaptique sur les fibres afférentes primaires (4,22,33,36,45). L'action de la morphine apparaît superficielle ; la morphine n'est active qu'au niveau des lames 2 et 3 (sur la première synapse entre les afférences primaires et les neurones spécifiques nociceptifs) (4,36). Ainsi un fonctionnement excessif pathologique des systèmes opioïdes endogènes se traduit par une indifférence congénitale à la douleur, réversible par l'administration d'un antagoniste comme la naloxone. Cette administration s'accompagne d'une normalisation transitoire du seuil de réflexe nociceptif, préalablement plus élevé (36). Cette affection illustre l'importance des opioïdes endogènes dans le contrôle intrinsèque de la douleur.

Les endorphines ont une action surtout sur l'activation des fibres C et une moindre sur

les A δ . Ces neuropeptides modulent la transmission des messages nociceptifs en bloquant la libération de la SP, par inhibition présynaptique. Cependant ces molécules pourraient avoir un mode d'action également postsynaptique et agir directement sur le deutoneurone.

Au niveau médullaire, l'enképhaline inhibe la transmission du message nociceptif par les fibres fines en bloquant la libération de SP au niveau présynaptique. C'est la théorie de JESSEL et IVERSEN (22,33,66) (Illustration 21). La jonction entre le protoneurone et le deutoneurone se fait par une synapse à l'aide d'un neurotransmetteur particulier, la SP. La libération de la SP est freinée, au maximum bloquée par l'action présynaptique d'un autre neuromédiateur, les enképhalines (33). Une grande partie des interneurons locaux inhibiteurs, et plus particulièrement ceux de la couche marginale, ont pour médiateur une enképhaline (11) ou une dynorphine.

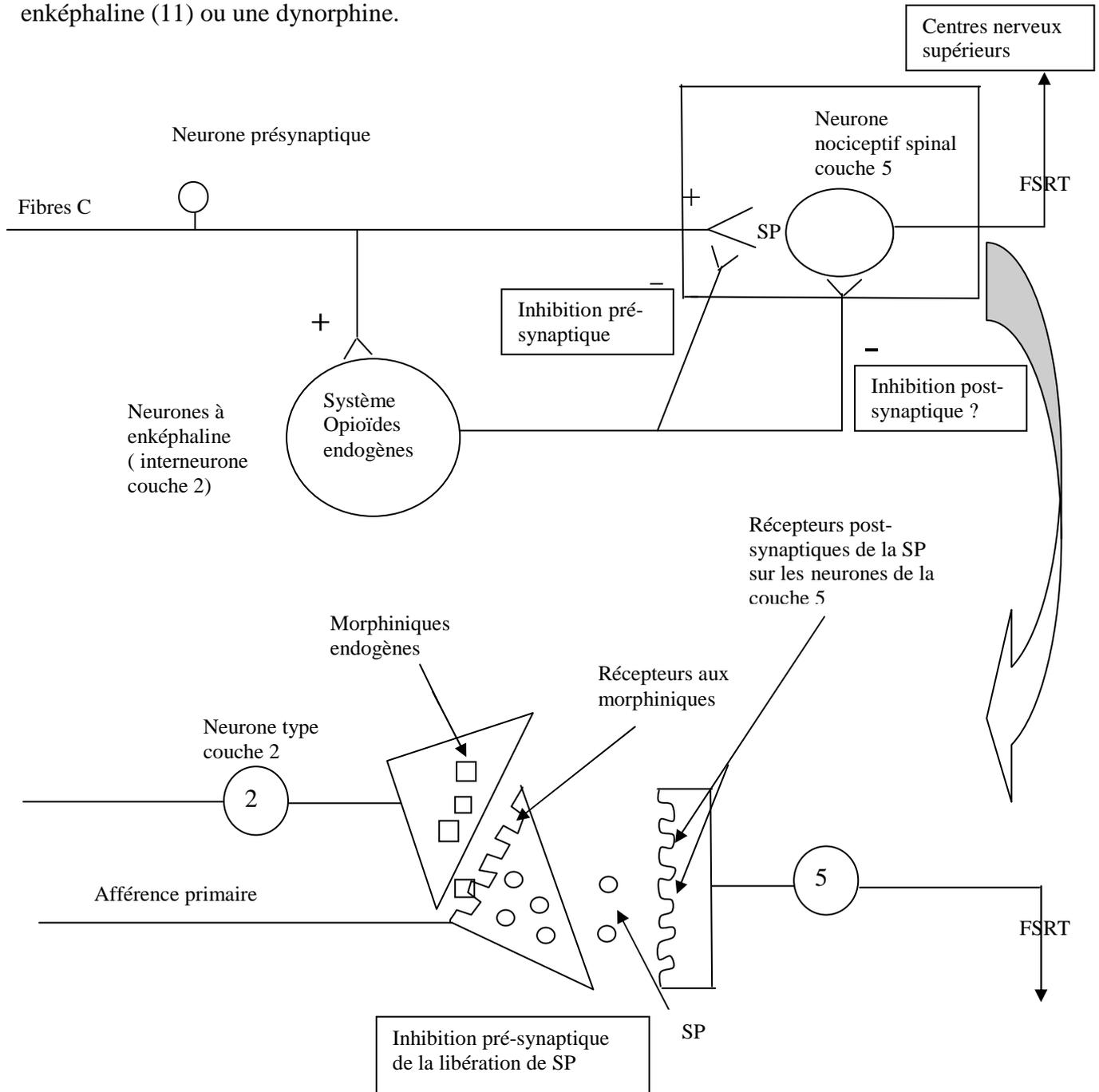


Illustration 21 : Modulation des messages au niveau de la moelle épinière : théorie de JESSEL et IVERSEN (4,24,33)

Au niveau médullaire, l'enképhaline libérée par les neurones de la couche 2 inhibe la transmission du message nociceptif par les fibres fines en bloquant la libération de SP au niveau présynaptique. Le message nociceptif n'est pas transmis à travers la synapse.

L'existence de ce contrôle par des opiacés explique l'analgésie obtenue avec les morphiniques. La morphine est un ligand exogène agoniste parfait des récepteurs aux opioïdes. Elle agit en renforçant une voie neurophysiologique. L'efficacité de la morphine demeure très utile en clinique pour le traitement des douleurs rebelles notamment néoplasiques. On peut injecter ainsi la morphine in situ (injection épidurale ou intrathécale) et obtenir ainsi une analgésie reposant sur la présence de ces récepteurs au niveau des couches superficielles de la moelle épinière. La morphine a, outre une action centrale, (voir chapitre A-7 2)) une action spinale directe.

On connaît trois types de récepteurs aux opioïdes: μ , κ et δ . Les premiers se lient de préférence avec la morphine et autres ligands exogènes (fentanyl, codéine,...), les seconds aux dynorphines, les derniers aux enképhalines. Cependant, chaque ligand peut activer chaque récepteur: la sélectivité est relative (4,7,22,45,70).

Les récepteurs μ ont un rôle important au niveau central et les trois types de récepteurs sont impliqués à l'étage médullaire.

L'inactivation des neuropeptides endogènes résulte de leur dégradation par des peptidases. Le blocage pharmacologique des peptidases responsables de cette dégradation permet de prolonger leurs effets. Cette perspective thérapeutique reste à exploiter pour le contrôle médical de la douleur.

b) *Fonctionnement des CIDN (4,24,36,45)*

Selon la théorie proposée par D. LE BARS en 1979 (33), une stimulation nociceptive active un système descendant inhibiteur non segmentaire. Les CIDN sont un système de contrôle endogène capable d'induire une analgésie (24,45) basée sur des mécanismes sérotoninergiques et opioïdes endogènes.

Les neurones nociceptifs convergents de la moelle épinière peuvent être puissamment inhibés par des stimulations exclusivement nociceptives de divers types appliquées sur n'importe quelle partie du corps (4,36). Le CIDN produit une inhibition descendante qui ne se limite pas à la région stimulée. L'ensemble des neurones nociceptifs non spécifiques est inhibé simultanément. Il y a inhibition de tous les segments médullaires non nécessairement concernés par le stimulus initial. C'est un mécanisme non segmentaire. Ce mécanisme diffère de celui des faisceaux descendants qui n'inhibent que les neurones convergents soumis au stimulus primitif.

Ce mécanisme explique le fait clinique qu'une douleur peut être diminuée par une autre douleur créée en un autre endroit du corps. Selon une étude si on enregistre l'activité électrique de neurones spinaux soumis à des stimulations nociceptives à la patte d'un rat alors on remarque que cette activité est fortement diminuée lorsqu'on applique simultanément un autre stimulus nociceptif à un autre endroit du corps. On nomme cette technique d'analgésie contre stimulation ou contre-irritation.

Les neurones convergents répondent entre autres à des stimulations non nociceptives de telle sorte que ces neurones sont activés en permanence par les nombreuses stimulations

aléatoires de la vie quotidienne provenant de l'environnement. Cette activité transmise au CNS constitue le « bruit de fond ». Les CIDN en réduisant l'activité des neurones nociceptifs convergents atténueraient le bruit de fond et feraient ressortir l'activité des neurones spécifiques sollicités par la stimulation nociceptive : les CIDN auraient un rôle de filtre grâce auquel le message spécifiquement nociceptif serait extrait (36).

En effet lors de stimulus nociceptifs les neurones convergen

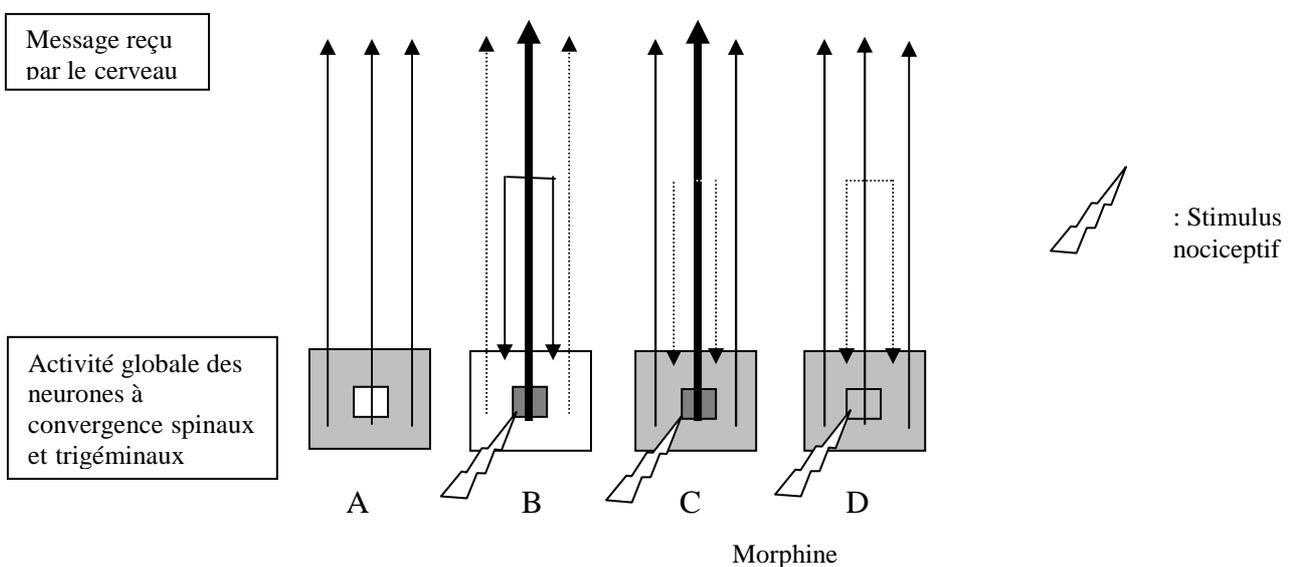


Illustration 22 : Interprétation du fonctionnement des CIDN selon Le Bars (22,36)

*A : information somesthésique de base liée à l'ensemble des stimuli de l'environnement
 B : un message nociceptif active les neurones convergen*ts et spécifiques qui transmettent l'information nociceptive aux centres supérieurs. Le message exciteur déclenche les CIDN qui inhibent l'ensemble des cellules convergentes, supprimant le bruit de fond.

C : la morphine, à faible dose, bloque les CIDN pour restaurer le bruit de fond

D : la morphine, à forte dose, bloque la transmission de l'information spinale et réduit d'autant le contraste.

L'origine de ce système se trouve dans la formation réticulée et implique le noyau du Raphé Magnus (NRM), la substance grise périacqueducule (SGPA) et la protubérance annulaire. Il fait intervenir une boucle complexe spino-bulbo-spinale de rétrocontrôle négatif. A l'inverse des contrôles segmentaires, une section de la moelle fait disparaître ces CIDN. Les stimulations nociceptives activent les neurones du bulbe rostro-ventral qui inhibent l'activité des neurones nociceptifs de la moelle dorsale (surtout les neurones des lames 1 et 5)

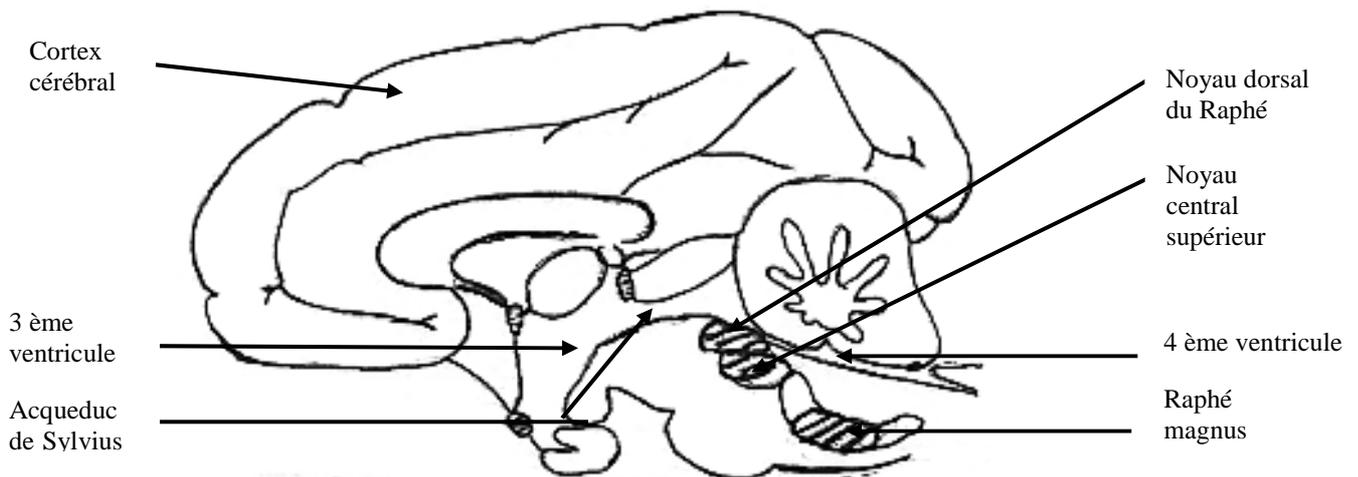
(24,33,45).

Le blocage de la réponse nociceptive se produit dans trois zones différentes du tronc cérébral (45) :

- la région du mésencéphale (SGPA)
- la région rostro-ventrale du bulbe : NRM et formation réticulée bulbaire,
- les régions latérale et dorso-latérale de la protubérance annulaire.

Les neuromédiateurs impliqués sont la sérotonine, la noradrénaline et les endorphines. Ce système inhibiteur est inhibé lors d'injection de naloxone (antagoniste des endorphines). On trouve des récepteurs adrénergiques en grande quantité dans les lames supérieures de la moelle. La sérotonine a une action directe sur les neurones de la corne dorsale ou un effet postsynaptique sur les interneurons provoquant la libération d'endorphine. Les récepteurs opiacés spécifiques se retrouvent au niveau de certaines synapses des lames supérieures de la corne dorsale, de la SGPA et du bulbe (34).

2.3) Contrôle par les centres supérieurs du SNC (34,45)



Coupe schématique de l'encéphale de chat

Illustration 23 : Structures nerveuses impliquées dans le contrôle de la douleur

La stimulation des structures hachurées provoque une analgésie puissante.

Les noyaux du raphé magnus sont riches en sérotonine qui est un médiateur intervenant dans la modulation de la nociception (7).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le cortex somatosensoriel (S1 et S2 pour l'aspect sensori-discriminatif), le cingulum et l'insula (pour la composante affectivo-émotionnelle) interviennent dans la perception de la douleur. Ces structures centrales jouent aussi un rôle dans la modulation de la douleur (Illustration 23).

En médecine humaine des lobotomies ont été pratiquées chez des patients atteints de cancer en phase terminale pour soulager leur douleur. Ces techniques chirurgicales reposent sur la dissociation du lobe frontal (responsable de la pensée rationnelle) et du système limbique (responsable des émotions). Cette séparation provoque une dissociation entre

l'intensité de la douleur et son aspect désagréable.

L'hypnose possède la même faculté à dissocier de façon réversible les aspects rationnels et émotionnels de la douleur. Elle entraîne une analgésie similaire à celle induite par lobotomie.

Les mécanismes permettant cette modulation de la douleur par les centres cérébraux ne sont pas encore identifiés. Les scientifiques n'en sont qu'aux balbutiements des découvertes sur le fonctionnement du cerveau.

Des projections descendantes provenant de l'écorce corticale (S1, zone de réception et d'intégration des informations nociceptives) se réalisent vers les noyaux spécifiques thalamiques qui lui ont envoyé des afférences, vers les noyaux des colonnes dorsales (appartenant au tronc cérébral) et vers la moelle épinière. Il existe donc un contrôle cortical au premier niveau du cheminement de l'influx nociceptif i.e. au niveau de la colonne dorsale. Ce contrôle entraîne une dépolarisation des fibres afférentes primaires, donc une inhibition présynaptique de la première synapse (36,66).

Les intervenants de la perception, de la transmission et de l'intégration de la sensation douloureuse sont multiples. Chaque étage de conduction de la nociception est soumis à un effet inhibiteur permettant la modulation de la douleur. La douleur reste une des manifestations les plus fréquentes des affections cancéreuses. Cette douleur dite pathologique, en opposition avec la douleur physiologique dite protectrice, est induite par les processus tumoraux et les actes diagnostiques et thérapeutiques.

B) La douleur pathologique (4,12,22,33,39,43) ou douleur clinique

La douleur est un symptôme dominant dans les maladies cancéreuses. Le clinicien doit la considérer comme une maladie à part entière. Malgré tout, la douleur cancéreuse reste encore trop souvent insuffisamment traitée (10,60).

De nombreux praticiens se trouvent confrontés à la gestion de la douleur cancéreuse. Pour relever ce challenge, ils doivent comprendre la prévalence de la douleur chez les patients cancéreux, la fréquence de non-traitement ou d'insuffisance de traitement, et les nombreuses manifestations et causes de douleurs cancéreuses (60).

B-1) Etiologie de la douleur cancéreuse (12,43,60)

Quand on parle de douleur cancéreuse, on ne se restreint pas à la douleur causée par la croissance tumorale mais également aux douleurs résultant des actes iatrogènes de diagnostic et thérapeutiques (Annexe 1). Une des particularités des douleurs cancéreuses est la diversité de ses causes et de ses manifestations. Toutefois la douleur ressentie est souvent due à l'évolution de la tumeur par envahissement des organes (os, viscère), par compression ou envahissement des vaisseaux ou des nerfs (60).

1)Prévalence de la douleur cancéreuse (60)

Des enquêtes épidémiologiques réalisées dans quinze pays différents sur dix ans, chez l'homme, montrent que la douleur varie en fonction du type de tumeur, de son stade d'évolution, et de divers facteurs individuels (Tableau 6).

Tableau 6 : Prévalence de la douleur cancéreuse en fonction du type de cancer, du stade d'évolution selon une étude humaine (60)

Type tumoral	Stade d'évolution	Nbre d'études	Prévalence de la douleur (%)
Tous types confondus	tous	18	50 (11-75)
Tous types confondus	avancé	33	71 (52-96)
Osseux	avancé	5	75-80

La prévalence de la douleur cancéreuse augmente avec l'évolution de la maladie. La douleur est un symptôme systématique en phase terminale. Les néoplasmes osseux sont connus pour être les plus douloureux.

75% des cancéreux souffrent. La prévalence de la douleur augmente dans les stades terminaux et avancés. L'incidence s'accroît avec l'extension de la maladie. La plupart des douleurs sont la conséquence directe du développement de la tumeur (70 à 75 %) et un quart des douleurs est attribuable au traitement anticancéreux (post-chirurgicales, post-radiothérapeutiques ou post-chimiothérapeutiques).

Métastases et douleurs apparaissent intimement liées. Lorsque les métastases essaient, la douleur est systématique, quelle que soit la localisation de ces dernières (18,60).

La douleur cancéreuse est aiguë ou chronique (60,62):

- les douleurs aiguës sont associées à des signes cliniques évidents. La réponse aux traitements symptomatique et étiologique est en général bonne.

- les douleurs chroniques (supérieures à trois mois) sont plus difficiles à objectiver et à traiter. Les manifestations de la douleur sont moins bien définies et moins perceptibles cliniquement. Ces douleurs augmentent souvent avec la progression du cancer. On préfère le terme de syndrome algique majeur de longue durée (12) en effet l'invasion tumorale des tissus associée au caractère compressif de la tumeur peut engendrer une douleur aiguë continue (69).

Selon le type de douleur le clinicien devra rechercher une action thérapeutique de nature préventive ou curative.

Des auteurs (60) ont tenté d'établir une relation entre le type tumoral et la douleur. Certaines localisations sont réputées très douloureuses comme les ostéosarcomes, les tumeurs nerveuses et les tumeurs du pancréas. En revanche toutes les tumeurs ne génèrent pas de douleur comme les néoplasmes lymphoïdes- lymphomes, leucémies. Un auteur précise que la douleur cancéreuse est, chez la plupart des patients, peu sévère à modérée. Cependant la sévérité varie essentiellement en fonction de la tumeur, de son extension, de l'individu et du contexte affectivo-émotionnel (45).

2) Les douleurs en relation directe avec l'envahissement tumoral (5,12,18,22,25)

Les tumeurs réputées les plus douloureuses sont respectivement les tumeurs osseuses, celles entraînant des compressions et des infiltrations des structures nerveuses et enfin les

tumeurs des organes creux (17,22). Certains cancers ne génèrent pas ou peu de douleur comme les lymphomes, les leucémies et quelques sarcomes. Cependant les seuils de tolérance à la douleur apparaissent très variables d'un individu à un autre et la différence de douleur ressentie pourrait être expliquée par ces variations inter-individuelles (18).

L'envahissement tumoral est à l'origine de douleurs chroniques dans le sens où elles durent mais ne sont pas récurrentes. Sur ces douleurs le clinicien ne peut avoir qu'une action curative. Ces douleurs sont rarement révélatrices de la tumeur (12). Le plus souvent elles signent des récives ou des processus métastatiques. Ces rechutes se traduisent fréquemment par un changement d'intensité des douleurs séquellaires éventuelles et par un échappement aux traitements antalgiques jusqu'alors efficaces (25).

Ces douleurs liées à l'envahissement tumoral représentent 70 à 75 % des douleurs cancéreuses identifiées en médecine vétérinaire car encore trop peu souvent, le traitement anticancéreux est mis en place (43,60).

2.1) les tumeurs osseuses (12,17,22,30,33,60,62).

Les tumeurs osseuses constituent la première cause de survenue de douleur cancéreuse. Les tumeurs osseuses à l'origine de douleur peuvent être primitives (ostéo, fibro, chondro, hémangiosarcome) ou métastatiques (fréquentes lors d'adénocarcinomes mammaires, de carcinomes prostatiques ou thyroïdiens (30)). Les douleurs osseuses peuvent plus rarement être associées à l'invasion de la moelle osseuse par des cellules malignes (myélome multiple, lymphosarcome osseux). L'implantation de métastases se traduit souvent par une augmentation de l'intensité douloureuse.

La douleur est essentiellement liée à une inflammation faisant intervenir majoritairement les prostaglandines PGE₂, justifiant l'efficacité particulière des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les terminaisons nerveuses apparaissent abondantes dans le tissu osseux, la douleur résulte (9,17) :

- du processus tumoral lui-même qui occupe un volume anormal et met l'os sous tension. Ce phénomène est plus ou moins associé à une compression des structures nerveuses. Généralement progressive, cette compression peut être brutale en cas de fractures contiguës à un trajet nerveux,
- de lyse osseuse provoquée par la tumeur. Les cellules tumorales (métastases, myélome multiple...) sécrètent localement des cytokines favorisant une résorption osseuse excessive à l'origine d'une destruction osseuse douloureuse,
- d'une condensation osseuse de certains processus tumoraux métastatiques.

Dans le cas des tumeurs osseuses en médecine vétérinaire, la douleur est souvent révélatrice de l'existence du phénomène tumoral. Lors d'ostéosarcome par exemple, le propriétaire vient faire consulter son chien parce qu'il boite et présente une tuméfaction des tissus mous environnants. De même lors d'adénocarcinome de la prostate chez le chien, cette tumeur primitive non osseuse est souvent révélée par des douleurs dues aux métastases osseuses se localisant préférentiellement au niveau du sacrum et du pelvis. Selon leur localisation les tumeurs osseuses sont susceptibles d'entraîner des compressions ou des infiltrations des structures nerveuses (plexus brachial ou lombo-sacré, SNC...). La localisation vertébrale compte parmi les plus douloureuses, car les processus algiques résultent à la fois de compressions nerveuse et osseuse (60).

2.2) douleurs viscérales (43)

Ces douleurs sont moins bien décrites, notamment en médecine vétérinaire..

Ces douleurs sont extra- ou intra-abdominales. Elles résultent par exemple de l'inflammation du péritoine pariétal lors de carcinomatose, d'une irritation ou d'une distension du parenchyme des organes pleins ou d'une obstruction des organes creux à l'origine d'occlusion intestinale ou de colique.

Cliniquement, lors de tumeurs abdominales, le praticien peut être confronté au problème des douleurs référées : l'animal a mal sur un territoire cutané alors qu'en réalité il est atteint d'une tumeur abdominale ou thoracique. Inversement lorsqu'on a diagnostiqué la tumeur, il peut être difficile de localiser précisément la douleur.

2.3) infiltrations et occlusions des vaisseaux sanguins (25,43,60)

La douleur liée à l'envahissement des vaisseaux est diffuse et d'intensité progressive (difficile à objectiver chez l'animal). La douleur est due soit à des lymphangites péri-vasculaires consécutives à l'infiltration, soit à un vasospasme.

La stase veineuse provoquée par une occlusion d'un vaisseau entraîne également une ischémie et un oedème provoquant une distension du fascia séreux richement innervé, à l'origine de douleur (66).

2.4) nécrose, inflammation et ulcération des muqueuses (43)

Les douleurs liées à la nécrose, l'inflammation ou l'ulcération des muqueuses sont fréquemment très intenses particulièrement quand il y a surinfection (ex: lors de tumeur du tube digestif ou des voies génito-urinaires). Elles se manifestent par des coliques, des spasmes et sont qualifiées de lancinantes par les patients humains) ("en pointe").

L'infection bactérienne peut être locale ou systémique. Ces surinfections se développent pendant ou après la progression de la tumeur ou secondairement à la chirurgie ou la radiothérapie.

2.5) infiltrations et compressions nerveuses (12,43,60)

Les tumeurs nerveuses concernent les nerfs périphériques, les plexus, les racines et la moelle épinière. Elles sont à l'origine de mono ou de polyneuropathies douloureuses, de plexopathies (lors de myélome par exemple). Une plexopathie brachiale ou lombosacrée entraîne respectivement une perte progressive des fonctions motrices et sensitives de l'antérieur ou des postérieurs. Ces plexopathies ont pour origine le plus souvent des tumeurs du poumon (60).

Une compression épidurale de la moelle épinière se manifeste d'abord par une douleur puis par des dysfonctionnements moteurs, sensitifs et autonomes évolutifs.

Ces douleurs en général intenses, souvent révélatrices de la tumeur, sont les plus fréquentes après les douleurs osseuses.

2.6) les syndromes paranéoplasiques douloureux (30)

On observe des ostéopathies hypertrophiques pulmonaires (syndrome de Cadiot-Ball)

par exemple lors de tumeurs pulmonaires (primitives ou secondaires) ou lors de tumeurs du tractus urinaire. La prolifération périostée caractéristique du syndrome de Cadiot-Ball commençant aux doigts et s'étendant ensuite vers les segments proximaux est très douloureuse. L'exérèse totale de la tumeur pulmonaire permet la résolution de cette douleur.

La fièvre sans infection, les myopathies associées au thymome, les neuromyopathies dans les carcinomes pulmonaires, les infections systémiques et locales font également souffrir les animaux.

3) Douleurs en relation avec les thérapeutiques anticancéreuses (5,12,13,25,33)

Ces douleurs peuvent être aiguës ou chroniques. Elles sont répétitives à chaque nouvelle séance thérapeutique. Elles représentent 20 à 25% des douleurs du cancéreux en médecine vétérinaire (43,60).

3.1) douleurs imputables aux explorations (12,60)

Les douleurs consécutives aux interventions nécessaires pour établir le diagnostic et faire le bilan d'extension résultent des ponctions (médullaire en vue d'un myélogramme,...), des biopsies (la biopsie osseuse est très douloureuse), des biopsies-exérèses ou de la chirurgie exploratrice mises en oeuvre.

Ces douleurs aiguës prévisibles doivent être prévenues. Il conviendra de pratiquer une analgésie per-opératoire efficace incluant une analgésie préventive (prévention des phénomènes d'hypersensibilité).

3.2) douleurs post chirurgicales (12,13,25,43)

Dans ce cas les douleurs sont aiguës le plus souvent (douleurs post chirurgicales) et parfois chroniques (douleurs séquellaires). La douleur liée à l'acte chirurgical lui-même est généralement bien contrôlée à condition d'une prise en charge efficace et adaptée de la douleur péri-opératoire (analgésie préventive et post-opératoire) (12).

Ces douleurs sont consécutives à l'exérèse oncologique: douleur post-thoracotomie (lésions partielles ou totales des filets nerveux), post-mammectomie, douleur d'amputation ou suite à un grand délabrement (ostéo-articulaire, nerveux...). Une chirurgie oncologique maxillo-faciale (tumeur osseuse) entraîne des délabrements tissulaires et nerveux importants et peut se compliquer d'infections ou de nécrose pérennisant les douleurs osseuses de type séquellaire.

Les douleurs peuvent aussi être consécutives à des infections de type ostéomyélite bactérienne ou mycosique suite à la chirurgie ou à une fracture pathologique (30).

Les douleurs d'amputation se scindent en deux sensations :

- douleur du moignon (douleur brûlante et lancinante)
- douleur du membre fantôme (le malade ressent une douleur normale intense dans la partie du membre absente : on appelle cette sensation algohallucinoïde). Ce sont des douleurs chroniques de désafférentation ayant une mauvaise réponse aux antalgiques périphériques et centraux mais sensibles aux traitements psychotropes et de physiothérapie.

La plupart de ces douleurs peuvent et doivent être prévenues (prémédication et

analgésie péri opératoire c'est-à-dire pré-, per- et post-opératoire). Les douleurs non prévenues doivent impérativement faire l'objet d'un traitement curatif.

3.3) douleurs post chimiothérapiques (13,25,43,60)

Les douleurs peuvent être consécutives à une neuropathie périphérique suite à l'utilisation de cisplatine (neuropathie sensitive) ou de vincristine (neuropathie sensitivomotrice). Ce processus douloureux repose sur un phénomène de désafférentation avec allodynie. Ces neuropathies sont très douloureuses.

Certaines douleurs font suite à des mucites (l'adriblastine peut provoquer des diarrhées très douloureuses) ou à des nécroses cutanéomuqueuses lors d'extravasation d'un produit devant être administré en IV stricte (adriblastine, vincristine...). La prophylaxie simple de ces douleurs iatrogènes consiste à poser systématiquement un cathéter veineux.

L' administration de L-asparaginase peut être responsable de pancréatite aiguë, reconnue comme très douloureuse (syndrome abdominal aigu).

Plus classiquement, les douleurs peuvent accompagner les vomissements et les nausées qui constituent des effets indésirables fréquents des agents anticancéreux.

Il existe également des complications liées à l'utilisation de corticoïdes sur de longues périodes. Ainsi, il est décrit l'apparition d'ostéonécrose aseptique (humérus et tête fémorale surtout) et des fractures pathologiques qui peuvent aussi être à l'origine de douleur iatrogène.

3.4) douleurs post-radiques (12,25,43,60)

Les irradiations utilisées dans la thérapeutique cancéreuse peuvent provoquer des réactions inflammatoires exsudatives et/ou nécrosantes aiguës post-radiques de la peau, des muqueuses et des tissus sous-cutanés (radioépithélites, mucites ORL, digestives, vaginales et rectales) à l'origine de douleurs iatrogènes. Les mucites et oesophagites peuvent en outre nécessiter la mise en place d'une alimentation par voie parentérale.

Ces douleurs provoquées sont généralement d'intensité modérée mais souvent les réactions sont très prurigènes et peuvent s'infecter. Ces douleurs sont immédiates par rapport à la radiothérapie.

Lors d'erreur de dosimétrie des phénomènes de radionécrose surviennent. Les réactions inflammatoires apparaissent alors très importantes et concernent les tissus situés dans le champ d'irradiation (ex: ostéoradionécrose ou nécrose cutanée). La douleur est alors tardive et souvent plus intense.

La douleur peut être retardée lors de plexites post-radiques (ex: plexite brachiale après irradiation de l'humérus) ou de myélopathie radique. Cette atteinte radique nerveuse peut être périphérique ou centrale. Ces séquelles radiques sont à l'origine de douleurs de désafférentation qui évoluent en s'aggravant.

Plusieurs mois à années après l'irradiation , une douleur chronique ou une gêne peut se manifester et résulterait d'une fibrose réactionnelle séquellaire.

Il convient de remarquer que des douleurs post-radiques peuvent aussi être, mais très rarement, la conséquence du développement d'une tumeur secondaire radio-induite.

4) Douleurs de la phase terminale (5,22,25,33)

Ces douleurs sont plurifactorielles et persistent au-delà de tout traitement: lésions

nécrotiques et surinfectées, dyspnée, dysphagie, vomissements, ulcères, saignements, cachexie...En phase terminale, le praticien ne peut souvent que réduire la douleur et non l'éradiquer: c'est un traitement palliatif (60).

Fréquemment chez le cancéreux, il est difficile voire impossible de classer la douleur globale ressentie dans un chapitre précis: la douleur expérimentée est un mélange de "douleurs". Cependant Foley propose une classification des patients cancéreux (1993) (30,33) :

- Patients avec une douleur aiguë provoquée par le cancer (croissance tumorale, traitements anticancéreux, complications par exacerbation de symptômes liés au cancer)

- Patients avec une douleur chronique en rapport avec le cancer (progression du cancer, traitement). L'intensité de la douleur augmente avec l'envahissement des structures.

- Patients en phase terminale, victimes d'une douleur dite "totale".

Lors de rechutes ou de métastases, le patient constate un changement de l'intensité de la douleur, des irradiations douloureuses plus diffuses et un échappement au traitement jusqu'alors efficace (25).

Les principaux syndromes douloureux sont répertoriés en annexe 1 (25,33).

B-2) Physiopathologie de la douleur (4,10)

On distingue des douleurs aiguës (douleurs post-chirurgicales par exemple) et des douleurs chroniques dont la durée est supérieure à 3 mois. Selon Leigh, du département de médecine interne vétérinaire de l'Université de l'Illinois, la première possède une valeur adaptative. En effet, l'hyperalgésie entraîne une hypersensibilité de la zone lésée et des zones adjacentes et un évitement des stimuli contribuant à favoriser les phénomènes de réparations, par protection des ces zones (34,58).

La douleur chronique est le résultat du maintien du message nociceptif suite à l'inflammation ou d'une douleur autonome sans relation avec la cause initiale (douleur auto entretenue dont la cause originelle a disparue mais pour laquelle les stimulations nociceptives persistent suite à la sensibilisation). Une douleur chronique implique plus que la notion de durée. C'est une maladie invalidante qui altère la qualité de vie du patient pour laquelle la réponse au traitement analgésique conventionnel s'avère souvent mauvaise (34).

La douleur cancéreuse n'a pas d'utilité biologique. Elle participe à la morbi-mortalité: on parle de douleur pathologique ou clinique.

Les douleurs cancéreuses peuvent être aiguës ou chroniques (30,34) :

- les douleurs aiguës sont associées avec des signes objectifs et subjectifs (tachycardie, hypertension, anxiété,...). La réponse aux traitements symptomatique et étiologique est en général bonne.

- Les douleurs chroniques sont plus difficiles à diagnostiquer et à traiter. Elles durent plus de trois mois, évoluent avec la progression du cancer et les manifestations de douleur sont moins définies. Les comportements classiques de douleur peuvent être absents. Les animaux manifestent surtout de l'anxiété, de la dépression, de l'anorexie, des troubles du sommeil et un état cachectique (lié entre autre à l'anorexie).

Les syndromes douloureux chez le cancéreux sont majoritairement de deux types (25):

- syndrome nociceptif ou par excès de nociception.
- syndrome neuropathique ou neurogène ou par désafférentation.

Leur différenciation demeure essentielle car leurs mécanismes physiopathologiques et leurs traitements s'avèrent différents.

1) douleurs par excès de nociception (5,9,10,34,63,66,73)

La douleur par excès de nociception résulte d'une hyper stimulation des terminaisons nerveuses libres sous l'effet de lésions tissulaires ou de phénomènes névromateux (ou éphaptiques). L'excès de nociception correspond à une stimulation anormale des récepteurs périphériques ou des voies de conduction par un processus pathologique ou à une diminution du seuil d'excitabilité des voies de conduction (22). Dans les deux cas, il y a un excès de messages nociceptifs (5,9,10).

Ces douleurs s'avèrent consécutives à une lésion tissulaire entraînant une hypersensibilité clinique. La douleur est attribuable à cette lésion tissulaire. L'inflammation fait suite à la libération de substances algogènes, à l'origine du phénomène de causalgie, d'hyperalgésie et d'allodynie. L'hyperalgésie est une douleur exagérée en réponse à un stimulus algique, l'allodynie est une douleur produite par un stimulus normalement non nociceptif, la causalgie est une douleur spontanée sourde, de type brûlure élançante (5,9,33).

On classe dans ces douleurs les douleurs post-opératoires (aiguës), les douleurs inflammatoires consécutives à l'infiltration ou la compression par une tumeur.

Lors de lésions cancéreuses, la douleur s'accroît au fur et à mesure de la croissance tumorale, de son expansion et/ou de son infiltration. La sensation douloureuse évolue parallèlement à la lésion responsable (sur quelques jours ou mois) (22).

Les douleurs par excès de nociception lorsqu'elles sont d'origine (9,25):

- somatique sont caractérisées par des élancements, des sensations pulsatiles, pénétrantes en coup de poignard ou en étai.

- viscérale sont décrites comme une douleur qui ronge, de type « crampe », endolorissement ou piquûre.

1.1) Les phénomènes d'hypersensibilité (32,34,73)

Cliniquement, ces phénomènes d'hypersensibilité expliquent notamment pourquoi une sensation douloureuse peut persister alors que la cause initiale de cette sensation a été abolie par une thérapeutique adaptée. Cette sensibilisation peut atteindre deux étages. On observe des hypersensibilités périphérique et centrale (Illustration 24).

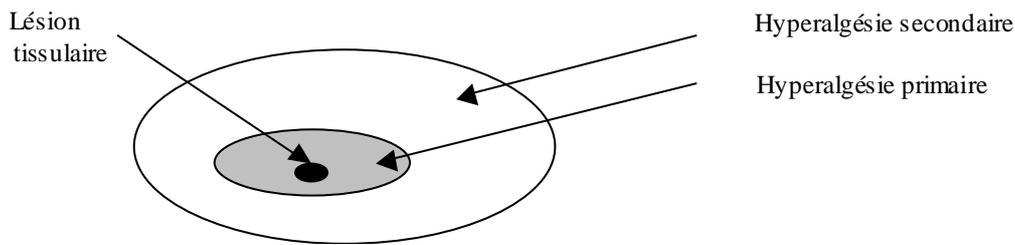


Illustration 24 : Phénomène d'hyperalgésie par sensibilisations centrale et périphérique (4,5,9)

On distingue l'hyperalgésie primaire de l'hyperalgésie secondaire. L'hyperalgésie primaire est une hypersensibilité au niveau de la lésion initiale consécutive à la libération de substances algogènes des tissus endommagés (prostaglandines, bradykinine, BK, sérotonine, histamine,...) et aux alentours de la zone lésée par diffusion de la SP (34,46,63,73) suite à un réflexe d'axone (inflammation neurogène). Dans la zone affectée, le seuil de douleur diminue (hyperpathie).

Des modifications durables peuvent survenir au niveau du système nerveux central en réponse à la douleur et entraîner une augmentation de l'activité des systèmes de conduction. La plasticité du système nerveux correspond à cette suractivité, entraînant de l'hyperalgésie, i.e. des manifestations exacerbées de douleur.

L'hyperalgésie traduit un phénomène d'hypersensibilité résultant d'une altération de la fonction des nerfs suite à des modifications périphériques (diminution du seuil de nociception au niveau de la lésion par action des molécules algogènes) et centrales (réactions augmentées des neurones spinaux aux influx nerveux) (Illustration 25). La persistance de la douleur, même après la suppression de l'inflammation, est expliquée par des modifications centrales des neurones nociceptifs.

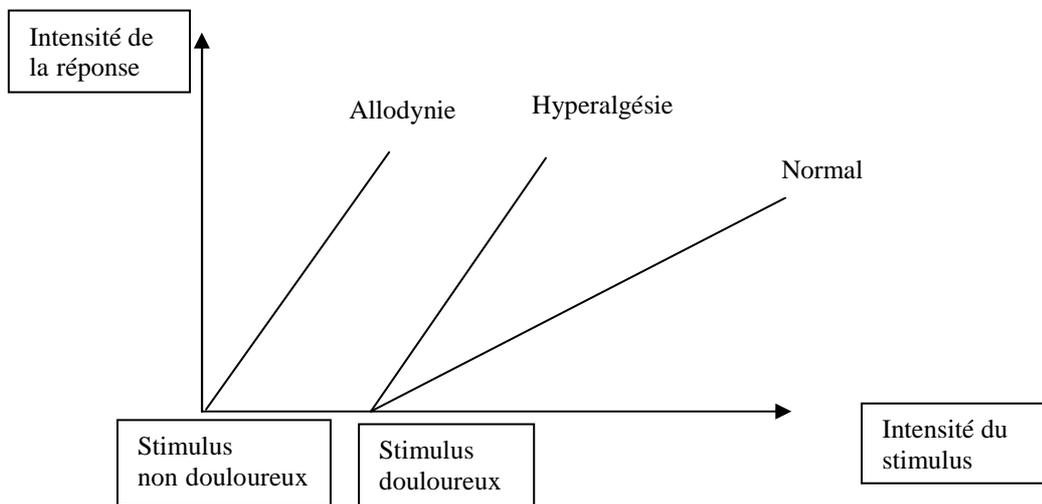


Illustration 25 : Caractéristiques des réponses aux stimuli nociceptifs (34)

L'hyperalgésie traduit une augmentation des réponses sans modification du seuil des nocicepteurs. L'allodynie est expliquée par une diminution du seuil de réponse des nocicepteur : un stimulus non douloureux dans des conditions physiologiques déclenche ici une douleur.

La douleur clinique résulte en grande partie de la combinaison des sensibilisations centrale et périphérique (32).

- *sensibilisation périphérique* (34,73). Lors de blessure, les cellules endommagées et les fibres afférentes primaires libèrent des médiateurs chimiques (SP, neurokinine A, CGRP, BK, PG...) formant la soupe périphérique sensibilisatrice qui a un effet direct sur l'excitabilité des fibres sensitives et sympathiques. Cette « soupe » entraîne également une vasodilatation avec extravasation de protéines plasmatiques et un recrutement des cellules inflammatoires créant une extension du phénomène douloureux aux zones saines limitrophes de la lésion (34). Cette extension aux zones voisines est également due à un mécanisme de conduction antidromique appelé réflexe d'axone. Ce réflexe repose sur l'excitation des fibres C, par les nocicepteurs de la zone blessée, qui libèrent la SP. Elle diffuse aux tissus sains avoisinants et génère une sensibilisation des nocicepteurs par abaissement du seuil de réponse (qui est déjà diminué par les autres substances algogènes (K+, PG...)).

L'environnement particulier de la zone lésée modifie les caractéristiques des fibres A δ et C à l'origine d'une diminution du seuil d'excitabilité et d'un changement du seuil de transduction. On appelle cela l'hyperalgésie qui est parfois associée à de l'allodynie au site de la lésion. Cependant cette hypersensibilité clinique ne s'explique pas uniquement par la sensibilisation des fibres fines présentes au site de la lésion. En effet, des terminaisons nerveuses appelées "nocicepteurs silencieux" ont été identifiées et permettent de comprendre ce phénomène de sensibilisation périphérique (34). Ces fibres non myélinisées polymodales de type C n'ont que peu voire aucune activité même lorsqu'elles sont soumises à des stimulations intenses. En revanche, ces nocicepteurs sont excessivement sensibles à l'action des molécules algésigènes et deviennent hyperactifs lors d'inflammation. Ces nocicepteurs s'avèrent ubiquitaires et ont été identifiés dans un grand nombre d'espèces dont les carnivores domestiques (22,45). Les nocicepteurs silencieux interviennent donc le phénomène de sensibilisation périphérique.

- *sensibilisation centrale* (32,34,63) ou plasticité du système nerveux. Elle explique les phénomènes d'hyperalgésie secondaire et d'allodynie dans les zones péri-lésionnelles.

Une modification mécanique des voies nociceptives centrales est initiée par les stimulations périphériques (32,54). L'hypersensibilité clinique (hyperalgésie et allodynie) résulte d'une modification dynamique de l'excitabilité par modifications de la perméabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière changeant les propriétés de leur champ récepteur : les neurones deviennent hyperactivables (phénomène de wind up).

Une fois la corne dorsale sensibilisée par les messages nociceptifs, on observe un recrutement de nouvelles fibres nerveuses dont des fibres A β (normalement activées par des stimuli tactiles non douloureux) qui contribuent alors à la sensation douloureuse. Les influx nociceptifs sur les fibres A β de bas seuil génèrent de la douleur comme résultat de la sensibilisation centrale.

Ce phénomène de sommation (sur-réponse ou wind up) est médié notamment par les récepteurs N-méthyl D aspartate (NMDA), les récepteurs AMPA et les récepteurs à tachykinines qui fixent la SP et la neurokinine A. La stimulation des récepteurs AMPA

provoque une entrée de Na^+ qui entraîne une dépolarisation post-synaptique rapide et la transmission d'un influx nociceptif vers les centres supérieurs. La dépolarisation post-synaptique ainsi obtenue induit une levée du bloc magnésien des récepteurs NMDA qui sont donc sollicités dans un second temps. En cas de stimulations soutenues des fibres C, l'activation des récepteurs NMDA entraîne un flux de calcium dans les neurones médullaires activant la protéine kinase C. Cette PKC provoque une modification structurale des canaux à NMDA à l'origine d'une augmentation de la sensibilité au glutamate (aminoacide neuromédiateur excitateur) : la dépolarisation persiste, lente et longue (différente de celle induite par les récepteurs AMPA). D'autres enzymes sont activées, suite à l'entrée cellulaire du calcium lors de la dépolarisation comme la NO synthétase ou les cox,. On assiste à la formation de NO et de prostaglandines qui renforcent l'efficacité synaptique. Le NO très diffusible entraîne au niveau des neurones pré-synaptiques la libération d'autres neuromédiateurs augmentant encore la sensibilité centrale (Illustration 26).

Ces modifications centrales se manifestent par l'augmentation de la durée des potentiels d'action synaptiques lents (32) générés par les fibres A δ et C. Ces potentiels peuvent durer jusqu'à vingt secondes. La sensibilisation centrale se traduit par des réponses modifiées vis à vis des influx afférents qui durent entre 10 à 200 fois plus que les stimuli initiaux. Les stimuli considérés avant comme non nocifs (toucher, pression) sont dès lors perçus comme douloureux (32) : le SNC est sensibilisé. Il résulte une sommation des potentiels, suite aux stimulations répétées des nocicepteurs, créant une dépolarisation des neurones spinaux de plus en plus importante et longue. Quelques secondes d'influx provenant des fibres C peuvent générer plusieurs minutes de dépolarisation post-synaptique des neurones spinaux. On a donc un torrent d'informations nociceptives afférentes entrant dans le système nerveux central (32).

Cette dépolarisation excessive traduit une augmentation de l'excitabilité des neurones spinaux, expliquant l'hypersensibilisation centrale suite au remaniement des récepteurs NMDA

Cette modification structurale du récepteur NMDA est une des bases neurophysiologiques des phénomènes de sensibilisation centrale. La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est proposée pour diminuer voire annuler ou prévenir les phénomènes de plasticité centrale (34,65,69,73). La pertinence clinique de l'analgésie préventive reposerait notamment sur la limitation du recrutement des récepteurs NMDA. La pertinence thérapeutique de la kétamine pour cette prévention est validée par de nombreux travaux cliniques et expérimentaux.

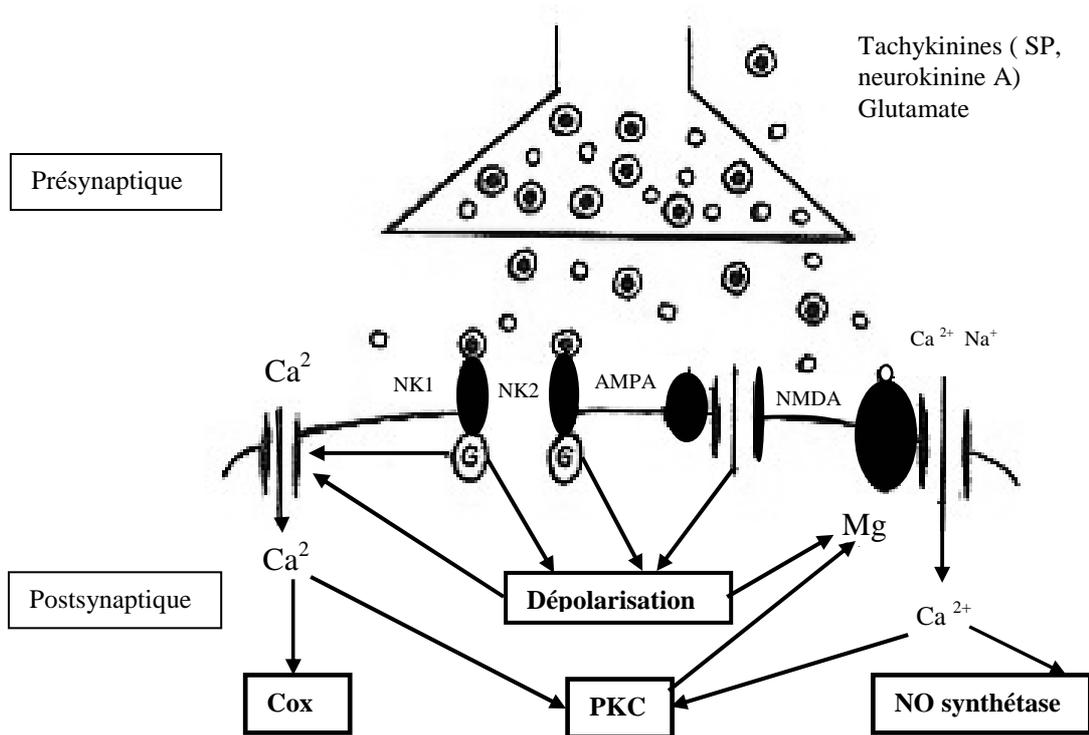


Illustration 26 : Schéma des récepteurs NMDA et AMPA et origine de la sensibilisation centrale (34)

La PKC entraîne une modification structurale des canaux NMDA à l'origine de l'hypersensibilité centrale

Il résulte de cette sensibilisation centrale une diminution du seuil d'excitabilité, une augmentation de l'amplitude et de la durée de la réponse à un stimulus, et des modifications des propriétés des champs récepteurs.

La persistance du phénomène d'hypersensibilisation après le stimulus s'explique aussi par des processus géniques complexes. On assiste à l'induction de la transcription de gènes précoces entraînant une formation accrue de neurotransmetteurs (glutamate, SP), de récepteurs (NK, NMDA), de seconds messagers voire de nouvelles connexions synaptiques via la synthèse de Nerve Growth Factor et de cytokines neuropoïétiques. Ces nouvelles connexions sont le support physique de l'inscription au niveau supraspinal de traces mnésiques ultérieurement réactivables (32,34) : on parle de mémorisation douloureuse. Divers s'avèrent aussi exprimés tardivement.

Les changements nerveux et comportementaux persistent même après que les influx nerveux provenant de la zone lésée soient bloqués par des anesthésiques locaux ou interrompus par des sections nerveuses ou abolis par le traitement de la cause initiatrice (32). Cependant on ne sait pas précisément combien de temps les modifications persistent.

L'existence de ce phénomène d'hypersensibilité centrale justifie que l'utilisation d'antalgiques en préventif soit souvent recommandée en clinique. En effet, les analgésiques permettent d'endiguer le flot d'informations nociceptives afférentes dans la moelle épinière. La facilitation de la transmission de l'information nociceptive est empêchée. La douleur s'avère plus difficile à contrôler lorsque les modifications centrales sont en place. Ainsi, les analgésiques apparaissent moins efficaces, lorsqu'ils sont utilisés sur une douleur installée

(32). Si le concept d'analgésie préventive reste encore très discuté dans sa pertinence clinique, le problème majeur reste qu'en cancérologie, le patient lorsqu'il est vu par le vétérinaire, est déjà dans un état avéré de douleur.

Il est important de prévenir la douleur afin ne pas créer d'élément initiateur déclencheur de l'inflammation et éviter ainsi ses conséquences (pérennisation de la douleur). L'analgésie préventive dans le principe évite le torrent d'informations nociceptives et par conséquent la sensibilisation périphérique et centrale, en ne facilitant pas la transmission nociceptive spinale (32).

1.2) Cas particulier des douleurs viscérales par excès de nociception

(5,9,34,63)

La peau est soumise à des menaces directes et possède une fonction de protection visant à maintenir l'homéostasie et l'intégrité des tissus. Les viscères sont moins soumis à ces agressions externes mais plus souvent à des phénomènes pathologiques. Le rôle protecteur de la nociception est moins net.

En clinique, des perforations, des destructions tissulaires souvent fatales, des néoplasmes viscéraux non oblitérant apparaissent en général peu douloureux. En revanche une distension d'un organe creux est associée à une douleur intense sans lésion tissulaire. La sensibilité des viscères est importante face à la distension des organes creux, à l'ischémie, à l'inflammation et à des processus chroniques comme des modifications durables du pH. Souvent ces douleurs sont profondes avec des limites qui dépassent largement la structure anatomique en cause (46).

Au niveau viscéral les champs récepteurs (34) sont généralement vastes. On observe une sommation spatiale des informations nociceptives: la douleur viscérale ressentie est extensive, diffuse et fréquemment associée à des nausées et une sensation de mal-être. Les douleurs référées sont spécifiques des douleurs viscérales. La douleur se localise loin du site pathologique (46). On compte quatre hypothèses pour expliquer le phénomène de douleur référée (46):

- les branches d'un nerf afférent primaire desservent une région cutanée et une structure profonde (Illustration 27).

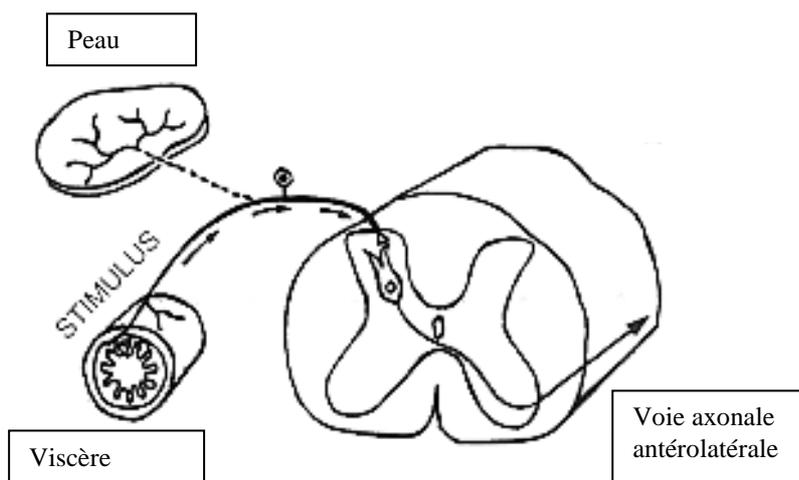


Illustration 27 : Explication de la douleur référée par convergence des afférences cutanées et viscérales sur les neurones convergents. (5,9,34)

Une des hypothèses expliquant la douleur référée est que l'influx en provenance d'un viscère et une région cutanée éloignée circule par les mêmes afférences primaires. Le SNC pourrait ainsi interpréter une douleur d'origine viscérale comme provenant de cette région cutanée.

- l'information nociceptive viscérale circule de façon antidromique dans une branche nerveuse périphérique. La conséquence de la circulation antidromique est la libération de substances algogènes stimulant les nocicepteurs de cette région qui relaient ensuite l'information nociceptive au système nerveux central (SNC).

- l'influx émanant de la structure superficielle déclenche une contraction musculaire réflexe: les nocicepteurs musculaires s'activent et transmettent l'information nociceptive au SNC.

- les douleurs référées seraient liées à la convergence des neurones nociceptifs non spécifiques. La douleur est perçue à un endroit différent d'où proviennent les stimuli nociceptifs (cf. I-B-3). La convergence des messages viscéraux et cutanés sur un même neurone est démontrée. La douleur viscérale rapportée est alors interprétée comme originaire d'un territoire cutané (1,4,5,34).

Le traitement étiologique de ces douleurs (exérèse, lutte contre l'inflammation) s'avère thérapeutiquement possible. On agit sur ces douleurs avec des morphiniques (les opiacés inhibent la transmission nociceptive au niveau spinal et cérébral en hyper polarisant les neurones et/ou en diminuant la libération de neurotransmetteurs) et/ou avec des AINS (ils inhibent les cyclo-oxygénases périphériques et centrales d'où leur action anti-inflammatoire, et leur action antalgique intrinsèque centrale). Les analgésiques mineurs tels que le paracétamol, les salicylés présentent les mêmes mécanismes spécifiques d'action antalgique. Un traitement par section des voies nerveuses peut aussi être envisagé (4,5,63,66).

2) douleurs neuropathiques= neurogènes= par désafférentation (4,5,8,13,25,34,63)

Cette douleur est consécutive à la défaillance des systèmes de régulation médullaires ou corticaux (5). Il ne s'agit pas d'un excès de stimulation mais d'une diminution d'activité des afférences primaires (défaut d'inhibition par destruction des fibres à destinée lemniscale A β et A α) qui entraînerait un fonctionnement non régulé du système de transmission. On observe alors une hypersensibilité clinique.

Deux mécanismes sont impliqués dans ce type de douleur neuropathique: influx périphériques anormaux ou transmission centrale anormale. Dans les deux cas, on constate un déséquilibre de la régulation du message nociceptif (4,34).

2.1) Physiopathologie des douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique n'est pas directement liée à une lésion tissulaire (25), mais plus à des modifications du système nerveux central ou périphérique (66).

Les douleurs neuropathiques peuvent être consécutives à (33) :

- des mécanismes de désafférentation,
- des phénomènes inflammatoires résultant d'un processus de cicatrisation post-opératoire,

- des processus mécaniques comme des névromes soumis à des pressions.

a) Modifications au niveau du système nerveux périphérique
(8,13,34,63,65)

Les influx périphériques anormaux proviennent de la stimulation des fibres axotomisées suite à une blessure. Cette stimulation persiste et cela génère un message nociceptif massif et aberrant au SNC. Ce message excessif serait consécutif à un phénomène de sommation médié par les récepteurs NMDA dans la corne dorsale de la moelle épinière. La douleur par désafférentation est déclenchée par des sommations spatiales et temporelles (13). Quelques jours après avoir été étiré ou sectionné, le nerf commence sa régénération axonale : si la gaine est intacte la repousse axonale est guidée par la gaine et l'axone retrouve ses terminaisons périphériques. Si la gaine est lésée, la repousse est anarchique et un névrome se développe au niveau de la lésion.

Les axones en régénération et le névrome deviennent le siège de décharges nerveuses spontanées, surtout au niveau des fibres C et A δ (8). Cette activité ectopique spontanée ou provoquée est chronique et reflèterait l'apparition d'une sensibilité anormale à des stimuli variés.

Le site lésionnel est fréquemment très sensible au froid, à la pression et à l'action excitatrice du système nerveux sympathique. Les douleurs sympathiques sont fréquemment associées aux douleurs de désafférentation (13). Les influx nerveux peuvent donc provenir outre des neurones sensitifs, mais aussi des neurones sympathiques qui excitent des fibres C devenues adrénergicosensibles suite à l'axotomie. La douleur est maintenue par excitation sympathique d'où l'efficacité des techniques de sympathicotomie.

De plus, les fibres lésées en cours de régénération peuvent se réorganiser en circuits neuronaux complexes anormaux à l'origine d'une diffusion de la douleur. Cette réorganisation conduit à la formation de phénomènes névromateux ou d'éphapses (courts-circuits entre fibres afférentes dont les fibres amyéliniques, fibres sympathiques ou motrices, reconnections ou démasquage de fibres existantes mais non fonctionnelles (33)). Des messages non nociceptifs peuvent ainsi en cours de route être déviés vers des fibres véhiculant des messages nociceptifs et être analysés comme des messages nociceptifs au niveau des neurones médullaires (8).

Cependant si des modifications n'affectaient que le niveau périphérique, les techniques d'analgésie par section chirurgicale de la corne dorsale de la moelle épinière ou du FST devraient être systématiquement suivies d'une disparition complète des douleurs. Cliniquement ce n'est pas toujours le cas. Les échecs thérapeutiques des cordotomies seraient liés aux changements nerveux, plasticité nerveuse, au niveau central (10,66).

b) Changements au niveau du système nerveux central (8,13,19,54)

Les lésions au niveau des fibres afférentes provoquent des altérations nerveuses proximales. On observe ainsi :

- une dégénérescence des afférences sensibles au niveau de la corne postérieure. Plusieurs jours après la lésion, on observe une diminution de l'inhibition pré et post-synaptique exercée par les terminaisons des fibres de gros calibre A β sur la transmission des

influx nociceptifs (8). Une activité spontanée peut alors être enregistrée. Cette douleur spontanée est en relation avec le caractère non sélectif des lésions des voies afférentes. En effet en cas de lésion, les fibres de petits et de gros diamètres sont touchées. L'effet inhibiteur des fibres de gros diamètre est perdu, les neurones non inhibés ont un seuil d'activité augmenté et on constate une douleur spontanée (8,54). Par exemple, lors de neuropathie par compression tumorale, les fibres myélinisées externes sont lésées et les fibres amyéliniques plus internes non inhibées véhiculent des messages aberrants. Cette hyperactivité de désafférentation (66) se traduit par une augmentation de la fréquence des potentiels d'action des neurones participant aux voies extralaminaires. La douleur par désafférentation est déclenchée par des sommations spatiales et temporelles dénommées over-reaction de HEAD (13,66).

- une dégénérescence transganglionnaire affectant les terminaisons centrales des fibres afférentes qui se manifeste par une réduction de la libération de SP, du nombre de récepteurs aux opioïdes et une modification de l'organisation somatotopique des lames dorsales de la moelle épinière. On observe la réorganisation des corps cellulaires des neurones axotomisés. Les fibres A β axotomisées "poussent" vers les lames superficielles, normalement occupées essentiellement par des fibres A δ et C, et des fibres sympathiques croissent autour des cellules ganglionnaires de la racine dorsale en les stimulant.

- un ré-agencement fonctionnel des neurones sensitifs de relais. Les neurones privés de leurs afférences normales deviennent peu à peu réactifs à des afférences provenant d'autres racines nerveuses. Les modifications des champs récepteurs périphériques permettent de comprendre la localisation de la douleur dans un territoire adjacent à celui de la lésion nerveuse (8).

- une activité spontanée anormalement élevée au niveau des neurones convergents recevant aussi bien des influx nociceptifs que non. Cette hypersensibilité neuronale explique que des stimulations tactiles non nociceptives seraient ressenties comme nociceptives par ces neurones convergents. En cas de persistance de l'allodynie, il faut postuler que certaines fibres afférentes de gros diamètre ont été épargnées par la lésion. En effet le blocage sélectif de ces fibres abolit l'allodynie. Le contingent qui échappe à la destruction excite des neurones convergents et permet à des stimulations habituellement non nociceptives de produire une douleur (8,66).

- des modifications plus tardives aux étages centraux (thalamus, tronc cérébral, cortex somesthésique) amenant à une sensibilisation centrale qui s'exprime par des douleurs chroniques (activité spontanée de certains neurones) (4,8,66).

2.2) Clinique (8,13,33)

La douleur neuropathique est par définition associée à des troubles de la sensibilité (33).

La douleur peut être immédiate mais le plus fréquemment retardée de quelques semaines. Ce sont des douleurs continues, de très courte durée (fulgurante) ou intermittente.

Ces douleurs ont une expression clinique souvent particulière (33,66):

- lorsque le registre lemniscal (fibres de gros calibre) est touché, on observe une dysesthésie- sensation anormale et désagréable provoquée ou spontanée-, une paresthésie- sensation anormale non désagréable, provoquée ou spontanée-, une perte de sensibilité, une allodynie, une hyperpathie (syndrome douloureux caractérisé par une réponse exagérée à un stimulus répétitif et dont le seuil augmente). Ces sensations peuvent se manifester isolément ou ensemble. Les patients décrivent souvent des décharges électriques brèves et violentes avec des sensations de brûlure, de striction et/ou de déchirure.

- lorsque le registre extra-lemniscal est atteint, les douleurs se manifestent par un fond douloureux permanent caractérisé par une sensation durable, mal délimitée, continue, de type brûlure, arrachement, voire comme un prurit douloureux, une allodynie.

Les douleurs neuropathiques peuvent être d'origine (2,9,34,69) :

- périphérique: névromes post-traumatiques, douleurs du moignon ou algohallucinoses (lésions des portions distales des filets nerveux avec exacerbation des stimulations d'origine sympathique). La douleur est alors fulgurante ou exquise, de type décharge électrique.

- centrale. En général, ces douleurs sont continues et sont dues à une hyperactivité segmentaire et supra segmentaire. Elles s'expriment sous forme de dysesthésie. Ces douleurs sont souvent facilitées et accrues par des facteurs émotionnels (stress, anxiété, dépression,...).

En cancérologie ces douleurs neuropathiques sont d'origine périphérique ou centrale. Elles font suite à l'envahissement tumoral, à la compression des nerfs périphériques ou des structures nerveuses centrales (métastases cérébrales, méningites carcinomateuses) ou à des séquelles des traitements anticancéreux. Les effets neurotoxiques de certains antimétabolites comme la vincristine ou le cisplatine se révèlent souvent par des neuropathies (8). La compression nerveuse peut être provoquée par un engainement nerveux par des éléments ligamentaires ou fibreux (par exemple fibrose post-radique ou post-chirurgicale (13)).

Au niveau clinique pour diagnostiquer des douleurs neurogènes, le clinicien relève souvent une anesthésie ou une hypoesthésie plus ou moins globale sur le territoire en aval du nerf lésé, l'existence d'un névrome au niveau de la cicatrice ou de la contusion, une allodynie voire une hyperesthésie, des troubles sympathiques réflexes voire un syndrome neuroalgodystrophique réactionnel à la lésion et à une douleur persistante se manifestant par des troubles trophiques et articulaires (enraidissement des articulations, rétraction tendineuse, et début de déminéralisation géodique)(8).

Au plan thérapeutique, ces douleurs neuropathiques répondent mal aux morphiniques et aux antalgiques classiques mais relativement bien aux analgésiques adjuvants tels que les antidépresseurs, les anti-convulsivants et les psychotropes. Les techniques chirurgicales de neurolyse ou d'interruption des voies sensitives sont à proscrire car généralement inefficaces. Les blocs du système nerveux sympathique demeurent cependant envisageables. (9,25)

Cependant chez les patients, la perception de la douleur relève de plusieurs composantes sensitive, cognitive et affective créant un syndrome douloureux extrêmement complexe.

Lors de processus tumoraux l'envahissement et/ ou la compression du nerf par la tumeur peut être à l'origine de douleurs de mécanisme mixte par excès de nociception et de désafférentation (8). La douleur cancéreuse est fréquemment mixte (43,66,69) :

- la douleur de l'ostéosarcome est une douleur somatique, à forte composante inflammatoire, par excès de nociception. A cette douleur nociceptive peut s'ajouter une douleur neurogène lorsque cette tumeur provoque des compressions nerveuses. L'ostéosarcome de l'humérus proximal peut comprimer le plexus brachial entraînant une destruction des fibres à destinée lemniscale. De même, la douleur consécutive aux tumeurs vertébrales est à la fois d'origine nociceptive et neuropathique.

- la douleur liée au névrome (observable notamment lors d'amputation) est complexe. On constate une lésion des nerfs périphériques et défaut d'inhibition par les fibres de gros diamètre des fibres nociceptives donc une douleur neurogène par

désafférentation. Des fibres C prolifèrent et génèrent un grand nombre d'influx nociceptifs, notamment sous l'effet de la noradrénaline locale produite par le système nerveux sympathique de voisinage. La douleur est alors aussi due à un excès de stimulations (inflammation).

Une comparaison des différents mécanismes et caractéristiques cliniques des deux grands types de douleurs est réalisée dans le tableau 7. Ces différences expliquent les différences clinique des douleurs par excès de nociception et neuropathiques et thérapeutique.

Tableau 7 : Comparaison des douleurs par excès de nociception et neurogènes (33)

Type	Nociception	Neurogène
Mécanisme lésionnel	Irritation périphérique des nocicepteurs	Lésions nerveuses (nerfs, plexus, racines, moelle épinière)
Caractéristiques sémiologiques	Crises aiguës ou fond douloureux permanent, hyperalgésie locale	Douleur continue de type brûlure ou intermittente, douleurs paroxystiques de type décharge fulgurante
Examen neurologique	Pas de trouble de la sensibilité	Hypo ou anesthésie locale
Etiologie principale	Inflammation Traumatisme Lésions musculo-squelettiques Ischémie périphérique Envahissement cancéreux	Trauma nerveux périphérique douleurs des amputés, douleurs fantômes Radiothérapie
Conduite thérapeutique	Antalgiques périphériques +++ Analgésiques centraux +++ Blocs périphériques ++ Sections des voies nerveuses - Morphinothérapie intrathécale ++	Peu ou pas sensibles aux antalgiques Antidépresseurs tricycliques +++ Neurostimulation électrique ++

3) Douleurs idiopathiques= douleurs sine materia (25,63)

Quand une douleur n'a pu être classée cliniquement dans l'une des deux premières catégories (neuropathique ou par excès de nociception) elle est dite idiopathique. Ce sont des douleurs psychogènes. On les diagnostique par exclusion.

Elles demeurent rares chez les cancéreux et très difficiles à objectiver chez l'animal.

4) Réponse systémique à la douleur = la douleur et ses complications (7,21,34,58)

Lorsque la douleur passe à la chronicité ou devient pathologique de graves conséquences organiques surviennent notamment lorsqu'un état de stress permanent s'installe. Le stress est considéré comme une réponse pour optimiser les chances de survie

juste après une blessure, cependant lorsqu'il persiste il devient délétère, augmente la morbidité, compromet la récupération ou la guérison. Il faut donc lutter contre ses conséquences néfastes. Par ailleurs, en pratique courante, on utilise ces réponses de stress pour évaluer l'intensité de la douleur aiguë (FC, FR, qualité de la fonction respiratoire, hypersalivation, anxiété, peur, dilatation des pupilles....).

4.1) Réponse à la douleur: un stress pour l'organisme (34,39,58)

La douleur a, outre une action sur le système nerveux, une action sur le système endocrinien. Le stress est initialement dû à une stimulation de l'hypothalamus qui agit sur le système nerveux autonome et sur l'hypophyse. La douleur provoque des réponses réflexes segmentaires et supra segmentaires qui se traduisent par:

- une action sur le système nerveux autonome: elle se traduit par une augmentation du tonus sympathique et une inhibition du parasympathique. Les manifestations neurovégétatives sont une vasoconstriction, une augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle (d'où diminution de la perfusion tissulaire qui entraîne une acidose et une inflammation aggravant la douleur: c'est un cercle vicieux), de la fréquence et de la contractilité cardiaques, du travail myocardique (augmentation de l'activité métabolique et de la consommation d'oxygène), une baisse du tonus urinaire et gastro-intestinal parfois jusqu'à l'iléus et une hausse du tonus musculo-squelettique. On constate une élévation des concentrations plasmatiques en adrénaline, en noradrénaline, en angiotensine II, et en enképhalines. Les neurones sympathiques libèrent également de la SP et du VIP, impliqués tous deux dans la nociception.

- une réponse endocrinienne via l'hypophyse : elle se manifeste par une augmentation de la sécrétion d'ACTH et par conséquent du cortisol, une élévation de vasopressine (libérée par l'antéhypophyse, hormone dont la plupart des actions miment ou accentuent celle des catécholamines- comme la vasoconstriction,...- et entraîne aussi une élévation de la densité urinaire par rétention d'eau), de GH (growth hormone ou hormone de croissance), de rénine, d'aldostérone, de glucagon ,d'Il 2, de β endorphines et une diminution des sécrétions d'insuline et de testostérone.

4.2) Conséquences cliniques de la douleur (32,58,69)

Ces conséquences apparaissent cliniquement pertinentes pour des douleurs aiguës. Elles sont souvent importantes et augmentent la morbidité et la mortalité (69) (Illustration 26).

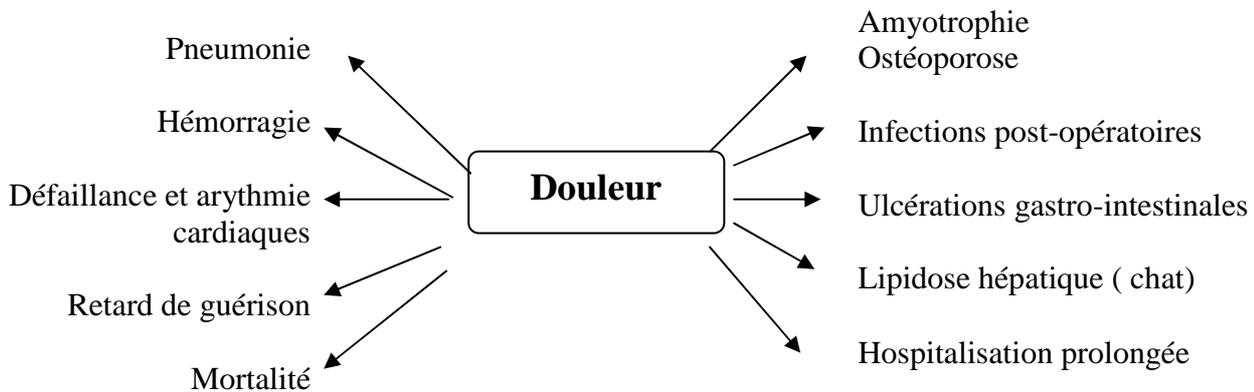


Illustration 28 : Conséquences cliniques précoces du stress lié à la douleur aiguë chez les carnivores domestiques (68,69).

La douleur a de nombreux effets délétères sur l'ensemble des organes pouvant mener et la mort en conduisant dans tout les cas à une retard de convalescence.

Les conséquences cliniques de la douleur sont multiples et touchent l'ensemble des organes.

a) Complications cardiovasculaires

On observe une tachycardie, une vasoconstriction périphérique et une hypertension artérielle. La douleur provoque une augmentation du travail du myocarde donc des besoins en O₂ accrus alors que l'approvisionnement est souvent déficient (défaillance respiratoire).

L'hypertension est responsable d'hémorragies qui diminuent la perfusion et augmentent la morbi-mortalité des sujets douloureux.

L'hypoxie et l'acidose métabolique sont responsables de retard de cicatrisation.

Des troubles importants du rythme cardiaque voire des défaillances cardiaques fatales peuvent être observées à la suite d'une hypokaliémie, et d'une ischémie myocardique.

De nombreuses études chez l'homme et l'animal montrent l'intérêt de l'analgésie péri opératoire pour diminuer l'incidence de la morbidité cardiaque chez des sujets en douleur.

b) Complications respiratoires

La douleur induit une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires surtout lors de douleurs abdominales ou thoraciques. Cette hypoventilation est corrélée à une baisse du volume courant et à l'atélectasie, tous deux responsables d'hypoxémie et à terme d'hypoxie et d'acidose. L'atélectasie est aussi consécutive à la diminution des mouvements suite à un décubitus prolongé qui est fréquemment observé chez les animaux en douleur intense.

Le réflexe de toux est altéré entraînant un encombrement bronchique par rétention des sécrétions et responsables d'une hypoventilation et d'une hypoxémie.

c) Complications gastro-intestinales

On observe de l'anorexie (action de la douleur sur les centres hypothalamiques à

l'origine d'une sensation de satiété). Il convient de faire attention à l'utilisation prolongée de morphiniques qui aggrave l'anorexie par dépression du SNC.

On trouve également des complications d'iléus, d'ulcérations gastro-intestinales (il convient dès lors de faire attention à l'utilisation des AINS) et de lipidose hépatique notamment dans l'espèce féline.

d) Conséquences rénales

La fonction rénale est atteinte: altération de l'homéostasie hydro-électrolytique suite à la rétention rénale d'eau et de sodium, à l'excrétion accrue de potassium et à la diminution du débit de filtration glomérulaire.

e) Conséquences infectieuses

L'hypercortisolémie provoque une inhibition de la migration des cellules immunitaires, de la marginalisation des leucocytes et une stimulation de la sécrétion de lipocortine (hormone perturbant la migration et l'activation des cellules immunitaires).

Ce risque infectieux est aussi dû à une mauvaise nutrition, au catabolisme protéique, à l'hypoxémie généralisée et à l'hyperglycémie (glycolysation des immunoglobulines).

La libération de β endorphines par l'antéhypophyse est aussi responsable d'une altération de la réaction immunitaire.

L'analgésie des malades douloureux cancéreux revêt un intérêt tout particulier pour la réduction des risques de dissémination métastatiques selon des études réalisées chez le lapin.

f) Complications métaboliques

L'augmentation des concentrations de catécholamines et de glucocorticoïdes stimule le catabolisme protéique, la lipolyse et la gluco-génèse. Ce phénomène couplé à l'anorexie et au déficit de la fonction gastro-intestinale réduit les apports nutritionnels de l'animal entraînant un retard de cicatrisation qui peut s'avérer morbide après une chirurgie oncologique.

En cas de douleur chronique, l'ensemble de ces signes ou complications de la douleur aiguë sont atténués ou absents. Le clinicien observe plus souvent une altération de la fertilité, de la libido, du développement fœtal, un amaigrissement et des troubles cutanés.

La douleur accroît donc les risques de morbi-mortalité. L'analgésie augmente les chances de guérison, permet une meilleure récupération (le délai de convalescence est moins long en plus et résulte en une hospitalisation écourtée). La lutte systématique contre la douleur doit être une préoccupation permanente du vétérinaire (32).

La gestion de la douleur en pratique courante repose sur la connaissance des mécanismes physiopathologiques. La compréhension de ceux-ci est essentielle afin de déterminer les potentielles cibles thérapeutiques. Le traitement de la douleur nécessite une bonne évaluation de l'intensité de la douleur afin d'adapter l' analgésie. En pratique de nombreuses classes de molécules et de procédés physiques sont disponibles afin de lutter contre la douleur.

Deuxième partie : moyens thérapeutiques

II) Moyens thérapeutiques

La douleur est un phénomène complexe multidimensionnel. Le thérapeute peut agir sur les différentes composantes et mécanismes de transmission et de perception de la douleur (70). Le traitement de la douleur évolue régulièrement, car il repose sur une meilleure connaissance des mécanismes mis en cause, ainsi que sur une évaluation adéquate de la douleur (10).

La douleur cancéreuse est consécutive à la tumeur elle-même, aux thérapies définitives ou palliatives (30). Le contrôle de la douleur cancéreuse passe par l'intervention pharmacologique, mais aussi par l'élimination de l'élément initiateur (chirurgie oncologique), l'apport d'un environnement adéquat (propre, chaud et sec), un éventuel soutien physique (bandage, fixateur...) et comportemental (parler, caresser et réconforter l'animal) (32).

Souvent les traitements analgésiques permettent de diminuer la douleur cancéreuse mais ne la suppriment pas toujours totalement. Ces traitements doivent assurer une qualité de vie correcte à l'animal même lorsque le pronostic s'avère sombre pour l'animal (12). Parfois un traitement curatif n'est pas possible ou efficace, il n'y a alors pas à espérer un allongement de la vie de l'animal mais le soulagement de la douleur doit être la préoccupation dominante du praticien et de l'ensemble de la structure de soins vétérinaire (30).

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique, il apparaît essentiel d'instaurer un traitement analgésique de fond afin d'éviter les résurgences douloureuses (51).

Il est important de souligner qu'un patient recevant un traitement antalgique tire un meilleur bénéfice de son traitement anticancéreux (69) en effet une prise en charge non adaptée de la douleur faciliterait la dissémination des métastases (51,68).

A) Les principes de l'analgésie (62,64)

L'importance médicale de la prise en charge de la douleur est considérable car l'installation d'une douleur pathologique engendre un état de stress important avec ses conséquences (I B.4)).

A-1) Arbre décisionnel

De nombreux médicaments et techniques sont disponibles en médecine vétérinaire pour diminuer ou abolir la perception de la douleur (64,69) (Illustration 29).

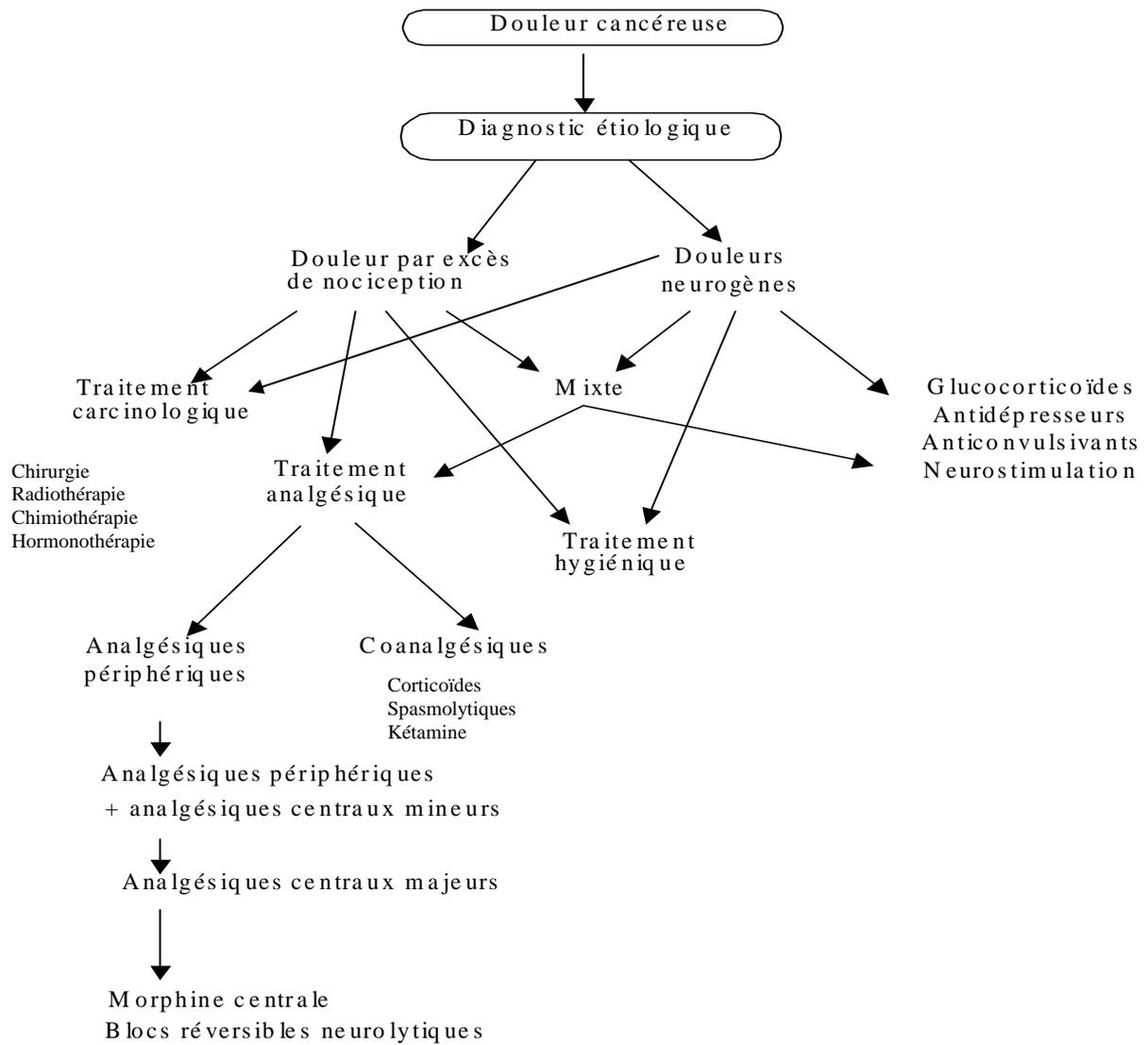


Illustration 29 : Arbre décisionnel de la mise en place de l'analgésie (64).

La lutte contre la douleur notamment chronique doit être multifactorielle. Une approche thérapeutique multimodale est nécessaire. La chronicité aboutit à l'organisation d'un véritable cercle vicieux auto entretenu d'aggravation qu'il faut s'attacher à interrompre.

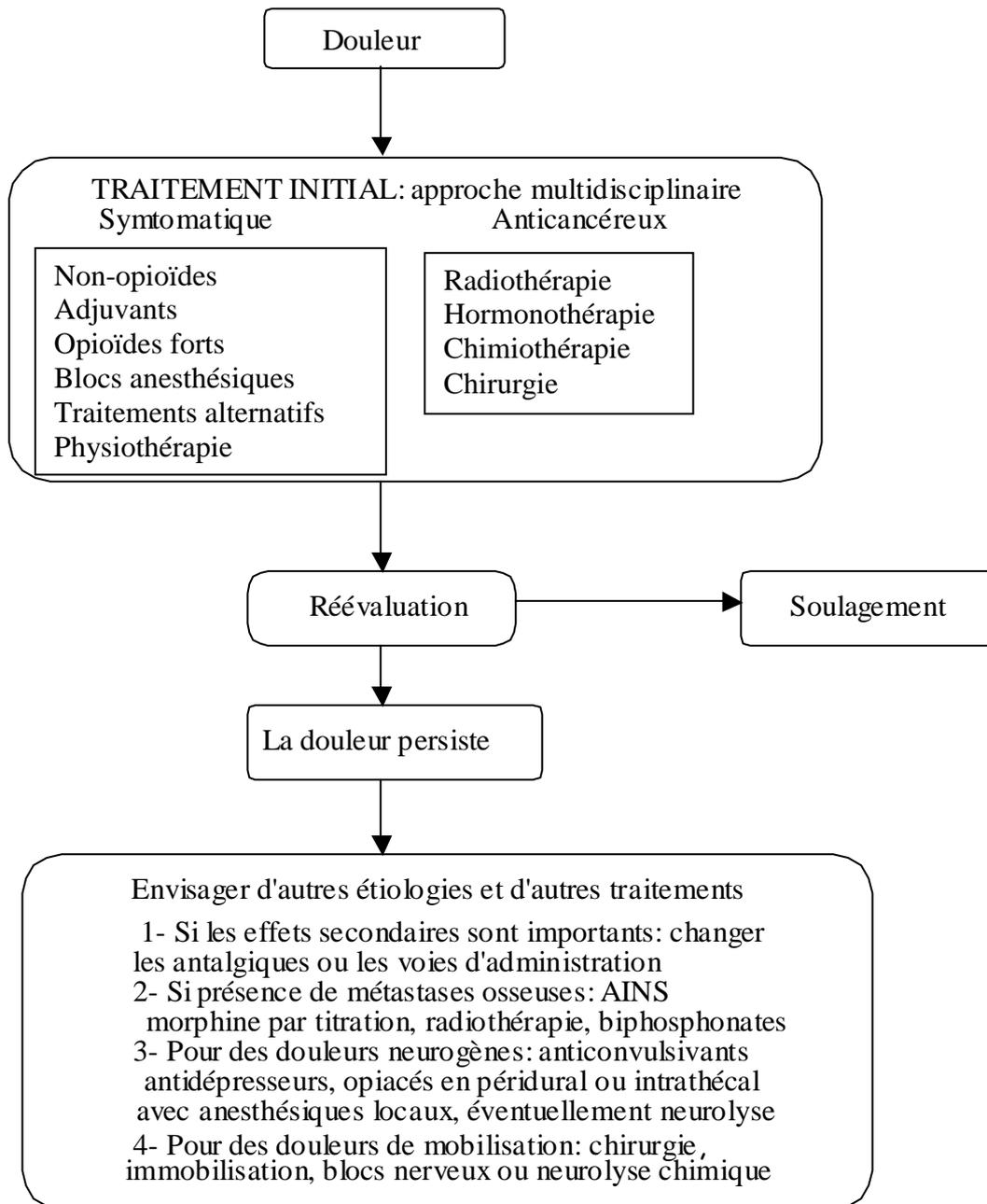


Illustration 30 : Méthode séquentielle de traitement de la douleur cancéreuse (Traitement de la douleur cancéreuse, OMS, Genève, 1987, Annexe 1) modifié

Si une douleur est constatée, un traitement pluridisciplinaire associant analgésiques et traitement de l'étiologie cancéreuse. En cas de soulagement de la douleur, le protocole thérapeutique est maintenu. En cas d'échec, des protocoles analgésiques plus forts et plus définitifs doivent être envisagés.

La première étape consiste à reconnaître puis à traiter l'origine supposée de la douleur et à déterminer son intensité.

Il faut identifier le type de douleur (50,51). Les douleurs par excès de nociception sont morphinosensibles et répondent aux analgésiques périphériques et centraux alors que la

plupart des douleurs neurogènes sont peu morphinosensibles. Avant de proposer un traitement antalgique médicamenteux, on tente de résoudre la douleur par une thérapie primaire (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie). Si elles sont insuffisamment efficaces, il conviendra de prescrire un traitement médicamenteux.

La deuxième étape permet d'apporter une analgésie appropriée pour augmenter le confort de l'animal et prévenir la douleur induite par les soins. La prévention est toujours plus efficace que le traitement. Le thérapeute, mais aussi le propriétaire doivent respecter les durées d'action de chaque molécule, afin des les administrer pour obtenir une analgésie permanente sans rupture (64).

Un des objectifs du praticien est de préférer la facilité et le confort d'administration. Le vétérinaire choisira toujours la voie d'administration la plus simple autant pour l'animal que pour le propriétaire dont dépend très largement l'observance du traitement (17). Il convient également d'observer et de respecter les critères de choix d'un analgésique (meilleures efficacité et tolérance, peu d'effet secondaire). Il est essentiel de régulièrement réévaluer la dose après la mise en place du traitement afin de s'assurer de sa bonne adaptation.

A-2) Principes d'une analgésie efficace

Cinq règles sont à respecter lors de la mise en place de l'analgésie pour qu'elle soit efficace :

1. mettre en place une analgésie avant que la douleur n'apparaisse lorsque c'est possible (analgésie préventive),
2. bloquer les influx nociceptifs à différents étages des voies de la douleur (analgésie multimodale),
3. adapter la molécule au type et à l'intensité de la douleur,
4. prolonger le traitement tant que la douleur persiste,
5. respecter les doses efficaces et les durées et latence d'action des médicaments utilisés.

Aujourd'hui les mécanismes et les molécules intervenants dans le phénomène douloureux sont de mieux en mieux connus et des cibles potentielles des analgésiques sont relativement bien identifiés.

Ainsi l'approche multimodale repose sur la combinaison de médicaments à action analgésique complémentaires et/ou synergique (10,39,48). Cependant l'ensemble de ses principes supposent de parfaitement connaître la pharmacologie des médicaments analgésiques et plus particulièrement la localisation de leur site d'action (Illustration 31).

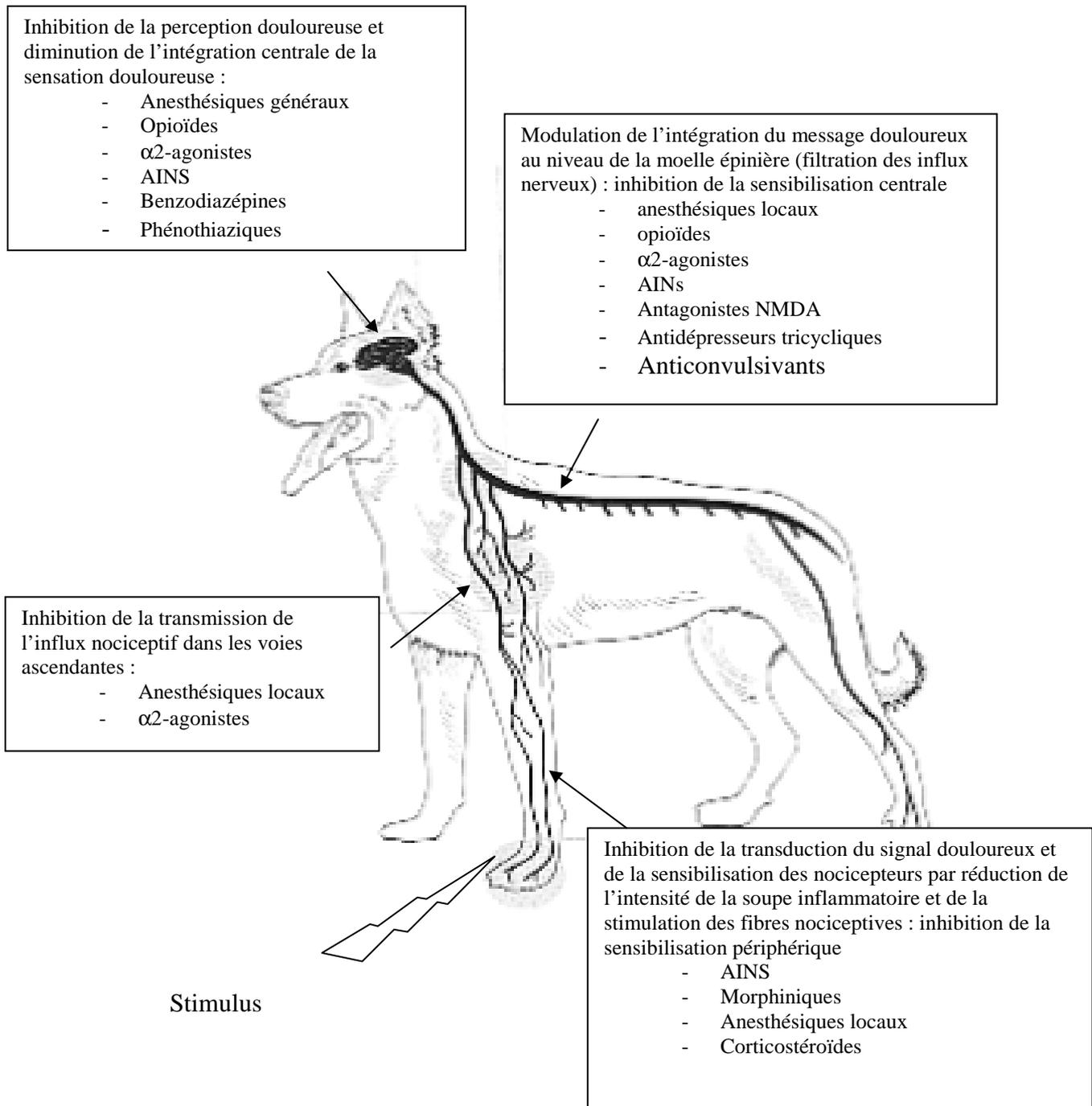


Illustration 31 : Sites et mode d'action des principaux analgésiques (69)

Les analgésiques agissent à chaque étape de la nociception par inhibition de la sensibilisation périphérique et centrale, par inhibition de la transmission des influx nociceptifs, de la perception douloureuse et de l'intégration corticale. On comprend ici l'intérêt d'associer différents analgésiques afin d'agir sur plusieurs cibles simultanément

A-3) Stratégie clinique pour la gestion de la douleur cancéreuse

Deux approches cliniques sont possibles concernant la gestion de la douleur cancéreuse (18) :

- une approche curative où l'objectif thérapeutique est la guérison et la

cessation des phénomènes douloureux. La rémission est envisagée. L'ensemble des thérapies mises en place visent avant tout la destruction de la tumeur, et par conséquent les douleurs dues au développement tumoral.

- une approche palliative. On prend en compte le pronostic spontané et l'amélioration espérée immédiate ou retardée de la qualité de vie. Le seul espoir est de supprimer le plus complètement possible la douleur. Même si la destruction de la tumeur n'est pas complète, si elle entraîne un soulagement de la douleur, l'objectif est atteint. Aucun espoir de rémission est envisagé dans cette phase.

A-4) Le coût de l'analgésie (11,69)

Le marché des analgésiques se développe rapidement et de façon importante notamment en médecine vétérinaire. La prescription des AINS a doublé depuis l'arrivée d'AINS considérés comme plus sûrs comme le méloxicam et le carprofène. Concernant les morphiniques de nombreuses réticences persistent encore même si l'utilisation des opioïdes tend à augmenter considérablement dans la profession.

Trop de praticiens restent encore persuadés que gérer la douleur coûte cher. A titre d'exemple gérer une douleur chez un chien de 30 kg avec des AINS injectables coûte au vétérinaire 2 euros HT par jour.

La morphine est encore meilleur marché pour les formes injectables. Une ampoule de 10 mg coûte 0.4 euro HT et permet une analgésie de quatre heures pour un chien de 30 kg. En revanche les formes utilisables chez le propriétaire restent onéreuses: un patch transdermique de 100 µg/h pour un chien de 30 kg coûte 23 euros HT mais l'analgésie est efficace pendant 72 à 96 heures.

En revanche les morphiniques par voie orale (et à longue durée d'action) restent chers : de 3 à 9 euros HT par jour pour un chien de 30 kg.

Dans tous les cas la prise en charge de la douleur permet une réduction directe des frais (diminution de la durée d'hospitalisation et des complications post-opératoires) et une augmentation des recettes (facturation d'un acte de qualité et satisfaction de la clientèle).

B) Traitement non spécifique = traitement oncologique = thérapie primaire

Le traitement oncologique a pour objectif d'éliminer la cause initiatrice de la douleur. Quand cela est possible, toute approche thérapeutique devrait commencer par ce traitement non spécifique.

B-1) La chirurgie (12,18,31,43)

La chirurgie d'exérèse tumorale, en oncologie vétérinaire, représente la clef de voûte de la stratégie thérapeutique car elle est efficace (43), surtout lors de douleurs consécutives à des tumeurs primitives -comme les sarcomes des os et des tissus mous- ou à des métastases cutanées et ganglionnaires. L'exérèse du foyer douloureux est une solution antalgique efficace si la douleur est celle de l'inflammation et non une douleur neurogène (moignon infiltré par des nerfs par exemple) (31). Même si elle est invasive et génératrice de douleurs importantes,

elle reste essentielle pour l'amélioration du confort et la diminution de la douleur (64). Cependant, pour les malades jugés incurables, la mise en place de traitements oncologiques représente un vrai dilemme car la chirurgie suscite des phénomènes douloureux iatrogènes (31).

Les douleurs occasionnées par certaines tumeurs sont radicalement supprimées par l'exérèse: ostéosarcome, tumeurs mammaires ulcérées mais l'efficacité de la chirurgie ne préjuge en aucun cas de la guérison ou non.

Avant toute chirurgie il convient (43) :

- d'apprécier l'état général du patient: si celui-ci est trop détérioré (IH, IR, perte de poids marquée), la morbidité chirurgicale augmente,
- de poser un diagnostic cytologique préopératoire (après biopsie ou cytoponction),
- de pratiquer un bilan d'extension locale et à distance (si des métastases sont mises en évidence, il est préférable de rester prudent quant au pronostic et à l'intérêt du traitement).

La chirurgie doit être le plus atraumatique possible pour éviter les douleurs post-opératoires (65). L'étendue des marges d'exérèse doit être programmée avant le début de l'intervention: exérèse radicale large, intra capsulaire ou marginale, ablation des nœuds lymphatiques satellites ou non. Lors de l'exérèse la ligature précoce des vaisseaux sanguins et lymphatiques est primordiale afin d'éviter l'essaimage des embolus néoplasiques. La dissémination et l'implantation des métastases restent très douloureuses (43).

La douleur post-opératoire doit absolument être gérée . Si elle est modérée ou faible avec des AINS, si elle est plus forte avec des morphiniques (43). La douleur opératoire ne sera pas abordée dans cet exposé.

La chirurgie peut être curative. Après tumorectomie sur des néoplasmes isolés, bien délimités, sans métastase, on observe la guérison et la cessation des phénomènes algiques. L'approche chirurgicale peut aussi être palliative lorsqu'on sait que l'issue est fatale. La chirurgie sert à soulager la douleur de l'animal et à maintenir un certain confort ou qualité vie. Dans ce cas, on pratique parfois une chirurgie dite de propreté: les tumeurs de la peau douloureuses nécrotiques, avec des métastases pulmonaires sont enlevées afin de soulager le chien et les propriétaires, sans aucun espoir de guérison ou de ralentissement de l'évolution (18,31). La chirurgie de propreté n'a pas de prétention curative compte tenu de l'extension de la maladie. Elle vise à traiter des évolutions ou des récurrences loco-régionales douloureuses et sources de complications infectieuses, hémorragiques ou compressives afin de donner à l'animal une fin de vie la moins symptomatique possible (31).

La chirurgie palliative compte quatre objectifs :

- réduction des signes cliniques
- amélioration des fonctions (lors de léiomyosarcome, on effectue une gastro-jéjunostomie, sur des hémangiosarcomes, une splénectomie)
- amélioration de la qualité de vie
- potentialisation d'autres thérapeutiques (on pratique une chirurgie de réduction tumorale permettant de diminuer le volume de la tumeur pour optimiser un traitement complémentaire efficace, autorisant la réduction de la douleur (63)).

En cancérologie (17,18,64), la technique chirurgicale doit permettre :

- l'exérèse tumorale simple (ex: « chainectomie » des tumeurs mammaires ulcérées ou levée de l'obstacle sur l'arbre urinaire),
 - la réduction des fractures (ostéosynthèse préventive ou curative pour des fractures suite à des tumeurs osseuses primaires ou secondaires),
 - des décompressions (ex: laminectomie en cas de tumeur médullaire),
 - la dérivation des organes creux (31). La chirurgie de dérivation des organes creux consiste à mettre hors fonction de façon définitive ou temporaire, un segment d'organe creux atteint de cancer. Cette dérivation permet de contrôler différents symptômes : dysphagie, nausées, vomissements, ictère, douleurs. Cette chirurgie permettrait le prolongement de la vie, éviterait une agonie douloureuse, et potentialiserait d'autres traitements pour vaincre la douleur (31).
 - l'exérèse de ganglions métastatiques et/ou des métastases. La « métastasectomie » est également envisageable pour améliorer la qualité de vie quand la tumeur primitive est contrôlable, avec un développement lent, si et seulement l'abord des métastases est aisé, et l'animal en bon état général. Des « métastasectomies » pulmonaires ont montré des survies prolongées de 4 à 24 mois.
 - des amputations (lors d'ostéosarcome appendiculaire, hémimaxillectomie, mandibulectomie...). Dans le cas d'ostéosarcome appendiculaire (30,61,65), l'amputation apporte un soulagement rapide, sans pour autant augmenter la durée de vie de l'animal (sauf si cette chirurgie est associée à une chimiothérapie qui ralentit cette progression métastatique). Cependant il est souvent très difficile de convaincre les propriétaires qu'un chien vit très bien sur trois pattes (sans autre problème neuro-arthro-musculaire adjacent) et que l'amputation est le moyen le plus efficace pour éradiquer la douleur due à cette tumeur.
- Sans traitement de l'ostéosarcome, la douleur s'accroît car la tumeur détruit progressivement l'os et provoque une inflammation importante des tissus mous environnants. L'animal devient peu à peu anorexique et le déclin rapide de l'état général (maigre, immobilité...) conduit inexorablement à l'euthanasie (30).
- Si l'amputation n'est pas réalisée, on peut soumettre l'animal à une chimiothérapie seule (80 % des chiens traités conservent un fonctionnement et un usage correct de leur membre) ou à une radiothérapie palliative qui permet de soulager les douleurs osseuses primaires et secondaires (30) (cf. II B-2).

Le traitement de la douleur cancéreuse osseuse est étiologique et symptomatique. Un traitement local reste indispensable (immobilisation des segments osseux lors de fractures pathologiques, radiothérapie locale antalgique, décompression de voisinage). Une thérapeutique médicamenteuse s'impose également avec des morphiniques, de la carbamazépine (conseillée pour les neuralgies périphériques d'origine osseuse), ou des antidépresseurs tricycliques (lors de douleurs chroniques). On peut ajouter à cette thérapeutique des médicaments à visée physiopathologique. Des agents anti-ostéoclasiques s'opposent à la résorption osseuse- biphosphonates et éventuellement calcitonine- ou des traitements anti-hormonaux ont aussi un effet antalgique par leur action anti-tumorale (17)).

Le traitement étiologique chirurgical est parfois difficile ou impossible (amputation sur des animaux arthrosiques) et le praticien doit avoir recours à d'autres techniques.

B-2) la radiothérapie (5,43,65)

Les radiations induisent un état de mort cellulaire différée et donc une incapacité des cellules cibles à se diviser (31,43).

Elle représente une arme essentielle face aux cancers et intervient comme adjuvant de la chirurgie (18,43). On utilise la radiothérapie lors de tumeurs radio sensibles (plus les cellules se divisent et plus elles sont radio sensibles, des tumeurs telles que les sarcomes ne sont pas ou peu sensibles) et lorsque les volumes à irradier sont limités et accessibles. A terme l'irradiation tumorale peut avoir un effet antalgique en détruisant totalement ou partiellement une tumeur. Cependant la radiothérapie per se est génératrice de douleurs iatrogènes précoces et tardives fréquentes et intenses.

Les indications de la radiothérapie sont (43):

- la stérilisation du volume tumoral irradié,
- le traitement adjuvant de la chirurgie. La radiothérapie ne peut contrôler des tumeurs de grande taille (supérieures à 4 cm) et la chirurgie ne lutte pas contre l'envahissement métastatique contrairement à la radiothérapie. En post-opératoire la radiothérapie reste le traitement complémentaire idéal des tumeurs récidivantes conjonctives ou épithéliales.

- le traitement complémentaire de la chimiothérapie pour augmenter son efficacité. De plus, certaines substances antimitotiques possèdent des propriétés radio sensibilisantes.

- le traitement palliatif. La radiothérapie palliative sert alors uniquement à éliminer ou réduire la douleur, sans volonté ou espoir de guérison. On tente d'améliorer la vie de l'animal en la rendant supportable, sans en augmenter la durée. La réduction tumorale génère un bien-être accru pour l'animal (61,64).

On doit toujours tenir compte de la tumeur, de sa localisation, de l'espérance de vie du chien (en cas de radiothérapie palliative): l'évaluation reste individuelle (65).

1) Les techniques utilisées (44,65)

La radiothérapie externe a un effet antalgique important mais de courte durée notamment sur des volumes tumoraux importants. Elle s'effectue par cobaltométrie le plus souvent. Elle utilise une source radioactive de cobalt émettant directement des rayons gamma- ou un accélérateur de particules qui émet des électrons accélérés de grande énergie sous forme de faisceaux d'électrons ou de rayons X permettant une irradiation superficielle et précise.

Le plus fréquemment on utilise la téléradiothérapie ou cobaltométrie c'est-à-dire une source de cobalt (1.25MeV) avec une activité maximale à 5 cm sous la peau (le rendement est de 50 % à 10 cm de profondeur). Cette technique permet d'atteindre toutes les localisations tumorales des carnivores domestiques (43).

La radiothérapie interstitielle ou curiethérapie (réalisée avec des isotopes d'iridium Ir^{192} ou de césium Cs^{137}) est uniquement utilisée en médecine vétérinaire. On opte pour cette technique lors de cancer de la vessie avec douleur pelvienne ou pour des tumeurs gastro-intestinales avec douleur abdominale. Le traitement tente d'être curatif: on ne fait pas de la curiethérapie pour soulager spécifiquement la douleur.

La radiothérapie métabolique demeure marginale. Elle est efficace sur les tumeurs osseuses très douloureuses qui métastasent (31).

2) La radiothérapie curative (43)

La tumeur, directement ou non, est à l'origine de la douleur ressentie par l'animal. Lorsque la tumeur présente des caractéristiques de sensibilité à la radiothérapie, la "guérison" soulage immédiatement la douleur, exception faite des douleurs éventuellement induites par les radiations.

3) La radiothérapie palliative (30,61,65)

Elle concerne les tumeurs malignes à un stade avancé et les tumeurs métastasées. La radiothérapie palliative est très efficace pour le contrôle de la douleur cancéreuse associée.

Ses indications demeurent le soulagement de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie de l'animal. Une des utilisations fréquentes est l'élimination des douleurs générées par les tumeurs osseuses primaires ou métastatiques (65).

Plusieurs critères sont mis en place afin de savoir quel patient doit être accepté pour une thérapie palliative. Cependant la prise de décision d'une radiothérapie palliative suppose :

- de confirmer que la tumeur est à l'origine des symptômes douloureux et de s'assurer que cette thérapie n'a pas trop d'effets négatifs sur le sujet. Il ne s'agit pas de soulager une douleur pour en créer une autre. On tente de minimiser les effets latéraux précoces et tardifs des radiations pour améliorer réellement la vie de l'animal. On se doit également de raccourcir les périodes d'hospitalisation.

- s'assurer que la radiothérapie palliative reste le traitement le plus adapté à l'animal et qu'il n'existe pas d'alternative curative (65).

- de définir précisément son objectif et d'en discuter avec le propriétaire. Si il est de maintenir l'animal dans des conditions de vie correcte, en soulageant notamment la douleur, alors le clinicien ne cherchera pas à détruire totalement la tumeur mais à minimiser les effets secondaires, l'hospitalisation et le coût.

Classiquement les patients qui répondent à l'ensemble de ces quatre critères sont les individus présentant des métastases ou une maladie extensive ou des animaux n'ayant pas répondu aux autres traitements.

4) Fractionnement et étalement des doses de radiations

4.1) Schéma général

L'étalement est l'intervalle entre la première et la dernière séance, le fractionnement le nombre de séances. Ces deux paramètres définissent l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie (43).

La dose est fonction de la taille de l'animal, du volume de la tumeur et des tissus sains environnants, de l'espérance de vie de l'animal et varie de 15 à 55 Grays (Gy) en deux ou trois fractions par semaine, à 2 à 4 Gy pendant trois, quatre, voire cinq semaines. Un sous-dosage est responsable de récurrence, un surdosage de lésions des organes environnants la tumeur (43,61).

Chez l'animal l'anesthésie générale est obligatoire à chaque séance.

Il n'y a pas d'avantage particulier à faire un traitement unique ou un traitement sur de longues périodes concernant le soulagement initial de la douleur (le taux de réponse selon les études est similaire). Une fraction de 8 Grays est aussi efficace que 30 Gy en dix fractions pour soulager les douleurs osseuses métastatiques pendant trois mois (61). Le soulagement

semble plus durable avec un traitement prolongé. La réponse est dans tous les cas de 70 %. On peut toujours répéter une irradiation simple, si elle n'a pas suffi et que la douleur resurgit. En effet (61,65) une irradiation forte est mal tolérée (cerveau, abdomen) et ne peut être renouvelé en cas d'insuffisance d'efficacité sur la douleur. Il est souvent préférable de fractionner les doses même si cela apparaît plus contraignant pour l'animal et le propriétaire.

Le schéma de dosimétrie n'est pas encore mis au point : de grandes variations sont observées sur l'efficacité des doses autant chez les humains que les animaux. Le choix des doses demeure encore empirique.

Soulignons, en outre, qu'une dose plus élevée ne soulage pas mieux la douleur. Une dose de quatre grays est assez efficace pour soulager la douleur osseuse mais une dose de huit grays augmente les chances de succès thérapeutique, ce qui demeure l'objectif premier de la radiothérapie (65).

Le soulagement peut être clinique dans les heures qui suivent la radiothérapie, mais il ne peut apparaître que plusieurs jours voire après plusieurs semaines (entre deux et trois semaines plus tard). Le soulagement n'est pas entièrement lié à la destruction des cellules cancéreuses car il est souvent trop rapide. Le soulagement est le même quel que soit le protocole utilisé. Dans le cas des tumeurs osseuses, il est relatif à l'inhibition de la libération par les ostéoblastes normaux de médiateurs chimiques, jouant un rôle dans la nociception. Le soulagement peut être prolongé par les phénomènes de recalcification et de réparations des lésions ostéolytiques (65).

4.2) Schéma empirique de radiation palliative (65)

Il n'existe pas encore de protocole-type optimal et la plupart des études sont réalisées sur le soulagement de la douleur consécutive à des métastases osseuses.

La dose maximale communément admise est de 8.25 Gy afin de n'observer que des complications peu sévères. Si les doses sont supérieures à 10 Gy, des complications graves se révèlent dans 50% des cas.

Les protocoles usuels et efficaces utilisent des fractions de 8 à 10 Gy à J0, J7, J21 ou une dose totale de 24 à 30 Gy répartie sur trois jours de la semaine (3x8 ou 3x10 Gy Lundi-mercredi-vendredi).

Exemple de l'efficacité de la radiothérapie palliative (43,61,65)

Une étude a été réalisée sur 95 chiens présentant un ostéosarcome et traités par radiothérapie palliative (Co^{60}). L'amputation n'a été réalisée sur aucun des chiens (65).

L'étude compare l'efficacité de deux protocoles définis par :

- 3 fractions de 10 Gy J0, J7 et J21 soit une dose totale de 30 Gy
- 2 fractions de 8 Gy avec une ou deux nouvelle(s) cure(s) similaire(s) possible(s) si le soulagement n'est pas suffisant, soit une dose totale initiale de 16 Gy. Les patients répondant bien à la première séance sont susceptibles de bien répondre à un autre traitement radiothérapeutique.

La réponse est jugée positive lorsque la douleur diminue c'est-à-dire lorsque la boiterie s'améliore. 80% des animaux ont eu une amélioration de la fonction du membre.

L'étude montre que la durée totale de soulagement de la douleur après deux traitements par deux fractions de 8 Gy serait plus longue qu'après un traitement de trois fois 10 Gy. 75 % des chiens ont eu une amélioration entre 1 et 60 jours après le début de la radiothérapie (sur une durée médiane de 73 jours).

L'espérance de vie est identique par rapport à une amputation seule (médiane de 125 jours).

L'étude de Cronin, en 1993, montre l'efficacité de la radiothérapie palliative lors de tumeurs des tissus mous (métastases, tumeurs extensives incurables). Les irradiations étaient réalisées à J0, J7, J21 à une dose de 10 Gy. Les propriétaires ont constaté une amélioration significative de la qualité de vie de l'animal (65).

5) Les complications associées à la radiothérapie et leur gestion (43)

Les complications les plus fréquentes sont quasi toutes à l'origine de douleur qui doit être prévenue.

5.1) Les complications précoces

Elles concernent la peau (érythème, dermite exsudative), les muqueuses (mucites), le thorax (oesophagite, poumon radique aigu se compliquant par un œdème aigu du poumon), l'abdomen (cystite et rectites aiguës).

Les mucites de la cavité orale, de l'œsophage et du pharynx sont fréquentes dans la ou les semaines suivant une irradiation. Elles provoquent une douleur empêchant souvent l'animal de se nourrir et de boire. Pour combattre la douleur, les aliments doivent être pauvres en sel. On administre, de plus, des agents protecteurs comme le sucralfate, des désinfectants comme la chlorhexidine de rinçage pour diminuer les risques d'infections secondaires et éventuellement des anesthésiques locaux (lidocaïne visqueuse). En dernier ressort, une sonde de gastrotomie reste envisageable.

5.2) Les complications tardives

Le poumon radique peut évoluer en fibrose pulmonaire avec insuffisance respiratoire grave. Une myélite radique apparaît parfois évoluant de façon redoutable vers la tétraplégie. La vessie radique et les ostéoradionécroses avec des fractures spontanées sont plus rares, mais n'en restent pas moins algogènes.

B-3) la chimiothérapie (18,43,51)

La chimiothérapie consiste en un traitement systémique qui agit sur les cellules cibles tumorales responsables de la douleur (18,51). Cependant cette thérapie a le désavantage de présenter une toxicité parfois douloureuse. Un échappement tumoral s'observe parfois et se traduit par la persistance de la douleur.

Que la chimiothérapie soit curative ou palliative, il importe de tenir compte lors de sa mise en place de l'état général du patient (âge, espérance de vie, constantes biologiques) et de divers facteurs liés à la tumeur notamment sa chimio- et son hormonosensibilité, sa localisation et les résultats des thérapeutiques antérieures. Des tumeurs telles que les leucémies et les lymphomes apparaissent très sensibles alors que les mélanomes et les tumeurs du pancréas le sont très peu (18).

Il a été démontré que (18) les effets antalgiques de la chimiothérapie s'observent lors de cancers du sein, du poumon et de tumeurs digestives, sans qu'il y ait de régression objective des tumeurs. Les cellules tumorales sont altérées mais survivantes. La synthèse de substances algogènes diminue par altération des cellules. La chimiothérapie pourrait diminuer la composante inflammatoire impliquant les PNN, les lymphocytes, et les macrophages. Par exemple, le méthotrexate diminue la synthèse d'interleukine 1, de leucotriènes et de prostaglandines qui sont impliquées dans la sensibilisation des nocicepteurs périphériques.

La chimiothérapie à visée curative peut être utilisée seule mais le plus souvent elle est

complémentaire d'une chirurgie locale ou d'une radiothérapie (61). La chimiothérapie permet la prévention du risque métastatique et donc de la douleur. La chimiothérapie est d'autant plus efficace que le nombre de cellules à détruire est faible. Elle doit être effectuée le plus tôt possible après la chirurgie, d'emblée à dose efficace. Il est conseillé de faire une polychimiothérapie pour éviter les échappements à la thérapeutique anticancéreuse. Les sarcomes osseux qui possèdent un fort potentiel métastatique demeurent des indications d'amputation suivie d'une chimiothérapie systématique (43). Une alternative consiste à coupler la chimiothérapie à une radiothérapie afin d'augmenter la destruction des cellules au site inflammatoire et d'obtenir une durée de rémission plus longue de la douleur (61).

Une chimiothérapie sous-tend que la toxicité des agents utilisés soit faible à modérée et que l'état général de l'animal demeure convenable. En période terminale, on préfère donc utiliser des médicaments peu toxiques (5 fluoro-uracile par exemple) et on suspendra toute thérapeutique mal supportée au vue du faible bénéfice attendu. Il ne sert à rien de faire vomir un chien tous les jours ou qu'il fasse des infections à répétition juste pour le « soulager » quelques semaines (43).

Selon une étude consacrée à l'ostéosarcome appendiculaire du chien (61), les patients recevant une chimiothérapie ont trois fois et demi plus de chances d'exprimer une réponse positive (diminution de la douleur) au traitement que les autres. Et ces mêmes chiens ont une durée de soulagement plus longue.

Le problème majeur reste le coût des médicaments anticancéreux notamment utilisés en palliatif. Les molécules disponibles sont nombreuses et chacune possède sa toxicité propre et ses inconvénients d'utilisation (43). En médecine vétérinaire, l'approvisionnement en médicaments anticancéreux reste pour certaines spécialités impossible.

L'hormonothérapie est peu pratiquée en médecine vétérinaire (31). Des anti-oestrogènes, des progestatifs et des androgènes sont utilisés sur les carcinomes mammaires et ovariens. Pour les carcinomes prostatiques, les oncologues utilisent des œstrogènes, des progestatifs et des anti-androgènes. L'hormonothérapie reste à développer plus largement en médecine vétérinaire.

Certaines molécules possèdent des indications dans les douleurs cancéreuses sans être anti-tumorales. Ainsi, les biphosphonates, analogues structuraux du pyrophosphate, inhibiteur physiologique de la formation du cristal osseux lors de la minéralisation et de sa dissolution lors de la phase de résorption , par leur propriété antiostéoclasique, sont utilisés lors les douleurs osseuses (18) (métastases osseuses, myélome) . L'effet antalgique est du à la propriété d'inhibition de la résorption osseuse.

B-4) Immunothérapie (31)

Comme l'hormonothérapie, l'immunothérapie apparaît plus développée en médecine humaine que vétérinaire. De nombreux protocoles expérimentaux sont en cours de réalisation en humaine. Les molécules utilisées sont l'interféron, l' interleukine 2 (IL2), l'IL 2 associée au LAK (Lymphome Activated Killer) ou au TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes). Cependant de nombreuses tumeurs comme les ostéosarcomes, les adénocarcinomes mammaires ou coloproctaux présentent une immunosensibilité mineure.

C) Traitement spécifique des douleurs cancéreuses

C-1) Traitement hygiénique (16,32,35,43,68)

Il est important de veiller à l'hygiène et aux soins apportés à des animaux en douleur. L'hospitalisation doit être la plus courte possible et le nursing très important. L'animal doit être placé dans un environnement calme, confortable, propre, sec, chaud, non violemment éclairé. Il convient de diminuer le stress qui amplifie les sensations douloureuses et détériore le bien-être à l'animal.

Les soins pré et post-opératoires doivent être corrects et réguliers (pansements, soins de la plaie, maintien propre des cathéters veineux et urinaires...) (16).

L'analgésie psychologique reste essentielle: on doit favoriser les caresses et les câlins en dehors des actes médicaux pour éviter qu'ils ne soient associés par l'animal qui deviendrait alors peureux ou agressif.

Certains auteurs préconisent même des séances de physiothérapie et de chiropractie (35).

On associe également au traitement hygiénique, l'alimentation même si elle ne fait pas à proprement parler partie de la gestion de la douleur cancéreuse mais plus du confort et du bien-être. Fréquemment on observe un syndrome paranéoplasique de cachexie pour les tumeurs évoluant sur de longues périodes, les tumeurs de l'œsophage ou de l'oropharynx, ou à la suite du traitement anti-tumoral (mandibulectomie, mucite, anorexie consécutive à la chimiothérapie...). Le stress de la sous-nutrition diminue le seuil de la douleur.

Les besoins énergétiques sont majorés et la densité énergétique des aliments doit être adaptée en conséquence. Il est possible parfois d'utiliser des orexigènes, ou de recourir à une alimentation entérale forcée ou parentérale (39,43,68)

C-2) Prévention des douleurs liées au traitement (12,30)

La prévention de la douleur est toujours plus efficace que le traitement d'une douleur déjà installée.

Les douleurs liées au traitement sont d'origine:

- opératoire ou infirmier (pose de cathéter)
- radiothérapique (lésions iatrogènes)
- chimiothérapique (extravasation et injections multiples). En cas d'extravasation, il convient d'aspirer et de comprimer la zone. Ensuite des compresses froides sont appliquées pour bloquer la cytotoxicité et limiter le gonflement et la nécrose liés à l'extravasation. L'adriblastine est la molécule la plus concernée par ces problèmes de nécrose. Lors d'extravasation d'adriblastine, la douleur est intense, la nécrose systématique, une excision chirurgicale, un débridement, un pansement et une antibiothérapie s'imposent.

La mise en place d'une chimiothérapie suppose la réalisation d'injections multiples. Il est important de diminuer au maximum le stress associé aux nombreuses visites, et de tranquilliser l'animal à chaque séance. Lors d'administration d'adriamycine, il est essentiel de poser une voie veineuse de préférence du premier coup et de vérifier son bon positionnement.

Les lésions de la peau comme l'érythème, les desquamations sèche ou humide, le prurit, les nécroses plus ou moins profondes peuvent persister jusqu'à deux à trois semaines après l'arrêt du traitement. Il faut prévenir l'automutilation aggravant ces signes. Le meilleur traitement consiste en un nettoyage délicat à l'aide de savon doux pour enlever la peau desquamée. Des analgésiques de palier I et II peuvent être utilisés. Un gel à base d'aloès est utile pour favoriser la cicatrisation. Des antibiotiques par voie systémique sont parfois nécessaires lors d'infection bactérienne secondaire.

Lorsque l'œil est touché, l'animal présente un blépharospasme, une blépharite, une conjonctivite voire une kérato-conjonctivite sèche : on traite avec des corticoïdes et éventuellement des larmes artificielles en cas de kérato-conjonctivite sèche.

C-3) Gestion des douleurs par excès de nociception

La stimulation prolongée des nocicepteurs est responsable des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale pouvant entraîner des douleurs durables. On reconnaît quatre classes de médicaments efficaces contre les douleurs par excès de nociception : les analgésiques périphériques dont les AINS, les analgésiques centraux, les anesthésiques locaux, les $\alpha 2$ -agonistes.

1) Les médicaments disponibles

En cancérologie, la plupart des douleurs sont chroniques. Pour gérer idéalement une douleur chronique, le médicament doit être actif par voie orale, posséder une latence d'effet courte, une longue durée d'action et peu d'effets indésirables.

Avant la mise en place d'un traitement antalgique il convient de tenir compte de l'état général de l'animal (IH, IR, âge...)(4). Le praticien devra se fixer des objectifs thérapeutiques réalistes : diminuer la douleur est plausible, mais la vaincre n'est pas toujours possible (64).

On distingue habituellement les analgésiques périphériques et centraux pourtant chacun possède des effets périphériques et centraux (50).

Aucun analgésique miracle n'existe. On crée des associations de molécules agissant sur des cibles différentes. Une molécule potentialise l'action et permet de diminuer les doses de l'autre tout en augmentant l'efficacité de l'analgésie (synergie des molécules) et en diminuant les effets indésirables (10,50,55). On appelle le fait d'agir sur plusieurs cibles simultanément l'analgésie balancée: elle évite le risque de surdosage et accroît l'efficacité (II D-2).

1.1) AINS et analgésiques non morphiniques= analgésiques périphériques

Les AINS possèdent des propriétés antalgique, anti-inflammatoire et anti-pyrétique.

Ces analgésiques de palier 1 (cf. II-D) sont des molécules pratiques (galénique adaptée), peu chères, efficaces, ayant une plus longue durée d'action que les opioïdes (29,55,68).

L'utilisation des AINS requiert des précautions car leurs effets indésirables sont nombreux (toxicité digestive surtout et rénale). Il existe cependant une grande variabilité de tolérance et de biodisponibilité entre les espèces et les individus.

Les AINS sont indiqués dans le traitement des douleurs inflammatoires aiguës ou

chroniques faibles à modérées (49,68).

Ainsi lors d'inflammation des tissus mous ou de néoplasie osseuse (43,49,68), les AINS s'avèrent plus efficaces que les morphiniques. Ils ont une place essentielle dans la gestion des douleurs cancéreuses. L'aspirine (50) a un rôle particulier dans le traitement des douleurs cancéreuses métastatiques osseuses comme les autres AINS (17).

Dans les douleurs post-opératoires à forte composante inflammatoire, les AINS ont un effet analgésique parfois supérieur à celui des morphiniques (69). En post-opératoire immédiat, il conviendra de préférer les opioïdes pour leur effet sédatif et leur moindre contre-indication rénale.

Des travaux récents semblent en outre montrer que les processus angiogéniques tumoraux impliqueraient l'activation de la cox2. Ainsi l'utilisation d'AINS cox2 sélectifs pourrait en outre avoir une action bénéfique contre les processus tumoraux.

a) Considérations générales (49,55)

La latence pour obtenir l'analgésie après administration parentérale est environ 30 à 60 minutes. La durée d'action est d'environ 24 heures, pour les AINS autorisant une administration unique journalière. Par voie orale, il est préférable de les administrer pendant les repas afin de limiter le contact avec la muqueuse gastrique et les risques d'ulcération.

Quelque soit l'AINS la dose efficace la plus petite doit être utilisée afin de diminuer la toxicité. L'idéal est de faire une titration afin de déterminer la dose minimale efficace (48). Concernant les posologies, il est essentiel de ne pas les extrapoler d'une espèce sur l'autre. La dose habituelle d'aspirine chez le chien tue le chat. De même l'ibuprofène est très bien toléré chez l'homme, mais il est beaucoup moins bien supporté par les carnivores domestiques (49,55).

Les AINS se lient fortement aux protéines plasmatiques (à 90 %). Le métabolisme est hépatique.

Les effets anti-inflammatoire et analgésique persistent plus longtemps que les concentrations efficaces dans le sang car les AINS s'accumulent immédiatement aux endroits d'inflammation aiguë (37,55).

b) Classification des AINS (37,62)

Tableau 8 : Classification des AINS (29,37)

Acides carboxyliques R-COH	Acides énoïques	Nouvelles molécules partiellement ou totalement sélectives Cox-2
<i>Salicylates</i>	<i>Pyrazolones</i>	Nimésulide
Salicylate de sodium	Phénylbutazone	SC58125
Acide acétylsalicylique	Dipyron	DuP697
<i>Acides propioniques</i>	Ramifénazone	L4537
Carprofène	Oxicams	
Kétoprofène	Méloxiam	
Védaprofène	Piroxicam	
Naproxène		
Ibuprofène		
<i>Dérivés acide fénamique</i>		
Flunixin		
Acide tolfénamique		
Acide méclofénamique		
<i>Dérivés acide acétique</i>		
Indométhacine		
Etodolac		
<i>Acide diophéniacétique</i>		
Diclofénac		

A l'exception du nimésulide et des nouvelles molécules, les AINS sont chimiquement des acides carboxyliques ou énoïques.

Les AINS peuvent être classés en trois familles : les acides carboxyliques, les acides énoïques et les nouvelles molécules (Tableau 8). Leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques diffèrent et expliquent leurs actions non similaires.

c) Mécanisme d'action des AINS (13,29,35,37,40,49,55)

Les analgésiques périphériques agissent au niveau du foyer inflammatoire douloureux (29). Le mécanisme d'action spécifique analgésique reste difficile à objectiver par rapport à l'activité anti-inflammatoire seule (29). Les AINS possèdent une action périphérique et centrale.

La libération de la « soupe périphérique » génère une inflammation, notamment caractérisée par une dilatation des artérioles et par une augmentation de la perméabilité des capillaires et des petits vaisseaux aux protéines. Un œdème se constitue dans le secteur interstitiel et des leucocytes migrent dans l'espace extra-vasculaire (37). La cascade inflammatoire se déclenche.

Les lésions tissulaires provoquées entraînent la libération des phospholipides membranaires. Ces lipides subissent l'action des phospholipases A2 et C pour produire de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique sert de substrat aux cyclo-oxygénases (Cox 1 et 2) et aux 5-lipoxygénases pour obtenir des éicosanoïdes. Les leucotriènes et les

prostaglandines, principaux éicosanoïdes, jouent un rôle essentiel dans les phénomènes d'hyperalgésie périphérique et centrale (32,40). En effet, certaines prostaglandines comme les PGE₂ abaissent le seuil d'excitation des nocicepteurs, sensibilisent ces récepteurs (soit directement soit par l'intermédiaire d'autres médiateurs de la douleur tels que la bradykinine et l'histamine (29) cf. I)A)2)). Les prostaglandines facilitent, en outre, la transmission de l'influx nociceptif au niveau de la moelle épinière et joueraient un rôle dans l'hypermétabolisme central (32) (Illustration 32).

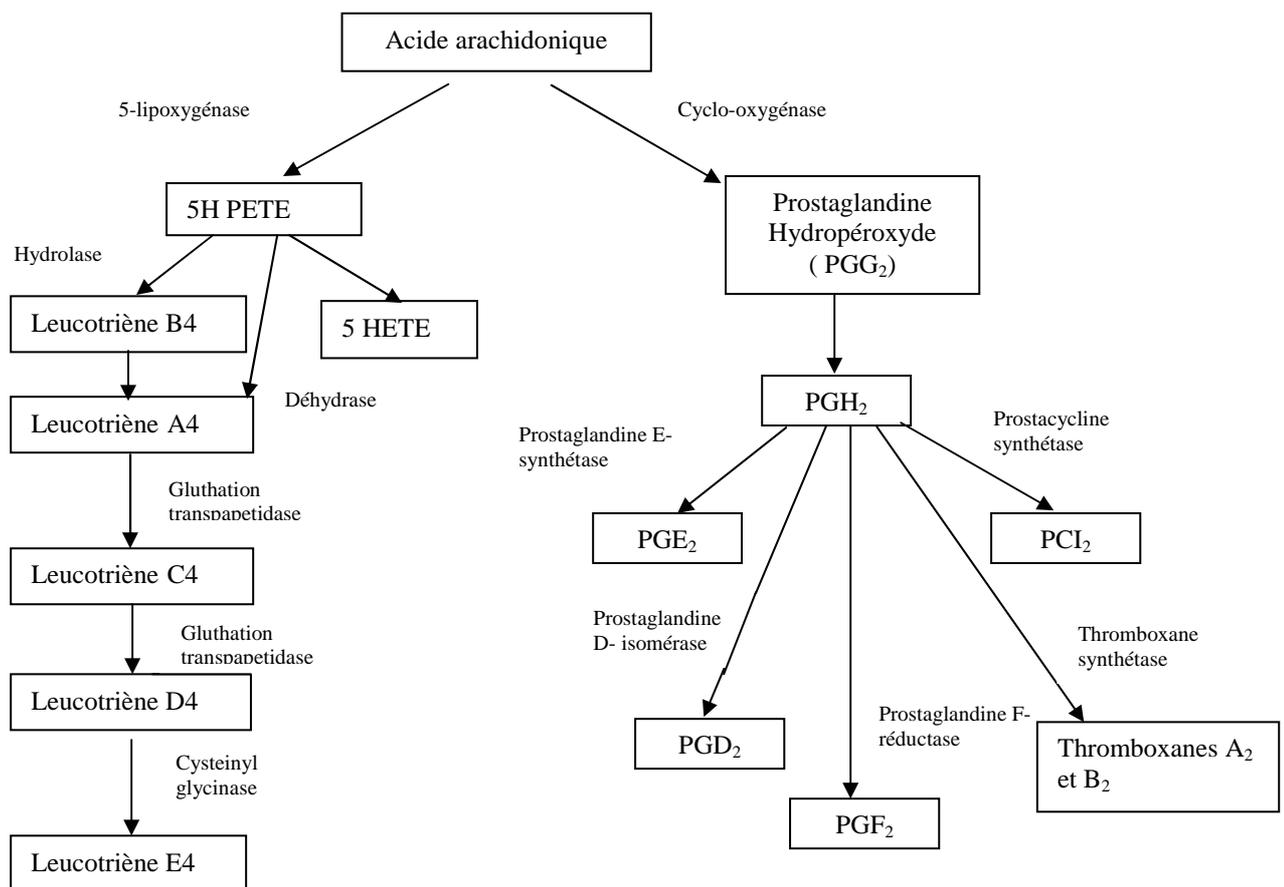


Illustration 32 : Cascade inflammatoire de l'acide arachidonique, synthèse des éicosanoïdes (50)

L'acide arachidonique est le substrat de 2 enzymes principales : la 5 lipoxygénase à l'origine de la voie des leucotriènes et les cyclo-oxygénases à l'origine de la voie des prostaglandines et des thromboxanes.

L'ensemble des molécules formées sont responsables de l'inflammation.

Les AINS empêchent la synthèse de prostaglandines par inhibition précoce de la cyclo-oxygénase ou Cox (60,65). Les AINS inhibent également l'action de la lipo-oxygénase et des neutrophiles (40).

Deux isoenzymes de Cox ont été identifiées. Les Cox 1, constitutives, possèdent une fonction physiologique et les Cox 2 inductibles. Les Cox 2 sont synthétisées lors des états inflammatoires par les macrophages et les cellules inflammatoires, suite à la stimulation de

ces cellules par des cytokines et autres médiateurs de l'inflammation (49,55). Les Cox sont présentes dans des leucocytes, les cellules musculaires lisses, les neurones et les synoviocytes. L'induction de la synthèse des Cox, lors des états inflammatoires, entraîne une hausse de la synthèse des éicosanoïdes, médiateurs majeurs de l'inflammation. Les Cox 2 sont responsables majoritairement de l'hyperalgésie et de l'expérience de la douleur. Les Cox 1 sont également impliquées dans la transmission de la douleur mais dans une moindre mesure. En effet, les Cox 1 entraînent la formation de prostaglandines, de prostacyclines et de thromboxanes ayant des rôles physiologiques (prostaglandines cytoprotectrices de la muqueuse gastrique, de l'endothélium vasculaire, des thrombocytes et du rein) (49).

L'inhibition des Cox par les AINS, au niveau périphérique, est le principal mécanisme expliquant l'action analgésique et l'effet anti-inflammatoire des AINS (37,55).

Outre ce mécanisme majeur d'inhibition périphérique de la synthèse des prostaglandines, les AINS pourraient avoir une action analgésique centrale propre (32). Des AINS tels que l'aspirine et le kétoprofène ont montré une action antalgique à des doses inférieures aux doses anti-inflammatoires. Cette action centrale pourrait être expliquée par une diminution de la synthèse de prostaglandines dans le névraxe par inhibition des Cox en effet les Cox2 augmentent la perception de la douleur en activant des récepteurs de la SP au niveau de la moelle épinière et du thalamus (29). Cette action diminue la composante sensibilisante centrale de l'hyperalgésie et n'est observée que pour les molécules capables de traverser la barrière hémato-méningée en quantité suffisante (cas des profènes, du paracétamol et de la noramidopyridine) (37). Selon certains auteurs cette activité serait indépendante de cette inhibition et les mécanismes concerneraient des interférences avec les voies de la sérotonine ou des interactions avec les récepteurs morphiniques (29). Leur action antalgique centrale apparaît également en relation avec leur effet anti-pyrétique via leur action sur l'hypothalamus. Les AINS non acides comme le paracétamol, la noramidopyridine ont une action centrale plus marquée que des AINS acides (aspirine, kétoprofène) (29).

Les chercheurs tentent de développer des AINS Cox2 sélectifs i.e. des AINS inhibant préférentiellement les Cox 2 par rapport aux Cox1. Ces inhibiteurs sélectifs ne sont pas plus efficaces mais entraîneraient des effets secondaires moins importants, surtout sur le tube digestif. Cependant toutes les Cox2 ne sont pas induites, certaines sont constitutives dans le SNC et le rein (40) et possèdent un rôle déterminant dans l'angiogénèse, la fonction rénale, la régulation de la résorption osseuse, la fonction de reproduction et la cicatrisation des ulcères gastro-duodénaux (55). Donc, même avec des inhibiteurs préférentiels des Cox 2, des troubles secondaires des fonctions rénale et digestive sont parfois observés (40) en effet les troubles gastro-intestinaux liés aux AINS seraient également dépendants de leur cycle entéro-hépatique et pas uniquement de leur spécificité Cox (40).

Les molécules Cox2 sélectives sont définies par un rapport Cox2/Cox1 élevé. En médecine vétérinaire ces molécules sont essentiellement représentées par le carprofène, par le nimésulide, l'acide tolfénamique (Tableau 9).

Tableau 9 : Spécificité Cox de quelques AINS courants (16,40).

Ces résultats ont été obtenus in vitro en mesurant les concentrations de thromboxanes

	Cox1	Cox2	Rapport Cox1/Cox2
Aspirine	++++	-	0,3
Carprofène	+	+++	129
Flunixin	+++	+	0,7
Kétoprofène	+++	+	0,25
Méloxicam	+	+++	3
Nimésulide	+	+++	38
Ac. Tolfénamique	++	++	15
Etodolac	+++	+	0,52

Plus le rapport Cox1/cox2 est élevé, plus la molécule inhibe de façon spécifique les Cox2. L'aspirine a un rapport Cox1/cox2 faible : l'aspirine inhibe uniquement les cox1 physiologiques.

Outre l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, les mécanismes d'action des AINS pouvant expliquer leur efficacité sont nombreux (Tableau 10).

Tableau 10: Les différents mécanismes d'action des AINS expliquant leur effet antalgique (29,37)

Mécanismes possibles des AINS
Inhibition de la cyclooxygénase dans la cascade de l'acide arachidonique
Inhibition des actions des PG sur leurs récepteurs
Inhibition de la 5-lipo-oxygénase qui agit sur l'acide arachidonique pour former des leucotriènes
Inhibition des actions de la bradykinine
Suppression de la libération des cytokines (ex: IL1)
Inhibition de la libération des enzymes lysosomiales et non lysosomiales
Modulation de la synthèse d'acide nitrique
Inhibition des mécanismes de transduction
Inhibition du chimiotactisme des neutrophiles

d) Effets indésirables des AINS et contre-indications (29,37,49,55,62)

α) Effets indésirables

Les effets secondaires résultent de l'inhibition des Cox physiologiques et donc de la diminution de la synthèse de prostaglandines « cytoprotectrices ». Elles diminuent le volume et l'acidité des sécrétions gastriques, les quantités de pepsine, elles stimulent la sécrétion du mucus, des bicarbonates (HCO₃⁻) et le turn over des cellules épithéliales gastriques. Les prostaglandines possèdent, en outre, une action vasodilatatrice locale (62). Les AINS, par leur action, diminuent les mécanismes de protection cellulaire.

Même si l'intensité des lésions se révèle importante (16), la prévalence des effets néfastes reste faible. Les effets secondaires sur la paroi gastrique sont les plus précoces et les plus fréquents (16). Les carnivores domestiques semblent en général plus sensibles aux effets indésirables que les humains.

L'espèce féline apparaît plus sensible aux effets indésirables des AINS dont la fréquence élevée s'explique par une déficience de glucuroconjugaison et par une clairance plus lente surtout pour les salicylates. Ces troubles se manifestent essentiellement par une toxicité rénale, hépatique, gastro-intestinale et hématologique. L'animal peut présenter une hyperthermie, une alcalose respiratoire, une acidose métabolique, une méthémoglobinisation, une gastrite hémorragique, des lésions hépatiques et rénales (55,68). L'indice thérapeutique s'avère faible chez les félins, parfois même les doses thérapeutiques sont toxiques

1) effets sur la muqueuse gastrique (55,62)

Les AINS sont responsables de l'irritation de la muqueuse (gastrite peu sévère à grave) pouvant aller jusqu'à l'ulcération causant des douleurs et des vomissements, parfois même de l'hématémèse. Les ulcères provoqués peuvent être fatals. Les troubles digestifs constituent la cause la plus fréquente d'arrêt du traitement par des AINS.

Les lésions sont causées par l'inhibition des Cox1 synthétisant des prostaglandines cytoprotectrices protégeant l'estomac contre ses propres sécrétions. Les AINS provoquent également une irritation directe de la muqueuse gastro-intestinale.

Les effets gastro-intestinaux sont observés pour des administrations aussi bien parentérales qu'entérales (49,62). Le plus souvent, les ulcères sont provoqués lorsque des doses supérieures à celles recommandées sont administrées mais ils peuvent survenir pour des doses faibles. Le cycle entéro-hépatique aggrave les effets gastro-intestinaux pour certains AINS comme le naproxène, le piroxicam, l'indométacine, la flunixin, l'acide tolfénamique et le carprofène (55).

Les AINS plus sélectifs des Cox2 présentent en revanche une excellente tolérance gastrique. Certaines spécialités possèdent une AMM sans limitation de durée d'administration (METACAMND - méloxicam- et QUADRISOLND -védaprofène-). Deux AINS, le carprofène et l'étozolac, ont récemment été approuvés aux USA, par leur moindre pouvoir ulcérogène par rapport à l'aspirine selon des études expérimentales (55). La même étude a comparé les effets indésirables suite à l'administration de trois AINS Cox2 « sélectifs » sur des chiens: le carprofène, le méloxicam et le kétoprofène. Les molécules ont été données pour un groupe pendant 7 jours et pour un autre pendant 28 jours. La comparaison avec un groupe témoin montre qu'il n'y a pas de différence pour le développement des lésions gastro-intestinales.

Il a été démontré que l'aspirine à des doses relativement modestes entraîne plus de lésions gastriques et duodénales qu'un placebo ou le carprofène. Néanmoins de nombreux praticiens ont observé que l'aspirine peut être administrée sans crainte et de façon chronique à de nombreux chiens en raison du phénomène d'adaptation gastrique (69).

Certains AINS non sélectifs s'avèrent tout de même sûrs lors d'administration chronique car ils bénéficient du phénomène d'adaptation gastrique. Suite à l'administration sur de longues périodes d'AINS, le flux sanguin augmente dans la muqueuse gastrique, l'infiltration des cellules inflammatoires diminue et les cellules à mucus sont régénérées plus intensément suite à la synthèse accrue du GFE (Growth factor epithelial) présent dans le mucus. On parle d'adaptation gastrique. Cette adaptation a été démontrée pour l'aspirine après 14 jours d'administration, chez le chien. De plus aucune relation ne peut être établie entre l'étendue des lésions aiguës observées lors d'administration à court terme et les lésions

lors d'utilisation chronique (55,69).

La prophylaxie de ces complications apparaît indispensable lors de mise en place de traitement à base d'AINS pour éviter toute douleur supplémentaire (43,55). Les règles d'administration des AINS sont :

- quand les AINS sont donnés per os il est préférable de le faire pendant les repas,

- limiter la durée du traitement si possible,
- espacer les prises,
- préférer des AINS Cox2 sélectifs ou des aspirines tampons qui provoquent moins de lésions gastriques,

- administrer conjointement du misoprostol (CYTOTEC ND), analogue synthétique des prostaglandines, à la posologie de 2 à 5 µg/kg toutes les 8 heures par voie orale (16,43,69). Le misoprostol est la seule molécule réellement efficace en préventif chez le chien pour réduire les lésions induites par les AINS. Peu de documentation est disponible sur son utilisation chez les chats (49). Toutefois si les règles d'utilisation des AINS au long cours sont respectées, le misoprostol sera peu employé (69).

Si la prévention n'est pas efficace ou qu'elle n'est pas mise en place, on devra traiter les ulcères provoqués avec:

- des antagonistes H₂ tels que la cimétidine (10mg/kg toutes les 6 à 8 heures) ou la ranitidine (1 à 2 mg/kg/12 heures PO ou 2.5 mg/kg IV chez le chat). Ces molécules ne sont efficaces qu'après arrêt des AINS (16).

- des inhibiteurs des pompes à protons comme l'oméprazole (MOPRAL ND) à la dose de 0.7 mg/kg/jour PO. La dose maximale est de 20 mg.

- des agents cytomucoprotecteurs comme le sucralfate (ULCAR ND). On l'administre toutes les huit à douze heures à raison de 0.5 à 1 g à chaque prise pour le chien et 0.25 g pour un chat (68).

2) Effets sur la fonction rénale (37,55,62)

Ces effets sont plus rares mais plus graves.

Ces effets sur la fonction rénale sont constatés lors d'intoxication et chez des animaux dont la perfusion rénale est diminuée (hypovolémie, hypotension notamment en période opératoire).

Lors d'hypovolémie, le rein synthétise des prostaglandines pour se protéger de l'ischémie en dilatant les artérioles rénales dans un contexte de vasoconstriction périphérique systémique. Lorsqu'on administre des AINS, cette protection est altérée et une insuffisance pré rénale aiguë peut se développer. Celle-ci est réversible suite à l'arrêt immédiat des AINS et à une réhydratation.

Les AINS diminuent la synthèse des prostaglandines. Or les prostaglandines ont un effet feed-back négatif sur la synthèse d'AMPc qui stimule l'action de l'ADH dans la résorption hydrique. Par conséquent la concentration d'AMPc s'élève, l'ADH est stimulée entraînant une polyurie et une hyponatrémie (49).

Les AINS Cox2 « sélectifs » seraient moins toxiques mais certaines prostaglandines importantes pour la régulation hydrique, sodique et pour l'hémodynamique sont synthétisées par des isoenzymes Cox2, constitutives de certains secteurs du rein.

3) effets sur l'hémodynamique (29,55,62,66)

Les AINS et surtout l'aspirine par leur activité anti-agrégation augmentent les risques de saignements intempestifs.

On peut également citer les effets méthémoglobinisants de l'acétaminophène chez le chat.

4) Atteinte du cartilage (29,37,55)

L'utilisation régulière d'aspirine notamment peut mener à une dégénérescence du cartilage chez des animaux arthrosiques.

5) Toxicité hépatique (55)

Cette toxicité se révèle intrinsèque pour l'aspirine et l'acétaminophène alors qu'elle est idiosyncrasique pour les autres AINS (non prédictible car non dose-dépendante). Pour le carprofène on a noté une toxicité hépatique idiosyncrasique surtout sur certaines lignées de Labradors.

β) Contre-indications des AINS (11,37,49,58)

Les contre-indications relatives concernent les animaux gériatriques pour lesquels les fonctions rénale et hépatique doivent être vérifiées, les jeunes animaux qui ont des organes immatures (clairances rénale et hépatique inférieure à celles de l'adulte).

Les contre-indications absolues sont l'hypotension, l'hypovolémie relative ou absolue, la déshydratation, les insuffisances rénale et hépatique, les coagulopathies, l'insuffisance cardiaque grave, des ulcères ou une inflammation gastro-intestinale préexistants, lors de traumatismes crâniens, de choc ou de gestation. L'utilisation concomitante d'un autre anti-inflammatoire stéroïdien ou non ou de diurétiques est également déconseillée. L'usage simultané de deux AINS est contre indiqué car les effets secondaires se cumuleraient et l'efficacité n'est pas meilleure. L'utilisation simultanée ou alternative d'AINS et de corticoïdes est également proscrite car elle aggrave les troubles gastro-intestinaux.

e) *Utilisation des AINS au long cours (11,55,69)*

Les AINS pour gérer des douleurs cancéreuses peuvent être utilisés pendant des mois voire des années. La bonne tolérance à l'AINS reste essentielle pour des prescriptions sur de longues durées. Il convient de déterminer le rythme d'administration optimal avec des doses minimales ne permettant pas la résurgence de la douleur entre les administrations régulières.

Si au bout d'une semaine l'AINS n'est pas efficace ou mal toléré, on modifie la dose administrée puis la prescription afin de trouver l'AINS le plus adapté. Une alternative consiste à diminuer la dose d'AINS et à lui associer un opioïde : cette combinaison se révèle aussi efficace pour les douleurs chroniques sévères (49).

L'échappement au traitement par les AINS n'a pas été rapportée. Un AINS efficace et toléré le restera toujours. Si des AINS doivent être prescrits à des animaux présentant des saignements ou des ulcérations gastriques, on associe obligatoirement au traitement le misoprostol.

Les doses doivent être adaptées aux animaux notamment les jeunes de moins de six mois qui ont un rein et un foie immatures (cependant la douleur cancéreuse est rare à cet âge)

et chez les patients gériatriques. Plus le chien est vieux plus les troubles gastro-intestinaux sont marqués suite à l'utilisation d'AINS surtout lors d'administration sur de longues périodes. Une étude montre que parmi les chiens ayant des problèmes gastro-intestinaux, 85% avaient plus de six ans (55). Une réduction rapide de la dose permet un meilleur ratio efficacité/innocuité. Sur des animaux gériatriques on privilégie une approche 1/2 voire 1/4 de dose.

Lorsqu'un vétérinaire désire utiliser des AINS au long cours, deux stratégies s'offrent à lui (11,69):

- choisir un AINS avec AMM sans limitation de la durée de prescription, possédant une bonne tolérance gastrique. L'AINS est alors administré en continu sur de longue période. Lors de traitement quotidien sur du long terme les doses minimales efficaces doivent être employées (carprofène, védaprofène, méloxicam,...) avec surveillance régulière par le vétérinaire. On parle d'approche préventive de la douleur chronique.

- utiliser un AINS sans cette AMM, à la dose habituelle en cure discontinue c'est à dire avec des fenêtres thérapeutiques. Par exemple on donne de l'acide tolfénamique trois jours puis on arrête pendant quatre. Ce traitement est efficace et toléré sur une période de plus de trois mois (13 semaines selon une étude (69)). On pratique de même pour le nimésulide, le kétoprofène, les AINS de première génération.

Avant toute prescription d'AINS, le vétérinaire doit effectuer un bilan biochimique (16). En cas de cure prolongée, une surveillance et un monitoring réguliers et complets sont nécessaires.

f) *Les molécules disponibles*

Les AINS sont généralement uniquement efficaces sur les douleurs par excès de nociception. Les molécules les plus utilisées en médecine vétérinaire sont la flunixin et l'acide tolfénamique pour les douleurs aiguës. Le méloxicam, le carprofène, le kétoprofène sont largement utilisés pour les douleurs aiguës et chroniques.

α) Aspirine (acide acétylsalicylique)(43,55,62,69)

L'aspirine est le composé possédant des propriétés antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique le plus anciennement connu.

Chez le chien l'effet antalgique se manifeste à la dose de 10 à 25 mg/kg toutes les 8 à 12 heures. Ces doses sont inférieures à celles utilisées pour l'action anti-inflammatoire. L'aspirine est inefficace sur les douleurs profondes et viscérales, ses effets antalgiques sont en relation avec son action sur l'inflammation périphérique myo-ostéo-articulaire.

Les effets indésirables sont classiquement associés aux risques hémorragiques par thrombopathie. L'analgésie induite est en général médiocre et de courte durée.

On trouve des formes injectables (acétylsalicylate de lysine - ASPEGICND ou VETALGINEND). La dose est de 45 mg/kg/12 heures. Les tolérances locale et générale sont excellentes.

L'utilisation de l'aspirine est déconseillée chez le chat du fait d'une clairance lente et d'un déficit en glucuronyltransférase. La durée de vie de la molécule dans l'organisme est très augmentée (45,49). Les risques de surdosage augmentent par conséquent.

L'aspirine et ses dérivés sont absorbés facilement via le tractus gastro-intestinal et leur distribution est large.

L'aspirine est utilisable pour les affections inflammatoires, notamment consécutives à

la dissémination métastatique, et dégénératives des os et des articulations. Son utilisation sur de longues périodes est risquée compte tenu de ses effets secondaires, cependant certains praticiens l'utilisent sur de longues périodes en raison du phénomène d'adaptation gastrique. Malgré tout en raison de son action irréversible sur les plaquettes, l'utilisation de l'aspirine est à déconseiller chez les cancéreux sauf lors de tumeurs osseuses pour lesquelles elle reste très efficace (39).

β) Flunixin-méglumine (43,49,62)

La flunixin (FYNADINEND) est indiquée pour les douleurs chirurgicales viscérales, musculo-squelettiques et ostéo-articulaires en effet elle a une action sur la synthèse de prostaglandines au niveau du tube digestif et de l'appareil locomoteur mais peu au niveau de la peau .

Elle est utilisée pour des douleurs chroniques telles que les douleurs ostéo-arthritiques mais peu d'études rapportent son utilisation sur les douleurs cancéreuses chroniques. Des ulcères gastro-intestinaux sévères surviennent assez rapidement mais régressent spontanément. Pour les douleurs chroniques on préférera la forme orale à raison de 1 mg/kg/jour pendant trois à cinq jours en cure tous les mois. Le traitement est arrêté dès que des troubles gastriques se manifestent.

La FYNADINEND ne possède pas d'AMM pour les chats à cause de sa gastrotoxicité et de sa néphrotoxicité dans cette espèce.

χ) Acide tolfénamique (43,49,62,69)

Cet anti-inflammatoire et analgésique (TOLFEDINEND) est indiqué pour les douleurs squelettiques et ostéo-articulaires du chien, surtout chroniques. L'AMM pour le chat ne concerne que le traitement des syndromes fébriles.

La dose journalière est de 4 mg/kg PO, SC, ou IM pendant 5 jours. La TOLFEDINEND notamment par sa galénique adaptée (comprimés) peut être administrée chroniquement selon un schéma thérapeutique particulier afin de minimiser les effets secondaires même s'ils sont rares : rythme 3jours-4jours. La TOLFEDINEND est administrée trois jours consécutifs puis le traitement est arrêté pendant les quatre jours suivants. Ce rythme est adapté au traitement de fond de la douleur arthrosique et cancéreuse. Ce schéma de traitement a montré une bonne tolérance gastrique sur 13 semaines dans le traitement prolongé de la douleur arthrosique (65). Cet AINS est utilisable pour les douleurs chroniques cancéreuses en respectant les fenêtres thérapeutiques.

ε) Acide nifluniqu (68,69)

Il possède une activité anti-inflammatoire et analgésique propre.

L'acide nifluniqu est recommandé pour le traitement des douleurs et inflammations d'origine musculosquelettique et ostéo-articulaire.

La dose du chien est de 6 mg/kg , celle du chat est de 2.5 mg/kg, matin et soir pendant 3 à 5 jours.

Pour le chien il existe des comprimés gastro-résistants et additionnée de silicate de magnésium et d'aluminium conférant une meilleure tolérance gastrique (SEPVADOLND) et une utilisation au long cours plus sécurisée. Pour le chat il existe du FELALGYLND.

φ) Carprofène (43,55,68,69)

Le carprofène (RIMADYLND) est anti-inflammatoire et analgésique. Le carprofène

possède un mécanisme d'action particulier outre l'inhibition des Cox ou de la lipooxygénase. Il semble épargner les Cox 1 pour inhiber préférentiellement les Cox2 expliquant sa tolérance générale. Le carprofène inhibe une autre enzyme, la phospholipase A2, qui intervient plus en amont de la cascade inflammatoire, ce qui expliquerait en partie une action antalgique plus marquée (55).

Ses indications sont le traitement de la douleur et de l'inflammation dans les affections ostéo-articulaires et musculo-squelettiques aiguës ou chroniques (arthropathie dégénérative, cancer) chez le chien. La dose est de 4 mg/kg PO une fois par jour pendant 5 jours.

L'AMM n'est pas disponible chez le chat, en France, bien que des études concluantes aient démontré des résultats satisfaisants à la dose unique de 2 à 4 mg/kg (55) et que l'AMM existe pour cette espèce dans d'autres pays.

L'index thérapeutique large, malgré un cycle entéro-hépatique important, explique la faible toxicité (55).

Lors d'utilisation chronique sur des animaux gériatriques une réduction rapide des doses offrant un confort suffisant à l'animal est souhaitable pour diminuer la toxicité potentielle.

Les effets secondaires (vomissements, diarrhée, anorexie et léthargie) sont minimes et rares. Une étude (55) montre un taux de 1.3% d'effets secondaires pour des utilisations allant de deux semaines à cinq ans. La tolérance gastrique est excellente dans les traitements au long cours. Des études ont démontré sa grande innocuité. En effet une expérience du dossier d'AMM du RIMADYLND a montré qu'une administration continue, pendant un an à une dose égale à 1.75 fois la dose recommandée est bien tolérée. Même dans le cas de pathologie chronique, la haute tolérance de RIMADYLND autorise l'instauration de traitements prolongés moyennant une réévaluation clinique périodique et régulière de l'animal.

Les intolérances sont individuelles: un chien peut ne pas supporter le carprofène alors qu'il tolère très bien un autre AINS et inversement (11,69).

Un essai mené en double aveugle (16) avec du carprofène à 2.2 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 semaines contre un placebo a été réalisé sur 70 chiens. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes, concernant les effets indésirables gastro-intestinaux.

Cependant le carprofène est responsable chez certains chiens, avec une fonction hépatique initialement normale, d'hépatotoxicité aiguë (49,55) se traduisant par une dysorexie, des vomissements, un ictère et une augmentation des paramètres hépatiques (ALAT, ASAT, bilirubine). Souvent les chiens se rétablissent sans séquelle. Cette toxicité est idiosyncrasique ou résulte d'une surdose relative d'analgésique (posologie américaine de 6 mg/kg). L'hépatotoxicité toucherait préférentiellement certaines lignées de Labradors.

γ) Kétoprofène (11,49,55,68,69)

Le kétoprofène (KETOGENND) est un analgésique utilisable chez les carnivores domestiques à raison de 2 mg/kg toutes les douze heures par voie parentérale (SC, IM, IV) pour les douleurs post-opératoires (orthopédiques ou tissus mous) et chroniques (on utilise alors la voie orale à 1 mg/kg/jour).

Sa tolérance est bonne: on observe quelques vomissements et des ulcères peu sévères à modérés lors d'utilisation chronique. Cependant le kétoprofène interagit avec l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement en diminuant l'activité antithromboxane.

Le kétoprofène est un inhibiteur non sélectif des Cox et possède également une action sur la 5 lipooxygénase et antibradykinine. Malgré son caractère non sélectif il peut être prescrit en première intention pour des douleurs chroniques en raison de sa grande sûreté

d'utilisation.

η) Védaprofène (69)

Le védaprofène (QUADRISOLND) est indiqué pour le traitement des affections inflammatoires chroniques et douloureuses des systèmes ostéo-articulaires et musculo-squelettiques chez le chien.

Il possède une AMM pour le chien sans limitation de durée pour la posologie de 0.5 mg/kg/jour pendant les repas, mais pas pour le chat.

La tolérance générale est excellente, les effets secondaires minimes.

Il représente un analgésique de choix pour le traitement des douleurs chroniques cancéreuses.

ι) Méloxicam (43,55,68,69)

Cet analgésique et anti-inflammatoire est indiqué et pour le traitement des douleurs d'origine inflammatoire (ostéo-articulaires notamment). Il est utilisable pour les douleurs cancéreuses par excès de nociception.

Son action est due à l'inhibition plus ou moins sélective des Cox 2.

Le méloxicam possède une AMM sans limitation de durée pour les chiens. Le traitement est initié à la dose de 0.2 mg/kg en sous cutané en une seule fois puis poursuivi par voie orale à la dose d'entretien de 0.1 mg/kg/jour.

Pour le traitement des douleurs chroniques chez les vieux chiens le schéma thérapeutique peut être l'administration à demi-dose tous les trois jours pendant 12 mois voire plus. Le METACAMND sous forme orale (liquide) est très facile d'emploi. Selon une étude (74), sur 376 propriétaires, 63 % ont été conquis par le METACAMND du fait de son aisance d'utilisation.

L'AMM chat n'est pas encore disponible mais est en cours d'investigation. Les études sont prometteuses au vu des excellentes propriétés analgésiques pour des doses identiques à celles du chien en entretien. La dose d'initiation du traitement par voie parentérale serait de 0.3 mg/kg en une seule fois.

La tolérance gastrique est excellente et les effets secondaires rénaux inexistant. Lors d'utilisation à long terme, des vomissements et des diarrhées surviennent parfois.

De plus, le méloxicam soulage l'inconfort associé aux stomatites radio induites chez le chat (39,49).

φ) Piroxicam (43,62,69)

Cette molécule n'est pas disponible en France. Aux USA elle est déposée sous le nom de FELDENEND. Outre son action anti-prostaglandines, il inhibe l'activation des neutrophiles intervenant dans la phase cellulaire de l'inflammation (74).

C'est un analgésique puissant, remarquable pour des douleurs osseuses, articulaires, nerveuses et les stranguries accompagnant les inflammations du bas appareil urinaire. De plus il aurait une action anti-tumorale sur les carcinomes transitionnels (43).

Peu d'informations sur cette molécule sont encore disponibles : elle est cependant utilisée pour la gestion des douleurs post-opératoires. Pour les douleurs chroniques on l'administre à la dose de 0.3 mg/kg/jour pendant 4 jours puis 1 jour sur 2.

La toxicité gastrique (ulcération) aggravée par le cycle entéro-hépatique est importante.

κ) Ibuprofène (62,68,69)

L'ibuprofène est à éviter chez les carnivores domestiques car les effets secondaires digestifs sont importants (vomissements pendant et après le traitement). L'index thérapeutique est faible: les animaux sont plus sensibles à la toxicité que les humains.

Cette molécule ne présente pas d'intérêt majeur et on préfère ne pas la prescrire surtout pour des utilisations sur de longues périodes. En effet il a été montré qu'un traitement de trente jours avec des doses journalières de 8 mg/kg provoquait des ulcérations gastriques sévères. De plus l'analgésie obtenue après absorption par voie orale ne dure que trois heures maximum.

Cette molécule dispose tout de même d'une AMM chat (69).

λ) Paracétamol (43,55,68,69)

C' est un analgésique périphérique mais pas un AINS : son activité est dépourvue des effets liés à l'action anti-prostaglandines des AINS. Cette molécule ne possède pas d'AMM vétérinaire.

Il possède une activité antalgique et anti-inflammatoire. Il ne provoque pas de lésion digestive et n'interfère pas avec les phénomènes de coagulation. De ce fait cette molécule peut être prescrite à des chiens qui saignent et/ou qui vomissent à la dose de 10 à 20 mg/kg toutes les 8 heures per os.

Le paracétamol est fréquemment associé avec des opiacés faibles comme la codéine: ces molécules offrent une action synergique.

Cette molécule est contre-indiquée chez le chat du fait de son action méthémoglobinisante due à un déficit en glucuronyltransférase (cf. f.1)).

μ) Nimésulide (11,55,68,69)

Cet antalgique périphérique possède des propriétés anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique.

Le nimésulide possède un mécanisme d'action particulier: il diminue l'action histolytique exercée par l'élastase, donc les destructions tissulaires sont moindres, il limite la production de radicaux libres responsables de la nécrose cellulaire, et enfin il inhibe préférentiellement la Cox2.

Ses indications sont semblables à celles du méloxicam.

Pour le chien la posologie est de 5 mg/kg VO pendant 3 à 5 jours. Un autre protocole consiste en une administration en SC ou IM à 4 mg/kg (chien et chat).

Le SULIDENEND est uniquement disponible sous forme injectable ne facilitant pas l'utilisation sur de longues durées. Cependant son action étant rapide et durable jusqu'à deux jours, cette molécule est indiquée lors de douleurs aiguës.

Elle peut donc être prescrite pour des douleurs aiguës suite aux traitements des tumeurs, lors de crises algiques et pour le traitement de douleurs chroniques. Dans ce dernier cas, le nimésulide doit être utilisé dans les fenêtres thérapeutiques. Des études sont en cours sur l'utilisation en traitement de fond pour des douleurs chroniques (ostéo-articulaires et cancéreuses) avec à ce jour une incidence faible d'effets secondaires en relation avec la nouvelle posologie adoptée (62).

v) Néfopam (43,50,68,69)

C'est un analgésique (ACUPANND) uniquement utilisé pour les douleurs somatiques et viscérales post-opératoires. Il possède un mécanisme d'action centrale qui jouerait sur le

recaptage de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Il n'existe pas actuellement de données pertinentes quant à son utilisation chez les carnivores domestiques.

ο) Etodolac (49)

L'étodolac n'est autorisé qu'aux USA pour le chien. Il est recommandé pour des douleurs inflammatoires aiguës ou chroniques. Ses effets indésirables restent limités à la sphère gastro-intestinale.

π) Phénylbutazone (43,62,68,69)

La phénylbutazone limite la sécrétion des radicaux libres des neutrophiles, comme l'acide nifluniqué.

Son utilisation est contre-indiquée chez les chats car les ulcérations gastro-intestinales sont très importantes. Des risques d'agranulocytose (dyscrasie sanguine) ont été observés.

La spécialité commercialisée pour le traitement de fond de l'arthrose est ARTHRIDOGND. Les nombreux effets indésirables ne permettent pas de le recommander dans le traitement des douleurs cancéreuses chroniques.

θ) Futurs AINS (40,49)

Ces AINS devraient être plus efficaces (analgésie améliorée) et plus sûrs d'utilisation en provoquant moins d'effets toxiques.

La classification permet de différencier des AINS non sélectifs et les AINS Cox2 sélectifs. Les AINS Cox2 préférentiels (carprofène, méloxicam, védaprofène, nimésulide) sont pour la plupart des AINS dits de seconde génération et bénéficient d'une bonne tolérance générale pour des traitements sur de longues périodes (74).

Les laboratoires développent surtout des AINS Cox2 hautement sélectifs ou "coxib". Le célécoxib (CELEBREXND) et le rofécoxib (VIOXXND) ne sont à l'heure actuelle que disponibles pour l'homme (40,74) et disposent d'une AMM dans les indications d'arthrose notamment. Leurs successeurs ne sont pas encore disponibles (parecoxib, valdecoxib). Ils auraient un pouvoir ulcérogène moindre que les AINS non Cox 2 sélectifs. Cependant leur intérêt doit être modulé par la découverte des rôles physiologiques des Cox 2 au niveau des reins, des ovaires, de l'utérus, des nerfs, des os et du cerveau.

Une autre perspective est le développement d'AINS relarguant du NO. Administré par voie orale, on constate la libération de NO, doté d'un effet vasodilatateur permettant de maintenir la microcirculation gastrique normale.

Enfin les chercheurs tentent de mettre au point des inhibiteurs doubles Cox/ 5-lipoxygénase comme la tépoxaline. Cette molécule serait donnée avant la prise d'aspirine ou d'indométhacine pour diminuer les risques d'ulcères. En effet les AINS actuels n'inhibent souvent que la Cox. L'acide arachidonique ne servant plus de substrat à la Cox subit l'action de la 5-lipo-oxygénase. La production de leucotriènes s'avère alors considérablement augmentée et entraîne la formation d'ulcères. Cette voie de développement semble prometteuse. Ainsi, dans un modèle canin l'administration d'un inhibiteur double (RWJ 63556) a inhibé la formation de leucotriènes et d'écossanoïdes (42).

p) Tableau des AINS utilisés couramment pour la gestion de la douleur cancéreuse (Tableau 11)

Tableau 11 : AINS recommandés pour le traitement des douleurs chroniques des carnivores domestiques (48,49,68)

Molécule	Espèces	Dose	Voie d'administration	Rythme d'administration
Kétoprofène	Chien/chat	< 2 mg/kg	VO/SC	Une seule fois
		< 1 mg/kg	VO	Tous les jours (3 à 5)
Carprofène	Chien	< 4 mg/kg	SC/IV/VO	Une seule fois
		< 2.2 mg/kg	VO	Tous les jours
	Chat	< 4 mg/kg	SC	Une seule fois
Méloxicam	Chien	< 0.2 mg/kg	SC/VO	Une seule fois
		< 0.1 mg/kg	VO	Tous les jours
	Chat	< 0.2 mg/kg	SC/VO	Une seule fois
		< 0.1 mg/kg	VO	Une fois par jour, 3 jours
Etodolac	Chien	< 10-15 mg/kg	VO	Tous les jours
Acide tolfénamique	Chien	< 2 mg/kg	VO/SC	Cycle 3 jours OFF-4 jours ON Reprise du cycle
	Chat	< 2 mg/kg	VO/SC	
Piroxicam	Chien	0.3 mg/kg	VO	2 fois à 24 heures puis toutes les 48 heures

Les AINS inventoriés sont les plus utilisés pour la gestion des douleurs chroniques. Tous sont disponibles sous forme orale pour améliorer l'observance et la facilité de traitement. Les doses sont celles recommandées par les laboratoires, elles doivent être modulées chez les animaux gériatriques ou présentant des défaillances organiques.

Certains AINS sont formellement contre-indiqués chez les chats: paracétamol, flunixin, phénylbutazone, ibuprofène et aspirine (68). Il convient de diminuer les doses d'AINS chez les chats âgés uniquement si les effets bénéfiques sont supérieurs aux risques.

1.2) Les morphiniques (22,50,55,56,62,69)

Les morphiniques sont des composés considérablement utilisés pour la gestion des douleurs péri-opératoires et cancéreuses en médecine humaine et vétérinaire (55). Les morphiniques se caractérisent notamment par leur ratio efficacité/innocuité très élevé (grande efficacité et sécurité remarquable).

On appelle morphiniques toutes les molécules synthétiques ou semi-synthétiques

présentant une analogie structurale avec la morphine. Le terme d'opiacés est réservé aux dérivés naturels comme la morphine et la codéine (62). Les composés de synthèse sont en général plus efficaces et génèrent moins de toxicité (22).

Notre négation de la douleur est essentiellement culturelle : les pays de l'Europe du Nord sont de gros consommateurs de morphiniques alors que le mot "morphinique" signifie encore dans les pays du Sud "drogue" (69). L'utilisation de morphiniques ne doit pas signifier fin de vie pour l'animal. Il vaut mieux soulager des douleurs avec des morphiniques que laisser souffrir un animal en permanence ou l'euthanasier. Le recours à la morphine est fonction de l'intensité de la douleur et non de la gravité de la maladie (11,15,69). De plus l'utilisation de haute dose de morphine n'altèrent pas la survie du patient (15).

Les morphiniques sont souvent les analgésiques les plus efficaces pour contrôler la douleur (22,56). Cependant ils sont responsables d'effets secondaires non négligeables, en général facilement contrôlables, mais limitant à tort leur utilisation.

La méconnaissance des doses et rythme d'administration est une autre explication à leur sous utilisation en médecine vétérinaire (68).

L'ensemble des morphiniques utilisables en médecine vétérinaire sont répertoriés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Les morphiniques utilisables en pratique courante chez les carnivores domestiques (65).

<p><u>Stupéfiants accessibles sur ordonnances sécurisées</u> Morphine injectable: MorphineND Morphine orale: MoscontinND, KapanolND, ActiskénanND, Skénan LPND Péthidine: DolosalND Fentanyl transdermique: DurogésicND Hydromorphone: SophidoneND</p> <p><u>Morphiniques non classés comme stupéfiants</u> Morphiniques faibles: codéine, dextropropoxyphène, tramadol (ContramalND) Agonistes/antagonistes: Butorphanol (TorbugésicND), nalbuphine (NubainND) Antagonistes: naloxone (NarcanND), nalorphine, naltrexone</p> <p><u>Morphiniques difficilement utilisables en raison de leur galénique</u> Méthadone : comprimés sublinguaux Oxycodone: suppositoires (EubineND) Buprénorphine: comprimés sublinguaux</p> <p><u>Morphiniques appartenant à la réserve hospitalière, non accessible aux vétérinaires</u> Fentanyl injectable, alfentanyl, sufentanyl, rémifentanyl Buprénorphine, phénopéridine</p>
--

a) Mode d'action des morphiniques (11,22,55,56,62,68,69)

Les morphiniques sont des analgésiques majeurs agissant par augmentation du seuil de perception douloureuse sans altération des autres sens (tactile, thermique,...) (62).

Les morphiniques agissent à trois niveaux différents: la moelle, le tronc cérébral et les centres nerveux supérieurs. L'action neuronale consiste en une dépression de la transmission nociceptive suite à une inhibition pré-synaptique liée à une diminution de relargage de SP et autres neurotransmetteurs.

L'effet des morphiniques est consécutif à leur fixation sur les récepteurs spécifiques du SNC et lors de réactions inflammatoires sur des récepteurs périphériques (68). En effet, ils disposent d'un pouvoir analgésique local direct qui s'apparente à une action de type anesthésique local.

Cinq types de récepteurs aux opioïdes ont été identifiés (11,56,62). L'expression des récepteurs diffère en fonction des tissus (56,68).

- les récepteurs μ jouent un rôle dans la dépression respiratoire, l'euphorie, la dépendance, la sédation et l'analgésie supraspinale dose-dépendante. Les agonistes μ ont une action analgésique dose-dépendante. Lorsqu'on augmente les doses, l'analgésie s'accroît.

- les récepteurs κ sont responsables de l'analgésie spinale, de la sédation, de la dépression respiratoire et du myosis. Pour ces récepteurs un effet plafond a été mis en évidence (68).

- les récepteurs δ sont responsables de l'analgésie spinale, de la dépression respiratoire, des vomissements, des nausées et du prurit.

Les récepteurs μ , κ et δ sont les principaux. En terme d'analgésie, l'action sur les récepteurs μ est la plus importante (11,47,69). Les chimistes ont identifié deux sous-types majeurs μ_1 et μ_2 ; cependant des études récentes suggèrent qu'il y en ait au moins sept différents (11,47). Les μ_1 sont des récepteurs de forte affinité responsable de l'analgésie spinale et supra-spinale, de la bradycardie et de la sédation. Les μ_2 sont de faible affinité et la fixation des morphiniques sur ces récepteurs entraîne une dépression respiratoire, une dépendance physique et de l'euphorie (Tableau 13). Cette dichotomie justifie l'apparition d'effets secondaires en cas de surdosage et laisse entrevoir l'espoir de mettre au point des agonistes μ_1 sélectifs (69).

L'analgésie est surtout médiée par les récepteurs μ et κ : les agonistes μ sont efficaces sur les douleurs somatiques superficielles et les agonistes κ sur les douleurs viscérales.

Tableau 13: Comparaison des effets induits par la fixation de morphiniques agonistes μ sur les récepteurs μ_1 et μ_2

Récepteurs μ_1	Récepteurs μ_2
Analgésie spinale et supra-spinale	Analgésie spinale
Bradycardie	Bradycardie
Sédation	Dépression respiratoire, apnée
Myosis	Myosis
Nausées, vomissements	Anti-émétique
Constipation	Constipation, iléus
Rétention urinaire	Dépendance physique
Prurit	Euphorie
Euphorie	

- la fixation des morphiniques sur les récepteurs γ provoque une

hyperexcitabilité, de la dysphorie, des hallucinations, de l'anxiété, de l'agitation c'est-à-dire des effets psychomimétiques

- les récepteurs ϵ fixent en priorité les endorphines avant de fixer les morphiniques exogènes. Ils n'ont pas de rôle majeur concernant l'analgésie.

L'affinité de chaque morphinique pour les récepteurs est différente (62) (Tableau 14).

Tableau 14 : Exemple d'affinité de quelques morphiniques selon le type de récepteurs (56)

	Récepteurs μ	Récepteur $\kappa 1$	Récepteurs $\kappa 3$	Récepteurs δ	Puissance
Agoniste purs					
Morphine	+++	+	+	++	1
Fentanyl	+++			+	80-150
Codéine	++	+	+	+	0,1
Agonistes/antagonistes					
Butorphanol	partiel	+++	?	?	2-3
Mépididine	+++	++	++	+	0,1
Hydromorphone	+++	?	?	?	10-15

La morphine est un agoniste μ essentiellement, comme le fentanyl. En revanche, le butorphanol est un agoniste des récepteurs $\kappa 1$.

La puissance d'un morphinique est déterminée par rapport à l'efficacité analgésique de la morphine. Un rapport de 150 signifie que la molécule a des propriétés analgésiques 150 fois plus importante que la morphine. Les différences d'affinités pour les récepteurs explique l'efficacité analgésique et les effets indésirables différents entre les morphiniques.

α) Action au niveau de la moelle épinière (11,22,45,62)

Des récepteurs aux opioïdes ont été identifiés dans la substance gélatineuse et le noyau trigéminal (45). On privilégie de plus en plus les voies d'administration épidurale et intrathécale permettant à la morphine d'exercer une action locale directe avec moins d'effets secondaires.

Les interneurons inhibiteurs libèrent des enképhalines, permettant la modulation du message nociceptif. La morphine reproduit leur intervention et inhibe intensément la transmission des influx douloureux par stimulation des neurones modulant la douleur.

β) Action au niveau du tronc cérébral (11,22,62)

Les morphiniques interfèrent avec les contrôles inhibiteurs descendants. Des expériences de micro-injections de morphine dans la SGPA ou le NRM stimulent les voies analgésiques descendantes.

La morphine pourrait au contraire fortement inhiber les contrôles inhibiteurs descendants et rétablir ainsi le bruit de fond somesthésique contrôlant le passage des influx nociceptifs

χ) Effet sur les centres nerveux supérieurs (11,22)

Cette action est encore mal élucidée chez l'animal.

La morphine diminuerait ou supprimerait probablement la mémorisation de la douleur et l'impact émotif de celle-ci par rapport au passé douloureux.

b) Classification des morphiniques (11,55,56,69)

En fonction de leur puissance, on parle de morphiniques faibles ou forts. Selon leur mode d'action, on différencie les agonistes purs, partiels, les agonistes/antagonistes et les antagonistes purs.

Les agonistes purs sont des molécules mimant la morphine en agissant sur tous les récepteurs morphiniques. On distingue parmi les agonistes purs :

- les morphiniques forts tels que la morphine (MORPHINEND, KAPANOLND, MOSCONTINND, ...), le fentanyl transdermique (DUROGESICND), l'hydromorphone (SOPHIDONE LPND), l'oxymorphone et la mépéridine.

- les morphiniques faibles utilisés dans le palier II, préconisés dans le traitement des douleurs chroniques peu sévères. Cependant ces médicaments restent peu utilisés en médecine vétérinaire. Le tramadol (TOPALGICND) reste une alternative aux morphiniques forts pour des douleurs rebelles aux AINS. On utilise aussi le dextropropoxyphène seul ou associé avec du paracétamol (ANTALVICND ou DI-ANTALVICND) et la codéine chez le chien.

Les agonistes partiels sont des molécules qui miment la morphine mais n'agissent que sur un ou quelques récepteur(s). La buprénorphine est un agoniste partiel réservé à l'usage hospitalier.

Les agonistes/antagonistes sont des molécules mimant la morphine sur certains récepteurs (effet agoniste) et occupant d'autres récepteurs morphiniques sans déclencher d'action. En raison de leur plus forte affinité pour les récepteurs ces molécules diminuent les effets des agonistes purs tels que la morphine lors d'administration conjointe (action antagoniste). L'analgésie possède un effet plafond. A partir d'un certain seuil, même si on augmente la dose l'analgésie ne s'accroît plus (56) alors que les effets secondaires restent dose-dépendants (11).

Le butorphanol (TORBUGESICND), la nalbuphine et la buprénorphine sont des agonistes/antagonistes.

Enfin les antagonistes purs sont des molécules occupant les récepteurs morphiniques sans déclencher d'action. Ils possèdent une action réversible rapide des effets des agonistes μ surtout et κ (56,62). Ce sont les antidotes des morphiniques.

L'administration de morphiniques peut générer des effets indésirables délétères : il convient donc respecter les doses et les voies d'administration (11,22).

c) Pharmacocinétique et pharmacodynamique (15,49,55,56)

Les morphiniques sont éliminés après glucuroconjugaison essentiellement par le foie (70%) et peu par les reins (30%). Certains métabolites seraient à l'origine de la neurotoxicité induite par la morphine. En effet la molécule-mère n'aurait pas de neurotoxicité. D'autres métabolites comme la morphine-6-glucuronide (M6G) sont plus des analgésiques plus puissants que la morphine (10 à 60 fois). La contribution à l'effet analgésique du M6G n'a

pas été démontrée chez le chien contrairement à l'homme (49). La morphine possède une plus grande affinité pour les récepteurs μ_2 que le M6G expliquant que la morphine entraîne plus d'effets secondaires (dépression respiratoire, troubles digestifs,...) que le M6G.

Le volume de distribution est large. Le temps de demi-vie est faible (pour la morphine respectivement 1 et 3 heures(s) pour le chien et le chat) justifiant la faible durée d'action. La durée d'action est similaire pour les voies d'administration systémique (SC,IM,IV) : cette durée est de 4 heures pour la morphine pour le chien.

L'excrétion est rénale et rapide. Les doses doivent être adaptées lors d'IR et chez les jeunes pour éviter l'accumulation de métabolites toxiques ou actifs.

Certaines molécules très lipophiles diffusent (fentanyl, sufentanyl,...) rapidement dans le SNC agissant directement sur les récepteurs morphiniques centraux..

Le choix de la voie d'administration influence la vitesse d'action, la durée, l'observance du traitement et le coût (3,11,26,41,64,68).

α Voie orale (3,11,15,26,55)

La voie orale reste la voie de choix pour l'observance du traitement surtout lors de traitement de douleur chronique. La voie orale est simple et économique (11,15,55). Les formes orales doivent être administrées régulièrement et non à la demande pour éviter les résurgences douloureuses (55). Selon une étude réalisée chez les humains, 85 à 90 % des patients avec un cancer avancé ont été soulagé par la morphine orale (15).

Deux opioïdes forts efficaces sont disponibles, la morphine et l'hydromorphone.

La voie orale est moins efficace chez les carnivores domestiques que chez l'homme en raison de l'effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité de la morphine par VO est de 38 % chez l'homme et de 18 % pour le chien selon une étude (3). Les doses de morphine orale doivent donc être majorées (2 à 5 mg/kg 2 fois par jour) par rapport aux doses systémiques. La voie orale permet une absorption lente mais durable permettant des niveaux plasmatiques efficaces prolongés (55).

L'hydromorphone est très bien absorbée (biodisponibilité de 60 % chez le chien) et la voie orale est possible toutes les 8 heures à 0.2 à 0.6 mg/kg (56).

La codéine peut être administrée par VO mais sa biodisponibilité est faible (6.5 %) et sa métabolisation hépatique en morphine s'avère peu importante, contrairement aux humains.

Des spécialités à effet retard sont utilisables afin de réduire le nombre de prises journalières. Pour le traitement au long cours, on utilise des formes à libération prolongée (LP) permettant de diminuer la fréquence d'administration et améliorant la compliance du propriétaire vis-à-vis du traitement. La détermination de la dose de morphine journalière nécessaire se fait par titration en utilisant des spécialités à demi-vie courte comme l'ACTISKENANND ou le SEVREDOLND. Des doses supplémentaires de morphine sont prévues en cas d'accès douloureux. Les galéniques LP sont absorbées progressivement, les pics plasmatiques sont bas et stables par rapport à des administrations régulières de morphine parentérale. Ces formulations sont administrées toutes les 8 à 12 heures. Après stabilisation de la douleur avec des morphiniques à relargage immédiat, la dose sur 24 heures est connue. Elle est divisée par deux pour des administrations biquotidiennes de molécules LP. Si la douleur est mal contrôlée et réapparaît dans les 12 heures, on augmente les doses ou on diminue l'intervalle des prises à 8 heures (15).

L'utilisation de la morphine par voie orale lors de douleur chronique cancéreuse

respecte certains principes (15) :

- les formes LP doivent être préférées,
- on ne passe à un régime avec de la morphine LP que lorsque la dose orale a été stabilisée avec des formes « rapides »,
- la dose nécessaire de forme LP est déterminée en utilisant des galéniques à relargage immédiat,
- lors du passage à l'utilisation de formes LP, la posologie est la même que pour les formes à libération immédiate (ratio 1/1),
- les formes LP ne sont administrées que 2 à 3 fois par jour,
- les formes LP ne doivent pas être croquées ou écrasées sous peine de relargage immédiat, brutal et massif du principe actif et d'intoxication,
- lors de régime avec des formes LP, des doses supplémentaires (25 à 50 % de la dose nécessaire pour 4 heures) de morphine à libération immédiate doivent être prescrites.

β) Voie rectale (3,11,15,26,41,56)

La morphine et l'hydromorphone sont disponibles sous forme de suppositoires. La biodisponibilité est fonction de la galénique et du contenu rectal. Pour le chien, la biodisponibilité par voie rectale est de 20 % comme pour la voie orale. Cependant l'absorption par voie rectale se révèle très variable selon que le suppositoire est contre la muqueuse rectale ou dans la masse fécale. Dans le dernier cas l'absorption est diminuée voire nulle (15).

Selon une étude (3), des différences anatomiques au niveau du rectum distal existent entre le chien et l'homme. Chez les humains, les composés absorbés par voie rectale évitent totalement le passage hépatique, alors que chez le chien, cet effet de premier passage hépatique persiste par l'absence de shunt hépatique. Chez l'homme les concentrations plasmatiques sont largement supérieures (biodisponibilité de 43 %) et la durée d'action plus longue que chez le chien.

Une comparaison (3) a été effectuée sur 6 chiens sur l'efficacité et la durée de l'analgésie selon que le morphinique était administré par voie rectale, intramusculaire ou intraveineuse. Les résultats de cette étude sont :

- le pic plasmatique de morphine est inférieur avec une administration rectale.
- les concentrations plasmatiques sont plus stables, pendant plus longtemps par rapport aux voies parentérales car l'absorption est plus lente donc la latence supérieure. La vitesse d'absorption dépend beaucoup de la galénique : elle est rapide pour des solutions, lente pour des suppositoires.

Cette voie d'administration entraîne une analgésie de longue durée par rapport à la voie orale et moins de vomissement en comparaison de l'administration IM.

Chez le chien cette voie ne présente pas d'avantage et n'est pas adaptée. On y recourt lorsque la VO est impossible ou génère trop d'effets secondaires.

χ) Voie transdermique (11)

Elle est efficace plusieurs jours mais reste onéreuse. Le DUROGESIC s'avère tout de même une présentation extrêmement utile en pratique vétérinaire (cf..ε.3-2))

δ) Administration locale (15,56)

Des récepteurs périphériques aux morphiniques se trouvent au niveau des terminaisons

nociceptives lors de réaction inflammatoire. L'administration locale présente encore peu d'application en cancérologie mais est utilisée dans des protocoles d'analgésie articulaire.

Des gels à base de morphine sont utilisés sur des lésions ulcéraives douloureuses de la peau. Une étude humaine montre leur intérêt dans la gestion des douleurs cutanées suite à l'infiltration tumorale, des ulcères cutanés, des mucites. L'application de la morphine en local a permis de soulager pendant 7 à 8 heures la quasi-totalité des patients humains (15).

ε) voie systémique : IM/IV/SC (11,41,43,56)

La voie systémique, la plus fréquemment utilisée, est préférée pour des douleurs sévères en choisissant des agonistes purs alors que pour des douleurs modérées les recommandations préconisent l'usage d'agonistes/antagonistes (43,56). Lors de douleurs brutales, la voie parentérale permet une titration rapide des besoins (15).

Si la douleur n'est pas contrôlée par les doses maximales il est possible de la soulager en augmentant les doses jusqu'à effet en raison d'un index thérapeutique large (environ 100) (43,56).

La voie IV permet une administration aisée, non douloureuse. Elle est peu utilisée pour les douleurs chroniques car même si l'analgésie est rapide, elle est de courte durée et nécessite des administrations fréquentes (3).

Les voies IM et SC sont aussi efficaces que la voie IV (mêmes concentrations plasmatiques) avec une durée d'action plus longue. La voie IM est douloureuse, donc à proscrire. La voie SC semble la meilleure solution pour une administration parentérale sur du long terme. Les infusions SC permanentes sont préférables aux administrations réitérées et semblent applicables aux animaux avec des systèmes de pompes légères. Le site d'injection est maintenu environ 7 jours. Les avantages de l'infusion en SC sont nombreux :

- simple, efficace, non douloureuse,
- moins de complications infectieuses que les perfusions IV.

Malgré tout, les pompes ne sont pas facilement disponibles pour des animaux et cette voie est très onéreuse (2 fois plus que la VO avec des formes LP) (15).

La voie systémique peut, malgré tout, être adoptée pour le traitement des douleurs chroniques, lors de nausées et de vomissements persistants, d'obstruction intestinale, d'intolérance à la morphine orale, de difficulté à déglutir suite à une dysphagie ou une stomatite (15).

La perfusion régulière de morphine (41) permet d'obtenir des concentrations stables de morphine et d'éviter les variations des concentrations plasmatiques parfois responsables de rupture d'analgésie. De plus cette perfusion évite le pic plasmatique de morphine et diminue les effets secondaires dose-dépendants. Chez le chien la MEC (concentration minimum efficace pour avoir un niveau d'analgésie suffisant) n'est pas très bien connue. Cependant une étude (58) a proposé une valeur de MEC égale à 30 ng/ml (chez l'homme la MEC est de 6 à 39 ng/ml).

La morphine peut être perfusée à la dose de 0.2 mg/kg/h sans entraîner de troubles marqués des paramètres du sang. L'utilisation ambulatoire d'une pompe se révèle complexe voire impossible chez un animal.

φ) Voies épidurale et intrathécale (6,11,26,30,39,56,62)

Les récepteurs aux opioïdes se situent au niveau de la moelle épinière, plutôt en surface. L'avantage majeur de ces voies est de diminuer les doses nécessaires et de constater moins d'effets systémiques (grande sécurité d'utilisation). Les doses par voie épidurale sont divisées par deux (0.1 mg/kg (16).) et par quatre pour la voie intrathécale. Leur utilisation sur de longues durées n'entraîne pas de neurotoxicité et les effets secondaires (prurit, vomissements, nausées, rétention urinaire) sont de moins en moins marqués (26). La voie spinale est envisagée après essais infructueux des voies orale et systémique avec des co-analgésiques en complément. L'administration intra-rachidienne de morphine s'adresse surtout aux douleurs rebelles néoplasiques, aux douleurs ne répondant pas à la morphine orale ou lorsque les effets toxiques de la VO et des voies systémiques empêchent l'augmentation des doses (15,56).

La morphine, administrée par voie épidurale et intrathécale, est respectivement 10 à 100 fois plus puissante que par voie orale. La concentration de morphine dans le LCR est 50 fois plus élevée que dans le sang (15). Lorsqu'elle est administrée par les voies épidurale ou intrathécale, la morphine ne doit pas contenir de conservateur (11).

Lors d'administration par voie épidurale, le cathéter est placé près du dermatome d'origine de la douleur et relié à un système de délivrance de la morphine. Un cathéter épidural se révèle intéressant pour l'analgésie de long terme et peut rester en place plus de deux semaines lors de pose aseptique (39). Le délai d'action est de 20 à 60 minutes pour une durée de 16 à 24 heures. La durée d'action de la morphine est la plus longue car c'est la moins lipophile des opiacés. L'indication en humaine de la voie épidurale est le traitement des douleurs neuropathiques, des douleurs sévères basses ou des douleurs liées à des métastases du plexus lombo-sacré (15).

Pour ces voies d'administration les opioïdes très liposolubles ne présentent pas d'intérêt car la majorité de leurs effets analgésiques est la conséquence de leur absorption systémique et de leur action centrale (56).

Cependant la voie spinale comporte des complications et désavantages (15) :

- difficulté et coût importants,
- infection (abcès, méningites,...),
- effets secondaires (prurit surtout, nausées, vomissements, rétention urinaire,...)

d) Les effets indésirables (11,15,16,22,26,41,55,62,68)

Les effets indésirables sont une cause majeure à la sous-utilisation des dérivés morphiniques pour la gestion de la douleur.

Les récepteurs spécifiques sont répartis de manière ubiquitaire et les molécules agissant sur ces récepteurs sont susceptibles d'avoir des effets indésirables sur de nombreux organes (43,56).

Les effets indésirables sont des constatations faites chez les humains et extrapolées aux animaux. C'est pourquoi il serait intéressant de réaliser des études sur les effets indésirables réels des morphiniques chez les animaux (68). Malgré tout, chez les animaux il est difficile d'évaluer les effets euphorisants et stupéfiants de la morphine et la dépendance physique ou psychique (22).

L'occurrence des effets indésirables augmente avec la dose et la puissance de l'agoniste

μ et sont plus marqués en début de traitement (11,62). Si les doses sont respectées, les effets indésirables restent limités (11,68). De même, les effets indésirables sont beaucoup plus importants lorsque les morphiniques sont administrés à des animaux sans douleur (11,55).

La toxicité est dominée par la dépression respiratoire et la constipation lors d'utilisation chronique. Les vomissements, la bradycardie et la vasodilatation sont plus rarement observés (43).

Les effets indésirables sont les suivants:

1. la dépression respiratoire est dose-dépendante et se manifeste surtout à de fortes doses chez des patients sans douleur (11). Elle se traduit par une diminution de l'amplitude respiratoire et une bradypnée jusqu'à l'apnée totale. Les morphiniques, en supprimant la chémosensibilité, entraînent une hypoventilation. La rigidité musculaire est augmentée gênant ainsi les mouvements respiratoires et diminuant le volume courant. La production de CO_2 s'accroît (22,62). Les réflexes de toux et d'éternuement sont altérés. Les morphiniques sont également responsables d'une bronchoconstriction.

Lors d'apnée, il faut assurer la ventilation ou injecter un antagoniste en tenant compte de la résurgence immédiate de la douleur (22).

Le chien est moins sensible que l'homme à cette action bulbaire, et la dépression respiratoire est exceptionnelle si le patient a mal. En absence de douleur, l'affinité de la morphine pour les récepteurs μ_1 est moins forte que pour les μ_2 , responsables des effets secondaires (11).

2. la dépression du tonus sympathique se traduit par une hypotension aggravée par l'action histaminolibératrice consécutive à une IV trop rapide de morphiniques.

3. une bradycardie fait suite à la dépression bulbaire et à une action parasympathomimétique directe. En effet, lors de l'administration des morphiniques, l'augmentation de la FC contrecarrée par une stimulation vagale. Cet effet est rare, non vital et ne nécessite pas de traitement. La bradycardie associée à une vasodilatation entraîne une majoration du risque d'hypotension.

4. les effets digestifs sont assez rares.

Les morphiniques possèdent des propriétés anti-diarrhéiques et constipatives par diminution de la motilité gastrique et du péristaltisme, par diminution des sécrétions digestives et par effet spasmogène sur les muscles lisses circulaires (11,22). Lors de traitement au long cours, la constipation est classique et doit systématiquement être combattue (11,22) car cet effet secondaire ne s'améliore pas avec le temps. On utilise des laxatifs comme le lactulose (DUPHALACND).

Les morphiniques possèdent, en outre, une action vomitive légère consécutive au relargage de dopamine, conséquence de la stimulation de l'area postrema ou trigger zone. Les vomissements s'observent surtout sur des animaux vigiles et sans douleur (11,22,62). Parfois, on administre au préalable des anti-émétiques comme l'acépromazine à 0.02 mg/kg IM ou le métoclopramide à 0.05 mg/kg IM). Une option consiste à initier le traitement morphinique sur des animaux endormis (11,39,56). Si malgré la prévention, les vomissements persistent, la dose de morphinique puis la voie d'administration doit être modifiée et enfin si aucune amélioration n'est constatée, l'opioïde est changé.

5. l'action sur la sphère urinaire est variable selon l'agoniste. Les morphiniques agonistes μ diminuent la diurèse par libération d'ADH, par création d'une hypotension et par altération des fonctions de la vessie (augmentation de la capacité vésicale, inhibition du réflexe de miction et augmentation du tonus de sphincter) (11,22,55,56). La mise en place d'un cathéter urinaire se révèle parfois nécessaire.

En revanche les κ -agonistes inhibent la libération d'ADH stimulant la diurèse (55).

6. un choc histaminique s'observe parfois lors d'IV trop rapide avec des agonistes purs comme la morphine qui entraînent un relargage massif d'histamine (56). L'histamine entraîne une vasodilatation, une hypotension, de l'érythème, du prurit et éventuellement un OAP (11,15,22). Lors d'administration en IV, on injecte sur une à deux minutes. En cas de choc histaminique, des anti-histaminiques (anti-H1 : diphénhydramine) sont utilisés.

7. l'effet sur l'hypothalamus se traduit par une augmentation de la libération de prolactine et la diminution de la libération d'hormones gonadotropes (22). En effet, les morphiniques inhibent le relargage de CRH (Corticotropin Releasing Hormon) et donc la libération de la LH, de la FSH et de la corticotropine.

L'action de la morphine, surtout, sur l'hypothalamus, centre responsable de la thermorégulation, se traduit par un halètement (11). Ce halètement est dû à la diminution du seuil de thermorégulation de 0.5 à 1.4 °C (43,56,68). L'animal halète pour descendre sa température et non en réponse à une hypercapnie ou à la dépression respiratoire.

8. l'action sur le SNC est très variable selon les espèces, l'état physiopathologique, l'individu, les doses et voies d'administration (22). Une sédation dose-dépendante, surtout avec des agonistes μ en début de traitement, s'observe fréquemment chez le chien (11,26,55).

Chez le chat on observe une action calmante dénuée de toute action sédatrice (68). A très forte dose chez le chat, l'action est excitatrice. L'explication de l'excitation varie selon les études : réactions dopaminergiques, adrénérgiques, diminution de l'activité du neurotransmetteur inhibiteur GABA ou relargage d'histamine. On n'observe pas ces effets si on respecte les doses usuelles ou si on utilise de façon concomitante des antagonistes des récepteurs aux catécholamines et à la dopamine comme des tranquillisants. La phénothiazine par exemple bloque les récepteurs centraux dopaminergiques (62). Le chat est plus sensible à la dysphorie et à l'hyperexcitation car les récepteurs aux opioïdes sont distribués de manière différente dans certaines régions de l'encéphale par rapport au chien. Il existe plus de récepteurs chez les animaux manifestant une sédation que ceux qui montrent de l'excitation (55).

Pour des doses trop faibles de morphiniques, on constate de la dysphorie (vocalises incessantes, anxiété) et il suffit d'augmenter progressivement les doses (15). Pour des doses élevées, on constate de l'hébétude (11) ou de l'euphorie. L'euphorie est spécifique des agonistes μ et permet de soulager l'anxiété et le stress (55,69).

9. l'accoutumance se traduit par la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets, et la dépendance par la nécessité de renouveler les administrations pour prévenir un syndrome de sevrage. Ce syndrome se manifeste par des frissons, une mydriase, des vomissements, des nausées, de la diarrhée, de l'anxiété et de l'irritation (11,55).

La perte d'analgésie, suite à une utilisation chronique, peut être due à une augmentation de l'intensité du stimulus douloureux ou à des changements dans le nombre de récepteurs ou des voies afférentes soit les deux. L'accoutumance se justifie par la plasticité neuronale incluant une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA, une hausse de l'expression des récepteurs à la CGRP et à la CCK, de l'expression de la SP et de ses récepteurs. L'accoutumance chez les animaux est exceptionnelle et la nécessité de doses plus élevées signifie habituellement une augmentation de la douleur par progression du cancer. L'accoutumance est réversible et l'accoutumance aux agonistes μ n'affecte pas la réponse analgésique aux agonistes α 2-adrénérgiques. Le phénomène d'accoutumance est apparemment réduit par des antagonistes NMDA (15).

L'accoutumance et la dépendance sont des conséquences de traitement au long cours par les morphiniques. Pour éviter le syndrome de sevrage on diminue progressivement les doses de morphiniques. Cependant dans le cadre de la gestion des douleurs cancéreuses lorsqu'un traitement à base de morphiniques est initié il dure en général jusqu'à la mort de l'animal.

Les effets indésirables sont majorés chez les IR et les IH car les morphiniques sont biotransformés par le foie et éliminés par voie rénale, et les insuffisants respiratoires. Les posologies sont à adapter chez ces animaux.

Lorsque des effets secondaires sont observés, le premier réflexe consiste à diminuer les doses avant de changer d'opioïdes tant que la douleur est contrôlable avec le premier opioïde. Si les troubles persistent l'utilisation d'antagoniste est possible.

En général, les effets secondaires sont rarement la cause d'arrêt de traitement (55).

e) Les molécules disponibles

Bien que la morphine soit très ancienne, elle reste la molécule de référence en analgésie. Un inconvénient majeur de l'utilisation des morphiniques lors de traitement au long cours est leur faible durée d'action par rapport aux AINS.

α) les conditions d'obtention et de détention des morphiniques (11,22,68,69)

Les morphiniques ne sont prescrits et délivrés que sur ordonnance sécurisée.

Le vétérinaire peut remettre une ordonnance sécurisée à son client qui va ensuite chercher les stupéfiants chez son pharmacien. La durée de prescription ne peut excéder 28 jours pour des formes orales et 7 jours pour des formes injectables.

Le vétérinaire peut se procurer un stock de stupéfiant auprès du pharmacien de sa commune en indiquant sur une ordonnance sécurisée les quantités voulues et l'inscription "pour usage professionnel". La spécialité ne peut être délivrée au public et le praticien doit administrer les stupéfiants lui-même. Le vétérinaire est chargé de tenir un registre des consommations de stupéfiants et de conserver les doubles des ordonnances sécurisées facilitant les contrôles et la gestion des stocks .

Les stupéfiants doivent être détenus dans une armoire spéciale fermée à clef ou dotée d'un système de sécurité renforcée. Seules les quantités de morphiniques nécessaires sont sorties de l'armoire (Tableau 15).

Tableau 15 : Principales conditions d'obtention, de détention et de délivrance des stupéfiants.

<u>Conditions d'obtention des stupéfiants</u>
Inscription à l'ONV Rédaction d'ordonnance sécurisée Dénomination et quantité de stupéfiants commandés Inscription des quantités en toute lettre Commande dans l'officine la plus proche du lieu d'exercice Une ordonnance pour chaque produit Spécification " pour usage professionnel"
<u>Conditions de détention des stupéfiants</u>
Tenue d'un registre justifiant l'utilisation Détention dans une armoire sécurisée
<u>Conditions de délivrance des stupéfiants</u>
Prescription maximale de 7 jours pour les stupéfiants injectables Prescription maximale de 28 jours pour les stupéfiants non injectables Pas de renouvellement possible Délivrance des stupéfiants par le pharmacien Stupéfiants de la clinique administrés par le vétérinaire

L'ensemble des règles d'approvisionnement, de détention et de délivrance doivent être respectées de manière draconienne même si elles sont contraignantes. Du suivi de ce règlement dépend la possible accession des vétérinaires à la réserve hospitalière des morphiniques.

β) Doses et rythme d'administration des morphiniques (11,15,69)

La dose dépend de l'intensité de la douleur, de la nature de la douleur, de l'espèce, du patient et de sa réponse au traitement. L'effet analgésique est dose-dépendant pour les agonistes purs alors que pour les agonistes/antagonistes il existe un effet plafond.

L'objectif est d'obtenir l'effet analgésique sans voir apparaître les effets indésirables dose-dépendants : on limite donc les quantités de morphine en la titrant. L'« épargne morphinique » consiste à diminuer les besoins en morphine en recourant à d'autres moyens d'analgésie c'est à dire à l'analgésie balancée (cf. II-D).

La titration de la morphine permet d'adapter les doses d'analgésiques au cas par cas : en effet la sensation de douleur est très subjective et les besoins en morphine très variables. Il n'existe pas de dose fixe, prédéterminée, semblable pour tous les animaux. L'établissement de la dose de morphine adaptée au patient se fait par titration. La titration est utile surtout lors d'analgésie balancée car les besoins en morphine diminuent en raison de la synergie d'action mais on ne sait pas en quelle proportion. La technique de titration est avantageuse pour obtenir les doses exactes adaptées à la douleur de l'animal en utilisant des morphiniques de faible latence et de courte durée d'action (26).

En l'absence d'effets secondaires sévères, le clinicien augmente graduellement les doses de morphiniques agonistes purs jusqu'à circonscrire la douleur. En respectant le dosage avec des agonistes purs, il n'y a pas d'effet plafond ce qui permet des titrations de la dose jusqu'à effet. La titration des AINS ne se pratique pas car l'analgésie de ces molécules n'est pas dose-dépendantes : on les administre à des doses pré-établies (11).

Les patients atteints de maladies évolutives et d'une douleur s'amplifiant peuvent nécessiter des ajustements permanents des doses. Cependant, il existe une période de stabilité (plusieurs semaines, mois, voire années) au cours de laquelle des ajustements sont peu ou pas nécessaires (26). Lors de douleurs continues modérées à sévères, des épisodes aigus de douleur peuvent resurgir sur environ 35 à 50 % des animaux. Sur des animaux qui reçoivent des morphiniques toutes les 4 heures, une dose supplémentaire doit être programmée en prévision d'une éventuelle résurgence douloureuse et administrée une fois dans un intervalle de quatre heures. L'importance de la dose supplémentaire varie beaucoup entre les individus. Plutôt que d'augmenter la fréquence des doses supplémentaires, on préfère augmenter les doses quotidiennes.

La dose supplémentaire peut être un morphinique ou non surtout si les effets indésirables des morphiniques apparaissent limitants. On peut utiliser des analgésiques périphériques ou des AINS (15). La difficulté reste que chez les animaux, le propriétaire doit administrer des doses supplémentaires quand il le juge nécessaire.

χ) quels morphiniques utiliser ?

Deux molécules principales sont utilisées en médecine vétérinaire et suffisent pour gérer la plupart des douleurs sévères d'origine cancéreuse.

Certaines molécules ne sont pas accessibles aux vétérinaires car réservées à la réserve hospitalière comme le fentanyl injectable, le sufentanyl, l'alfentanyl, la buprénorphine. Cependant la non disponibilité de ces molécules n'est pas encore un obstacle à la prise en charge de la douleur par des morphiniques car des molécules très efficaces sont disponibles et encore sous-utilisées.

Nous ne parlerons pas des morphiniques utilisables uniquement pour les douleurs post-opératoires puisque ce sont des molécules ayant une durée d'action trop courte pour la gestion des douleurs chroniques. La prise en charge de la douleur cancéreuse repose sur une méthode mondialement éprouvée, utilisant des molécules peu onéreuses comme les morphiniques, développée récemment pour limiter le nombre de prises journalières avec des formulations LP (11,15,69).

1) La morphine (11,26,41,43,56,62)

La morphine est l'analgésique de choix, pour les chiens et chats, pour les douleurs de toutes natures quelle que soit leur intensité (15,68). La morphine est l'opioïde le plus utilisé pour les douleurs chroniques. En humaine 20 % des patients ont une douleur ne répondant pas aux doses conventionnelles : on parle de douleur répondant faiblement aux opioïdes plutôt que de douleur résistante (15).

La morphine est le morphinique le plus utilisé (15) car elle est dotée d'une haute efficacité analgésique et d'une remarquable sécurité (69). De plus l'expérience clinique de

l'utilisation de la morphine est importante, la flexibilité des doses large, et les formulations et voies d'administration multiples.

La morphine est dotée d'un pouvoir analgésique très élevé dose-dépendant (agoniste μ , κ et δ) (22,56).

La folie morphinique chez le chat demeure un mythe. Elle a été constatée chez des chats à des doses de 20 mg/kg soit plus de cent fois la dose usuelle nécessaire (travaux de Joel et Arndts en 1925) (11,68).

La demi-vie de la morphine est d'une heure chez le chien et de trois heures chez le chat (16).

Si la morphine est administrée à un animal sans douleur les effets indésirables sont importants : bradycardie, halètement, vomissement, dépression respiratoire quasi-systématique (11,56). Les effets sédatifs peuvent être importants. Le phénomène d'accoutumance à la morphine s'observe peu chez les carnivores domestiques (11,69).

Les formes injectables (chlorhydrate de morphine) présentent peu d'intérêt pour la gestion des douleurs chroniques.

La dose usuelle de morphine est (11,16,56) :

- 0.1 à 1 mg/kg IM/SC/IV lente pour le chien avec une durée d'action de 2 à 4 heures. La dose de 1 mg est utilisée pour les douleurs intenses et peut être majorée jusqu'à 4 mg. La durée d'action impose l'intervalle d'administration pour éviter les ruptures d'analgésie. La morphine est donc administrée toutes les quatre heures (41). Si la douleur persiste, on injecte une dose de charge de 0.05 à 0.5 mg/kg en IM, puis on utilise une dose d'entretien en perfusion IV à 0.1 à 1 mg/kg/h.

- 0.05 à 0.2 mg/kg IM/SC pour le chat avec une durée d'action de 6 à 8 heures (elle est plus longue suite à une déficience enzymatique hépatique). De même si la douleur ne s'estompe pas on utilise une dose de charge de 0.05 à 0.1 mg/kg IM/SC suivie d'une perfusion à 0.1 à 1 mg/kg/h (16,68).

La durée d'action est variable en fonction de l'intensité de la douleur. Pour des douleurs très sévères, la durée est de 2 à 3 heures, alors que pour des douleurs peu sévères à modérées elle est de 6 à 8 heures même chez le chien (39).

Pour des douleurs extrêmes, on peut utiliser la morphine en perfusion (0.25 à 2 mg/kg/heure) (39).

La voie orale reste la voie de choix pour la gestion thérapeutique des douleurs chroniques sévères rebelles aux antalgiques de palier 1 et 2. Les doses habituelles sont de 2 à 5 mg/kg pour le chien (durée 6 à 8 heures) et 0.1 à 0.5 mg/kg pour le chat (11,41).

Les forme LP (à libération prolongée) comme le MOSCONTINND ou le SKENANND sont intéressantes par leur longue durée d'action. L'administration est biquotidienne (11). Le KAPANOL LPND permet une seule administration par jour.

Lors d'usage de morphine sur de longues périodes, la constipation est classique et doit être combattue (lactulose par exemple). Les nausées et les vomissements sont surtout observés en début de traitement et sont atténués avec le temps.

2) Le fentanyl transdermique (11,56,62,68)

Le fentanyl, antalgique de palier III, est un agoniste pur μ , κ et δ (11), ses effets analgésiques sont donc dose-dépendants.

Le fentanyl est 80 à 150 fois plus puissant que la morphine (43,56). Sa durée d'action est faible 30 à 60 minutes et il n'est utilisable pour les douleurs cancéreuses qu'en perfusion

permanente ou en dispositif transdermique (62).

Ce morphinique de synthèse est très liposoluble (56,62) , rapidement stocké dans les graisses à partir du sang et relargué lentement à partir du tissu adipeux. La biodisponibilité du fentanyl par voie transdermique est variable. La variabilité interindividuelle est grande, entre 30 et 90% car il est plus ou moins dégradé par la peau et sa flore (30,56,62).

En pratique vétérinaire seuls les dispositifs transdermiques sont autorisés et non le fentanyl injectable.

Le fentanyl possède en humaine une indication majeure pour le traitement des douleurs chroniques cancéreuses, intenses ou rebelles aux autres analgésiques (11,56). Si en médecine vétérinaire, le fentanyl sert surtout à la gestion des douleurs opératoires et traumatiques, le fentanyl transdermique reste une spécialité utile pour le traitement des douleurs chroniques cancéreuses des animaux.

Le dispositif transdermique est constitué d'un réservoir avec un gel contenant du fentanyl, de l'alcool, de l'hydroxyéthyl de cellulose et une membrane poreuse contrôlant la quantité de fentanyl délivrée.

Le DUROGESICND existe en quatre posologies : 25, 50, 75 et 100 µg/heure. Ils contiennent respectivement des quantités de 2.5, 5, 7.5 et 10 mg de fentanyl. Les doses analgésiques sont bien définies (11,56,68) :

- pour un animal de moins de 3 kg : on ne décolle que la moitié d'un patch de 25 µg/h,
- pour un chien ou chat de 3 kg à 10 kg : patch de 25 µg/h
- pour un chien de 10 kg à 20 kg : patch de 50 µg/h
- pour un chien de 20 kg à 30 kg : patch de 75 µg/h
- pour un chien de plus de 30 kg : 2 fois 75 µg/h (le patch de 100 µg/h ne doit pas être utilisé en raison de la non-reproductibilité des profils pharmacocinétiques).

Le patch transdermique permet une résorption transcutanée lente, progressive, régulière et prolongée. Un patch ne doit jamais être coupé car l'altération de la membrane polymère ne permet plus le contrôle de la quantité de fentanyl délivrée. Si la concentration du patch est trop importante on le plie et on n'applique que la moitié sur l'animal (68).

Lorsque les patches sont délivrés au propriétaire, celui-ci est tenu de les rapporter au vétérinaire, devant lui-même les remettre au pharmacien de sa commune (11,56,68). Une décharge doit être signée par le propriétaire indiquant que le patch usé est à ramener (69).

Les dispositifs transdermiques doivent être collés sur le thorax, sur les lombes ou en région interscapulaire (chez le chien). Au préalable, il est nécessaire de tondre (on ne rase pas pour éviter les micro-effractions cutanées et modifier ainsi l'absorption), de nettoyer et de sécher la zone d'application du patch. Les zones infectées, enflammées ou peu vascularisées sont à éviter (69). On appuie environ deux minutes pour que le patch adhère bien. Eventuellement on peut le suturer. Enfin on applique un pansement sur lequel on inscrit la date, l'heure de la mise en place ainsi que le dosage (11,15,43,56,68).

La latence est de 6 heures (pour le chat) à 12 heures (pour le chien) après sa mise en place. L'analgésie différée nécessite la mise en oeuvre d'un analgésique préalable à l'efficacité du patch. Lorsque les concentrations efficaces sont atteintes, elles restent stables jusqu'au retrait du patch soit environ 2 à 3 jours chez le chien et 3 à 5 jours chez le chat (11,30,39,56,68). Après le retrait, les concentrations décroissent mais restent efficaces encore 2 à 12 heures chez le chien. En effet, le derme servirait de réservoir. Selon une communication personnelle de J.E. ILKIW, les concentrations efficaces persistent plus de 6 jours chez un chat avec un patch de 50 µg/h alors qu'avec un patch de 25 µg/h elles ne le

restent que moins de 60 heures (56).

3) Les autres morphiniques(11,56,69)

Les deux morphiniques de palier II les plus utilisés pour les douleurs chroniques sont le dextropropoxyphène et le tramadol (56,69).

3.1) L'hydromorphone (56,62)

L'hydromorphone est dix fois plus puissante que la morphine, quant à l'analgésie. La sédation est importante et souvent associée à une analgésie.

L'hydromorphone est utilisable sur des douleurs modérées à moyennes, à la dose de 0.1 à 0.4 mg/kg IV, IM ou SC pour les chiens et les chats, pour une durée de 4 à 6 heures.

En France une forme orale est disponible avec une activité de 12 heures.

3.2) Le dextropropoxyphène (22,26,68,69)

Le dextropropoxyphène est un morphinique, faible agoniste μ , de faible puissance indiqué pour des douleurs modérées, essentiellement les douleurs viscérales, non contrôlées par des antalgiques de palier 1.

Sa toxicité essentiellement digestive est faible.

Les doses habituelles d'ANTALVICND sont 4 à 6 mg/kg en 2 à 3 prises en effet la durée d'action est 6-10 heures.

De nombreuses spécialités sont disponibles par voie orale permettant un suivi à long terme des douleurs chroniques. Le dextropropoxyphène peut être associé avec le paracétamol (DI-ANTALVICND). Cette spécialité, bien que respectant une approche multimodale, est déconseillée chez le chat en raison de la toxicité du paracétamol et du dextropropoxyphène dans cette espèce.

3.3) La codéine (47,62,69)

La codéine est un opioïde de semi-synthèse, peu utilisé en médecine vétérinaire, de palier II (62). La codéine est un faible agoniste μ de puissance analgésique faible (0.15).

Les effets indésirables (troubles digestifs et dépression respiratoire) sont rarissimes. La dose usuelle pour les carnivores domestiques est de 0.5 à 2 mg/kg PO.

Elle est fréquemment associée avec le paracétamol.

3.4) La dihydrocodéine (56,69)

La dihydrocodéine (DICODINND) est un agoniste μ (puissance de 0.3) administrée à la dose de 0.5 à 1 mg/kg, PO. Elle n'est efficace que sur des douleurs de faible intensité.

Les effets indésirables sont très peu fréquents.

Une forme galénique particulière, LP, est disponible offrant une longue durée d'action mais un délai d'action élevé. La latence d'action est de 20 à 50 minutes pour une durée de 6 à 12 heures. Le DICODINND ne doit pas être écrasé pour ne pas libérer de façon trop brutale le principe actif.

3.5) Le tramadol (11,56,69)

Peu de documentation est disponible sur l'utilisation du tramadol chez les carnivores domestiques.

Le tramadol (TOPALGICND, CONTRAMALND) est un analgésique de palier II. Le tramadol doit être essayer avant de passer à la morphine orale. Disponible en formulation à

libération prolongée (LP) il permet une bonne observance du traitement. C'est un morphinique faible, agoniste μ .

Outre son action sur les récepteurs morphiniques, il possède également des propriétés inhibitrices de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, le dotant de propriétés anti-dépressives. Cet effet monoaminergique induit une potentialisation de l'action du système endogène sérotoninergique et adrénergique.

En humaine, il est prescrit pour le traitement des douleurs chroniques notamment cancéreuses ne répondant pas aux analgésiques de niveau I et II, en général en association avec les AINS, avant de passer à des analgésiques de palier III.

La dose chez le chien est de 0.5 à 5 mg/kg 4 à 6 fois par jour pour les gélules classiques et 2 à 5 mg/kg, 2 fois par jour pour les formes LP. Chez le chat les doses sont inférieures (2.5 mg/kg) pour éviter les troubles nerveux. En fonction de l'efficacité et des effets indésirables, la dose peut être modulée. Lorsque la douleur est contrôlée, on maintient le traitement sur une semaine avant de passer à un jour sur deux (11,56). Par la suite, le tramadol est prescrit en fonction de la nécessité soit en association lors de la reprise du traitement avec l'AINS soit en complément de l'antalgique de palier I, lors des crises.

Les effets indésirables sont peu importants : il est décrit chez les carnivores des épisodes de constipation

Cependant, en général, dans ses indications, on préfère utiliser de faibles doses de morphine orale.

3.6) Butorphanol (11,56,62)

Le butorphanol (TORBUGESICND) est un antagoniste faible des récepteurs μ et un agoniste fort des récepteurs κ . La puissance analgésique relative à la morphine est de 5.

Le butorphanol est peu intéressant pour les douleurs évolutives du cancer. Il permet surtout la gestion des douleurs péri-opératoires au vu de sa courte durée d'action (30 à 60 minutes) et est insuffisant pour les douleurs intenses. De plus en tant qu'agoniste/antagoniste, il possède un effet analgésique plafond.

La dose usuelle est de 0.2 à 0.6 mg/kg SC, IM, IV toutes les 5 à 6 heures pour le chien. Pour le chat les doses sont 0.1 mg/kg IV ou 0.4 mg/kg en SC ou IM avec la même fréquence. Une forme orale est disponible (pas en France) pour les chiens à la dose de 0.5 à 2 mg/kg.

3.7) Nalbuphine (56,62)

Cette molécule est μ antagoniste et κ agoniste : c'est donc un antagoniste partiel. Elle possède peu d'effet respiratoire et cardiovasculaire.

La nalbuphine est surtout utilisée pour la gestion des douleurs viscérales chez le chat à raison de 0.75 à 3 mg/kg. L'analgésie somatique est obtenue pour des doses inférieures (0.03 à 0.1 mg/kg IM, SC, IV) pour le chien et le chat et dure 2 à 5 heures.

3.8) Naloxone (11,56,62,69)

La naloxone (NARCANND) permet de reverser les effets indésirables suite à un surdosage de morphiniques. La naloxone lève également l'analgésie et la douleur réapparaît de façon spectaculaire (45). Cependant la naloxone possède une affinité maximale pour les récepteurs μ et à plus fortes doses les récepteurs kappa et gamma. A faible dose, on reverse la dépression respiratoire en maintenant les niveaux d'analgésie et de sédation car la naloxone se fixe d'abord sur les récepteurs μ responsables de la dépression respiratoire et de la sédation (56,62).

La naloxone, antidote des morphiniques, possède une grande sécurité d'action mais elle

doit être exceptionnellement utilisée.

Les principaux morphiniques utilisés en médecine vétérinaire sont listés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Principaux morphiniques utilisés et leur indication majeure en médecine vétérinaire.(22,62,68,69)

Molécule	Puissance	Dose	Animal	Durée	Utilisation
Morphine	1	0,25 à 5 mg/kg SC/IM/IV 0,1 à 0,2 mg/kg IM/SC/IV	Chien Chat	4 heures 4 à 8 heures	Tout type de douleurs (faible à intense)
Mépidine	0,2 0,3	2 à 10 mg/kg IM/SC 2 à 4 mg/kg IM/SC	Chien Chat	2 heures	Inutilisable pour les douleurs chroniques, utilisable pour douleurs post-opératoires
Oxymorphone	10	0,2 mg/kg SC/IM/IV 0,1 mg/kg SC/IM/IV	Chien Chat	6 heures	Tout type de douleurs (faible à intense)
Butorphanol	5	0,4 à 0,6 mg/kg SC/IM/IV 0,05 à 0,4 mg/kg SC/IM/IV	Chien Chat	4 heures 3 à 6 heures	Analgesie viscérale surtout et effet plafond
Pentazocine	0,3	2 à 3 mg/kg IM	Chien Chat	2 heures 4 à 5 heures	Inefficace sur les douleurs sévères
Fentanyl	100	Transdermique 25µg/heure	Chien Chat	72 heures 104 heures	Morphinique de choix pour douleur sévère durable
Dextropropoxyphène	0,1 à 0,2	5 à 12 mg/kg VO	Chien Chat	6 à 10 heures	Efficace sur douleur modérée
Naloxone	antagoniste	0,001 à 0,04 mg/kg SC/IM/IV	Chien Chat	2 heures	Antagoniste µ pur

L'association de morphiniques doit être réfléchi. En effet certaines combinaisons comme les associations agonistes purs/ agonistes-antagonistes diminuent l'effet analgésique global. Si du butorphanol possédant un effet antagoniste sur les récepteurs µ est administré conjointement avec la morphine, l'effet analgésique de la morphine est diminué (55).

f) Comment traiter une douleur chronique avec des morphiniques (11,26,55,69)

Il est possible de traiter une douleur chronique, notamment cancéreuse, avec des morphiniques.

En pratique, il convient de s'interroger pour déterminer si l'analgésie morphinique est nécessaire et efficace :

- la douleur existe-t-elle réellement ?
- des analgésiques de niveau I et/ou des corticoïdes ont-ils été essayés ?
- est-il possible de faire plus au niveau étiologique ?
- le propriétaire a-t-il manifesté de la motivation dans les traitements et soins à apporter

à son animal (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, suivi,...) ?

- le propriétaire est-il fiable au point de pouvoir lui confier régulièrement des stupéfiants ?

- les morphiniques sont-ils efficaces pour gérer cette douleur (essayer une titration) ?

- à quelle dose la morphine est-elle efficace (à déterminer par titration) ?

Pour prescrire des morphiniques sur de longues périodes il convient de respecter certaines règles (11,69) :

- définir un vétérinaire, si la structure compte de nombreux vétérinaires, qui s'occupe exclusivement du cas afin d'éviter les variations de prescriptions,

- de préférence choisir de la morphine par voie orale pour faciliter l'observance du traitement,

- n'utiliser que des formes retardées pour minimiser le nombre d'administrations et améliorer l'observance,

- anticiper et combattre systématiquement la constipation

- et enfin suivre régulièrement le patient. De toute façon la durée de prescription ne peut excéder 28 jours.

Les morphiniques possèdent un index thérapeutique élevé, se révèlent très efficaces dans la gestion des douleurs quelles qu'elles soient. Le vétérinaire a le choix entre de nombreuses molécules et voies d'administration. Les effets indésirables sont rares si les schémas thérapeutiques sont respectés chez des animaux en douleur.

1.4) Les $\alpha 2$ agonistes (11,35,69)

Les récepteurs noradrénergiques $\alpha 2$ se trouvent au niveau du SNC (thalamus, locus coeruleus, cortex, corne dorsale de la moelle épinière). Lorsqu'ils sont activés par la fixation des $\alpha 2$ -agonistes, la libération de noradrénaline est inhibée, entraînant une sédation, une myorelaxation et une diminution de la perception de la douleur. Les $\alpha 2$ -agonistes diminuent le relargage de SP, de CGRP et autres neurotransmetteurs impliqués dans la transmission rostrale de l'information nociceptive.

Ils interviennent peu dans la gestion des douleurs cancéreuses mais ils sont très utiles en phase préopératoire pour diminuer les doses d'anesthésique général et comme analgésique opératoire sur des douleurs aiguës.

Cependant, en cancérologie, la co-administration d' $\alpha 2$ -agonistes et de morphine génère une interaction synergique car les voies modulées sont similaires. Cette association est de grand secours lors d'accoutumance aux morphiniques. La médétomidine est un excellent agent adjuvant aux opioïdes pour des patients souffrant beaucoup et difficiles à soulager. Leur utilisation suppose cependant que l'animal ne souffre pas d'affection cardiovasculaire.

Les $\alpha 2$ agonistes demeurent de remarquables analgésiques surtout pour les douleurs aiguës en post-opératoire.

2) *Techniques chirurgicales (sections nerveuses) (26,33,50,66)*

Ces techniques de neurochirurgie sont utilisées en phase palliative et demeurent exceptionnelles (17,26) en médecine humaine et vétérinaire. Elles constituent l'extrême recours (13) car elles restent invasives et s'avèrent peu efficaces. Elles consistent à

interrompre les voies de la douleur. Malheureusement on sait qu'il n'existe pas de centre unique de la douleur et les régions à détruire pour éradiquer la douleur restent en pratique trop nombreuses (33).

2.1) Sections des nerfs= névrotomies

La section des nerfs sensitifs interrompt la conduction des influx nerveux. Cependant les risques de névromes douloureux sont fréquents et souvent cette technique supprime une douleur mais en recrée une autre.

2.2) Radicotomie dorsale= radicellectomie sélective postérieure (66)

Elle correspond à la section des fibres nerveuses au niveau de leur entrée dans la corne dorsale de la moelle épinière interrompant l'ensemble des afférences sensitives notamment nociceptives.

2.3) Cordotomie antérolatérale (17,26,33,45)

La cordotomie est basée sur l'existence dans le cadran antéro-latéral de faisceaux ascendants véhiculant l'information nociceptive.

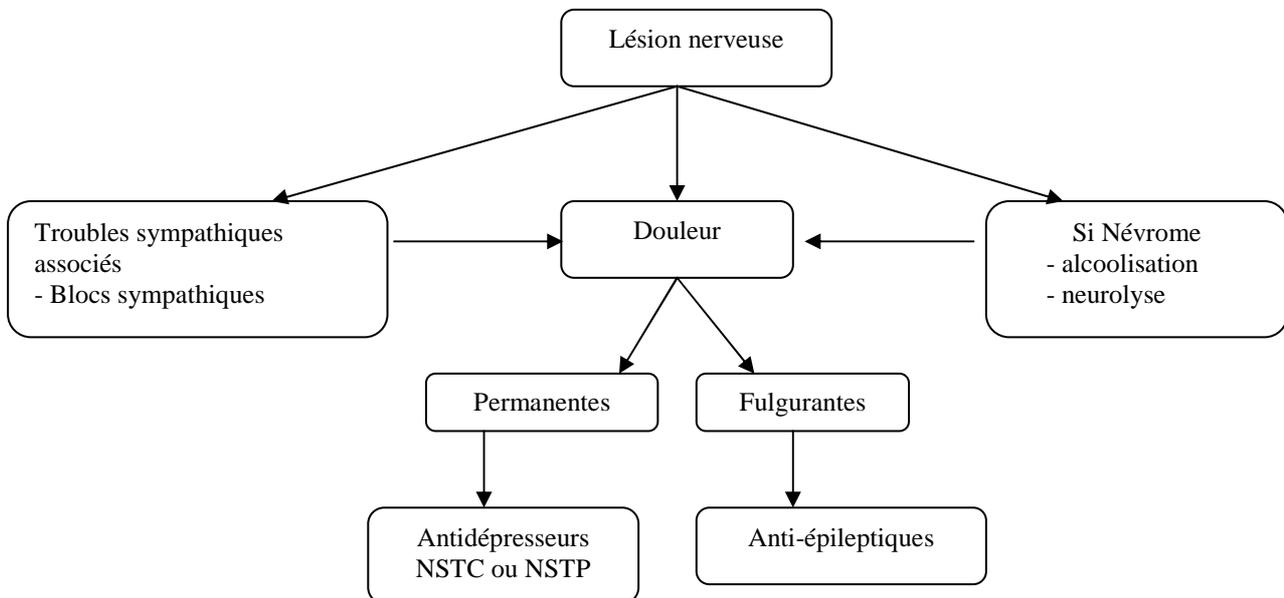
Elle consiste à sectionner le FST (section chirurgicale ouverte ou percutanée) et n'a qu'une efficacité transitoire (13) pendant 5 à 6 mois. Cependant, les déficits fonctionnels et les complications sont majeurs et fréquents. De plus toutes les fibres afférentes n'empruntent pas ce trajet et les échecs thérapeutiques sont quasi-systématiques.

L'efficacité de la section des voies nerveuses est très limitée et les effets indésirables sont nombreux. Ces techniques ne sont jamais employées du fait de leur difficulté de réalisation et de leur manque de résultats (26). Plutôt que d'interrompre les voies de la nociception, on préfère renforcer les contrôles inhibiteurs de la transmission de la douleur.

C-4) Thérapeutique des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont plus difficiles à identifier et à traiter que les douleurs par excès de nociception (8). Deux types de traitement sont disponibles : médicamenteux et physique.

1) Les médicaments



NSTC : neurostimulation transcutanée centrale
NSCP : neurostimulation transcutanée périphérique

Illustration 33 : Schéma thérapeutique des douleurs neurogènes (8)

Lors de douleurs neurogènes, il est important de les qualifier, douleurs fulgurantes ou permanentes, afin d'adapter la stratégie thérapeutique. Il convient de traiter également les troubles sympathiques associés. L'identification d'un éventuel névrome est essentiel afin de traiter l'origine de la douleur.

Les antidépresseurs aux doses optimales sont les plus efficaces mais les autres médicaments restent utiles car ils possèdent souvent une meilleure tolérance (35). En première intention on privilégie les antidépresseurs, qui peuvent être associés à des anti-convulsivants et/ou des thérapeutiques physiques lors d'insuffisance d'efficacité (26) (Illustration 33).

Les médicaments ont pour but de renforcer un système analgésique défaillant et d'inhiber les décharges spontanées nociceptives qui prennent naissance dans la corne postérieure de la moelle.

1.1) Les antidépresseurs (8,13,19,26) ou psycholeptiques

L'ensemble des molécules et leurs indications dérivent de la médecine humaine.

On compte trois grands groupes possédant des structures différentes : les tricycliques, les IMAO (inhibiteurs de la mono-amine-oxygénase) et les "nouveaux antidépresseurs".

Leurs mécanismes d'action neurobiologiques sont variés et complexes. Ils agissent sur les voies où les amines biogéniques interviennent c'est-à-dire sur les contrôles nerveux descendants par :

- inhibition spécifique du recaptage de la sérotonine (fluvoxamine-FLOXYFRALND-, fluoxétine-PROZACND-...),
- inhibition spécifique du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (clomipramine-ANAFRANILND-, amitriptyline-LAROXYLND-, imipramine-TOFRANILND),
- inhibition spécifique du recaptage de la noradrénaline (viloxazine-VIVALANND-, miansérine-ATHYMILND-...) renforçant l'activité des contrôles inhibiteurs descendants à médiation opiacée.
- inhibition spécifique du recaptage de la dopamine (amineptine-SURVECTORND-, médifoxamine-CLEDIALND-...)
- inhibition de la MAO (toloxatone-HUMORYLND-, NIAMIDE...)

Les amines biogéniques sont des inhibiteurs de la transmission douloureuse et les médicaments agissent en augmentant les taux centraux de ces amines. Les antidépresseurs les plus utilisés en médecine vétérinaire sont les tricycliques. Ils sont indiqués pour des douleurs neurogènes diffuses continues, de type brûlure (13).

a) Les antidépresseurs tricycliques (8,13,19,26,35)

Les antidépresseurs tricycliques s'avèrent les plus efficaces sur les douleurs neurogènes.

Les molécules principales sont l'amitriptyline (LAROXYLND), l'imipramine (TOFRANILND) et la clomipramine (CLOMICALMND).

Les tricycliques ont une action analgésique spécifique indépendante de leur effet antidépresseur. Ces molécules sont efficaces à des doses inférieures à celles nécessaires pour l'activité antidépressive et le temps de latence est moins long (8,13,26) puisque les premiers effets se montrent au bout de trois à sept jours. L'initiation du traitement se fait toujours avec de faible dose quitte à les augmenter graduellement si les effets sont insuffisants.

L'effet analgésique résulte du renforcement des contrôles inhibiteurs descendants sérotoninergiques et noradrénergiques centraux (effet antalgique central) par inhibition du recaptage présynaptique de ces neurotransmetteurs. L'analgésie serait aussi la conséquence d'un effet quinidine-like c'est-à-dire de type anesthésie locale sur les fibres nerveuses périphériques lésées (8).

Les effets indésirables, surtout étudiés chez l'homme, sont fréquents et gênants. Ils se manifestent par des effets anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, dysurie,...), des effets adrénolytiques (sédation, hypotension orthostatique...), des effets neurologiques (convulsions...) et des troubles cardiaques (tachycardie, anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire et de la repolarisation,...) (17).

Leur indication élective (8,35) est double :

- le soulagement des douleurs chroniques, neurogènes ou par excès de nociception, souvent associées à de la dépression réactionnelle à la douleur (état dépressif ou anxieux consécutif à la douleur chronique. De plus, la douleur est exacerbée par l'anxiété, la dépression, l'insomnie et ces symptômes répondent aux psychotropes.

- une activité analgésique originale sur les douleurs neurogènes (les spécialités dotées de cet effet sont l'ANAFRANILND, le LAROXYLND, le TOFRANILND et l'ELAVILND). Pour les douleurs cancéreuses, les antidépresseurs servent surtout de molécules

adjuvantes par normalisation de l' état dépressif.

Les tricycliques ne parviennent que très rarement à faire disparaître complètement la douleur quand elle s'est chronicisée, mais ils permettent de la rendre supportable.

b) Les IMAO (16,19)

Les IMAO, antidépresseurs de première génération, sont de moins en moins employés à cause de leurs nombreux effets secondaires.

Les IMAO de seconde génération sont dénués de toute propriété analgésique.

Des interactions entre la mépéridine et les IMAO ont été observées puisque la mépéridine potentialise les effets convulsivants des IMAO. Avant d'employer cet opioïde, il est nécessaire de stopper le traitement à base d'IMAO car des réactions fatales sont parfois observées (16,55).

c) Les nouveaux antidépresseurs (13,32,69)

Ces médicaments, encore très peu utilisés en médecine vétérinaire, renforcent les contrôles inhibiteurs endogènes de la douleur. Parmi eux il est possible de prescrire :

- La miansérine (ATHYMYLND) qui agit en augmentant le turn over de la noradrénaline par blocage des récepteurs α_2 -agonistes de la membrane présynaptique.
- L'amineptine (SURVECTORND) qui élève la libération de dopamine.
- La fluoxétine (PROZACND) qui possède un mécanisme d'action sérotoninergique.
- Enfin, la viloxazine (VIVALANND) qui inhibe le recaptage de la noradrénaline.

Leur utilisation repose sur le fait que la douleur chronique résulterait notamment d'un dysfonctionnement sérotoninergique et que ces molécules agissent sur les voies sérotoninergiques (19).

1.2) Les anti-convulsivants (8,13,26,35)

Ils sont indiqués pour les douleurs neurogènes fulgurantes de type décharges électriques ou lancinantes dites en coup de poignard et pour les dysesthésies.

Les principes actifs sont la carbamazépine (TEGRETOLND), le clonazépam (RIVOTRILND), la phénytoïne (DI-HYDANND).

La carbamazépine permet la réduction de l'hyperactivité de désafférentation suite à des lésions du SNP ou SNC. Elle est prescrite lors de névralgies périphériques d'origine osseuse (17). La carbamazépine possède en outre des propriétés psychotropes utiles pour le traitement des douleurs neurogènes (19).

Tout traitement doit être débuté avec des doses faibles, augmentées progressivement en fonction des résultats observés.

La gabapentine, actuellement utilisée en médecine humaine, est proposée pour des douleurs neuropathiques cancéreuses soit comme agent adjuvant soit en monothérapie. Un seul auteur fait allusion au traitement par la gabapentine chez l'animal (35). L'essai a été réalisé chez un chat souffrant d'une douleur neurogène, ne répondant pas au patch de fentanyl. Ce chat est traité avec la gabapentine en titration afin d'adapter la dose à la douleur, après avoir ôté le patch. L'expérimentateur a constaté une diminution évidente de la douleur

mais de plus amples investigations et études sont nécessaires avant que cette molécule ne soit utilisée plus couramment en pratique vétérinaire courante (35).

1.3) Les morphiniques et AINS (8,11,26,69)

Les douleurs neurogènes sont fréquemment insensibles aux opioïdes et aux AINS. Cependant cette absence de réponse peut être relative ou absolue. Une non réponse relative aux opioïdes signifie que lorsqu'on augmente les doses, il est possible d'obtenir au moins une réponse partielle (26) : en pratique, on utilise la morphine en titration. Une non-réponse absolue correspond à une douleur qui n'est pas suffisamment soulagée par un opioïde donné à des doses qui entraînent des effets indésirables intolérables malgré les mesures mises en place pour les contrôler (26). Les opioïdes restent parfois utiles lors de crises algiques aiguës (8). Lors de douleurs neuropathiques, les doses de morphine nécessaires de morphine sont souvent supérieures aux doses usuelles et nécessitent quasi-systématiquement des adjuvants (15). Il existe plusieurs types de douleurs chez le cancéreux et les opioïdes doivent systématiquement faire partie du traitement analgésique de fond.

Le tramadol est un morphinique faible possédant un effet monoaminergique central, efficace sur les douleurs neuropathiques (69).

Sur ces douleurs, les AINS sont souvent inefficaces sauf en cas de composante inflammatoire associée à la désafférentation.

Il est toujours utile d'associer aux morphiniques, des anxiolytiques ou des sédatifs afin de diminuer le stress, responsable de l'intensification de la douleur (41).

2) Autres techniques

2.1) La neurostimulation électrique (8,13,26)

La neurostimulation électrique provoque une action renforçatrice des contrôles inhibiteurs exercés par des fibres A β sur la transmission et l'intégration des messages nociceptifs au niveau médullaire, c'est-à-dire un renforcement du "gate control". L'action sur le portillon suppose une persistance au moins partielle des fibres lemniscales (A α et A β). La voie lemniscale (à conduction rapide, véhiculant la sensibilité épicritique et profonde) inhibe la voie extralemniscale (système de conduction lente conduisant la sensibilité douloureuse).

Cette technique n'est efficace que sur les douleurs neurogènes.

La neurostimulation transcutanée s'effectue au moyen d'électrodes de surface placées sur la peau, au niveau des territoires douloureux ou au contact de la structure nerveuse lésée. Un courant de haute fréquence (100Hz) avec une intensité variable est appliqué pour inhiber le message nerveux sans déclencher de tétanie focale.

Cette méthode d'électroanalgésie est efficace dans 60 à 70 % des douleurs neurogènes lorsqu'elles siègent dans des territoires limités à une racine ou un tronc nerveux (douleurs localisées). En revanche lorsque plusieurs nerfs ou racines sont impliqués, les résultats sont moins probants. La neurostimulation électrique permet une réduction mais rarement une abolition de la sensation douloureuse. L'efficacité de la technique s'amenuise au bout de quelques mois.

Les résultats semblent satisfaisants sur les douleurs des amputés (alloghallucinoïse). Les douleurs cancéreuses, post-chirurgicales, post-radicales ne sont améliorées que dans 40% des cas car il s'agit souvent de douleurs par excès de nociception.

2.2) L'acupuncture (2,21)

a) Généralités

En 1997, aux Etats-Unis, l'acupuncture a été reconnue comme médecine à part entière dont les résultats thérapeutiques sont nettement supérieurs à l'effet placebo (2).

L'acupuncture consiste à stimuler des points anatomiques spécifiques. Elle se pratique à l'aide le plus fréquemment de fines aiguilles avec lesquelles on pique la peau, ou encore à l'aide de la chaleur (moxibustion) ou de la pression.

Selon le National Institute of Health, une des nombreuses indications de l'acupuncture est le soulagement de la douleur. Aujourd'hui l'acupuncture doit prendre place dans l'arsenal thérapeutique analgésique du vétérinaire afin d'assurer une approche multimodale de la prise en charge de la douleur chronique.

L'acupuncture est basée sur deux grands principes :

- renforcement du gate control. On établit des « sympathies » entre des territoires cutanés, viscéraux et musculaires. Le soin superficiel apporté par l'aiguille se répercute par voie nerveuse sur l'organe souffrant. Physiologiquement le retour à la normale se fait par compétition entre l'information douloureuse et l'information paresthésique délivrée par l'acupuncture.

- intervention du SNC avec activation des voies inhibitrices diffuses (Contrôles Induits par les Stimulations Nociceptives) i.e. via les neuromédiateurs (2). Le relargage de neurotransmetteurs agit sur la transmission de la douleur. Des expérimentateurs ont mesuré des concentrations supérieures d'endorphines et de dynorphines dans le LCR suite à des stimulations par acupuncture (21).

Des mécanismes biochimiques, comme les systèmes dopaminergiques et gabaergiques seraient également mis en jeu.

L'acupuncture soigne les déséquilibres et non les lésions. L'acupuncture ne permet pas de traiter les tumeurs mais permet de soulager les douleurs occasionnées par ces tumeurs.

L'acupuncture ne doit pas être considérée comme la médecine magique de la dernière chance. Théoriquement elle est une médecine de première intention (2).

b) En pratique

On peut simplement piquer les aiguilles mais le plus fréquemment on y associe une électrostimulation d'une vingtaine de minute. Le plus fréquemment on utilise un couple de points. La stimulation électrique rehausse et assure une analgésie correcte. La fréquence de cette électrostimulation détermine la nature du relargage des neurotransmetteurs :

- pour des fréquences basses (de 2 à 5 Hertz) des endorphines et des enképhalines sont libérées au niveau central. L'analgésie et la sédation ainsi provoquées surviennent dans les dix à vingt minutes et cette analgésie est cumulative : plus le nombre de séances d'acupuncture est élevé, plus l'analgésie induite est importante. Cette technique reste la plus efficace. Une étude (62) montre que cette analgésie est antagonisée par des antagonistes morphiniques (ex : naloxone).

- pour des hautes fréquences, la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline sont relarguées au niveau périphérique. Cette analgésie n'est pas cumulative.

Dans les deux cas, la libération des composés freine la transmission des influx

nociceptifs et diminue la sensation de douleur.

Les mécanismes selon lesquels on observe le relargage différentiel en fonction de la fréquence sont en cours d'étude.

Selon les écoles, les points d'acupuncture à utiliser sont situés sur les zones douloureuses ou sur le membre collatéral lorsqu'il s'agit d'une extrémité. La dernière solution semble préférable lors de douleur sur un membre traumatisé et surtout lors de douleur cancéreuse en effet l'aiguille entraîne une revascularisation et pourrait faciliter la dissémination des cellules tumorales. Une dernière approche est de choisir les points de façon empirique en plaçant les aiguilles proximale et distale à la zone douloureuse.

L'acupuncture est surtout utilisée pour les douleurs chroniques. Son efficacité ne s'observe qu'au bout de 6 à 8 séances. Plusieurs séances sont nécessaires pour observer un effet significatif. En début de traitement le nombre de séances est élevé : trois la première semaine, deux la deuxième, et une la troisième. Puis on passe à une fréquence d'entretien variable selon l'efficacité individuelle.

2.3) Les blocs sympathiques (8,17,26)

Ils sont réalisés lorsqu'on observe des troubles sympathiques réflexes associés (8) aux douleurs neurogènes. Ce sont des blocs ganglionnaires ou des nerfs autonomes, réalisés avec des anesthésiques locaux.

2.4) La réadaptation fonctionnelle (8), physiothérapie, kinésithérapie (56)

Ces thérapies physiques se réalisent essentiellement en médecine humaine.

Elles reposent sur des exercices de rééducation et de mobilisation, des massages (le soulagement de la douleur est consécutif à la stimulation cutanée).

Pour les douleurs neurogènes la section des voies nerveuses se révèle inutile puisque suite à des lésions périphériques, des modifications centrales à l'origine d'une hyperactivité de désafférentation sont remarquées.

C-5) Les analgésiques adjuvants = thérapie analgésique adjuvante (35)

Les médicaments adjuvants sont des molécules dotées d'une action analgésique faible ou inexistante lorsqu'elles sont administrées seules mais qui augmentent l'efficacité des analgésiques lors d'administration conjointe. Les coanalgésiques sont fréquemment utilisés en cas de douleurs réfractaires (35) que ce soient des douleurs neurogènes ou par excès de nociception, ou en première approche sur des syndromes douloureux chroniques (approche multimodale).

1) Les glucocorticoïdes (6,11,17,43,62,64)

Ils sont considérés comme des coadjuvants essentiels, efficaces sur la douleur cancéreuse par leur action anti-inflammatoire, antalgique et anti-tumorale (17).

Leurs indications en cancérologie sont :

- une hypertension crânienne d'origine tumorale notamment,

- une action anti-inflammatoire importante lors de douleurs musculo-squelettiques intenses et réfractaires. Cet effet anti-inflammatoire est consécutif à la suppression de l'activité fibroblastique et leucocytaire puisque les corticoïdes stabilisent les membranes lysosomiales dans les leucocytes et les tissus endommagés. On observe donc une diminution du relargage des enzymes protéolytiques dans le milieu environnant. Dans ce cas les corticoïdes sont utilisés à court terme lors des épisodes aigus. Même une diminution peu importante de l'inflammation peut réduire de manière spectaculaire la douleur.

Les corticoïdes réduisent l'exsudation plasmatique (diminution de la pression sur les racines nerveuses ou les nerfs) et donc l'œdème péri tumoral, ils sont donc efficaces pour les douleurs neurogènes.

- l'hépatomégalie,
- les tumeurs de la tête , du cou, rétropéritonéales,
- la lutte contre l'anorexie (26,64). Les corticoïdes sont des stimulants de l'appétit,
- diminution de l'inconfort des derniers jours classiquement en oncologie vétérinaire.

En pratique, il convient d'utiliser la prednisolone par voie orale à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg puis à la dose d'entretien de 0.1 à 0.5 mg/kg une à deux fois par jour (43). On peut aussi utiliser de la prednisone ou de l'hydrocortisone. Il convient de toujours essayer d'avoir les doses minimum pour avoir le moins d'effets indésirables possibles. Lors d'une utilisation au long cours une thérapie par corticothérapie à jours alternés (CJA) sera préférée afin d'éviter de provoquer un Cushing iatrogène (11,69).

Les corticoïdes sont utiles pour le soulagement des douleurs neuropathiques chroniques et cancéreuses par leur capacité à diminuer l'expression de différents gènes notamment celui de la Cox2 (35,50).

Les corticoïdes en diminuant l'inflammation et donc la pression exercée sur les nerfs permettent de retrouver une sensibilité aux opioïdes (26).

Par ailleurs les corticoïdes présentent un effet antinéoplasique direct sur le lymphosarcome du SNC.

2) Blocs nerveux permanents ou temporaires (11,26,35,38,68)

Ces techniques sont utilisables de façon sûre et efficace pour prendre en charge ou prévenir la douleur (38). Ces blocs nerveux sont indiqués pour les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques.

Les blocs permanents sont obtenus par des agents neurolytiques (26,62) comme le phénol, l'alcool ou des aminoglycosides voire la chaleur (thermocoagulation). Avant d'utiliser la neurolyse on recommande de réaliser une cryoanalgésie ou des lésions par radiofréquence au laser (26). Les lésions nerveuses sont partielles et sélectives détruisant les seules fibres sensibles car les fibres sensibles tactiles sont protégées par une gaine épaisse de myéline et pas les fibres nociceptives (33).

Les blocs nerveux temporaires sont utilisés surtout en analgésie opératoire (bloc intercostal après thoracotomie afin d'améliorer la mécanique ventilatoire (62)) ou sur des douleurs ne répondant pas aux médicaments (opioïdes et adjuvants).

Les anesthésiques locaux bloquent de façon réversible la genèse et la conduction de l'influx nerveux en inhibant les canaux à sodium voltage-dépendants. Ces anesthésiques se fixent sur un site proche des canaux à sodium sur la surface interne de la membrane cellulaire et empêchent ainsi la dépolarisation de la membrane. L'influx nerveux n'est ainsi pas généré. Les stimulations répétitives des fibres nerveuses augmentent l'affinité pour les récepteurs des anesthésiques locaux. Le blocage s'avère différentiel du fait d'une sensibilité plus marquée des fibres fines aux anesthésiques (11,38). Les anesthésiques locaux inhibent donc la sensibilisation des nocicepteurs et la transmission de l'influx nociceptif (11) : le blocage total et réversible des fonctions nerveuses sensorielles prévient le phénomène de sensibilisation centrale (35,38,68). Les antalgiques diminuent la douleur sans l'abolir alors que les anesthésiques locaux sont capables d'abolir complètement la douleur (11).

Les molécules utilisées couramment sont la lidocaïne (XYLOVETND) et la bupivacaïne (MARCAINEND). Leur durée d'action est brève (inférieure à six heures) donc ces molécules sont inutilisables pour la gestion des douleurs chroniques. Pourtant, la lidocaïne utilisée pour des blocs nerveux périphériques et centraux est efficace pour le soulagement de l'hyperalgésie et des douleurs neuropathiques. Lors de dommages nerveux, le blocage des canaux peut réduire la douleur en inhibant l'activité spontanée du névrome ou du ganglion sympathique (11,35).

En revanche les anesthésiques locaux sont importants pour la gestion des douleurs induites par les thérapies anticancéreuses. Les anesthésiques locaux sont utilisés en infiltration locale pour réaliser l'exérèse de tumeurs sous-cutanées ou dermiques ou lors de biopsie. En chirurgie, on les utilise également pour anesthésier les nerfs avant leur section lors d'amputation (11,35). Le temps opératoire s'avère moins douloureux et la gestion de la douleur post-opératoire plus facile (38).

Par une utilisation topique sur des lésions de mucite ou d'irritations cutanées consécutives à la chimiothérapie, l'animal est soulagé et peut manger (gel EMLA à 2% de lidocaïne pour les muqueuses (16)). A chaque séance de chimiothérapie des ponctions veineuses ou des poses de cathéter sont réalisées, on peut prévenir la douleur en utilisant des crèmes topiques anesthésiques comme la crème EMLA (38,68).

Soulignons que d'un point de vue pratique que la combinaison d' $\alpha 2$ -agonistes et d'anesthésiques locaux permet un blocage de la conduction plus durable et plus puissant que la seule administration d'anesthésique local.

3) La kétamine (11,30,39,56,68,73)

Les récepteurs NMDA ont un rôle majeur dans la sensibilisation centrale et la kétamine (anesthésique dissociatif) est un antagoniste de ces récepteurs centraux.

La kétamine permet d'améliorer l'analgésie en évitant la sommation des influx nerveux médiés par les récepteurs NMDA. La kétamine permet l'atténuation voire la réversion de la sensibilisation des neurones de la corne dorsale jusqu'à abolition de l'hyper sensibilisation centrale. La kétamine est donc utile pour la gestion des douleurs chroniques neuropathiques et par excès de nociception.

Elle possède des propriétés analgésiques à des doses inférieures à celles utilisées en anesthésie. Pour diminuer la sensibilisation centrale déjà installée et améliorer le statut douloureux des patients en post-opératoire, la dose est de 0.05 à 0.1 mg/kg par voies IM, IV bolus ou perfusion, épidurale ou topique. La voie orale est possible à raison de 2 à 10 mg/kg.

Lorsqu'on administre la kétamine par voie sub-arachnoïdienne on obtient une analgésie segmentaire spinale.

Pour une analgésie continue, la kétamine doit être combinée à un sédatif ou un opioïde comme la morphine, le fentanyl ou l'oxymorphone. La kétamine possède une activité synergique avec les opioïdes permettant de diminuer leurs doses.

Les doses de kétamine doivent être décrues progressivement car un arrêt brutal peut causer une hyperalgésie généralisée et une allodynie. La tilétamine posséderait les mêmes effets que la kétamine.

4) Les antispasmodiques (42,64) et antispastiques gabaergiques

Leurs indications correspondent à l'ensemble des douleurs viscérales, urinaires et digestives provoquées par des spasmes de la musculature lisse. Ces médicaments sont utilisés ponctuellement lors de résurgences algiques aiguës (64).

Lors de syndromes occlusifs du tube digestif, les substances telles que le loperamide (IMODIUMND) peuvent être prescrites pour diminuer les contractures des muscles lisses intestinaux (64).

La dipyrone ou noramidopyridine (CALMAGINEND) (11,43,62) appartient à la famille des analgésiques périphériques. Elle possède une action antispasmodique sur la musculature lisse. Elle n'est pas très efficace sur des douleurs sévères. L'usage sur de longues périodes n'est pas permis en raison de risque d'agranulocytose. Son utilisation reste donc limitée au traitement symptomatique.

Le baclofène (LIORESALND) est intéressant par son activité gabaergique qui inhibe la libération d'acides aminés excitateurs. Il amoindrit ainsi les contractures spastiques douloureuses (11,13,69).

5) Les tranquillisants ou psycholeptiques (8,13,19,35,62,64) : anxiolytiques, hypnotiques et neuroleptiques

Les tranquillisants sont des co-analgésiques. On les distingue en deux classes : les hypnotiques mineurs comme les benzodiazépines et les tranquillisants majeurs dont les phénothiazines (chlorpromazine, promazine, acépromazine) et les butyrophénones (dropéridol, lempérone (62)).

Parmi les benzodiazépines on se sert essentiellement du diazépam (VALIUMND), du clonazépam et du midazolam lors des épisodes algiques (26,42). L'analgésie est consécutive au renforcement du fonctionnement GABAergique. Les effets thérapeutiques des benzodiazépines sont au nombre de quatre : anxiolytique, sédatif, anti-convulsivant et myorelaxant périphérique (diminution du spasme musculaire). L'activité anxiolytique permet une diminution de l'agressivité, une atténuation des troubles du comportement induits par la peur, la frustration et l'inadaptation à un environnement "hostile" (19). Ils sont prescrits lorsqu'un état anxieux suite à des douleurs chroniques est diagnostiqué.

Les tranquillisants majeurs sont des neuroleptiques qui augmentent l'analgésie induite par d'autres molécules en diminuant le stress, l'agitation et l'anxiété. En effet l'anxiété, la dépression, l'insomnie et l'excitation sont des facteurs exacerbant la douleur. Les psychotropes n'ont pas de rôle analgésique intrinsèque mais contribuent au soulagement de la douleur lorsqu'ils sont associés à des antalgiques (26). Le plus utilisé est l'acépromazine qui présente en plus l'avantage de prévenir les nausées. Ces neuroleptiques (anxiolytiques et sédatifs) sont intéressants à associer à des morphiniques car ils potentialisent leur action (41).

Les psychotropes sont aussi utilisés pour les douleurs sine materia (19).

C-6) L'euthanasie (11,43,69)

Trop souvent encore, l'euthanasie reste, en médecine vétérinaire, l'échappatoire à la douleur cancéreuse et l'« analgésie de choix ».

L'euthanasie demeure l'ultime décision possible lors de douleurs importantes que l'on ne parvient pas à gérer. Il faut profiter de l'option qui nous est offerte, en médecine vétérinaire, d'éviter l'acharnement thérapeutique. L'euthanasie devrait être envisagée systématiquement lorsque la douleur devient intolérable et intraitable.

Cependant l'euthanasie reste souvent mal vécue par le propriétaire qui décide de la mort de son animal car il est souvent considéré comme un membre de la famille (43).

Il convient de laisser prendre la décision au propriétaire et de ne la proposer que lorsque les autres thérapeutiques ont échoué ou ont été refusées. Cependant il est essentiel de parler de l'euthanasie avant que l'état de l'animal soit trop dégradé afin de laisser au propriétaire le temps de réfléchir, de poser éventuellement des questions et de se décider. L'euthanasie ne doit pas être présentée de manière négative (“ il n'y a plus rien à faire pour votre animal, ce n'est qu'un animal, la seule issue est de l'endormir”) mais plutôt comme un acte permettant à l'animal de ne plus souffrir, après avoir proposé ou tenté tous les autres traitements envisageables (69). Pour amener un propriétaire à accepter l'euthanasie, le praticien lui décrit les inconvénients et les souffrances que l'animal devra subir et lui explique le déroulement de l'euthanasie.

Avant tout le vétérinaire doit proposer au propriétaire les différentes solutions envisageables et lui préciser qu'il ne fait pas d'acharnement thérapeutique, et justifier l'euthanasie.

Deux euthanasiques sont disponibles : le DOLETHALND et le T 61ND.

Le DOLETHALND est un barbiturique qui s'utilise à la dose de 1 ml/kg en intraveineux de préférence ou intracardiaque. Les doses sont doublées voire triplées si la voie intra péritonéale ou intra pulmonaire est choisie.

Le T 61ND contient un dépresseur respiratoire, un curare et un anesthésique local. La dose en intraveineux est de 0.3 ml/kg. Les voies intracardiaque, intra pulmonaire conviennent également. Lors d'euthanasie au T 61, pour éviter les râles, les vocalisations et reflux agoniques suite à l'injection des produits, on effectue au préalable une anesthésie simple (xylazine à 0.8 mg/kg IM/IV associée à de la kétamine à 10 mg/kg IM/IV), surtout lorsque les propriétaires assistent à l'euthanasie.

Il est classique de dire que le DOLETHALND offre une belle mort alors que le T 61ND donne une mort foudroyante. “L'idéal” est d'associer pour moitié du DOLETHALND assurant ainsi la douceur de la mort et du T 61ND pour son efficacité.

C-7) Les perspectives pour l'avenir (29,32,35)

La douleur cancéreuse reste encore sous-diagnostiquée et sous-traitée. Des protocoles d'analgésie adaptés restent à développer (32). Des améliorations sont possibles avec les médicaments et les protocoles que l'on possède déjà. Les nouveaux analgésiques, après évaluation de leur pertinence et leur sécurité chez l'animal, doivent être intégrés au schéma et

stratégies de lutte anti-cancéreuse.

1) Les améliorations pour optimiser la prise en charge de la douleur (29,32)

Des améliorations rapides consisteraient à réévaluer fréquemment la douleur, préférer les méthodes de titration, individualiser les traitements et éduquer son personnel et ses clients (48).

Il faut toujours en cas de douleur chronique opter pour des voies d'administration confortable en pensant au bien-être de l'animal et du propriétaire (importance de l'observance).

Pour éviter la répétition des injections surtout lors des douleurs chroniques, on cherche à développer des galéniques pouvant être administrées par voie orale dans l'eau ou les aliments. Cependant la consommation d'eau et de nourriture est variable et tend plutôt à diminuer lors de douleur. Cette voie mérite cependant d'être encore explorée (32).

L'idéal pour les morphiniques est de privilégier certaines voies d'administration notamment les voies orale, transdermique, épidurale, intrathécale pour leur efficacité et leurs effets secondaires moindres et leur longue durée d'action.

Les vétérinaires doivent préférer les nouvelles molécules surtout celles qui provoquent le moins d'effets secondaires possibles, qui ont des durées d'action importantes.

Une solution rapide serait de simplifier les règles de prescription des opioïdes afin de faciliter leur usage.

Les AINS utilisés pour les douleurs chroniques doivent préférentiellement avoir des AMM sans limitation de durée ou AMM avec utilisation longue durée.

Il faut également favoriser l'analgésie balancée : certaines combinaisons se sont révélées très efficaces comme l'association opioïdes-anesthésique local en épidural : l'analgésie est plus longue et de meilleure qualité.

Lorsque l'évolution de la maladie ne peut plus être enrayée, les vétérinaires doivent choisir des protocoles analgésiques sûrs, efficaces et avec peu d'effets secondaires.

Des techniques comme l'hydrothérapie, les ultrasons, les massages, la thermothérapie (application du chaud et du froid) restent à développer dans la pratique (39), en vue d'une prise en charge multimodale de la douleur, en tant que traitement complémentaire.

2) Les nouveaux antalgiques (32,35)

Certains sont déjà prescrits pour les humains et les vétérinaires seront peut-être amenés à les employer, dans l'avenir. D'autres sont accessibles mais peu utilisés.

2.1) la capsaïcine (35)

La capsaïcine, issue des piments forts, stimule les fibres C provoquant un relargage permanent de SP, lorsqu'elle est appliquée en topique. Au début de l'application, on constate une hypersensibilité du site, mais au fur et à mesure une analgésie se met en place suite à l'épuisement de la SP.

Cette molécule est indiquée entre autres pour le traitement des douleurs neurogènes cancéreuses.

2.2) Les antagonistes NMDA (35,46)

De nombreux principes actifs sont déjà utilisés pour les humains : l'AP-5, le MK 801, la memantine et le dextromorphan. Ils sont prescrits pour des douleurs neurogènes et par excès de nociception. Ils sont plus efficaces que la kétamine.

2.3) Les antagonistes de la CCK (cholécystokinine)

Ces antagonistes contrecarrent les effets algiques du neuropeptide CCK et potentialisent les effets des opioïdes.

Ils sont conseillés pour les douleurs chroniques lors de phénomène d'accoutumance aux opioïdes.

2.4) Inhibiteur de la NO synthétase

La spécialité se nomme L NAME et possède les mêmes indications que les antagonistes de la CCK.

2.5) La néostigmine

La néostigmine agit en altérant la fonction cholinergique centrale (surtout lorsqu'elle est administrée en intrathécal) permettant ainsi d'améliorer l'analgésie morphinique.

2.6) Présentations originales (29,32,35,69)

Le butorphanol (opioïde fort) est désormais disponible pour des administrations intra nasales ayant une efficacité similaire à une intraveineuse.

La kétamine se trouve en spray pour des administrations facilitées (pas en France).

Un gel/crème contenant de la kétamine et de la tétracaïne (crème EMLA ND) est appliquée localement pour soulager les douleurs neuropathiques. Cette voie d'administration permet de minorer les effets secondaires par rapport à une administration systémique.

L'hypéricine possède un mécanisme d'action similaire aux antidépresseurs tricycliques (inhibition du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline).

Des AINS utilisables en topique sont disponibles.

Des opioïdes sous forme d'implants sous-cutanés pour la gestion des douleurs chroniques devraient bientôt voir le jour. Le relargage de morphiniques se déroule sur une durée pouvant atteindre 4 semaines. On peut également à terme espérer les utiliser chez les animaux (13).

De nouvelles cibles pharmacologiques sont en cours d'investigation notamment concernant les substances de la soupe inflammatoire. Les chercheurs développent des antagonistes des récepteurs à la BK, à l'histamine et à la sérotonine, des bloqueurs des canaux ioniques (Na⁺, Ca²⁺), des antagonistes des récepteurs aux neuropeptides, des antagonistes nicotiques. Pour neutraliser la soupe inflammatoire, un cocktail analgésique semble nécessaire (10,36). Cependant, de nombreuses cibles potentielles comme la SP, le glutamate ou les cytokines interviennent dans de nombreux autres mécanismes cérébraux. Un inhibiteur de ces molécules pourrait avoir des effets dramatiques.. Enfin, une cible envisagée est celle des inhibiteurs des enzymes de dégradation des enképhalines. Les enképhalines persisteraient plus longtemps sur les récepteurs spécifiques et inhiberaient la conduction du message douloureux. Ces cibles sont à développer.

Des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 ont été identifiés. Les récepteurs CB1 ont été mis en évidence au niveau des neurones du système nerveux central surtout et périphérique, les CB2 sur des cellules n'appartenant pas au système nerveux, comme les

cellules immunitaires. Des ligands endogènes de ces récepteurs synthétisés par les neurones (arachidonyl-éthanolamide et 2- arachidonyl glycerol) ont été découverts récemment. Des composés tels que le cannabidiol et la cannabinoïde sont des agonistes exogènes de ces récepteurs. Les cannabinoïdes induisent une analgésie par activation des récepteurs CB1, apparaissent efficaces sur des douleurs aiguës lorsqu'ils sont administrés par voie spinale ou intrathécale et semblent plus efficaces sur les douleurs toniques et l'allodynie. Des expériences ont montré que les cannabinoïdes agissent en synergie avec les agonistes endogènes ou exogènes des récepteurs aux opioïdes dans la mise en place de l'analgésie. Ces agonistes cannabinoïdes pourraient être utilisés en thérapeutique pour induire une analgésie, avec ou comme alternative des morphiniques (57).

D) Gestion quotidienne de la douleur

En cancérologie une question primordiale des propriétaires des animaux est de savoir si l'animal souffre ou va souffrir. En effet la douleur est inhérente au cancer surtout en phase terminale (12).

Il convient de privilégier la prise en compte systématique de la douleur par rapport à l'indifférence (16). La non reconnaissance de la douleur est une cause importante de non prise en charge des animaux (20). En effet trop souvent encore on passe à côté d'un chien qui se plaint. On le caresse, il se calme. On attribue alors ses vocalises à un besoin d'affection. En réalité l'interaction a suscité pendant quelques secondes l'attention du chien et créer une diversion face à la douleur. Une évaluation rigoureuse est donc nécessaire (48).

D-1) Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur doit passer par un examen physique (localisation, intensité de la douleur, comportement,...), une histoire médicale (circonstances d'arrivée, évolution, modification du comportement, traitements, résultats,...) (39).

1) Considérations générales (6,9,20,36,42,44,67,69)

La douleur est une maladie à part entière devant être évaluée afin d'être traitée. La douleur peut parfois être utile cependant le plus souvent sa persistance se fait au détriment du processus de cicatrisation et du bien-être général de l'animal. La douleur se traduit souvent en une hospitalisation prolongée et des affections secondaires telles que l'immunodépression, la cachexie, l'anorexie fréquente surtout chez le chat se traduisant parfois par une lipidose hépatique (cf. boucle du stress I-B-2-2.4).

L'évaluation de la douleur s'avère difficile car la douleur est un phénomène complexe, subjectif et multidimensionnel (42,69) et que l'animal ne parle pas. Malheureusement il n'existe pas de lien direct entre la cause de la douleur et sa manifestation globale : l'animal peut aussi bien faire preuve de stoïcisme envers des douleurs importantes que d'exubérance face à des douleurs légères. Pour une même lésion (tumeur mammaire par exemple) la sensation et l'expression de la douleur d'un animal à l'autre peuvent être très différentes. L'examen d'une lésion ne permet pas de prédire la douleur associée puisque peu corrélée à l'extension des dommages tissulaires. Les symptômes et la gravité de la lésion ne sont pas

proportionnels à l'intensité de la douleur (11,42).

De plus, la douleur est une sensation très subjective soumise à une composante affectivo-motivationnelle, modulant le message nociceptif et justifiant que l'animal est plus ou moins sensible à la douleur perçue. Les différentes composantes (affectivo-émotionnelle, cognitive et comportementale) doivent être prises en compte lors de l'évaluation de la douleur (69).

La difficulté de l'évaluation provient, notamment, de la subjectivité de la sensation douloureuse. Aucun paramètre biologique mesurable (modifications sanguines ou de l'électroencéphalogramme) n'est valable pour dire s'il y a souffrance ou non (20,53).

La difficulté résulte également dans l'impossibilité de dialogue verbal. L'évaluation de la douleur chez l'homme est souvent permise par l'auto évaluation. L'évaluation de la douleur chez l'animal relève du même challenge que pour le pédiatre ou le gériatre qui doit faire des hétéro-évaluations. On se sert, chez l'animal, des manifestations comportementales et végétatives associées à la sensation douloureuse afin d'évaluer cette douleur. Selon une citation de Harry ROWSELL (47) « la souffrance de l'animal inclut le stress, la détresse, l'inconfort, la carence affective, l'anxiété et la peur. Aucune échelle objective n'a été élaborée pour quantifier la douleur ou l'inconfort ressentis par les Hommes ou les animaux. Cependant, en l'absence de preuve du contraire il peut être supposé que tout stimulus ou expérience qui produit une douleur ou inconfort chez les humains la produit également chez les animaux ». L'animal ressent et anticipe la douleur de la même façon que l'homme mais ne l'exprime pas de la même façon, l'animal est moins démonstratif que l'homme (20). Le seuil de perception de la douleur est le même chez l'homme et l'animal. En revanche, le seuil de tolérance varie entre les individus (68). Cette affirmation repose sur des connaissances physiologiques. Les voies anatomiques et les mécanismes de la douleur présentent de nombreuses similitudes entre les humains et les animaux. Ces ressemblances permettent l'utilisation de l'animal pour valider des concepts chez l'homme et inversement les résultats obtenus chez l'homme sont appliqués chez les animaux. Cependant concernant l'expérience de la douleur, les animaux semblent se remettre plus vite que les humains et mieux supporter les conditions liées à la maladie (32,48,53).

Le but de l'évaluation de la douleur est d'avoir une idée juste de la douleur. En effet, un traitement antalgique n'est mis en place que si l'animal souffre. S'il y a douleur il faut la quantifier pour adapter le protocole thérapeutique à la douleur. L'escalade des traitements symptomatiques antalgiques n'est possible qu'après appréciation satisfaisante de la douleur. L'évaluation présente donc un aspect qualitatif (douleur ou pas) et un aspect quantitatif (intensité) (42).

Dans tous les cas, le traitement est adapté à l'intensité de la douleur et non à la gravité de la maladie (11).

Les douleurs aiguës et soudaines sont plus faciles à diagnostiquer que les douleurs chroniques ou aiguës persistantes. On suppose qu'il existe un lien entre ces deux douleurs. En effet, on considère qu'en traitant et en contrôlant la douleur aiguë on empêche la douleur chronique de se mettre en place (9,12).

Récemment, de nombreuses études (53) ont été réalisées afin de standardiser les données nécessaires pour l'évaluation de la douleur, de pondérer les différents paramètres pris en compte et de tenter de minimiser la subjectivité du clinicien. Pratiquement, des expérimentateurs ont observé la douleur sur des animaux en leur imposant des stimuli douloureux et répertorié les manifestations c'est à dire l'ensemble des signes témoins de la

douleur.

Selon B. HANSEN, chez les carnivores domestiques, la douleur et ses manifestations sont spécifiques à chaque espèce (chien, chat,) car chacune vit dans un monde original et différent sensoriellement. Il est ainsi utopique de vouloir décrire la douleur en termes anthropomorphiques, émotionnels ou psychologiques (20,32). On doit se baser sur des traits de comportements caractéristiques des activités habituelles de l'animal et il faut donc connaître les comportements usuels de chaque espèce (47). L'anthropomorphisme en cherchant des comportements "humains" chez les animaux et inefficace pour l'évaluation de la douleur. On risque en effet de sous-évaluer la douleur en se disant que puisque l'animal n'a pas un comportement similaire à l'homme alors il ne souffre pas (9,42,47).

Pour être valable la méthode d'évaluation doit être fiable, sensible, reproductible et fidèle d'un observateur à un autre (minimum de subjectivité) (42).

2) Comment décrire la douleur (9,53)

La douleur doit être décrite avec des caractères précis afin de la qualifier. Il faut :

- analyser et qualifier sa temporalité : douleur aiguë/douleur chronique,
- situer la douleur : localisée ou diffuse,
- déterminer si la douleur se manifeste spontanément et/ou est provoquée,
- apprécier sa qualité : durée (continue, intermittente, rémittente), intensité (paroxystique, sourde, modérée (description issue de la médecine humaine)).

Pour qualifier une douleur chronique, il convient de déterminer :

- 1- l'histoire de la douleur : début et circonstances d'apparition (progressif ou brutal), évolution de la douleur (aggravation, stagnation, amélioration), facteurs favorisants ou déclenchants, modification du siège de la douleur,
- 2- la durée et le mode évolutif (permanent, pulsatile, fulgurant, paroxystique, intermittent),
- 3- les traitements déjà réalisés et leurs résultats,
- 4- localisation de la douleur par un examen clinique (viscérale ou somatique, profonde ou superficielle),
- 5- évaluation de l'intensité de la douleur.

3) Démarche diagnostic et reconnaissance de la douleur (9,20,48,53)

3.1) Quelques points-clés concernant l'évaluation de la douleur chez l'animal (9,48)

On doit penser en terme de similitude entre la perception et l'anticipation de la douleur chez les animaux et les hommes (9). Les procédures invasives, les traumatismes et de nombreuses maladies causent de la douleur devant être prise en charge. Toute intervention douloureuse chez l'homme l'est pour l'animal.

La réponse à une thérapeutique analgésique adaptée est le marqueur le plus fiable pour diagnostiquer l'existence de la douleur.

L'âge doit contribuer à la modulation de notre évaluation. Les jeunes sont moins

tolérants, en général, à la douleur. Certains comportements spécifiques associés à la douleur sont plus ou moins exprimés en fonction de l'âge. Les jeunes animaux vocalisent beaucoup et sont plus exubérants. En revanche, les adultes et les animaux gériatriques ont tendance à minimiser ces manifestations, l'évaluation de la douleur ne s'en révèle que plus complexe. Un comportement exubérant ne doit pas toujours être associé uniquement à l'âge du chien (27,47). Un chien alerte montre des modifications évidentes de son comportement lors de douleur alors qu'un animal débilité ou grabataire est moins expressif. L'animal débilité est celui qui a le plus besoin de l'analgésie car cet animal est le moins à même de supporter la douleur et ses conséquences délétères (16,27). Le praticien doit donc reconnaître les signes de douleur subtils comme les manifestes.

Il convient de savoir également que certaines races sont réputées stoïques comme les chiens de chasse, les chiens courants, les Boxer. Il faut prendre garde à ne pas sous-estimer la douleur chez ces races. De même certaines races sont très démonstratives comme les petits chiens et les chiens toys, les Siberian Husky et les Malamutes. Le vétérinaire peut sous-estimer la douleur chez ces animaux en considérant ce comportement exagéré exprimé comme habituel et non significatif de l'intensité de la douleur. La praticien surestime parfois la douleur s'il ne tient pas compte de cette exubérance naturelle. Malgré une grande variabilité observée au sein d'une race (27,47), l'utilisation de paramètres objectifs de la douleur se révèle nécessaire.

L'espèce est également un critère important. Le vétérinaire doit connaître les comportements douloureux spécifiques de chaque espèce. En effet, les chats manifestent en général moins la douleur que les chiens. Les chats sont par conséquent souvent sous-médicalisés concernant l'analgésie (12,27).

La reconnaissance de la douleur se base sur l'observation de comportements spécifiques ou évocateurs de la douleur, de manifestations neurovégétatives et de modifications des paramètres vitaux. Dans un premier temps on observe l'animal, ensuite on effectue un examen rapproché et une auscultation.

L'évaluation de la douleur s'avère uniquement clinique (53).

3.2) Observation de l'animal (9,12,27,48,53,68)

Le comportement est une indication de bien-être chez l'animal et l'observation du comportement revêt un rôle essentiel dans l'évaluation de la douleur. Selon Bernie HANSEN, « le comportement est la fenêtre à travers laquelle on peut observer l'impact de la douleur sur le bien-être physique et psychologique des animaux ; malheureusement cette fenêtre n'est pas toujours translucide » (27).

Il est utopique de prétendre évaluer la douleur en ne tenant compte que de la nature de l'acte chirurgical, de la maladie ou de la lésion au vu des différents aspects qui modulent la douleur. Tous les degrés existent entre une lésion sans douleur et une douleur sans lésion (9). L'expression clinique de la douleur peut être disproportionnée par rapport aux causes physiques détectées. Cependant selon certains auteurs une première approche est possible en tenant compte toutefois de la variabilité interindividuelle. Concernant le cancer et son traitement, les douleurs neurogènes sont jugées sévères à insupportables comme les douleurs liées aux tumeurs osseuses. Lors d'amputation, de distension d'organe, de douleur cancéreuse autre qu'osseuse ou nerveuse, la douleur liée au traitement ou au développement de la tumeur est présumée modérée à sévère. De toute façon la prise en charge de la douleur est individuelle : il n'y a pas de protocole analgésique type pour les amputations par exemple. On

évalue la douleur chez le chien qui nous est présenté et on adapte la thérapeutique à l'intensité réelle.

C'est plus souvent l'absence d'un comportement habituel de l'animal que la présence d'un comportement spécifique ou inhabituel qui permet de dire s'il y a douleur ou non, surtout lors de douleurs chroniques. Les comportements spécifiques inhérents à la douleur sont rares (9,53). Certains signes ou comportements évoquent la douleur sans en être caractéristiques : les tremblements peuvent refléter une souffrance comme une hypothermie, les vocalises de l'anxiété ou de la douleur. Les observations doivent être réitérées et il faut disposer de plusieurs signes évocateurs avant de conclure à la présence ou non de douleur.

Quelques exemples de comportements suggérant la douleur sont cités (6,12). Tous les signes ne sont pas présents en même temps et un signe unique ne permet pas de conclure. Lors de douleur, on peut observer :

- une réduction globale de l'activité de l'animal,
- des vocalisations / plaintes. Elles sont souvent considérées comme élément de certitude de la présence de douleur alors qu'elles peuvent aussi exprimer de l'anxiété, de la peur, un réveil d'anesthésie sans douleur,
- un faciès de douleur assez rarement,
- des troubles du sommeil fréquents,
- une posture anormale. En effet, l'animal se met en position antalgique afin de se soustraire au stimulus nociceptif (lordose, suppression d'appui), l'animal hésite à prendre certaines positions (port de tête modifié pour les douleurs cervicales). L'animal prend des positions ou attitudes pour gérer les pertes de fonction des membres par exemple.
- parfois uniquement des symptômes fonctionnels, conséquence directe du processus douloureux. L'animal manifeste des vomissements en cas d'atteinte digestive, une boiterie lors de localisation osseuse, une amyotrophie lors de douleur chronique myo-arthro-squelettique, une respiration superficielle et plaintive lors d'atteinte thoracique,
- des réactions en hypo (dépression, apathie,...) ou en hyper (agressivité, agitation, automutilation...),
- une dysorexie voire une anorexie entraînant une perte de poids lors de douleur persistante,
- une hyperesthésie, une hyperalgésie, une allodynie.

De nombreux signes évocateurs de douleur sont décrits en annexe 2.

Le propriétaire joue un rôle majeur dans l'évaluation de la douleur car il connaît le comportement et le caractère habituel de son animal. Sa faculté à reconnaître de l'anxiété ou des modifications légères de son comportement est supérieure à la nôtre. Souvent les signes initiaux d'une douleur chronique sont assez peu visibles et fréquemment non observés même par le propriétaire (12,27).

De plus le comportement de l'animal hospitalisé peut être altéré car il se trouve dans un lieu inconnu et il est difficile de savoir dans quelle proportion on peut attribuer ces changements à l'anxiété ou à la douleur. La modification de l'environnement (6,27) ne facilite pas l'appréciation objective de la douleur. En milieu hospitalier, les animaux expriment moins la douleur et il apparaît important de tenir compte de l'interaction entre le patient et son environnement (changement de milieu, d'entourage, de compagnons) pour être le moins subjectif possible. Il est donc important de responsabiliser le propriétaire et de l'inclure dans l'équipe de lutte contre la douleur. En effet, de nombreuses informations sur les modifications

comportementales associées à des maladies chroniques douloureuses ont été collectées par sondage des propriétaires et non par observation dans une clinique (27).

3.3) Examen rapproché (9)

Les divers signes manifestes de la douleur évoqués ci-dessus peuvent être exacerbés lors de la palpation, de la palpation-pression et de la manipulation (vocalisations plus intenses, tentative de fuite, agressivité,...) mais il reste difficile d'évaluer l'intensité. On évalue aussi la qualité des interactions avec le personnel soignant.

3.4) Auscultation (12,48)

L'auscultation peut aider à confirmer la douleur mais la modification des paramètres vitaux neurovégétatifs n'est pas suffisante pour la diagnostiquer.

Les paramètres physiologiques (fréquence cardiaque -FC-, fréquence respiratoire -FR-, pression artérielle -PA- et température) ne sont pas des marqueurs fiables de la douleur. Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la douleur notamment chronique. La douleur résultant d'une intégration corticale, on pourrait penser que l'électroencéphalogramme serait modifié mais ce n'est pas le cas.

Une douleur viscérale peut produire une diminution de la FC même si le plus fréquemment la douleur est associée à une tachycardie.

Une douleur persistante après l'administration d'opioïdes est souvent sous-diagnostiquée car le vétérinaire accorde trop d'importance à une valeur normale ou basse de FC, provoquée par les morphiniques, et pense que la douleur est vaincue. En réalité la douleur persiste mais la tachycardie est contrôlée par les effets parasymphomimétiques des opioïdes.

La dilatation des pupilles peut être associée à une expérience douloureuse. Cependant l'usage d'opioïdes entraîne un myosis chez le chien et une mydriase chez le chat. L'interprétation se révèle alors impossible lors de l'utilisation des morphiniques.

L'hypertension sert d'indicateur moyennement fiable uniquement pour la douleur post-opératoire.

En conséquence si un individu manifeste des comportements spécifiques de douleur, est supposé avoir une douleur en relation avec sa maladie, lésion ou intervention, alors des modifications des paramètres vitaux renforcent l'idée que l'animal peut souffrir.

L'ensemble de ces modifications n'est valable que lorsque l'animal éprouve une douleur aiguë soudaine. Ces manifestations sont plus atténuées chez les animaux expérimentant une douleur persistante (chronique ou aiguë qui dure) par un phénomène d'habituation (12). Les signes alors présentés sont très équivoques. Selon certaines études (20), des animaux qui souffrent sans manifester de comportement spécifique ont une tolérance moins importante à l'effort, un appétit réduit (surtout les chats), ne rêvent plus, ne baillent plus, ne se nettoient plus (pelage souillé, ébouriffé, souillure du périnée, des yeux, des narines), et "ne font pas ce qu'un animal en bonne santé fait usuellement".

La douleur chronique est connue pour être influencée par des facteurs psychiques sans rapport avec les dommages tissulaires (27).

L'intérêt est de diagnostiquer au plus tôt la douleur insidieuse susceptible d'évoquer une douleur peu sévère à modérée, afin d'administrer des antalgiques le plus précocement possible pour prévenir la progression vers une douleur sévère réfractaire, liée à une

sensibilisation centrale.

L'expérience du praticien revêt une grande importance afin d'obtenir l'évaluation et par conséquent le traitement les plus adaptés. Un des moyens les plus efficaces d'acquérir cette expérience est d'observer la réponse de l'animal suite à l'administration d'analgésiques (reprise de la nutrition, des déplacements, du toilettage, apparence de bien-être avec une position plus confortable...) (6,9,47).

4) Score de la douleur (20,28,53,69,70)

Une évaluation normalisée apparaît nécessaire. Il existe de nombreux systèmes d'évaluation, malgré tout imparfait car toujours subjectif. Le scoring de la douleur doit être utilisable en pratique courante pour évaluer la présence de la douleur et vérifier l'efficacité du traitement antalgique.

Quelle que soit la méthode, elle est subjective mais elle doit rester valide, fiable et sensible pour être satisfaisante. On préfère que ce soit le même opérateur qui évalue un même patient pour diminuer les risques d'interprétation erronée. Malgré tout l'hétéro-évaluation est obligatoire. On remarque que l'interprétation des signes de douleur est très différente selon les observateurs. Les propriétaires et les infirmières ont tendance à la sur-évaluer alors que les vétérinaires, souvent par habitude, la sous-estiment (20).

Le manque de communication verbale reste toujours un handicap. Quand un animal a mal, une observation fréquente et rigoureuse est indispensable pour obtenir une évaluation correcte.

Deux types d'échelles d'évaluation sont utilisées en pratique, les échelles unidimensionnelle et multidimensionnelle. Ces méthodes d'évaluation sont extrapolées de la médecine humaine bien que pour les patients vétérinaires l'évaluation se révèle toujours hétérologue (70).

4.1) Echelles unidimensionnelles

a) Echelle descriptive simple : EDS (39,53)

L'échelle descriptive simple correspond en humaine à l'échelle d'évaluation verbale. Les différents niveaux d'intensité sont peu nombreux. On compte cinq niveaux de douleur : absence de douleur, douleur peu sévère, modérée, sévère et extrême.

L'évaluation se réalise en regardant l'animal et en le classant dans l'une des cinq catégories suivant la douleur qu'on pense que l'animal éprouve. Cette échelle se révèle peu précise (manque de sensibilité), peu fiable et les douleurs intermédiaires difficiles à classer. Un plus grand nombre de paliers est nécessaire (entre 10 et 20) pour être fiable.

Les résultats sont très variables en fonction des observateurs et certains signes cliniques ont une faible valeur prédictive.

L'EDS est à proscrire pour une évaluation efficace de la douleur.

b) Echelle numérique : EDN (39,53)

Une valeur numérique est attribuée pour un niveau d'activité. Chaque niveau d'activité correspond à certains comportements observables chez les animaux et est traduit en intensité douloureuse. Le problème survient lorsqu'on observe des comportements répertoriés dans des niveaux d'activité différents.

En général cette échelle est composée de 5 ou 6 niveaux. Pour une échelle de 6 notes, au chiffre 0, par exemple, on associe un chien calme, avec ses activités habituelles, qui joue. Au chiffre 5 on associe un comportement soit comateux soit d'hyper-excitation avec vocalisations rauques, agressivité ou peur.

L'échelle numérique de l'ONTARIO Veterinary College se trouve (annexe 3) est plus précise car composée de dix catégories détaillées.

c) Echelle analogique visuelle= dolorimètre= EAV (20,48,68)

Le vétérinaire et/ou le propriétaire dispose(nt) d'une règle graduée de 0 à 100 et déplace(nt) le curseur selon l'intensité évaluée, en regardant l'animal (hétéro-évaluation). Le 0 représente l'absence de douleur et 100 le maximum de douleur. La gamme d'évaluation est large. Cependant les estimations du détenteur de l'animal et du soignant divergent souvent.

Cette méthode présente l'avantage d'être reproductible et sensible lorsqu'elle est réalisée par des individus expérimentés et rompus à l'utilisation de cette échelle.

Une étude (28) comparative a été réalisée sur cinquante chiens subissant une chirurgie (douleur post-opératoire aiguë). Le but était de comparer la fiabilité et la reproductibilité des trois méthodes d'évaluation de la douleur précédentes (EDS, EDN, EAV). L'évaluation était assurée par quatre observateurs expérimentés.

Un objectif de cette étude est de mettre en évidence la variabilité interindividuelle pour chaque échelle. Les différences entre les observateurs en utilisant l'EAV ou l'EDS étaient importantes, surtout le jour après la chirurgie.

Le coefficient de reproductibilité est légèrement inférieur pour l'EDN par rapport à l'EAV.

L'EDS est moins sensible que les deux autres car elle ne permet pas d'évaluer des petites différences d'intensité et surestime l'effet apparent de l'analgésique.

L'EDN représente un compromis entre le manque de sensibilité de l'EDS et la non-fiabilité de l'EAV (les praticiens avaient tendance à surinterpréter les observations car la large gamme de propositions leur donnait l'impression d'une plus grande sensibilité). L'EDN semble donc l'échelle la plus correcte et la moins subjective.

4.2) Echelles multidimensionnelles= multi-paramétriques (27,68,69)

Ces échelles, en utilisant de nombreux paramètres prédéfinis, ont pour objectif de minimiser le biais de l'observateur et de ses préjugés (27). Les échelles multi-paramétriques sont les plus fiables et les plus reproductibles

On améliore le système précédent unidimensionnel avec une évaluation dynamique et interactive prenant en compte les trois composantes de la douleur : comportementale, affectivo-émotionnelle et cognitive.

Ces échelles font intervenir de nombreux paramètres auxquels est assignée une pondération selon leur importance. On obtient ainsi le score de la douleur. Selon le nombre de subdivisions(ou paramètres) et les coefficients accordés, l'étendue numérique de l'échelle varie.

a) Echelle utilisée à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (69)

Les paramètres à évaluer sont classés dans trois catégories :

- le comportement de l'animal,
- les réactions du patient face aux soins et aux personnes,
- les indicateurs physiologiques cardio-respiratoires mesurés.

Ces trois catégories sont à nouveau clivées et chaque sous-division détaille les paramètres à estimer par l'observateur.

Dans la catégorie "comportement" on regarde l'apparence (expression faciale, yeux, propreté), le confort (sommeil, agitation, prostration, nervosité...), l'attitude (posture, démarche, activité), les vocalisations et l'appétit.

Dans la catégorie « réactions aux soins » on observe le comportement interactif ou non de l'animal et ses réponses lors de la manipulation de la zone douloureuse.

Les indicateurs physiologiques mesurés sont la FR et la FC.

Le nombre total de paramètres pris en compte est de neuf et chacun reçoit une note de 0 à 3 selon sa pertinence (cf. annexe 2). Les notes globales s'échelonnent entre 0 et 27

Entre 0 et 2 , l'animal ne présente aucune douleur, entre 3 et 9 une douleur faible, entre 10 et 18 une douleur modérée , enfin entre 19 et 27 une douleur sévère.

b) Echelle 4aVET (Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie Animale)

Deux échelles différentes existent pour les chiens et les chats en raison de comportements non similaires face à la douleur (Annexe III). Ces échelles privilégient des critères faciles à détecter, semi-quantitatifs, s'inscrivant dans un système binaire (oui/non, présent/absent). De plus l'échelle 4aVET n'est pas uniquement focalisée sur des critères uniquement liés à la douleur mais l'évaluation clinique de la douleur tient également compte du mal-être et de l'inconfort de l'animal.

Dans cette échelle on trouve six catégories :

- l'appréciation globale subjective. Une pondération est clairement accordée à la subjectivité de l'observateur.
- l'attitude générale. Dans cette catégorie les différents symptômes éventuellement observables sont décrits.
- le comportement interactif.
- la FC. La fiabilité de ce paramètre physiologique est modérée pour les douleurs aiguës et faible pour les douleurs chroniques.
- la réaction à la manipulation de la zone opératoire.
- l'intensité de cette réaction.

Chaque catégorie est appréciée par un coefficient de 0 à 3. On fait la somme et on obtient un score global que l'on interprète (même interprétation que l'échelle précédente).

Un score compris entre 1 et 5 est associé à une douleur légère, entre 6 et 10 à une douleur modérée et enfin entre 11 et 18 à une douleur sévère.

c) Système NNT= " Number needed to treat" (48)

C'est une méthode d'évaluation proposée par K Mathews pour une utilisation quotidienne facile et rapide.

Ce système permet d'évaluer la justesse et l'efficacité de la prise en charge de la douleur.

Une valeur NNT de 1 signifie que tous les animaux auxquels on donne le traitement

éprouvent une amélioration par rapport à des patients qui n'ont rien reçu. Il est rare qu'un traitement ait 100 % d'efficacité et un placebo en ait 0 %.

Plus fréquemment la valeur du NNT est de 2 voire 3. Un NNT de 2 signifie que pour deux patients traités avec un analgésique, un est soulagé ou que le résultat est une amélioration dans 50 % des cas.

Pour une évaluation objective de la douleur il convient d'observer et de recenser les aspects physiologiques et comportementaux qui sont fiablement affectés par des blessures et étudier l'effet des traitements sur ces paramètres. On réalise un éthogramme exhaustif (27).

Toutes les méthodes s'avèrent subjectives mais ces grilles présentent l'avantage d'être pratiques et utilisables couramment. Cependant, chacun garde son interprétation propre de la douleur. Sur l'ensemble des échelles unidimensionnelles, la plus reproductible est l'échelle numérique. Les échelles multi-paramétriques se valent et doivent être systématiquement préférées aux unidimensionnelles.

Aujourd'hui un système révolutionnaire est en cours d'expérimentation et de validation. On tente de mesurer à l'aide d'un algomètre (mécanisme nociceptiométrique) les valeurs des seuils de nociception. La valeur des seuils de nociception pourrait ensuite servir de références en pratique quotidienne par rapport aux valeurs mesurées sur l'animal. L'enregistrement de la décharge des fibres nociceptives périphériques chez l'homme (Lamotte et al., 1983) a permis de mettre en évidence une nette corrélation entre la décharge des fibres nociceptives et l'évaluation subjective de la douleur (46).

Cependant, les échelles d'évaluation précédentes ont été décrites pour l'évaluation de la douleur aiguë. Le problème réside dans le fait que lors de douleurs chroniques les signes sont plus discrets. L'expérience de la douleur chronique est influencée par les caractéristiques des patients (statut émotionnel, interactions sociales, bien-être, facteurs de stress) et de l'environnement (27,30). En outre fréquemment les animaux cancéreux sont vieux et les manifestations de la douleur (modification du comportement : abattement, anxiété, dépression, anorexie, troubles du sommeil, cachexie,...) peuvent être confondues avec les signes du vieillissement (asthénie, difficulté à se mouvoir, diminution des capacités physiques, moins bon appétit, « moins d'enthousiasme »,...). Souvent les propriétaires pensent que la plainte de leur animal est due au vieillissement normal (« il a mal un peu partout »). Pour l'évaluation de la douleur chronique le propriétaire possède un rôle clé car il observe son animal au jour le jour. De même dans une clinique l'importance du personnel infirmier est grande car la synergie avec le vétérinaire a pour conséquence la meilleure prise en charge de la douleur. Le personnel infirmier est chargé de réitérer les évaluations, qui demandent du temps (11,14,46,48,69).

A ce jour, aucune grille d'évaluation de la douleur chez les animaux n'a fait l'objet d'un consensus et très peu ont prouvé leur pertinence statistique (11). L'intérêt majeur de l'évaluation de la douleur est d'adapter le traitement à l'intensité de la douleur.

D-2) Notion de palier de douleur

1) Pourquoi pendant des années les vétérinaires ont hésité à utiliser des analgésiques ? (14,20,47,48,69)

Statistiquement , il y a dix ans, 66% des chiens et presque tous les chats ne bénéficiaient d'aucune analgésie (69). Heureusement cette situation s'améliore rapidement et l'utilisation des analgésiques est en progression constante en raison d'une formation accrue des vétérinaires et du personnel soignant.

Les raisons pour lesquelles les vétérinaires n'utilisaient pas d'antalgiques sont nombreuses.

« La douleur est parfois utile » et représente une barrière essentielle en limitant les mouvements de l'animal et donc en lui évitant d'augmenter sa douleur. Cependant une bonne contention associée à une analgésie adaptée donnent de bien meilleurs résultats. Selon ces vétérinaires, l'analgésie provoquait une diminution des réflexes protecteurs néfastes pour l'animal. Cependant les antalgiques actuels (excepté les anesthésiques locaux) n'abolissent jamais complètement la douleur et celle-ci persiste toujours à un degré suffisant pour susciter des réflexes protecteurs (35,38).

Les vétérinaires étaient réfractaires au fait d'utiliser systématiquement des analgésiques après une intervention chirurgicale bien que la douleur soit toujours présente alors que l'administration d'antibiotique est, elle, systématique bien que les conditions d'asepsie soient bien respectées (11). Par exemple seuls 50 à 70 % des chats et des chiens subissant une intervention des tissus mous reçoivent une analgésie adaptée. Les vétérinaires n'ont tendance à utiliser des antalgiques que lorsqu'ils estiment que l'animal souffre intensément (47).

Cependant selon un sondage les femmes vétérinaires ont plus tendance à soulager la douleur que leurs homologues masculins.

De plus, l'administration des analgésiques masquerait et modifierait les paramètres vitaux physiologiques (FC, FR,...) de la détérioration des patients. Cependant, même à des doses très fortes d'opioïdes, si l'animal souffre, la FC reste élevée en réponse à la douleur. Lorsque des analgésiques sont utilisés, le potentiel de tachycardie lié à l'expérience de la douleur est éliminé et le praticien peut se servir directement des paramètres vitaux pour constater l'éventuelle dégradation de l'état de l'animal. Même si à certaines doses les opioïdes sont dépresseurs respiratoires, en administrant des morphiniques après thoracotomie ou laparotomie, la mécanique ventilatoire est franchement améliorée (47).

Une autre cause de non-traitement de la douleur reste les contraintes légales pour se procurer et détenir les morphiniques (20,48).

Une raison majeure de défaut de prise en charge de la douleur apparaît être la difficulté à reconnaître la douleur. Désormais des protocoles d'évaluation de la douleur standardisés sont disponibles pour la pratique quotidienne (20,48).

Enfin, la peur de la toxicité et des effets paradoxaux comme la folie morphinique du chat constitue une explication au fait que les chats étaient sous-médicalisés alors qu'en respectant les protocoles l'analgésie est sûre et efficace. Ces effets secondaires sont trop exagérés et les avantages de l'analgésie l'emportent sur leur toxicité mineure.

En fait, la formation sur la façon de manipuler et d'administrer les analgésiques étant désormais assurée, les appréhensions disparaissent et la prescription des analgésiques devient plus adaptée. Les effets secondaires sont mieux connus et donc mieux maîtrisés.

2) Choix raisonné des thérapeutiques (11,15,43,48,51)

Les paliers utilisés en médecine vétérinaire dérivent des paliers définis par l'OMS en 1981. Les règles de prescription des antalgiques sont fondées sur les recommandations de l'OMS dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses. Ces règles ont été extrapolées au traitement des douleurs aiguës et des douleurs chroniques non cancéreuses (11,43).

Il existe trois paliers I, II, III évoluant avec l'intensité croissante de la douleur et de la thérapeutique. A chaque palier on associe une analgésie de puissance progressive et des traitements adjuvants (corticoïdes, antidépresseurs, anxiolytiques...) potentialisateurs de l'antalgique (15,51).

Les paliers sont définis en fonction de l'intensité de la douleur et non en fonction de la gravité de la maladie (11). On traite la douleur avec un analgésique adapté à la douleur évaluée et non à celle qu'on pense exister.

Palier I : analgésiques pour des douleurs de faible intensité. On utilise des analgésiques dits de niveau 1 ou analgésiques périphériques non opioïdes (AINS, aspirine, paracétamol) pour des douleurs faibles à modérées. Les AINS sont les plus largement utilisés pour les douleurs de palier 1, avec ou sans adjuvant(s).

On ne passe du palier I au II que lorsque aucun antalgique de palier I ne s'est avéré efficace. On s'assure auparavant que la prescription et l'observance du traitement ont été optimales (posologies, rythme d'administration). On utilise , en première intention, des analgésiques de palier II lorsque l'intensité de la douleur paraît d'emblée moyenne (69).

Palier II : antalgiques pour des douleurs modérées. On choisit des analgésiques de niveau 2 ou analgésiques centraux mineurs comme les morphiniques faibles (codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène...). En médecine vétérinaire on préfère utiliser des opioïdes forts à faible dose associés avec des AINS jusqu'à revenir à une douleur relevant du palier I (50). Pour marquer une réelle escalade thérapeutique, le vrai palier 2 associe les deux familles, AINS et morphiniques faibles, afin de bénéficier de l'effet synergique des deux molécules (50). Fréquemment des adjuvants sont ajoutés afin de parfaire l'analgésie. Le tramadol possède une action morphinique et sérotoninergique intéressante avant de passer au palier suivant (50).

Palier III : antalgiques pour des douleurs intenses. Les douleurs intenses requièrent des analgésiques de niveau 3 ou analgésiques centraux majeurs comme les morphiniques forts. Il est vivement recommandé de potentialiser la morphine avec d'autres antalgiques comme les AINS (26,43,50,51). L'OMS considère la morphine comme molécule de choix pour les douleurs cancéreuses modérées à sévères, quand les autres analgésiques ne sont plus efficaces (15). On choisit des agonistes μ car l'analgésie est la plus efficace avec une courbe dose-réponse linéaire.

On exploite au maximum chaque palier : l'escalade des traitements doit être progressive. En cas d'échec à un palier, avant de passer au suivant, on tente de modifier les voies d'administration pour avoir recours au final à l'intraveineuse, puis les doses, puis la molécule. Le passage d'un palier à un supérieur est dicté par l'échec des traitements correctement prescrits et administrés dans le palier précédent. L'association d'antalgique de

même niveau ne se justifie pas mais on peut combiner deux traitements de paliers différents (51).

Le traitement de la douleur doit empêcher sa réapparition et l'espacement des prises dépend uniquement de la demi-vie du médicament. Les analgésiques sont donnés en prévention régulièrement avant que la douleur ne réapparaisse. Si le siège de la douleur n'est pas connu, on essaie de l'identifier afin d'adapter l'analgésique plutôt viscéral, somatique (43).

En humaine, sous réserve d'une bonne indication, l'échelle thérapeutique de l'OMS permet de soulager 85 à 90 % des patients présentant des douleurs par excès de nociception d'origine cancéreuse (26,50).

Un auteur propose une échelle modifiée adaptée aux carnivores domestiques (30,43) (Illustration 34) :

<u>Palier I</u>	Analgésiques périphériques non morphiniques (AINS notamment) (Aspirine et dérivés de l'acide acétylsalicylique, paracétamol, phénylbutazone, noramidopyrine...)
<u>Palier IIa</u>	Association analgésiques centraux faibles (codéine ou hydrocodone par exemple) et périphériques en essayant d'utiliser la plus faible dose possible d'opioïdes en maintenant une analgésie efficace
<u>Palier IIb</u>	Morphiniques agonistes partiels ou agonistes-antagonistes (Buprénorphine, butorphanol, pentazocine...)
<u>Palier III</u>	Analgésiques centraux forts i.e. agonistes Morphine (PO, SC, IM, IV), fentanyl, hydromorphone
<u>Palier IV</u>	Morphinithérapie épidurale ou intrathécale, voire intracérébroventriculaire.

Illustration 34 : Paliers de l'OMS déterminant l'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur cancéreuse.

Pour les douleurs de type chirurgical, le traitement est débuté avec des antalgiques de palier III, puis en relais des antalgiques de palier I (parfois II). Quand on s'éloigne de l'opération, les antalgiques de palier I doivent être utilisés.

Pour des douleurs cancéreuses chroniques, l'escalade des traitements est de plus en plus codifiée (69) :

- AINS en première intention,
- Dextropropoxyphène seul ou associé au paracétamol, ou à l'AINS choisi en premier lieu,
- Tramadol avec l'AINS choisi,

- Si aucune amélioration n'est constatée et que l'état général se dégrade , on opte pour un patch de fentanyl, avec du tramadol associé ou non à l'AINS en relais,
- Morphine orale,
- Hydromorphone VO associée ou non à un AINS,
- Cathéter épidural pendant 2 à 3 semaines, en dernier recours, avec morphine .

3) Analgésie balancée ou à toxicité dispersée

L'analgésie balancée (dite multimodale ou à toxicité dispersée) consiste en l'usage simultané de plusieurs agents analgésiques (10,15,20,48). L'approche multimodale inclut outre les traitements médicamenteux, la prise en charge hygiénique, chirurgicale et autres traitements physiques permettant de lutter efficacement contre la douleur.

Pour faire obstacle à la perception douloureuse, il est plus efficace d'interrompre le processus algique en même temps à des étages différents des voies de la douleur. L'analgésie balancée permet d'agir sur plusieurs cibles. Cette approche pluri-stratégique est facilitée par l'existence de nombreux mécanismes permettant la conduction et la modulation de l'influx nociceptif. Des blocs séquentiels sont créés sur la transmission et la perception de la douleur et des renforcements des contrôles des systèmes modulateurs inhibiteurs sont permis par les antalgiques (32).

Ces associations permettent de cumuler les effets analgésiques (synergie des molécules) et de disperser les effets indésirables différents pour chaque classe thérapeutique. L'analgésie balancée permet de réduire les doses de chaque analgésique grâce à une potentialisation réciproque. Des combinaisons d'antalgiques sont ainsi utilisées pour une efficacité optimale plus durable (15,48,50,69). La gestion des douleurs sévères et des douleurs chroniques repose essentiellement sur ce concept.

Des interactions entre certaines molécules sont très intéressantes pour la gestion multimodale de la douleur (15) :

- Les morphiniques possèdent une synergie d'action avec les AINS, les α 2-agonistes et les anesthésiques locaux (32). On peut associer à la morphine (0.1 mg/kg) la médétomidine à la dose de 0.005 mg/kg ou des anesthésiques locaux comme la lidocaïne (4 mg/kg) pour améliorer l'analgésie (11,15,39,56). Lorsqu'on utilise une combinaison AINS-opioïdes il convient de réduire la dose d'opioïdes pour éviter des effets indésirables sur des patients avec des douleurs peu sévères à modérées. En effet, une surdose relative de morphiniques s'observe sur une courte période lorsqu'on a des concentrations thérapeutiques efficaces pour chaque analgésique et que l'intensité de la douleur ne justifie pas une telle analgésie. Cette association confère en général une excellente analgésie pour des patients avec des douleurs moyennes à sévères.

- Les morphiniques et la kétamine possèdent également une action synergique par potentialisation des morphiniques. La kétamine diminue voire annule ou prévient les phénomènes de plasticité centrale.

- Une synergie morphiniques-gabapentine a été proposée. L'analgésie est meilleure par action synergique puisque la morphine augmente les niveaux plasmatiques de gabapentine (anti-convulsivant),

- Analgésie synergique morphiniques-antidépresseurs tricycliques ou phénothiazines. Les tricycliques et phénothiazines potentialisent l'analgésie de la morphine en inhibant le métabolisme par glucuroconjugaison de la morphine. Le relargage des β -

endorphines et de la sérotonine dans le SNC est favorisé par l'action synergique des morphiniques sur les antidépresseurs. De plus les tricycliques interagiraient avec les δ récepteurs.

- Les benzodiazépines et la morphine entraînent une sédation synergique. En revanche, les benzodiazépines agissant par fixation sur les récepteurs GABA_A, antagonisent les effets de la morphine au niveau spinal.

- Une des associations les plus efficaces démontrée par une étude sur des modèles expérimentaux en 1994 (32) est celle des opioïdes combinés aux anesthésiques locaux lorsqu'ils sont administrés par voie épidurale. Selon certaines études (39,56), l'association de morphine avec des anesthésiques locaux permettrait une potentialisation de l'analgésie due aux opioïdes sans augmenter la durée du bloc moteur induit par les anesthésiques locaux. Des travaux récents chez le chien montrent un bénéfice de l'association morphine/bupivacaïne.

Des infiltrations périurales ou intrathécales d'anesthésiques locaux ou de morphine sont possibles en palliatif (17). La voie intrathécale est peu utilisée en pratique vétérinaire du fait de sa difficulté (elle est délicate et se réalise en lombo-sacré ou entre L6/L7 chez le chien (22)) et de sa courte durée d'action, pourtant elle est efficace pour les patients atteints de douleurs suite à un cancer de la moitié inférieure du corps (43).

4) Exemple de protocoles analgésiques pour les animaux cancéreux

Le vétérinaire doit tenir compte du fait que les animaux réagissent de façon individuelle. Une dose d'antalgique efficace sur un animal peut ne pas être suffisante sur un autre (47).

Les molécules prescrites diffèrent selon le type de douleurs. Pour des douleurs aiguës on privilégie une analgésie opioïde de courte durée relayée par des AINS éventuellement associée à des tranquillisants car l'anxiété consécutive à la douleur l'amplifie. Pour des douleurs chroniques on préfère des AINS ou de la morphine avec des antidépresseurs ou des thérapeutiques adjuvantes car la douleur chronique génère un état dépressif.

4.1) Amputation suite à un ostéosarcome (6,8,17,32,65,69)

L'amputation, si elle est associée à la chimiothérapie ou radiothérapie, est fréquente pour augmenter la durée et la qualité de survie. La douleur liée à l'amputation apparaît sévère à très intense.

Une étude propose le protocole suivant :

- J₀-1 : mise en place d'un patch de fentanyl
- J₀ :
 - prémédication avec des neuroleptiques, antibiothérapie préventive
 - anesthésie locale des troncs nerveux en per-opératoire
 - morphine à la demande. Les opioïdes peuvent être administrés jusqu'à effet même si les doses excèdent les doses usuellement recommandées, ce qui n'est pas le cas des AINS (39).
- AINS en fin de chirurgie
- nursing
- jours suivants : patch de fentanyl à changer tous les 3 à 5 jours, maintenir l'analgésie par voie injectable jusqu'à ce que le patch soit efficace

- AINS pendant 3 à 5 jours
- nursing

La gestion de la douleur par la suite est assurée à l'aide d'AINS et/ou de morphiniques.

4.2) Protocole de gestion d'une douleur neurogène (8,13)

Les douleurs neurogènes sont habituellement traitée avec des antidépresseurs et des anti-convulsivants (Illustration 35)

Les protocoles de gestion des douleurs neuropathiques sont bien définis en médecine humaine et sont de plus en plus extrapolés aux animaux :

- pour des douleurs neurogènes fulgurantes le clinicien pourra choisir entre :

- la carbamazépine dotée de propriétés anti-convulsivantes. En début de traitement il est conseillé de commencer avec des doses faibles

- le diazépam ou le clonazépam. Ces principes actifs ne présentent pas de toxicité notable et possèdent une activité myorelaxante et tranquillisante.

- la phénytoïne (anti-comitial) ou la gabapentine peuvent également être utilisées.

- des corticoïdes pour diminuer les oedèmes induisant des compressions nerveuses.

- pour des douleurs neurogènes chroniques permanentes (8,13) les médicaments les plus actifs sont ceux qui augmentent le taux central de sérotonine et de catécholamine. Le clinicien opte alors pour :

- des antalgiques périphériques ou des opioïdes faibles. Ils sont toujours inefficaces sauf en cas d'inflammation associée à la désafférentation.

- des anxiolytiques intéressants pour leur aspect sédatif.

- des morphinomimétiques qui sont fréquemment inefficaces sauf lors de crises algiques.

- les antidépresseurs tricycliques.

Pour les douleurs neurogènes, la combinaison la plus utilisée en pratique courante est antidépresseurs tricycliques/anti-convulsivants (TEGRETOLND) (11,32,69).

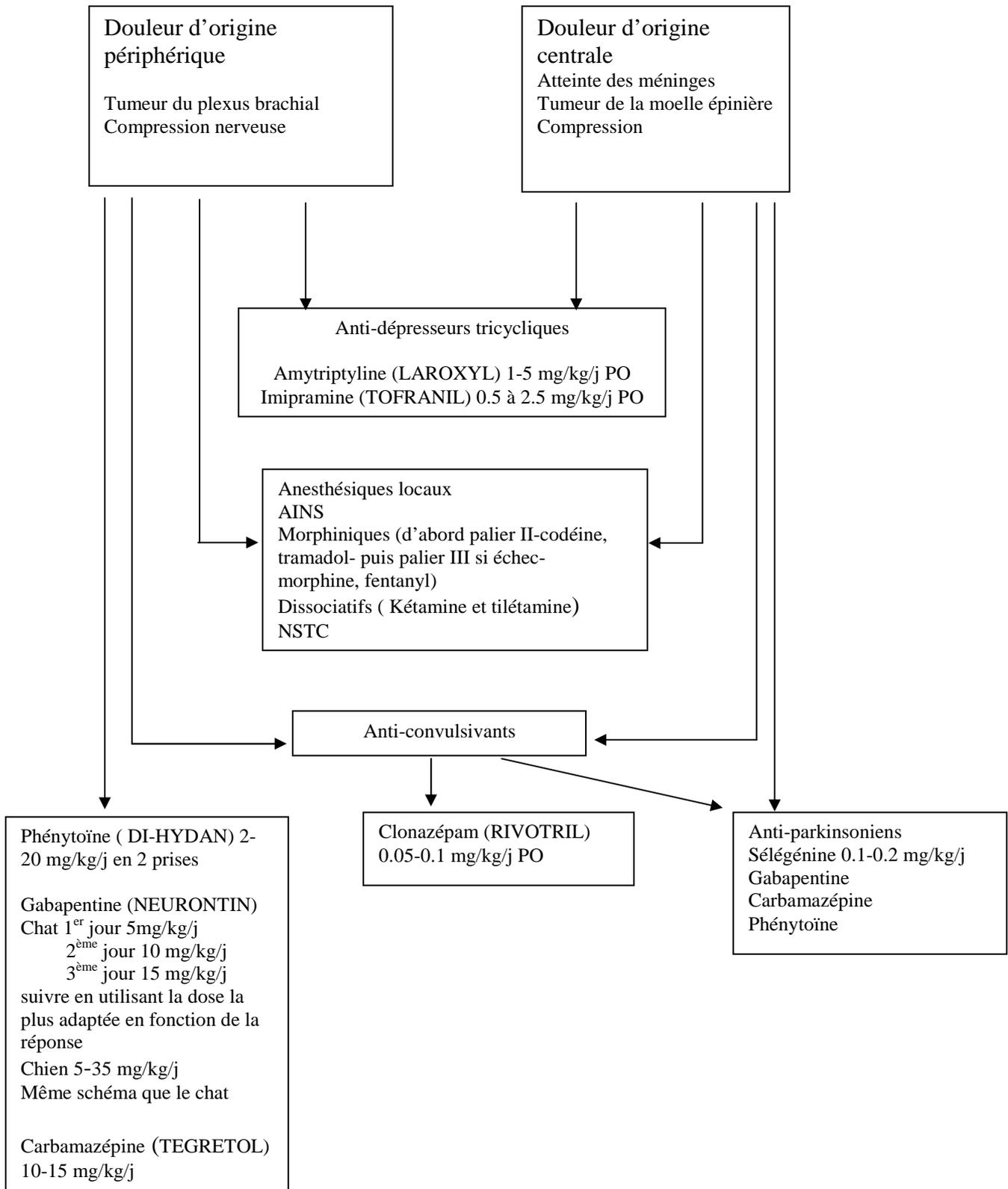


Illustration 35 : Utilisation des antidépresseurs et anti-convulsivants dans le traitement des douleurs cancéreuses chroniques neuropathiques (69)

4.3) Gestion des douleurs chroniques liées au développement de la tumeur, sans possibilité de résection.

L'essentiel de la thérapeutique repose sur l'utilisation d'AINS bien tolérés au long cours et de morphiniques par voie orale essentiellement. Le vétérinaire devra toujours choisir des galéniques permettant une bonne compliance du traitement de la part du propriétaire. Des corticoïdes peuvent être employés à dose minimum, en phase terminale.

Pour des douleurs chroniques (par excès de nociception ou neuropathiques), le clinicien doit recourir en plus des analgésiques périphériques et centraux à des antidépresseurs pour lutter contre le cercle vicieux douleur/ dépression, la dépression ne faisant qu'aggraver la douleur.

Les adjuvants demeurent très utiles dans la gestion des douleurs sans possibilité de traitement étiologique. Les biphosphonates, par exemple, sont importants lors de lésions tumorales osseuses, les corticoïdes lors de tumeur de l'encéphale par leur action anti-hypertensive.

Lors de douleurs chroniques, le praticien se doit de recourir à une stratégie multimodale et en phase terminale privilégier la gestion efficace de la douleur.

Conclusion

Les mécanismes de perception et de modulation de la douleur sont très complexes. Le trajet de l'influx nociceptif ne se résume pas à une simple connexion entre les nocicepteurs et les centres nerveux supérieurs. A chaque relais, à chaque étage, des systèmes de modulation s'applique au message nociceptif.

Ces systèmes inhibiteurs constituent des cibles pharmacologiques à développer afin de créer des molécules capables de renforcer ces mécanismes inhibiteurs. Les mécanismes de transmission et de modulation périphériques et spinaux sont relativement bien documentés par rapport aux supra-spinaux en raison de difficultés méthodologiques. En effet le message nociceptif serait de plus en plus difficile à reconnaître au fur et à mesure de son cheminement vers les centres nerveux supérieurs. Les mécanismes cérébraux d'intégration et de modulation de la douleur doivent être explorés afin de déterminer de futures cibles médicamenteuses. Les principales thérapeutiques de la douleur résultent directement d'une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques de la douleur. La morphine est de plus en plus utilisée directement sur ses sites d'action ; depuis la mise en évidence des systèmes de contrôle, la NST a été développée.

Cependant les trois molécules actuellement les plus utilisées, morphine, aspirine et paracétamol, sont connues depuis plus d'un siècle. D'autres substances ont été découvertes mais aucune découverte aussi exceptionnelle que celle de la morphine n'a été réalisée. Cependant, à ce jour, environ 300 substances sont en cours de développement en tant qu'analgésiques, dont 20 % environ visent à agir sur de nouvelles cibles.

La douleur qu'elle soit cancéreuse ou non ne doit plus être une fatalité. Aujourd'hui les vétérinaires disposent de moyens d'évaluation fiables et de nombreux protocoles analgésiques. La douleur tue et il semble inadmissible que les animaux qui nous sont confiés souffrent sans aucune réaction de notre part. Les vétérinaires pensent tous que l'animal souffre suite à une chirurgie ou un cancer mais tous ne combattent pas la douleur. Les médecins surtout les pédiatres et les gériatres se sont récemment remis en question sur la gestion de la douleur sur les malades ne s'exprimant pas, peu ou plus. Une telle démarche doit être entreprise par la profession vétérinaire.

De nombreuses études ont été réalisées sur la douleur aiguë (péri-opératoire, traumatique,...). Peu ont été effectuées sur la douleur cancéreuse.

Or les populations canine et féline vivent de plus en plus vieilles et l'incidence du développement des tumeurs augmente dans ces classes d'âge. On estime en France que sur 8 millions de chiens, 2 millions ont plus de 6-7 ans.

La douleur cancéreuse doit être systématiquement prise en compte dans les protocoles thérapeutiques anticancéreux au même titre que le traitement spécifique : la thérapeutique oncologique primaire reste essentielle dans la gestion de la douleur cancéreuse. Les vétérinaires doivent privilégier une approche multidisciplinaire afin de soulager le phénomène complexe multidimensionnel de la douleur chronique cancéreuse polymorphe et multi-étiologique. L'aspect hygiénique et humain de la gestion de la douleur cancéreuse ne doivent

pas être négligé : le bien-être de l'animal est primordial.

La morphine ne doit pas être crainte : la morphine est une molécule essentielle et très efficace de l'arsenal thérapeutique vétérinaire contre les douleurs chroniques cancéreuses rebelles. Elle doit donc être utilisée.

L'euthanasie doit vraiment rester du dernier recours en cas de douleurs intolérables non gérables.

Les vétérinaires doivent encore se familiariser avec les différents protocoles, les différents analgésiques pour une application optimale. Il n'existe pas de protocole-type miracle, l'approche la plus efficace restant une approche multimodale avec l'analgésie balancée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 ALBE-FESSARD D.- La douleur : ses mécanismes et les bases de ses traitements.- VII.- Paris, Milan, Barcelone, Masson, 1996, 201 p.- Action des anesthésiques et des analgésiques, 141-147.
- 2 ATTAL N., BOUHASSIRA D.- Mechanisms of pain in peripheral neuropathy.- Acta Neurol Scand supplement, 1999, 173, 12-24, discussion 48-52.
- 3 BARNHART M.D., HUBBELL J., MUIR W. et al.- Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs.- AJVR, janvier, 2000, **61**, n°1, 24-28.
- 4 BESSON J.M., CHAOUCH A., CHITOUR D.- Physiologie de la douleur.- Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Neurologie, 17003 F10, 10-1987, 8p.
- 5 BOURREAU F.- Pratique du traitement de la douleur.- Editions Paris,Doin éditeurs, 1989
- 6 BROCK N.- Treating moderate and severe pain in small animals.- Can Vet J, octobre 1995, **36**, 658-660.
- 7 BROWN A.G.-Nerve cells and nervous system.- 1991, Paris, Springer Verlag, 265 p.
- 8 BRUXELLE J.- Douleurs neuropathiques.- In : SAINT MAURICE C., MULLER A., MEYNADIER J.- La douleur : diagnostic, traitement et prévention. Paris, Ellipse 1995, 320p - 3 ème partie : diagnostic et traitement de la douleur, Chap 26, 283-294.
- 9 CADORE J.L.- Comment reconnaître la douleur ?.-Point Vétérinaire, 1993, **24**, 149, 587-592.
- 10 CLIFFORD J., COSTIGAN M.- Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain.- Proc Natl Acad Sci, Juillet, 1999, 96 (14), 7723-7730.
- 11 DESCHAMPS J-Y.- Vade-Mecum de gestion de la douleur.- Editions MED'COM, Paris, 2001, 154 p.
- 12 DEVAUCHELLE P.- Douleur et cancer.- - In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPA-GEMI, 68-71.
- 13 DIDI R.- Douleur et cancer, Traitement des douleurs par excès de désafférentation.- Centre hospitalier Spécialisé de La Chartreuse- Dijon.- 1995
- 14 DOHOO S.E., DOHOO I.R. – Attitudes and concerns of Canadian animal health technologists toward post-operative pain management in dogs and cats.- Can Vet J, 1998, 39,

491-496.

15 DONNELLY S, DAVIS M.P., WALSH D.- Morphine in cancer pain management: a practical guide.- Support care Cancer, 2002,**10**,13-35.

16 DUCRET-MIRANDE D.- La douleur n'est pas une fatalité, c'est une priorité à traiter.- La dépêche vétérinaire, 669, 2001, 17-19.

17 EULRY F.- Traitement de la douleur d'origine osseuse.- In : SAINT-MAURICE C., MULLER A., MEYNADIER J.- La douleur : diagnostic, traitement et prévention.- Chapitre 21, 236-

18 FARGEOT P.- Douleur et cancer: place des traitements spécifiques dans la douleur cancéreuse- 1995, www.fnclcc.fr/-gen/clcc/dijon/eth95.htm

19 FERRAGUT E.- La dimension de la souffrance chez le malade douloureux chronique.- XII édition.- Paris, Milan, Barcelone, Ellipses, 1995, 171 p.- Evaluation de la dimension psychologique, 42-52.

20 FLECKNELL P.- Evaluation de la douleur chez les animaux.-.- In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPA-GEMI, 33-37.

21 GAYNOR J.S.- Acupuncture for management of pain.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 875-884.

22 GOGNY M.- Douleur et traitement de la douleur.- Le Point Vétérinaire, janvier-février, 1993, **24**, n°149, 577-586.

23 GONNEAU F.- L'acupuncture en 13 questions.- La dépêche vétérinaire, 2000, 649, p.22.

24 HACPILLE L.- La douleur cancéreuse et son traitement Approche globale en soins palliatifs.-2° ed.- Paris, Frison-Roche, 1994.- Chap 7, Bases physiologiques et psychologiques de la douleur, 67-81.

25 HACPILLE L.- La douleur cancéreuse et son traitement Approche globale en soins palliatifs.-2° ed.- Paris, Frison-Roche, 1994.- Chap 9, Diagnostic de douleur cancéreuse, 107-121.

26 HANKS G.W., JUSTINS D.M.- Cancer pain : management.- The Lancet, avril, 1992, 339, 1031-1036.

27 HANSEN B.- Through a glass darkly : using behavior to assess pain.- Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), mai, 1997, **12**, n°2, 61-74.

28 HOLTON L.L., SCOTT E.M., NOLAN A.M. et al.- Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs.- JAVMA, janvier 1998, 212, n°1, 61-66.

29 KECK G.- Les anti-inflammatoires dans le traitement de la douleur.- Le Point Vétérinaire, janvier-février, 1993, **24**, n°149, 595-600.

30 KYLES A.E., RUSLANDER D.- Chronic pain : osteoarthritis and cancer.- Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), mai 1997, **12**, n°2, 122-132.

31 KRAKOWSKI I., CONROY T., BEY P.- Place des traitements anticancéreux dans la prise en charge de la douleur cancéreuse: chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux spécifiques.- In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.- Douleurs : bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques.- Maloine, Paris, 1997- 815p.,Chapitre 54, 597-627

32 LASCELLES B.D.X.- Advances in the control of pain in animals.- In : RAW M.E., PARKINSON T.J., The Veterinary annual 36, 1996, Blackwell science, 1-16.

33 LAZORTHES Y.- Les douleurs rebelles : évaluation et stratégies thérapeutiques.- 3° ed.- Paris, Maloine, 1993.- Chap 2, Anatomie et physiologie de la douleur, 27-52.

34 LAMONT L.A., TRANQUILLI W.J., GRIMM K.A.- Physiology of pain.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 703-725.

35 LAMONT L.A., TRANQUILLI W.J., MATHEWS K.- Adjunctive analgesic therapy.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 805-814.

36 LE BARS D.- Physiologie de la douleur.- In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPA-GEMI, 19-31.

37 LEES P.- Pharmacologie et clinique des anti-inflammatoires non stéroïdiens en médecine vétérinaire des animaux de compagnie.- In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPA-GEMI, 39-47.

38 LEMKE K.A., DAWSON S.D.- Local and regional anesthesia.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 839-850.

39 LESTER P., GAYNOR J.S.- Management of cancer pain.- Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 951-966.

40 LIVINGSTON A.- Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 773-781.

41 LUCAS A.N., FIRTH A.M., ANDERSON G.A. et al.- Comparison of the effects of

morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs.- JAVMA, mars, 2001, 218, n°6, 884-891.

42 LUU M., BOUREAU F.- Douleur et cancer : évaluation de la douleur- 1995

43 MAGNOL J.P., MARCHAL T.- Principes généraux de la chirurgie oncologique à visée curative.- Cancérologie clinique du chien.- 1998, 419-426.

44 MAGNOL J.P., MARCHAL T.- Comment reconnaître et traiter la douleur dans le contexte cancérologique ?.- Cancérologie clinique du chien.- 1998, 377-380.

45 MARCHAND S.- Le phénomène de la douleur : comprendre pour mieux soigner.- Masson, 1998.- Chap 3, Neurophysiologie de la douleur, 63-98.

46 MARCHAND S.- Le phénomène de la douleur : comprendre pour mieux soigner.- XVI édition, Masson, Paris 1998, 311 p.- Chap 4, Théories de la douleur, 99-175.

47 MATHEWS K.- Evaluation de la douleur.- .- In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPA-GEMI, 79-84.

48 MATHEWS K.- Pain assessment and general approach to management.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 729-750.

49 MATHEWS K.- Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics : indications and contraindications for pain management in dogs and cats.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 783-804.

50 MEYNADIER J., BLOND S.- Règles d'utilisation des antalgiques.- In : SAINT-MAURICE C., MULLER A., MEYNADIER J.- La douleur : diagnostic, traitement et prévention, Paris, Ellipse 1995, 320p.- 2 ème partie : moyens thérapeutiques, Chapitre 6, 65-71.

51 MINELLO C.- Douleur et cancer: traitement des douleurs par excès de nociception- 1995, www.fnclcc.fr/-gen/clcc/dijon/eth95.htm

52 MONTASTRUC P., DAMASE-MICHEL C., TAVERNIER G. et al.- Release of neuropeptide Y and noradrenaline during afferent nerve stimulation.- Eur J Pharmacol, 1992, Mars17, 213, 159-162.

53 MORTON D.B., GRIFFITHS P.H.M.- Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment.- Veterinary Record, avril 1985, **116**, 431-436.

54 NEUMANN S., DOUBELL T.P., LESLIE T. et al.- Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelated primary sensory neurons.- Nature, 1996, Novembre, 384 (6607), 360-364.

55 PAPICH M.G.- Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 815-835.

56 PASCOE P.J.- Opioid analgesics.- Management of pain, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, juillet 2000, **30**, n°4, 757-772.

57 PERTWEE R.- Cannabinoïd receptors and pain.- Progress in Neurobiology,2001, **63**, 569-611.

58 PIBAROT P.- Importance de l'analgésie dans la récupération post-opératoire.- In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPA-GEMI, 57-62.

59 PILLET M.- Douleur et cancer: physiopathologie et étiologie de la douleur en cancérologie- 1995, www.fnclcc.fr/-gen/clcc/dijon/eth95.htm

60 PORTENOY R.K.- Cancer pain, Epidemiology and Syndromes.- Cancer, 1989, **63**, 2298-2307.

61 RAMIREZ O., DODGE R.K., PAGE R.L. et al.- Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs.- Veterinary Radiology and Ultrasound, 1999, **40**, n°40, 517-522.

62 SACKMAN J.E.- Pain. Part II. Control of pain in animals.- The Compendium. Small Animal, février, 1991, **13**, n°2, 181-192.

63 SAINT-MAURICE C.- Physiologie de la douleur.- In : SAINT MAURICE C., MULLER A., MEYNADIER J.- La douleur : diagnostic, traitement et prévention, Paris, Ellipse 1995, 320p.- 1 ère partie : physiologie de la douleur, Chap 1, 10-23.

64 SALAMAG M.- Douleurs cancéreuses.- In : BOURREAU F.- Pratique du traitement de la douleur.- 1° éd.- Doin éditeurs, 1988, 354-365.

65 SIEGEL S., CRONIN K.L.- Palliative radiotherapy.- Radiation oncology, Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice, janvier 1997, **27**, n°1, 149-155.

66 SINDOU M., MERTENS P. et KERAVEL Y.,- Neurochirurgie de la douleur (I).- Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-700 B10, 1996, 5p.

67 SPINELLI J.S ., MARKOWITZ H.- Clinical recognition and anticipation of situations likely to induce suffering in animals.- JAVMA, novembre 1987, **191**, n°10, 1216-1218.

68 TRONCY E., KEROAK S.- Bien gérer la douleur.- Prat Méd Chir Anim Comp, juin, 1999, **34**, numéro spécial Pathologie Féline, 405-419.

69 TRONCY E., LANGEVIN B.- Analgésie des carnivores domestiques.- 1^{ère} édition.- Editions du Point Vétérinaire, 2001.-208p.

70 VERRET J.- Douleur et cancer : rappels physiologiques de la douleur- 1995, www.fnclcc.fr/-gen/clcc/dijon/eth95.htm

71 VILLATTE C.- Douleurs iatrogènes en cancérologie.- 135 p. Thèse : Doct.- Limoges,1998.

72 WEIHE E., NOHR D., MICHEL S. et al.- Molecular anatomy of the neuro-immune connection.- Int J Neurosci, Juillet, 1991, **59** (1-3), 1-23.

73 WOOLF C.J.- A new strategy for the treatment of inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitisation.- Drugs, 1994, 47, supplement 5 , 1-9.

74 Anonyme.- Douleur et AINS.- Arthroscopie, 2000, juillet, n°1- Boehringer Ingelheim (ISSN en cours)

Annexe 1

Syndromes douloureux iatrogènes et en relation directe avec l'infiltration tumorale chez les cancéreux

(5,25,60,71)

Syndromes douloureux iatrogènes chez le patient cancéreux:

Syndromes douloureux aigus liés aux actes de traitement

Syndromes nociceptifs iatrogènes

- Douleurs aiguës post-opératoires (post-thoracotomie, post-mammectomie, post-amputation,...)
- Syndromes aigus post-chimiothérapique
- Chimiothérapies systémiques : mucites, crampes et myalgies, extravasation du produit, injections multiples, douleurs localisées aux mâchoires, à l'abdomen et aux membres suite à l'administration d'agents neurotoxiques (Vincristine, vinblastine...)
- Syndromes post-hormonothérapie
- Syndromes post-radiothérapie: mucite oesopharyngienne, oesophagite, entérite ou proctite post-radiothérapique aiguës
- Douleur aiguë due à différentes ponctions, biopsies, veinoponctions
- Syndrome occlusif.

Syndromes neurogènes iatrogènes

- Douleur post-opératoire consécutive à une lésion nerveuse
- Plexopathie brachiale précoce post-radiothérapique
- Polyneuropathie post-chimiothérapique

Syndromes douloureux chroniques dus aux traitements

Syndromes nociceptifs iatrogènes chroniques

- Syndrome douloureux postopératoire (secondaire à un problème de cicatrisation,...)
- Syndrome douloureux post-radiothérapique : entérite, mucite et proctite chroniques post-radiothérapiques, dermite et fibrose musculaire post-radiothérapique, lésions cutanées, ostéoradionécrose.
- Syndrome douloureux post-chimiothérapique: complications de la corticothérapie dont nécrose osseuse aseptique, fractures pathologiques..
- Myalgies

Syndromes neurogènes iatrogènes chroniques

- Post-chirurgicaux
- Post-radiothérapiques : mucites, ostéoradionécrose, plexopathies brachiale et lombosacrée (par fibrose plexique), myélopathie radique, tumeurs

neurogéniques radio-induites (tumeurs post-radiothérapeutiques des nerfs périphériques).

- Post-chimiothérapeutiques: polyneuropathies périphériques sensitivomotrices essentiellement avec les vinca-alcaloïdes et le cisplatine.

Syndromes douloureux en relation directe avec l'infiltration tumorale

Syndromes douloureux aigus en relation avec l'envahissement tumoral

Syndromes nociceptifs

- Atteinte des os et des articulations : fracture pathologique des os longs ou des vertèbres, douleurs lors des mouvements (lésions osseuses, tissulaires ou spasme nerveux ,...)
- Atteinte des viscères : occlusion intestinale aiguë, obstruction des voies urinaires, tiraillement, compression ou torsion au niveau de la capsule d'un organe ou du tissu conjonctif

•

Syndromes neurogènes

- Brefs accès de douleurs neuropathiques
- Elancements paroxystiques

Syndromes douloureux chroniques en relation avec l'envahissement tumoral

Syndromes nociceptifs

- dus à l'infiltration osseuse à la base du crâne, au niveau du corps vertébral (syndrome sacré, syndrome C7-T1, syndrome atlas-axis,...) ou à une infiltration osseuse provoquant une douleur généralisée (métastases multiples, infiltration médullaire)
- dus à l'invasion des viscères (douleur épigastrique par cancer du pancréas ou de la région épigastrique, douleur de l'hypochondre droit par distension de la capsule hépatique, douleur périnéale par envahissement du rectum ou des tissus périrectaux,...)
- dus à l'invasion des vaisseaux sanguins
- dus à l'infiltration des tissus mous (peau, tissu sous-cutané, muscles, fascias, muqueuse,...)

Syndromes neurogènes (dus à l'invasion des nerfs)

- syndromes nerveux périphériques (tumeur para spinale, rétro péritonéal, ou de la cage thoracique,...)
 - polyneuropathie, polynévrite sensitivomotrice
 - plexopathies brachiale, sacrée ou lombaire
 - compression épidurale de la moelle épinière
 - syndrome méningé métastatique

ANNEXE 2

Signes évoquant la douleur chez le chien et le chat

(39,42,48,53,67)

I/ Apparence

Animal endormi, triste, léthargique, terré dans un coin, prostré, en stupeur, indifférent aux stimuli externes ou animal alerte, voire hyperactif,

Animal excité avec pédalage, chute,...

Souvent position anormale antalgique: suppression d'appui lors de douleur appendiculaire, tête basse lors de douleur cervicale, auto-auscultation lors de douleur thoracique, dos voussé et abdomen "levretté" lors de localisation abdominale

Pelage souvent terne, nauséabond, tombant; écoulements nasaux et oculaires car l'animal ne fait plus sa toilette. L'animal peut uriner et déféquer sous lui.

Oreilles tombantes, faciès de douleur

Réduction de la fonction locomotrice

Animal maigre si douleur persistante, altération de l'état général

Parfois énophtalmie, pupilles dilatées

Troubles respiratoires: respiration superficielle et rapide, laborieuse avec des râles, essoufflement

Peu de manifestation de leur intention à interagir

Parfois lésion d'automutilation suite à un léchage intempestif, à des morsures, des griffures ou du grattage.

II/Prise de nourriture et d'eau

Diminution d'appétit, voire anorexie, éventuellement pica et fréquemment perte de poids surtout si la douleur persiste.

Diminution des fonctions excrétoires

Parfois diminution de la prise hydrique avec déshydratation associée

III/ Comportement

La personnalité et le comportement des animaux sont puissamment modifiés lors de douleurs essentiellement aiguës : un animal joyeux devient triste, anxieux voire dépressif, un hyperactif calme, et un animal gentil agressif.

	Chien	Chat
Posture	Anormale Coup d'œil anxieux Queue entre les cuisses "air de chien battu" Tremblements	Modifiée Tête voussée, cou replié Chat en boule: membres repliés
Vocalises	Aboiements distincts Hurlements, gémissements Aucune vocalise	Pleurs caractéristiques Crachements, sifflements Feulements
Tempérament Interactions	Agressivité, fuite ou soumission crainte Hyperesthésie Réduction de l'activité ludique, du temps de sommeil	Oreilles aplaties, agressivité L'animal craint d'être manipulé et rampe Hyper réactivité, hyperexcitabilité
Autres	Protrusion du pénis Miction fréquente	

IV/ Signes cliniques (dus à la réponse du système nerveux autonome sympathique)

IV/ 1 Cardiovasculaire

FC modifiée en général augmentée
Hypoperfusion périphérique
Altération de la qualité du pouls: faible et filant

IV/ 2 Respiratoire

Halètement
Respiration anormale: FR augmentée et amplitude diminuée
Respiration difficile avec râles, essoufflement, plaintes expiratoires

IV/ 3 Digestif

Modifications des fèces (volume augmenté, couleur, consistance diminuée)
Vomissements, salivation (chien surtout)

IV/ 4 Locomoteur

Convulsions, tremblements, frissons
Hyperesthésie, réflexes de retrait ou de sursaut augmentés
Flaccidité musculaire ou crispation, faiblesse
Boiterie d'intensité variable (de soutien ou à l'appui)

IV/ 5 Autres

Gonflement
Hyperthermie
Pattes en sueur (chat)
Trouble du sommeil
Décharge des glandes anales
Procidence de la troisième paupière

ANNEXE 3

Echelle numérique utilisée à l'Ontario Vet College (47)

Niveau 0: absence de douleur

L'animal court, joue, accepte les caresses et les interactions, dort confortablement

Les FC et FR sont normales.

L'appétit et la propreté sont normaux.

Niveau 1: probablement aucune douleur

L'attitude n'est pas aussi précise que précédemment: le comportement diffère très légèrement de l'habituel.

La FC peut s'avérer normale ou légèrement augmentée suite à l'excitation possible de l'animal.

Niveau 2: léger inconfort

L'animal dort, mange mais ne rêve pas.

Parfois l'animal boite et manifeste lors de la palpation. Il n'y a pas d'autres signes d'inconfort.

Le chat peut encore ronronner, le chien remuer la queue.

La FR est parfois augmentée, la FC est normale ou augmentée.

On réitère l'évaluation une heure après.

Niveau 3: douleur légère

L'animal protège sa plaie ou la lésion. Il peut boiter.

L'animal présente une dépression légère ou de la nervosité.

Il peut trembler ou avoir des frissons

La dysorexie est plus ou moins importante.

La FC est normale ou augmentée, l'animal est en tachypnée avec une respiration superficielle.

Les ronronnements et les frémissements de queue peuvent être présents.

Niveau 4: douleur légère à modérée

L'animal résiste à la palpation de la zone douloureuse, il regarde, mordille ou lèche cette zone.

L'animal adopte une position anormale antalgique, il peut rester couché sans bouger pour ne pas provoquer la douleur.

Il peut gémir ou pleurer.

Ses pupilles sont occasionnellement dilatées.

mêmes constatations qu'au niveau 3

Niveau 5: douleur modérée.

L'ensemble des symptômes s'aggrave: pas de mouvement, gémissement, dépression, anorexie, agressivité parfois.

L'animal présente des tremblements et des mouvements pendulaires de la tête qui sont caractéristiques de la souffrance animale.

La réaction est sévère à la palpation de la zone douloureuse, le chien grogne, ses oreilles sont en arrière.

Les FR et FC sont augmentées et les pupilles dilatées.

Niveau 6: douleur moyenne

les vocalisations et les pleurs sont de plus en plus fréquents, même sans provocation et surtout lorsque l'animal bouge.

La FC est augmentée sauf si des opioïdes ont été donnés. L'animal est en tachypnée sévère et la respiration devient abdominale
aggravation des autres symptômes du niveau 5.

Niveau 7: douleur modérée à intense

Mêmes symptômes que précédemment.

L'abattement est plus important et l'animal devient indifférent à son environnement.

L'animal urine et défèque sous lui.

Les gémissements sont continus et spontanés.

Niveau 8: douleur intense

Symptômes identiques au niveau 7.

L'animal vocalise de façon plus intense et plus prononcée.

L'animal ne remarque même plus notre présence, ne bouge pas quand nous nous approchons.

Le patient présente une tachycardie et une tachypnée graves, et une hypertension. Des troubles du rythme cardiaque sont possibles.

Niveau 9: douleur intense à atroce

Idem au niveau 8.

L'animal manifeste en plus de l'hyperesthésie et des tremblements involontaires de l'ensemble du corps.

Niveau 10: douleur atroce et intolérable

L'animal pousse des cris perçants ou se trouve dans le coma, il est à l'agonie.

L'animal présente les mêmes signes qu'au niveau précédent exacerbés.

On n'arrive plus à soulager l'animal même avec de fortes doses de morphine: on entreprend une thérapeutique palliative.

Une analgésie doit être mise en place à partir du niveau 3. Les niveaux 9 et 10 peuvent entraîner la mort!!!

Remarque:

- on constate souvent une diminution globale de l'activité (48).
- les symptômes répertoriés sont les plus fréquents, la liste n'étant pas exhaustive.
- le ronronnement et le frétillement de la queue ne sont pas des indicateurs valables du confort d'un animal.

- les chats souvent restent calmes, en position sternale sans bouger (sidération) mais

lors de douleur très intense peuvent cracher, montrer de l'agressivité et de l'hyperexcitabilité.
- le chien peut manifester de l'hypersalivation.

Toulouse, 2003

NOM : STEUX

PRENOM : Roxane

TITRE : GESTION DE LA DOULEUR CANCEREUSE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

RESUME : La douleur, composante fréquente lors d'atteinte cancéreuse, est aujourd'hui considérée comme une maladie à part entière. Longtemps négligée, elle commence à être prise en compte, tant dans le domaine de la recherche clinique que dans celui de sa prise en charge.

Les voies de conduction de la sensation douloureuse, des nocicepteurs aux centres nerveux supérieurs sont polysynaptiques : à chaque relais s'effectue une modulation de l'influx nociceptif. De nombreuses structures nerveuses sont impliquées dans la transmission, la modulation et l'intégration du message douloureux, offrant un caractère subjectif à la douleur.

Le traitement antalgique consiste en l'interruption des voies nerveuses ascendantes de conduction ou le renforcement des contrôles inhibiteurs.

La douleur cancéreuse est multi-factorielle. Les mécanismes fondamentaux sont à connaître afin de mettre en place des stratégies thérapeutiques adaptées efficaces : trois types de douleurs sont reconnus (excès de nociception, neurogènes et sine materia), et à chaque est associé un protocole analgésique spécifique. Il est donc important de reconnaître le type de douleur afin d'adapter le traitement.

Cependant, la douleur en tant que phénomène subjectif reste difficile à évaluer, même si des échelles d'évaluation permettent une approche plus objective.

La stratégie thérapeutique consiste en une approche pluridisciplinaire à la fois étiologique, hygiénique et spécifique. La gestion de la douleur cancéreuse chronique est désormais codifiée dans les paliers définis par l'OMS. Aujourd'hui, la douleur n'est plus une fatalité et sa prise en charge doit faire partie intégrante des protocoles anti-cancéreux.

MOTS-CLES : Douleur, cancérologie, chien, chat, médicaments, carnivores, néoplasme, analgésiques

TITLE: MANAGEMENT OF CANCER PAIN IN DOGS AND CATS

SUMMARY: Pain, usually encountered in cancer patients, now is known as a whole affection. Neglected for a long time, pain begins now to really be taken care about, in clinical research as well as in its management.

Neural pathways involved in processing noxious stimuli, from peripheral nociceptors to higher central nervous centres, are a four-neurons chain: at each relay, a modulation of neural signals effects. Many nervous structures are involved in transduction, transmission, modulation and perception of nociception, giving to pain its affective, compartmental and motivational aspects.

Analgesic strategy consists in obtundtion of the nociceptive ascendant processings involved in pain transmission or in strengthening inhibiting descendant systems.

Most clinical pain syndromes are complex, due to neoplasia invasion and to anti-neoplastic treatments. Basic mechanisms must be known in order to propose an analgesic protocol efficient: three types of pain have been identified (nociceptive, neuropathic and psychogenic) and a specific analgesic strategy is applied to each one.

Nevertheless pain, as a subjective sensation, is really difficult to evaluate though evaluation scales are disposable in order to recognize pain more objectively.

Pain management consists in a multidisciplinary and multimodal approach : etiologic, hygienic and pain specific treatment. Chronic pain management is now codified in levels defined by WHO. Nowadays, pain shouldn't be a fatality and pain management must be part of every anti-neoplastic protocols.

KEY-WORDS: Pain, oncology, dog, cat, drugs, carnivores, neoplasm, analgesics