



Université de Montréal

**Évaluation des effets analgésiques du meloxicam après  
des chirurgies orthopédiques chez le pigeon  
(*Columba livia*)**

par

Marion Desmarchelier

Département de sciences cliniques

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire

en vue de l'obtention du grade

Maître ès Sciences (M.Sc.)

en sciences vétérinaires

option sciences cliniques

Décembre 2009

© Marion Desmarchelier, 2009

Université de Montréal  
Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

**Évaluation des effets analgésiques du meloxicam après  
des chirurgies orthopédiques chez le pigeon  
(*Columba livia*)**

présenté par  
Marion Desmarchelier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Martine Boulianne, président-rapporteur  
Stéphane Lair, directeur de recherche  
Diane Frank, membre du jury

## Résumé

L'évaluation de la douleur chez les oiseaux est difficile, puisque la plupart se comportent comme des proies et ont tendance à masquer tout signe extérieur de douleur. Les doses et les drogues utilisées pour traiter la douleur des oiseaux sont la plupart du temps basées sur une extrapolation d'autres espèces, ainsi que sur l'expérience clinique. Peu d'études de pharmacocinétique, d'efficacité et de toxicité sont disponibles dans la littérature. La plupart des études rapportées utilisent des stimuli nociceptifs éloignés des douleurs cliniques, comme les stimuli électriques ou thermiques, qui sont difficilement extrapolables à des situations rencontrées en pratique. L'objectif de notre projet était d'évaluer les effets analgésiques de deux doses de meloxicam chez le pigeon à l'aide d'un modèle de fracture du fémur. La douleur post-opératoire a été évaluée pendant les quatre premiers jours suivant la chirurgie par trois méthodes : le suivi du poids porté sur la patte opérée comparativement à l'autre patte, quatre différentes échelles descriptives de douleur et la réalisation d'éthogrammes à l'aide d'enregistrements vidéo. L'administration de 0,5 mg/kg PO q12h de meloxicam n'a pas permis de réduire significativement les indicateurs de douleur mesurés comparativement à un groupe témoin recevant de la saline. Les pigeons ayant reçu 2 mg/kg PO q12h de meloxicam ont montré une réduction significative des indicateurs de douleur mesurés par les différentes méthodes. Nos résultats suggèrent que l'administration de 2 mg/kg PO q12h aux pigeons suite à une chirurgie orthopédique procure une analgésie supérieure aux doses actuellement recommandées dans la littérature.

**Mots-clés :** analgésie, aviaire, chirurgie, douleur, fracture, meloxicam, oiseaux, pigeon.

## **Abstract**

Pain assessment is especially difficult in avian species, since many birds behave as prey and do not show any external signs of distress. Choice of drugs and dosages used in clinical practice are most of the time based on extrapolation from other species and clinical experience. Few pharmacokinetic, efficacy or toxicity research studies are available in the literature. Most of these studies used noxious stimuli, such as electric or thermal stimuli, and results are therefore difficult to extrapolate to clinical pain. The objective of our project was to study the analgesic efficacy of two dosages of meloxicam in pigeons, using a femoral fracture pain model. Postoperative pain was assessed during the first four postoperative days by three different methods: weight bearing load on the fractured limb versus the controlateral limb, four different descriptive pain scales and ethogram realization based on video recordings. Administration of 0.5 mg/kg PO q12h of meloxicam did not show any reduction in the measured level of pain compared to the control group that received saline. However, pigeons that received 2 mg/kg PO q12h showed a significant decrease in their pain levels, with the three different pain assessment methods. Our results suggest that 2 mg/kg can provide a superior level of analgesia compared to the dosages recommended in the current literature, for pigeons that have undergone an orthopedic surgery.

**Keywords:** analgesia, avian, birds, fracture, meloxicam, pain, pigeon, surgery.

# Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS</b> .....	<b>x</b>
<b>DEDICACE</b> .....	<b>xi</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>xii</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 – RECENSION DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>3</b>
1. <b>PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR CHEZ LES OISEAUX</b> .....	<b>3</b>
1.1. <i>Définitions des douleurs</i> .....	<b>3</b>
1.2. <i>Mécanismes de la nociception chez les oiseaux</i> .....	<b>4</b>
1.2.1. Les nocicepteurs des oiseaux .....	<b>5</b>
1.2.1.1. Les nocicepteurs polymodaux mécano-thermiques .....	<b>6</b>
1.2.1.2. Les nocicepteurs mécaniques .....	<b>6</b>
1.2.1.3. Les nocicepteurs thermiques.....	<b>6</b>
1.2.1.4. Les nocicepteurs mécano-chimiques .....	<b>7</b>
1.2.2. Mécanismes centraux de la nociception.....	<b>7</b>
1.2.2.1. Les voies spinales ascendantes .....	<b>7</b>
1.2.2.2. Les mécanismes supraspinaux .....	<b>8</b>
1.2.2.3. Les voies descendantes et la modulation de la perception de la douleur.....	<b>9</b>
1.2.3. Sensibilisation périphérique et centrale .....	<b>10</b>
1.2.3.1. Sensibilisation périphérique.....	<b>11</b>
1.2.3.2. Sensibilisation centrale .....	<b>11</b>
1.3. <i>Les autres réponses physiologiques à la douleur</i> .....	<b>14</b>
1.4. <i>Les réactions comportementales liées à la douleur</i> .....	<b>14</b>
2. <b>ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LES OISEAUX</b> .....	<b>19</b>
2.1. <i>Évaluation de la douleur chez les oiseaux en clinique</i> .....	<b>19</b>
2.1.1. Le comportement des oiseaux et l'évaluation de la douleur clinique .....	<b>20</b>
2.1.2. Les paramètres physiologiques associés à la douleur .....	<b>20</b>
2.1.3. Les paramètres biologiques associés à la douleur.....	<b>22</b>
2.2. <i>Évaluation de la douleur chez les oiseaux en recherche</i> .....	<b>23</b>
2.2.1. Étude des déplacements des oiseaux .....	<b>23</b>
2.2.2. Consommation spontanée d'agent analgésique .....	<b>24</b>
2.2.3. Utilisation de stimuli nociceptifs .....	<b>24</b>
2.2.3.1. Les stimuli mécaniques.....	<b>25</b>
2.2.3.2. Les stimuli thermiques.....	<b>25</b>
2.2.3.3. Les stimuli électriques .....	<b>26</b>
2.2.4. Modèles expérimentaux .....	<b>26</b>
2.2.5. Influence des analgésiques sur la concentration minimale anesthésique de l'isoflurane.....	<b>28</b>
2.2.6. Utilisation d'une plaque de force .....	<b>29</b>
2.2.7. Imagerie médicale .....	<b>29</b>

3. TRAITEMENT DE LA DOULEUR CHEZ LES OISEAUX.....	33
3.1. <i>Les principaux médicaments de lutte contre la douleur</i> .....	33
3.1.1. Les opioïdes .....	34
3.1.1.1. Notions de pharmacologie clinique .....	34
3.1.1.2. Les opioïdes dans le traitement de la douleur des oiseaux .....	36
3.1.2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens .....	39
3.1.2.1. Notions de pharmacologie clinique .....	39
3.1.2.2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans le traitement de la douleur des oiseaux.....	42
3.1.3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens .....	47
3.1.3.1. Notions de pharmacologie clinique .....	47
3.1.3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens dans le traitement de la douleur des oiseaux .....	49
3.1.4. La kétamine.....	50
3.1.4.1. Mode d'action .....	50
3.1.4.2. Utilisation clinique.....	50
3.1.4.3. La kétamine dans le traitement de la douleur des oiseaux.....	51
3.1.5. Les $\alpha$ -2 agonistes .....	51
3.1.5.1. Mode d'action .....	51
3.1.5.2. Effets secondaires potentiels.....	51
3.1.5.3. Utilisation dans le traitement de la douleur en clinique .....	52
3.1.6. Les anesthésiques locaux .....	52
3.1.6.1. Notions de pharmacologie clinique .....	52
3.1.6.2. Les anesthésiques locaux dans le traitement de la douleur des oiseaux .....	54
3.2. <i>Méthodes alternatives et complémentaires de lutte contre la douleur chez les oiseaux</i> .....	55
3.2.1. Traitement étiologique de la douleur .....	55
3.2.2. Adaptations de l'environnement .....	56
3.2.3. Traitement médical de l'anxiété.....	56
3.2.4. Soins locaux .....	57
3.2.5. L'acupuncture .....	57
3.2.6. Autres méthodes alternatives .....	58
3.2.6.1. La phytothérapie .....	58
3.2.6.2. L'homéopathie.....	59
4. LE MELOXICAM DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POST-OPÉRATOIRE.....	61
4.1. <i>Mécanismes d'action</i> .....	61
4.2. <i>Pharmacocinétique</i> .....	63
4.2.1. Chez les mammifères .....	64
4.2.1.1. L'absorption.....	64
4.2.1.2. La distribution.....	64
4.2.1.3. Métabolisme .....	65
4.2.1.4. Excrétion .....	65
4.2.1.5. Populations particulières et états pathologiques .....	66
4.2.2. Chez les oiseaux.....	66
4.3. <i>Efficacité clinique</i> .....	68
4.3.1. Chez les mammifères .....	68
4.3.2. Chez les oiseaux .....	69
4.4. <i>Effets secondaires et toxicité du meloxicam</i> .....	69
4.4.1. Chez les mammifères .....	69
4.4.1.1. Effets gastro-intestinaux .....	69
4.4.1.2. Effets rénaux .....	70
4.4.1.3. Effets hématologiques .....	70
4.4.1.4. Effets ostéo-articulaires .....	71
4.4.1.5. Effets hépatiques.....	72
4.4.1.6. Autres effets secondaires rapportés .....	72
4.4.1.7. Interaction médicamenteuses.....	72
4.4.2. Chez les oiseaux .....	73
5. BUT DU PROJET .....	75

<b>CHAPITRE 2 – PROJET PILOTE</b> .....	<b>76</b>
1. OBJECTIFS.....	76
2. REALISATION DU PROJET PILOTE.....	76
2.1. <i>Résumé du protocole initialement proposé</i> .....	76
2.2. <i>Mise en œuvre du projet pilote</i> .....	77
2.2.1. Procédure chirurgicale.....	77
2.2.2. Surveillance post-opératoire le jour de la chirurgie.....	78
2.2.3. Suivi lors des quatre journées post-opératoires.....	78
3. DISCUSSION DES RESULTATS DU PROJET PILOTE.....	83
4. AJUSTEMENTS PROPOSES AU PROTOCOLE D’ETUDE SUITE AU PROJET PILOTE.....	84
<b>CHAPITRE 3 – ARTICLE</b> .....	<b>85</b>
1. ABSTRACT.....	86
2. INTRODUCTION.....	87
3. MATERIALS AND METHODS.....	89
4. RESULTS.....	93
5. DISCUSSION.....	96
6. CONCLUSION.....	100
7. FOOTNOTES.....	101
8. ACKNOWLEDGMENTS.....	102
9. FIGURES.....	103
10. LITERATURE CITED.....	108
<b>CHAPITRE 4 – DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>111</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>116</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>117</b>
<b>ANNEXE I : Points limites et méthodes d'évaluation</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ANNEXE II : Photographies des conditions de garde des pigeons de l'étude</b> .....	<b>xvii</b>
<b>ANNEXE III : Radiographie (vue latérale) prise trois semaines après la chirurgie sur un des pigeons de l'étude</b> .....	<b>xviii</b>
<b>ANNEXE IV : Grille d'évaluation de la douleur chez les pigeons après des chirurgies orthopédiques</b> .....	<b>xix</b>
<b>ANNEXE V : Microphotographie d'un rein d'un pigeon domestique de l'étude ayant reçu 2 mg/kg de meloxicam PO q12h pendant 10 jours</b> .....	<b>xx</b>
<b>ANNEXE VI : Microphotographie d'un rein d'un pigeon domestique de l'étude ayant reçu 2 mg/kg de meloxicam PO q12h pendant 10 jours</b> .....	<b>xxi</b>
<b>ANNEXE VII : Résultats d'hématologie des pigeons de l'étude</b> .....	<b>xxii</b>
<b>ANNEXE VIII : Résultats de biochimie des pigeons de l'étude</b> .....	<b>xxiii</b>

## Liste des tableaux

<b>TABLEAU I : RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LES OISEAUX.....</b>	<b>31</b>
<b>TABLEAU II : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU MELOXICAM APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE CHEZ DIFFÉRENTES ESPÈCES D'OISEAUX .....</b>	<b>67</b>
<b>TABLEAU III : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU MELOXICAM APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE ET ORALE CHEZ DES VAUTOURS CHASSEFIENTES (<i>GYPS COPROTHERES</i>) .....</b>	<b>67</b>
<b>TABLEAU IV : POINTS LIMITES OBTENUS CHEZ LES PIGEONS UTILISES LORS DE L'ETUDE PILOTE .....</b>	<b>79</b>

## Liste des figures

<b>FIGURE 1 : MÉCANISMES DE LA NOCICEPTION.....</b>	<b>5</b>
<b>FIGURE 2 : SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE ET CENTRALE. ....</b>	<b>10</b>
<b>FIGURE 3 : NOCICEPTION ET NEUROMÉDIATEURS .....</b>	<b>13</b>
<b>FIGURE 4 : PERRUCHE DE BOURKE (<i>NEOPSEPHOTUS BOURKII</i>) APRÈS LE RETRAIT D'UN FIL ENTOURÉ AROUND DE SON TARSOMÉTATARSE.....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURE 5 : MILAN ROYAL (<i>MILVUS MILVUS</i>) ADOPTANT UNE ATTITUDE ANORMALE BIEN QU'ÉTANT EN EXCELLENT ÉTAT GÉNÉRAL. ....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURE 6 : SITES D' ACTIONS DES PRINCIPAUX ANALGÉSIIQUES. ....</b>	<b>34</b>
<b>FIGURE 7 : ACTIONS SIMPLIFIÉES DES CYCLO-OXYGÉNASES 1 ET 2 .....</b>	<b>40</b>
<b>FIGURE 8 : STRUCTURE CHIMIQUE DU MELOXICAM.....</b>	<b>61</b>
<b>FIGURE 9 : PLAIE CHIRURGICALE DU PIGEON A (GROUPE TEMOIN) (24 HEURES POST-OPERATOIRES). ....</b>	<b>80</b>
<b>FIGURE 10 : PIGEON INSTALLE SUR LE PERCHOIR ELECTRONIQUE PENDANT UNE SEANCE DE MESURES. ....</b>	<b>81</b>
<b>FIGURE 11 : DIFFERENCE DE POIDS PORTE SUR LE MEMBRE OPERE COMPARATIVEMENT AU MEMBRE CONTROLATERAL DURANT LE PROJET PILOTE.....</b>	<b>82</b>

## Liste des sigles et abréviations

ACTH : Hormone corticotrope (*AdrenoCorticoTropic Hormone*)

AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

CMA : Concentration minimale anesthésique

COX : Cyclo-oxygénase

DE50 : Dose efficace 50

EEG : Électroencéphalogramme

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IM : Intramusculaire

PG : Prostaglandine

PO : *Per os*

q12h : toutes les 12 h

q24h : toutes les 24 h

SC : Sous-cutanée

SGPA : Substance grise péri aqueducale

## **Dédicace**

*À Romain*

*À mes parents*

*À mes grands-parents*

## Remerciements

Au Dr Stéphane Lair, mon directeur de recherche, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet de recherche dans le domaine qui me passionne et pour son soutien tout au long de ces quatre dernières années.

Aux Drs Eric Troncy et Guy Fitzgerald, pour leur aide précieuse tout au long de la réalisation de ce projet.

Aux Dres Martine Boulianne et Diane Frank, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire parti de mon jury de maîtrise.

À Guy Beauchamp, pour son aide inestimable et sa patience avec toutes les analyses statistiques de ce projet.

À Sandra Delisle, pour son assistance pour les soins quotidiens aux pigeons et son support durant la réalisation de ce projet.

À Valérie Lacasse, pour son aide technique et toutes ses bonnes idées qui ont facilité la réalisation de ce projet.

À toutes celles et ceux qui ont apporté leur aide de près ou de loin à ce projet, dont notamment les Dres Pauline Delnatte et Claire Grosset.

Je remercie Dr Walt Ingwersen de Boehringer Ingelheim et le Fonds de recherche en santé des animaux de compagnie pour le financement de ce projet.

## Introduction

*Les oiseaux ressentent-ils la douleur ?* En raison de la différence considérable de réaction comportementale des oiseaux et des mammifères face à la douleur, la réponse à cette question a longtemps été incertaine. Cependant, les mammifères, les oiseaux, les reptiles et les amphibiens possèdent tous le même type de système nerveux, les mêmes neurotransmetteurs et les mêmes neurorécepteurs pour la composante sensitive de la douleur que les humains. Les oiseaux sont donc capables de ressentir la douleur, même si l'expression de cette douleur est masquée, ce qui nous empêche parfois de la reconnaître.

La connaissance des mécanismes de la physiologie de la douleur fournit une base sur laquelle s'appuyer pour étudier et comprendre à la fois les comportements associés à des stimuli nociceptifs et l'action des agents thérapeutiques. La première partie de notre recension de littérature résume donc ce qui est connu des processus nociceptifs chez les oiseaux et est issue principalement de travaux de recherche chez des poulets domestiques. Savoir reconnaître et évaluer la douleur de façon subjective et objective est un préalable essentiel à tout traitement analgésique. Cependant, l'expression de la douleur chez les oiseaux est très différente de chez les mammifères et l'extrapolation difficile. La deuxième partie regroupe les différentes méthodes qui ont été utilisées pour évaluer la douleur dans un contexte clinique et en recherche en médecine aviaire. La troisième partie fait le point sur nos connaissances encore très limitées concernant les techniques et médicaments utilisés en pratique aviaire. Enfin, la quatrième partie est consacrée à l'étude des effets du meloxicam sur la douleur post-opératoire dans toutes les espèces.

Comme le met en évidence notre revue de littérature et comme le soulignait récemment l'*International Association for the Study of Pain*, il est urgent de combler les lacunes dans nos connaissances actuelles sur la gestion de la douleur chez les oiseaux (Paul-Murphy et al., 2004). Pour cela, il est important de développer des modèles expérimentaux appropriés et des techniques d'évaluation de la douleur objectives. L'objectif de la présente étude est d'évaluer les effets analgésiques de deux doses d'un

anti-inflammatoire non-stéroïdien, le meloxicam, sur la douleur post-opératoire chez le pigeon. Nous avons choisi d'utiliser un nouveau modèle d'étude de la douleur causée par les fractures. Ce modèle a préalablement été développé par notre équipe et a été validé pour ses qualités de répétabilité intra et interobservateur, ainsi que pour la spécificité et la sensibilité de toutes les méthodes d'évaluation de la douleur (Desmarchelier et al., 2010). Il consiste en la réalisation d'une fracture du fémur, qui est immédiatement immobilisée à l'aide d'une tige intramédullaire. La douleur post-opératoire est évaluée à l'aide de trois indicateurs : l'évolution de poids porté sur la patte opérée versus la patte saine, les scores de douleur obtenus à partir de quatre échelles descriptives de douleur et l'étude d'éthogrammes réalisés à partir d'enregistrements vidéo, réalisés en l'absence de toute perturbation environnementale et notamment de la présence humaine. A l'aide de ce modèle, nous avons choisi de comparer l'analgésie post-opératoire obtenue après l'administration de 0.5 mg/kg et de 2.0 mg/kg de meloxicam ou de saline.

# Chapitre 1 – Recension de la littérature

## 1. Physiologie de la douleur chez les oiseaux

### 1.1. Définitions des douleurs

D'après l'International Association for the Study of Pain : « *La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion.* » (Lamont et al., 2000).

Cette définition illustre bien le caractère complexe de la douleur, qui peut être divisée en quatre composantes. La composante sensorielle (ou sensori-discriminative) est une réaction neurophysiologique permettant la détection puis l'analyse d'un stimulus nociceptif. L'aspect émotionnel et affectif permet l'expression du caractère désagréable de la perception douloureuse et motive l'action d'évitement du stimulus douloureux. La composante cognitive de la douleur fait intervenir le vécu de la personne ou de l'animal, ainsi que les circonstances de survenue du stimulus nociceptif. Enfin, l'aspect comportemental correspond à l'ensemble des manifestations de la douleur, conscientes ou non (Lamont et al., 2000).

Chez les animaux, la différenciation et la quantification de ces différentes composantes est souvent difficile. Ainsi, une autre définition a été proposée : « *La douleur chez les animaux est une expérience sensorielle désagréable qui induit une activité motrice de protection et résulte en un comportement appris d'évitement qui peut modifier des comportements spécifiques à l'espèce, incluant l'attitude sociale.* » (AVTRW, 1986).

La douleur est avant tout une fonction utile, si ce n'est vitale (Gregory, 2004). Elle permet à l'organisme de se protéger contre les traumatismes auxquels tout être vivant est régulièrement confronté et de développer des stratégies d'évitement (Lamont et al., 2000). Les personnes atteintes d'insensibilité congénitale à la douleur peuvent parfois mourir très jeunes (Gregory, 2004). De la même manière, des chiens élevés dans un environnement sans aucun stimulus douloureux se sont avérés par la suite moins habiles

à éviter des sensations douloureuses (Gregory, 2004). Cette douleur utile est qualifiée de douleur physiologique.

Cependant, dans bien des cas, notamment dans un contexte clinique, le stimulus douloureux n'est pas transitoire et peut être associé à une inflammation ou à des dommages tissulaires. On parle ainsi de douleur pathologique lorsque des dommages tissulaires sont déjà présents, ou de douleur clinique, puisque l'animal devient en général symptomatique (Lamont et al., 2000). Ce type de douleur peut être causé par des traumatismes de différents tissus et peut alors être subdivisé en douleur inflammatoire, causée par la stimulation des récepteurs nociceptifs viscéraux ou somatiques, et douleur neuropathique, causée par des lésions directes du système nerveux périphérique ou central. Enfin, on distingue la douleur aiguë induite par une stimulation récente et soudaine (chirurgie, trauma mineur...) de la douleur chronique associée à des stimulations douloureuses prolongées (arthrose, cancer, trauma majeur...).

## 1.2. Mécanismes de la nociception chez les oiseaux

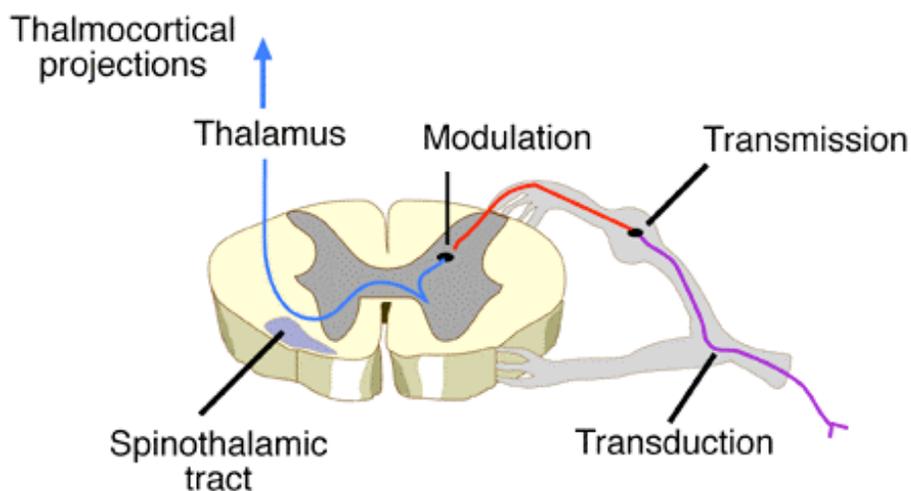
La nociception est un phénomène physiologique initié par la stimulation d'un récepteur nociceptif et résultant en la perception consciente de la douleur. Elle consiste en trois étapes (Lamont et al., 2000 ; Livingston & Chambers, 2000) :

- la transduction, transformation du stimulus nociceptif en influx nerveux électrique au niveau des récepteurs nociceptifs périphériques ;
- la transmission, propagation de l'influx nerveux à travers le système nerveux périphérique jusqu'à la moëlle épinière ;
- la modulation de l'information nociceptive dans la corne dorsale de la moëlle épinière par un système analgésique endogène.

La figure 1 représente le processus nociceptif de manière simplifiée.

### Figure 1 : Mécanismes de la nociception

(Schéma simplifié, adapté d'après Lamont et al., 2000).



#### 1.2.1. Les nocicepteurs des oiseaux

Un nocicepteur est un récepteur préférentiellement sensible à un stimulus nociceptif ou potentiellement nociceptif. Quatre types de nocicepteurs ont été identifiés chez les oiseaux (Gentle, 1992 ; McKeegan et al., 2002) :

- Des récepteurs sensibles aux stimulations thermiques et mécaniques (polymodaux),
- Des récepteurs sensibles à des stimulations mécaniques de haute intensité,
- Des récepteurs sensibles à des stimulations thermiques,
- Des récepteurs sensibles aux stimulations chimiques et mécaniques (polymodaux).

#### 1.2.1.1. Les nocicepteurs polymodaux mécano-thermiques

Ces récepteurs ont été identifiés dans des zones couvertes de plumes de la peau des pigeons (Necker & Reiner, 1980) et ont été étudiés au niveau du bec chez les poulets (Gentle, 1989).

Ces récepteurs ne montrent aucune activité spontanée et répondent à des stimulations thermiques supérieures à 40°C et à des seuils de stimulations mécaniques de 2 g à plus de 50 g pour certains (Gentle, 1992). La vitesse de conduction des fibres nerveuses associées à ces récepteurs est très lente (de 0,4 à 1,86 m/s), ce qui correspond aux fibres C amyéliniques des mammifères, provenant des terminaisons nerveuses cutanées (Gentle, 1992). L'augmentation de l'intensité du stimulus entraîne une augmentation du nombre de réponses, jusqu'à un pic (Gentle, 1992).

#### 1.2.1.2. Les nocicepteurs mécaniques

Ces récepteurs ont été identifiés chez le poulet (Holloway et al., 1980 ; Gentle, 1989 ; Gentle, 1992), ainsi que chez des anatidés (Gottschaldt et al., 1982 ; Gregory, 1973).

Le seuil de réponse aux stimulations mécaniques varie de 5 g à plus de 50 g pour certains récepteurs (Gentle, 1992). La vitesse de conduction de ces fibres varie de 1 à 5,5 m/s. Elles seraient ainsi l'équivalent des fibres finement myélinisées A $\delta$  et amyéliniques C, provenant là encore des terminaisons nerveuses cutanées (Gentle, 1991 ; Gentle, 1992). L'augmentation du stimulus au-delà du seuil de réponse entraîne une augmentation de la réponse, de façon linéaire ou exponentielle selon les fibres (Gentle, 1991).

#### 1.2.1.3. Les nocicepteurs thermiques

Ces récepteurs ont été identifiés chez le poulet (Gentle, 1992) et le pigeon (Necker & Reiner, 1980).

Ces récepteurs répondent aux stimuli thermiques de manière semblable aux récepteurs mécanothermiques polymodaux et correspondent à des fibres A $\delta$  et C (Machin, 2005a). Ils n'ont aucune sensibilité mécanique. Ils semblent moins sensibles au froid que les récepteurs correspondant chez les mammifères, et le seuil de réponse à la chaleur est supérieur, ce qui n'est pas surprenant étant données les températures corporelles et cutanées des oiseaux (Necker & Reiner, 1980).

#### 1.2.1.4. Les nocicepteurs mécano-chimiques

Ces nocicepteurs ont été identifiés dans les épithéliums nasaux et oraux du poulet (McKeegan et al., 2002).

Ces récepteurs répondent aux stimuli mécaniques de manière semblable aux récepteurs polymodaux et correspondent à des fibres A $\delta$  et C (McKeegan et al., 2002). Le seuil de stimulation mécanique varie entre 0,2 g et 8,3 g dans les cavités nasales et entre 0,1 g et 15 g dans le palais (McKeegan, 2004). Ils sont aussi sensibles à des stimuli chimiques gazeux, tels que le dioxyde de carbone, l'ammoniaque ou des vapeurs d'acide acétique (McKeegan, 2004).

#### 1.2.2. Mécanismes centraux de la nociception

##### 1.2.2.1. Les voies spinales ascendantes

Il existe trois types de neurones spinaux dans la corne postérieure (Lamont et al., 2000) :

- Les neurones à projection supraspinale, qui reçoivent les influx des fibres A $\delta$  et C avec lesquels ils établissent une synapse. Ils sont à l'origine des voies ascendantes.
- Les interneurones, qui ont un rôle de contrôle et connexion avec des motoneurones.
- Les neurones propriospinaux, qui ont un rôle de projection sur un autre étage médullaire.

Ces trois composants sont interactifs et sont nécessaires à une bonne intégration de l'information nociceptive, afin d'obtenir une réponse appropriée à la douleur.

Chez les poulets, la corne dorsale de la moelle épinière n'a que six couches, contrairement aux mammifères qui en ont 10 (Machin, 2005a). L'information nociceptive est transmise aux couches I et II de la corne dorsale par les fibres primaires afférentes A $\delta$  et C (Zhai & Atsumi, 1997). La couche V fait probablement aussi partie de la transmission de la douleur chez les oiseaux (Necker, 2000b). Les stimuli nociceptifs sont conduits aux structures supraspinales par l'une des nombreuses voies ascendantes (Machin, 2005a). Toutes les voies ascendantes spinales décrites chez les mammifères l'ont été chez les oiseaux (Necker, 1991, 1992, 2000b).

La distribution des neurones des voies ascendantes des poulets est très semblable à celle des singes ou des chats (Zhai & Atsumi, 1997). Cependant, la plupart des neurones ont un relais dans le tronc cérébral avant d'atteindre des structures supérieures (Necker, 2000b). Le faisceau spinothalamique n'est donc pas significatif chez les oiseaux (Necker, 2000b). La substance P et la mélatonine semblent être des médiateurs importants dans la transmission du message douloureux chez les oiseaux (Zhai & Atsumi, 1997 ; Wan & Pang, 1994).

#### 1.2.2.2. Les mécanismes supraspinaux

Les mécanismes supraspinaux d'intégration de l'information nociceptive sont complexes et encore peu connus chez les oiseaux. La formation réticulée latérale du tronc cérébral semble impliquée dans la nociception et la perception de la douleur, en raison de l'arrivée des neurones de la couche I dans cette zone et du fait que des poulets décérébrés réagissent à la douleur de la même manière que des poulets témoins (Necker, 2000a et 2000b; Gentle, 1997a). Une autre étude suggère l'implication des noyaux dorsomédiaux du thalamus dans la composante affective de la douleur chez le poulet (Montagnese et al., 2003). L'implication du télencéphale dans les composantes cognitives et comportementales reste cependant probable, mais n'a pas encore été vérifiée chez les oiseaux. Les variations interspécifiques sont probablement plus importantes à ce niveau qu'aux niveaux inférieurs (Lamont et al., 2000).

### 1.2.2.3. Les voies descendantes et la modulation de la perception de la douleur

Il a été démontré chez les mammifères que des voies descendantes inhibitrices et modulatrices influencent sur la perception de la douleur (Livingston & Chambers, 2000 ; Lamont et al., 2000). Le système d'analgésie endogène le mieux connu et peut-être le plus important, est celui de la substance grise périaqueducale (SGPA) (Lamont et al., 2000). Ce système modulateur a son origine dans le cortex somesthésique, la SGPA du mésencéphale (Lamont et al., 2000). Les projections descendantes venant de la SGPA activent les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé, puis les neurones enképhalinergiques de la corne postérieure de la moelle épinière (Lamont et al., 2000). Plusieurs noyaux du tronc cérébral se projettent dans la moelle épinière cervicale ou lombaire chez les oiseaux (Necker, 2000b). Si l'origine de ces neurones est connue, leur terminaison et leur fonction n'ont été que très peu étudiées (Necker, 2000b). L'existence de récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  dans l'encéphale et la moelle épinière des pigeons et des poulets a été démontrée (Csillag et al., 1990 ; Reiner et al., 1989 ; Kawate et al., 2005). La distribution de ces récepteurs est variable selon les espèces et peut-être même selon les souches et l'âge des oiseaux (Hughes, 1990a ; Hoppes et al., 2003). La distribution de l'immunoréactivité des  $\beta$ -endorphines et des molécules de type enképhalines est semblable chez les mammifères et les oiseaux (Reiner et al., 1984). De plus, une étude a mis en évidence une réduction de la vitesse de marche de poulets souffrant de maladie articulaire dégénérative lorsqu'on leur administrait un antagoniste des opioïdes, la naloxone (Hocking et al., 1999). L'existence d'un système opioïde endogène chez les oiseaux est donc probable et pourrait jouer un rôle important dans la modulation et la perception de la douleur (Machin, 2005a).

Le système d'analgésie endogène peut a priori sembler surprenant. Pourquoi avoir développé un système de détection, d'analyse et d'amplification des stimuli douloureux aussi sophistiqué pour finalement réduire les réponses de l'organisme à ces stimuli ? Il est possible d'imaginer que, dans certaines situations bien précises, le système de la nociception ne soit pas utile pour la survie immédiate de l'animal (Livingston & Chambers, 2000). Ces situations sont repérées par les centres supérieurs qui peuvent choisir d'ignorer la douleur pour permettre par exemple à l'animal de s'échapper ou de

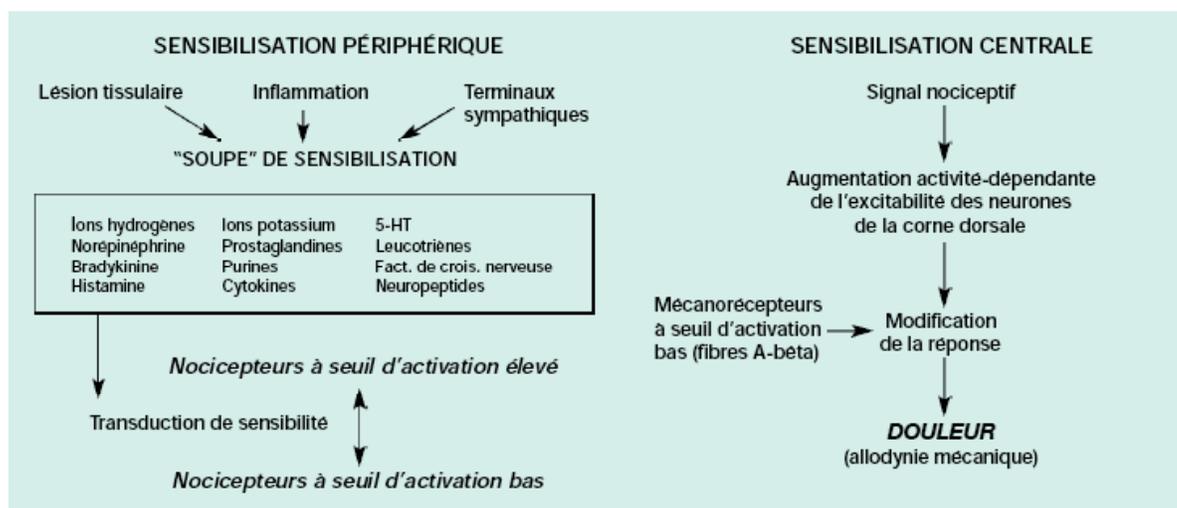
continuer à s'alimenter (Livingston & Chambers, 2000). L'analgésie endogène, qui a été démontrée chez les oiseaux (Gentle & Corr, 1995), rend encore plus complexe l'interprétation des comportements associés aux stimuli nociceptifs.

### 1.2.3. Sensibilisation périphérique et centrale

Chez les mammifères, dès lors qu'un stimulus nociceptif est associé à un dommage tissulaire, une cascade de phénomènes cellulaires et moléculaires appelée sensibilisation se met en place (Lamont et al., 2000). Elle peut résulter en une diminution des seuils de réponse (hyperalgésie primaire), une augmentation de l'intensité et de la vitesse de réponse au stimulus douloureux, et parfois l'obtention de réponse à un stimulus habituellement non douloureux (allodynie) (Lamont et al., 2000 ; Machin, 2005a). La figure 2 résume les mécanismes de sensibilisation périphérique et centrale.

**Figure 2 : Sensibilisation périphérique et centrale.**

(d'après Woolf & Chong, 1993).



### 1.2.3.1. Sensibilisation périphérique

Suite à l'inflammation tissulaire, les cellules endommagées et les fibres primaires afférentes relâchent de nombreux médiateurs chimiques, dont la substance P, qui apparaît chez le poulet comme un important médiateur de la réaction inflammatoire (Zhai & Atsumi, 1997 ; Machin 2005a). Ces médiateurs entraînent une vasodilatation avec extravasation de protéines plasmatiques et de cellules inflammatoires, qui forment alors un milieu complexe dans lequel les médiateurs de l'inflammation, tels que l'histamine, la bradykinine, la noradrénaline, la sérotonine ou les produits du métabolisme de l'acide arachidonique (voie des cyclo-oxygénases et voie des lipoxygénase), sont produits (Lamont et al., 2000). Bien que les mécanismes moléculaires d'action de ces médiateurs sur les nocicepteurs ne soient pas précisément connus, il semble que ces molécules agissent en synergie pour diminuer le seuil de réponse des fibres A $\delta$  et C (Lamont et al., 2000). Il a été démontré chez le poulet que la prostaglandine PGE<sub>2</sub> augmente la production de substance P par les neurones, notamment en facilitant la conduction calcique, et donc sensibilise les neurones sensoriels aux stimuli thermiques ou mécaniques (Nicol et al., 1992). D'autres eicosanoïdes et la prostaglandine PGE<sub>1</sub> sont aussi capables de sensibiliser les fibres de faible diamètre chez le poulet (Machin, 2005a).

### 1.2.3.2. Sensibilisation centrale (Song & Carr, 1999 ; Lamont et al., 2000)

Chez les mammifères, la sensibilisation centrale se produit au sein de la corne supérieure de la moelle, du tronc cérébral et du cerveau. Elle implique différents transmetteurs et mécanismes post-synaptiques. Elle est initiée par des potentiels synaptiques lents évoqués dans la corne supérieure par les fibres A $\delta$  et C, qui peuvent durer jusqu'à 20 secondes, soit 2000 fois plus longtemps que les potentiels synaptiques rapides évoqués par les fibres A $\beta$ , qui sont de grosses fibres myélinisées. La durée prolongée de ces potentiels lents leur permet de s'additionner lors de stimulations répétitives des nocicepteurs, générant dans les neurones de la corne supérieure une dépolarisation de plus en plus importante et de plus en plus longue. Plusieurs secondes de stimulation des

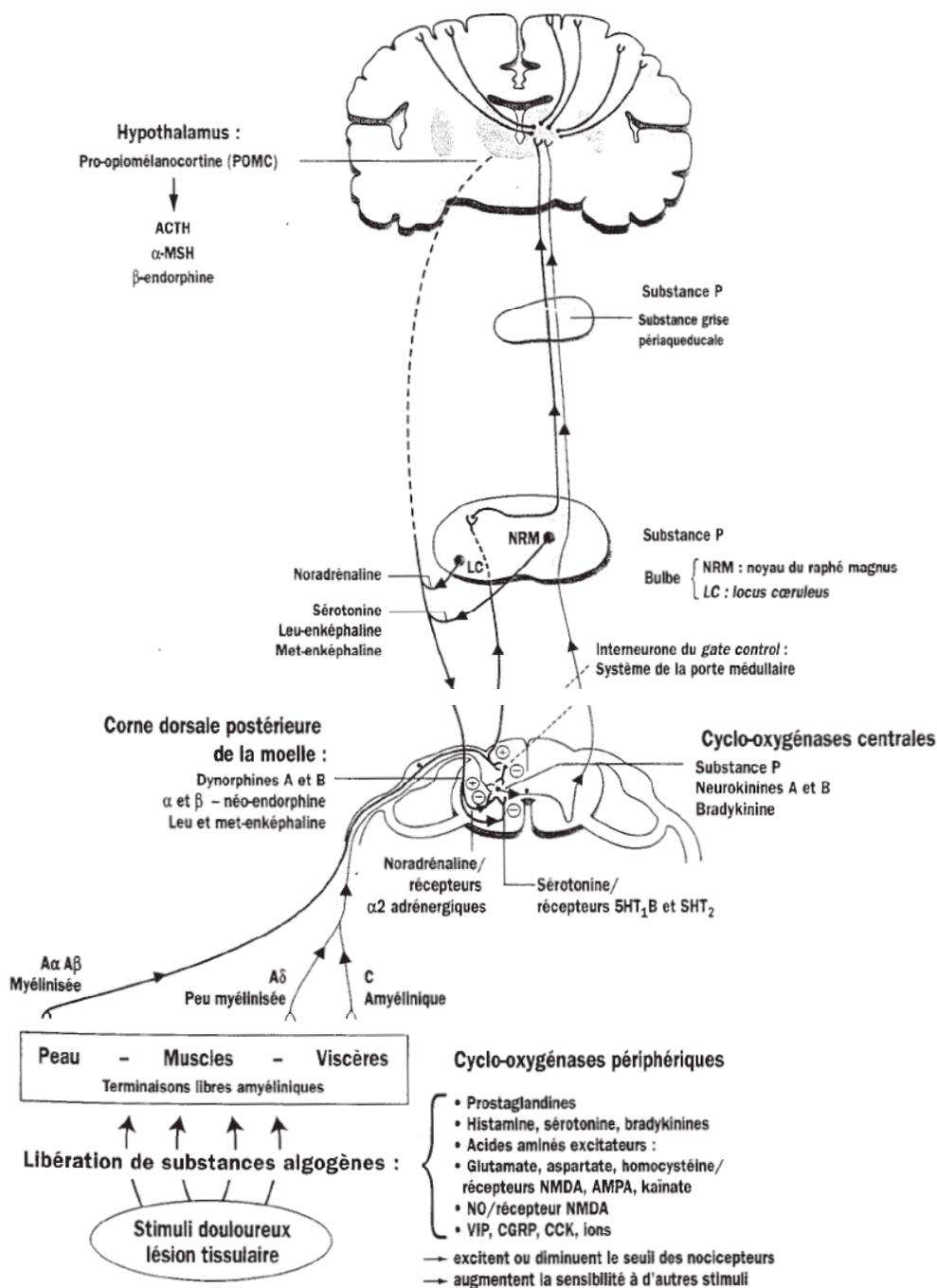
fibres C entraînent plusieurs minutes de dépolarisation post-synaptique. Chez les mammifères, une cascade de phénomènes moléculaires s'ensuit, mais ces phénomènes n'ont pas été décrits précisément, à notre connaissance, chez les oiseaux. Au niveau cellulaire, on observe une réduction du seuil d'activation des récepteurs, une augmentation de la réactivité et de l'étendue de la zone douloureuse, ainsi que le recrutement de mécanorécepteurs à seuil d'activation bas, par le biais des fibres A $\beta$ . L'amplification de l'excitation nociceptive dans la moelle produit donc une hyperalgie secondaire autour du site de la lésion. L'hypersensibilité mécanique et l'allodynie à la sensibilité tactile après une sensibilisation centrale sont pathologiques car elles sont déclenchées par les mécanorécepteurs A $\beta$  qui d'ordinaire ne produisent pas de sensation douloureuse.

Une étude récente a montré que, chez le poulet, le nombre de neurones spinaux contenant de la cyclo-oxygénase 2 augmentait en parallèle de l'augmentation de leurs contacts avec des fibres afférentes contenant de la substance P, ce qui suggère que les prostaglandines sont impliquées dans le processus de transmission et modulation de la douleur chez les oiseaux (Yamada et al., 2006).

La figure 3 expose les sites d'intervention des différents neuromédiateurs dans le phénomène nociceptif chez les mammifères.

### Figure 3 : Nociception et neuromédiateurs

(Ginies, 1999).



### 1.3. Les autres réponses physiologiques à la douleur

Les réactions du système nerveux autonome suite à une stimulation douloureuse ont été étudiées chez les oiseaux. Des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont été rapportées suite à différents stimuli : choc électrique (Gentle, 1992), stimulation cutanée thermique (Woolley & Gentle, 1987), pincement de la crête (Woolley & Gentle, 1987), extraction de plumes (Gentle & Hunter, 1990). Les variations de la fréquence cardiaque se sont avérées relativement inconstantes, contrairement à l'augmentation de pression artérielle. La fréquence respiratoire pourrait elle aussi augmenter suite à un stimuli douloureux. Cependant, chez les oiseaux comme les mammifères, ces paramètres dépendent de nombreux autres facteurs difficiles à contrôler dans un contexte clinique (lumière, bruit, contention...), et ne peuvent donc être considérés comme des indicateurs fiables de la douleur (Livingston & Chambers, 2000 ; Paul-Murphy, 2006).

Les changements endocriniens qui suivent une douleur ou un trauma sont nombreux et complexes. Bien que ces paramètres soient couramment utilisés comme indicateurs de douleur, les taux d'hormones varient fréquemment de façon pulsatile et très rapidement sur de courtes périodes, et sont influencés par d'autres facteurs (Livingston & Chambers, 2000). L'utilisation du taux de corticostérone fécale a été suggérée chez les oiseaux comme un moyen non invasif d'évaluer la douleur (Ludders et al., 2001). Il a été démontré que le taux de corticostérone fécale était corrélé au taux d'ACTH sanguin (Lumeij et al., 1987). Des études sont en cours afin de déterminer s'il existe une corrélation entre les niveaux de corticoïdes fécaux et des stimuli douloureux (Paul-Murphy, 2006).

### 1.4. Les réactions comportementales liées à la douleur

Bien que ces manifestations comportementales ne soient parfois pas incluses dans les discussions sur la physiologie de la douleur, elles peuvent pourtant être considérées comme la réponse physiologique globale au processus douloureux, après l'intégration et

la modulation de toutes les informations (Livingston & Chambers, 2000). Comme il s'agit de réponses « intégrées », elles sont évidemment complexes, difficiles à interpréter et difficiles à quantifier (Livingston & Chambers, 2000). Cependant, pour évaluer la douleur chez les animaux, elles fournissent souvent d'utiles observations (Livingston & Chambers, 2000). Il est toutefois essentiel de réaliser que l'altération de ces comportements par des médicaments ne constitue pas forcément une analgésie (Livingston & Chambers, 2000). Ceci est particulièrement important lors de l'utilisation de molécules sédatives qui peuvent modifier le comportement de façon importante sans diminuer la perception douloureuse (Livingston & Chambers, 2000).

De nombreux facteurs vont influencer les manifestations comportementales de la douleur, notamment l'individu, l'espèce, le site de douleur, l'intensité du stimulus, l'environnement, le type de douleur (chronique, aiguë, intermittente) (Livingston & Chambers, 2000). Chez les oiseaux, les manifestations comportementales suivant un stimulus douloureux ont été étudiées principalement chez les poulets.

Deux réactions différentes ont été observées chez des poulets suite à des stimuli douloureux. Les chocs électriques ou les pincements de la crête entraînent un comportement actif d'évitement (battements d'ailes, vocalisations...), tandis que des stimulations thermiques cutanées ou chimiques orales rendent les oiseaux immobiles, la tête cachée dans les plumes, les yeux mi-clos (Gentle, 1992). L'extraction de plumes entraîne dans un premier temps une réaction d'échappement, puis au bout de quelques extractions supplémentaires, les oiseaux deviennent immobiles (Gentle & Hunter, 1990). Ce comportement d'immobilité tonique est donc observé soit lors d'un stimulus thermique, soit lorsque le comportement d'échappement ne permet ni de réduire ni d'éliminer la sensation douloureuse, ou lors d'un stress intense. L'immobilité pourrait aussi correspondre à une stratégie contre les prédateurs, afin d'éviter d'aggraver des traumatismes en se débattant (Gentle, 1992). Chez les mammifères, ce comportement a été associé à une réelle analgésie (Gentle, 1992). Chez les oiseaux, des changements de pression artérielle et de patron de l'électroencéphalogramme (EEG) ont été notés immédiatement après chaque extraction de plumes, qu'elle ait été suivie ou non d'un comportement actif associé à de la douleur (Gentle & Hunter, 1990). Cependant, lorsque l'oiseau reste immobile, le patron d'EEG qui suit cette réponse instantanée correspond à

un patron qui a été associé à des périodes d'analgésie dans d'autres espèces (Gentle, 1992).

L'étude des comportements associés à de la douleur suivant un trauma a été réalisée à partir du modèle d'amputation partielle du bec, une pratique répandue dans le milieu avicole chez les poules pondeuses et reproductrices, de même que chez les dindes. La technique d'amputation consiste en une section puis une cautérisation électrique du premier tiers/quarter de la mandibule supérieure, résultant en une brûlure profonde (3<sup>ème</sup> degré). De la même manière que suite à un stimulus thermique nociceptif, des poulets de 18 semaines sont restés immobiles pendant et à la suite de cette procédure, tandis qu'ils s'étaient débattus lorsqu'on les avait attrapés et maintenus pour installer leur étiquette (Gentle, 1992). L'enregistrement de l'activité électrique des fibres afférentes sensibles du nerf trijumeau a montré que suite à une décharge massive entre 2 et 48 secondes après la section du bec, aucune activité anormale n'a pu être notée dans les 4 heures 30 minutes suivant la procédure (Gentle, 1991). La possibilité d'absence de douleur s'observe aussi au niveau comportemental puisque les poulets se comportaient et picoraient normalement dans les 6 heures suivant l'amputation partielle de leur bec (Gentle et al., 1991 ; Duncan et al., 1989). Chez l'être humain, une telle période d'analgésie est observée suite à des brûlures profondes (Morgan et al., 2000). Toutefois, à la suite de cette période, des comportements associés à la douleur apparaissent : diminution des activités de picorement, de toilettage, longues périodes d'inactivité, baisse de la prise d'aliment et de boisson, diminution de la ponte (Duncan et al., 1989 ; Gentle et al., 1990). Ces modifications comportementales ont été observées jusqu'à 56 semaines post-opératoires, à l'exception de la prise d'aliment et d'eau qui se normalisait dans les 6 semaines suivant l'intervention (Duncan et al., 1989 ; Gentle et al., 1990 ; Gentle, 1992). Cette période d'hyperalgésie pourrait être reliée à des douleurs fantômes, telles que décrites chez l'être humain après une amputation. En effet, de l'activité électrique spontanée et anormale a été enregistrée dans les fibres innervant des névromes formés suite aux amputations de bec (Breward & Gentle, 1985). Ce type d'activité, issue d'axones en régénération est impliqué dans les douleurs post-amputation chez l'être humain (Manchikanti & Singh, 2004).

Un modèle expérimental d'arthrite par injection intra-articulaire de cristaux d'urates de sodium dans le tarse de poulets a permis d'étudier différents facteurs influençant les comportements liés à la douleur (Gentle & Corr, 1995). Une telle injection réalisée sur des poulets élevés en batterie a entraîné un abatement important et une posture assise ou couchée. Une boiterie marquée avec suppression d'appui était observée lorsque les poulets étaient incités à se déplacer. D'un autre côté, la même injection a été réalisée chez des poulets élevés en batterie, mais placés tout de suite après l'injection dans un enclos, en compagnie d'un autre poulet avec lequel ils étaient familiers. Dans ce deuxième cas, l'injection n'a provoqué que peu ou pas de boiterie, et les comportements observés étaient considérés comme normaux. L'introduction de nouveautés dans l'environnement peut donc permettre un plus haut niveau de réduction de la perception douloureuse. Enfin, dans une dernière expérience, la même injection intra-articulaire de cristaux d'urates a été effectuée sur des poules une à deux heures avant la ponte. Les quatre poules qui ont pu être injectées dans ces circonstances n'ont manifesté aucun signe de boiterie ou aucun changement de comportement pouvant être relié à la douleur jusqu'au moment de la ponte. Après celle-ci, les poules ont mangé et se sont par la suite mises à boiter et à rester assises ou couchées. Ainsi, il est surprenant de voir à quel point l'expression comportementale d'une douleur aussi aiguë que celle d'une arthrite peut être altérée par l'état émotionnel ou la motivation de l'oiseau (Gentle & Corr, 1995). Cette analgésie est différente de celle induite par le stress car les poules des expériences précédentes se comportaient normalement, sans signe de peur ou comportement d'immobilité.

L'absence de comportement douloureux ne signifie donc pas nécessairement l'absence de douleur. Le fait que les poulets soient immobiles lors de chirurgies aussi extensives que le chaponnage ne signifie pas qu'ils ne ressentent pas de douleur. De plus, l'hypoalgésie induite par le stress ou un état émotionnel n'est souvent que temporaire (Gentle & Corr, 1995 ; Machin, 2005a). L'interprétation des comportements associés à la douleur est très complexe, puisqu'elle varie probablement en fonction de l'espèce : on peut imaginer qu'un oiseau prédateur comme un rapace réagira différemment d'un poulet.

Une bonne compréhension de la physiologie de la douleur est nécessaire pour mieux appréhender son évaluation et son traitement. Même si de nombreuses questions restent en suspens quant aux mécanismes d'intégration et de modulation de la douleur chez les oiseaux, la complexité de l'évaluation de la douleur est mise en évidence par les différents facteurs précédemment évoqués qui influent sur la perception douloureuse. Enfin, la connaissance des mécanismes de sensibilisation centrale et périphérique, ainsi que les différents niveaux de propagation du message nociceptif nous permet de mieux aborder les notions d'analgésie préventive et multimodale.

## **2. Évaluation de la douleur chez les oiseaux**

Évaluer la douleur, que ce soit chez les humains ou les animaux, est nécessaire afin de pouvoir choisir un traitement approprié puis de l'adapter selon la réponse observée. Cependant, comme nous l'avons précédemment évoqué, la douleur est un phénomène complexe, incluant notamment une composante comportementale très variable. De nombreuses méthodes d'évaluation peuvent être utilisées selon le contexte et les objectifs recherchés (Chapman et al., 1985). Chez les oiseaux, certaines difficultés s'ajoutent à celles rencontrées chez les mammifères : variabilité interindividuelle du comportement particulièrement importante, sensibilité au stress souvent exacerbée, manque d'études sur les modes d'actions des neuromédiateurs et des médicaments analgésiques...

Cependant, certaines techniques ont été rapportées et permettent d'estimer la douleur dans un contexte clinique et d'évaluer aussi objectivement que possible la douleur dans le cadre de projets de recherche.

### **2.1. Évaluation de la douleur chez les oiseaux en clinique**

Si certains ont longtemps pensé que les oiseaux ne ressentent pas la douleur, c'est probablement en partie parce que les oiseaux ont par nature la faculté de la dissimuler, ou tout du moins de ne pas la manifester de la manière à laquelle nous sommes habitués chez les chiens et les chats. L'évaluation de la douleur clinique des oiseaux est difficile et se base essentiellement sur l'évaluation du potentiel douloureux de la condition de l'animal, sur l'observation attentive du comportement de l'animal ainsi que sur certains paramètres physiologiques et biologiques.

### 2.1.1. Le comportement des oiseaux et l'évaluation de la douleur clinique

La douleur peut modifier le comportement des oiseaux qui la ressentent. Ces modifications sont fréquemment subtiles et une bonne connaissance de l'attitude normale de l'individu et de son espèce, associée à une observation à distance très attentive de l'oiseau est utile (Paul-Murphy & Ludders, 2001). L'évaluation du comportement de l'oiseau doit se faire lorsque l'oiseau est tranquille, dans un milieu réduisant le niveau de stress, et si possible sans qu'il ne nous voie ou ne nous entende. Si ces conditions ne sont pas respectées, un oiseau pourrait se comporter normalement malgré une forte douleur.

L'oiseau ressentant de la douleur peut être abattu, immobile ou agité. Il peut adopter des postures réduisant la sensation douloureuse (soulagement d'un membre, position couchée...) (Figure 4). Il peut cesser de se toiletter ou au contraire faire du picage. Il peut devenir agressif lors des manipulations. L'encadré 1 regroupe des signes pouvant être associés à de la douleur chez les oiseaux.

Le suivi de la prise alimentaire et du poids de l'oiseau sont des indicateurs importants, quoique peu sensibles lors de douleur chronique.

### 2.1.2. Les paramètres physiologiques associés à la douleur

Plusieurs paramètres physiologiques varient lors de stimulations douloureuses chez les oiseaux : la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la fréquence respiratoire. Cependant, ces valeurs sont largement influencées par le stress et la contention, et ne peuvent être des indicateurs fiables de la présence de douleur chez les oiseaux (Paul-Murphy, 2006).

### Encadré 1 : Signes compatibles avec la présence de douleur chez les oiseaux.

(Paul-Murphy & Ludders, 2001 ; Hawkins & Machin, 2004 ; Bradley, 2001)

✚	Picage / Auto-mutilation au site douloureux
✚	Agressivité chez un oiseau habituellement passif
✚	Passivité chez un oiseau habituellement agressif
✚	Refus de se laisser attraper chez un oiseau apprivoisé
✚	Boiterie / Ataxie / Aile pendante
✚	Vocalisations
✚	Yeux clos / Tête sous l'aile
✚	Absence ou excès de toilettage
✚	Plumage gonflé
✚	Tachypnée / Hyperpnée
✚	Immobilité / Léthargie / Isolement
✚	Anorexie
✚	Ne se perche plus
✚	Change de position sans arrêt
✚	Agitation
✚	Absence de comportements normaux

**Figure 4 : Perruche de Bourke (*Neopsephotus bourkii*) après le retrait d'un fil entouré autour de son tarsométatarse.**



**Figure 5 : Milan royal (*Milvus milvus*) adoptant une attitude anormale bien qu'étant en excellent état général.**



### 2.1.3. Les paramètres biologiques associés à la douleur

La corticostérone est le principal glucocorticoïde synthétisé par les oiseaux stressés (Hartup et al., 2004). Elle est considérée comme l'indicateur hormonal du stress le plus valable et son augmentation a été corrélée à une grande variété de stimuli stressants, incluant des stimuli psychologiques perçus comme des dangers, des variations importantes de température et de la surpopulation (Ludders, 2002). Les dosages hormonaux dans les fientes permettent une estimation fiable, non-invasive et non-stressante des valeurs plasmatiques (Ludders, 2002 ; Hartup et al., 2004). Le dosage de la corticostérone fécale pourrait ainsi chez les oiseaux permettre une évaluation du stress induit par la douleur (Ludders, 2002). Des études sont actuellement en cours afin de déterminer s'il existe une corrélation entre les niveaux de corticostérone fécale et des stimuli douloureux (Paul-Murphy, 2006). Cependant, les niveaux plasmatiques de corticostérone varient en fonction d'autres facteurs que le stress. Des variations ont été observées entre autres selon les heures de la journée, selon la photopériode, selon la période de l'année et le statut reproducteur de l'oiseau (Carsia & Harvey, 2000).

Aucun indicateur biologique ne peut donc pour le moment être considéré comme sensible et spécifique de la douleur chez les oiseaux, et nous ne sommes donc pas toujours capables de reconnaître si un oiseau souffre ou non. Dans le doute, mieux vaut risquer de surestimer la douleur et considérer que des conditions douloureuses pour les humains le sont probablement aussi pour les oiseaux (Paul-Murphy, 2006). Attention cependant aux erreurs d'interprétation des comportements liés au stress, comme l'immobilité tonique de certains rapaces diurnes, tels que les crécerelles d'Amérique ou les buses, qui semblent tétanisés et en état de choc alors que leur traumatisme physique est absent ou mineur (Figure 5).

## 2.2. Évaluation de la douleur chez les oiseaux en recherche

Dans le cadre de projet de recherche visant à mettre en évidence que certaines conditions sont douloureuses chez les oiseaux (boiteries des poulets de chair par exemple) ou à évaluer l'efficacité d'agents analgésiques, il est important d'utiliser des moyens objectifs d'évaluation de la douleur. Les mêmes paramètres que ceux utilisés en clinique peuvent être utilisés (suivi du poids, de la prise d'alimentation, de l'activité de façon subjective...), mais d'autres indicateurs de la douleur sont souvent étudiés en parallèle et varient selon le type d'études.

### 2.2.1. Étude des déplacements des oiseaux

Pour leur étude, Mc Geown et al. (1999) ont utilisé le temps mis par des poulets pour traverser un parcours d'obstacle comme indicateur de douleur. Les poulets étaient habitués aux obstacles, avec la possibilité de les contourner dans un premier temps. Puis, lors de l'expérience, ils étaient motivés à se rendre de l'autre côté du parcours par de la nourriture et la présence d'autres poulets. Les poulets boiteux du groupe témoin et du groupe ayant reçu de la saline mettaient significativement plus de temps à traverser le parcours que les poulets normaux non traités (groupes témoin et saline) et les poulets normaux ou boiteux traités avec du carprofène. Cet indicateur semblait satisfaisant, quoique certains poulets ne finissaient jamais le parcours et que d'autres facteurs pourraient influencer sur la motivation de l'animal à traverser le parcours.

Afin d'évaluer les effets du butorphanol sur le niveau d'activité de dindes, Buchwalder et Huber-Eicher (2005) ont utilisé le système « Observer » (Noldus Information Technology, Wageningen, NL) afin de déterminer le temps que les oiseaux passent en mettant du poids sur leurs articulations des pattes (marche et station debout) ou non (assis ou couché). De plus, ils ont mesuré la distance parcourue par les oiseaux pendant les périodes d'observation. Des différences significatives furent observées entre les oiseaux du groupe traitement et du groupe témoin par rapport au temps passé au repos ou non, mais pas par rapport aux distances parcourues. La subdivision en deux types

d'activité (repos versus activité) semble donc un indicateur facilement utilisable et intéressant pour évaluer la douleur chez les oiseaux.

Dans le but de déterminer la prévalence des problèmes de boiterie dans des élevages de poulets, Kestin et al. (1992) ont mis au point une méthode pour catégoriser la démarche des poulets. La capacité à marcher est divisée en 6 classes : un score de 0 correspond à un oiseau normal, tandis qu'un score de 5 correspond à un oiseau incapable de se déplacer sans l'aide de ses ailes. Cette méthode semble fiable et répétable lorsque l'étude est réalisée par le même observateur.

### 2.2.2. Consommation spontanée d'agent analgésique

L'étude de la consommation spontanée d'un aliment contenant un agent analgésique a été utilisée afin de mettre en évidence la douleur induite par certaines conditions et d'évaluer l'utilité des opioïdes avec différents types de douleur chez le rat (Kupers & Gybels, 1995). Les expériences de Danbury et al. (2000) ont montré que ce modèle pouvait être appliqué aux oiseaux, puisque des poulets boiteux sélectionnent préférentiellement des aliments contenant du carprofène et que cette consommation d'aliment médicamenteux est proportionnelle au score de boiterie. L'avantage de cette étude est qu'elle ne comporte aucune observation subjective, puisque la variable étudiée est la masse d'aliment consommé.

### 2.2.3. Utilisation de stimuli nociceptifs

Une des méthodes utilisées pour étudier les effets de la douleur et évaluer l'efficacité analgésique d'un médicament consiste à mesurer la réponse à un stimulus nociceptif répétable (Machin & Livingston, 2002). Ce stimulus peut être mécanique, thermique ou électrique.

### 2.2.3.1. Les stimuli mécaniques

Plusieurs stimuli mécaniques ont été utilisés chez les oiseaux pour évaluer la douleur : un pincement de la crête des poulets (Woolley & Gentle, 1987), l'extraction de plumes (Gentle & Hunter, 1990) et le pincement d'un doigt (Schneider, 1961 ; Machin & Livingston, 2002). Les paramètres physiologiques et le comportement des oiseaux peuvent ainsi être comparés suite à ces stimulations, avec ou sans agent analgésique. Afin de réduire le stress associé à la contention, à la séparation du groupe et aux manipulations, Machin et Livingston (2002) ont utilisé ce type de stimulus sous anesthésie générale à l'isoflurane, pour évaluer les effets analgésiques du kétoprofène chez des canards.

### 2.2.3.2. Les stimuli thermiques

L'application de stimuli thermiques douloureux a été réalisée pour évaluer l'efficacité analgésique de plusieurs opioïdes (Fan et al., 1981 ; Woolley & Gentle, 1987 ; Hughes & Sufka, 1990 ; Sufka & Hughes, 1992 ; Paul-Murphy et al., 1999a ; Hoppes et al., 2003 ; Sladky et al., 2006). L'établissement de seuil de douleur chez les animaux non traités et la comparaison avec le seuil chez les animaux traités devrait théoriquement permettre d'évaluer de façon objective le niveau d'analgésie. Les techniques utilisées sont variables, de la grille chauffante (Hughes & Sufka, 1990) au perchoir à température contrôlée (Paul-Murphy et al., 1999a), en passant par une lampe chauffante (Fan et al., 1981), et permettent difficilement de comparer les résultats entre eux. Cependant, les résultats sont souvent inconsistants en raison d'une grande variabilité de réponse des oiseaux à ce type de stimulus. Certains facteurs environnementaux peuvent influencer cette réponse (Paul-Murphy et al., 1999a). D'autre part, le temps exact d'activation des nocicepteurs par la chaleur est difficile à évaluer (Paul-Murphy et al., 1999a). La peau se réchauffe progressivement et des thermorécepteurs sont activés avant les nocicepteurs (Paul-Murphy et al., 1999a). Certains facteurs individuels tels que l'épaisseur de la peau ou la présence de cal sous les pieds peuvent aussi jouer un rôle dans la variation

observée (Paul-Murphy et al., 1999a). L'utilisation de stimuli thermiques chez les oiseaux n'est donc pas recommandée puisque les résultats obtenus sont inconstants et non répétables.

#### 2.2.3.3. Les stimuli électriques

Les stimulations électriques sont facilement quantifiables et reproductibles et ont ainsi été utilisées dans de nombreuses études de la douleur chez les oiseaux (Rager & Gallup, 1986 ; Paul-Murphy et al., 1999a ; Gaggermeier et al., 2003 ; Hoppes et al., 2003 ; Sladky et al., 2006). Les réponses des oiseaux à ce type de stimulus sont beaucoup plus prévisibles et moins variables que suite à des stimuli thermiques (Paul-Murphy et al., 1999a). Les chocs électriques peuvent être administrés par l'intermédiaire de deux électrodes fixées sur la région aptérique du métatarse des oiseaux (Gaggermeier et al., 2003) ou entre une de ces électrodes et un perchoir en aluminium (Paul-Murphy et al., 1999a). Les stimulations électriques sont augmentées de façon progressive. Le temps de réaction au stimulus est la variable étudiée (temps de retrait de la patte ou de tentative d'envol). Cette technique a permis notamment d'évaluer l'effet analgésique potentiel ou la durée d'effet d'opioïdes, tels que le butorphanol, la buprénorphine ou le fentanyl, chez des pigeons (Gaggermeier et al., 2003) et des perroquets (Paul-Murphy et al., 1999b ; Hoppes et al., 2003 ; Sladky et al., 2006). Bien qu'aisément utilisable et reproductible, cette technique mime une douleur assez éloignée de la douleur rencontrée en clinique. De plus, l'effet sédatif et l'altération de la motricité volontaire induits par des agents tels que les opioïdes pourrait augmenter les temps de réaction sans que cela ne corresponde à une véritable analgésie.

#### 2.2.4. Modèles expérimentaux

Deux modèles expérimentaux ont été utilisés chez les oiseaux pour étudier les effets de la douleur aiguë (arthrite goutteuse) et chronique (amputation partielle du bec).

Le modèle d'arthrite mime la goutte articulaire, une condition pouvant survenir naturellement chez les oiseaux. Ce modèle est utilisé depuis longtemps chez de nombreuses espèces, dont l'homme (Seegmiller et al., 1962), le rat (Coderre & Wall, 1988), le chien (McCarty et al., 1996), et parmi les oiseaux, le pigeon (Brune et al., 1974), les poulets (Hocking et al., 1997, 2001 et 2005 ; Gentle et al., 1999) et les perroquets (Paul-Murphy et al., 2005 ; Paul-Murphy et al. 2009a ; Paul-Murphy et al., 2009b ; Cole et al., 2009). Les cristaux d'urate sont préparés d'après la technique décrite par Seegmiller et al. (1962). Ils sont stérilisés à 200°C pendant deux heures. Ils sont ensuite dilués dans de la saline stérile puis injectés par voie intra-articulaire. L'injection produit une synovite aiguë, associée à des changements inflammatoires tels que de l'œdème et de la chaleur, ainsi que la sensibilisation des récepteurs de la capsule articulaire pendant un minimum de trois heures (Gentle, 1997b). Ce modèle est considéré comme un modèle fiable et reproductible de douleur inflammatoire articulaire chez le poulet en utilisant le temps passé sur une seule patte comme critère d'évaluation (Brune et al., 1974 ; Gentle, 1997). Il est cependant important d'observer directement les oiseaux, car certains peuvent passer beaucoup de temps couchés plutôt que sur une patte (Hocking et al., 1997). La douleur induite est généralement très importante, mais commence à disparaître trois heures après l'injection.

L'amputation partielle du premier tiers/quart de la mandibule supérieure (ou débecquage) est réalisée couramment dans les élevages de poulets en prévention des comportements de cannibalisme et de picage (Gentle, 1991). Cette procédure consistait auparavant à amputer une partie du bec supérieur et/ou du bec inférieur à l'aide d'une lame chauffante (coupe et cauthérisation simultanées) (Gentle, 1991). Cependant, cette pratique est maintenant réalisée au laser et est réalisée uniquement sur des poussins âgé d'un jour, en dehors des projets de recherche. Des machines sont disponibles dans le commerce pour effectuer un débecquage automatisé. De nombreuses études ont utilisé ce modèle pour démontrer l'existence de douleur chronique chez les oiseaux et évaluer le comportement des poulets dans les heures, les jours et les mois suivant l'amputation (Breward & Gentle, 1985 ; Duncan et al., 1989 ; Gentle et al., 1990 ; Gentle, 1991 ; Gentle et al., 1991) (cf I-D). Ce modèle a aussi été utilisé pour tester l'efficacité d'agents analgésiques, comme la phénylbutazone en application locale (Glatz et al., 1992).

### 2.2.5. Influence des analgésiques sur la concentration minimale anesthésique de l'isoflurane

La concentration minimale alvéolaire (CMA) correspond à la concentration d'un anesthésique volatil qui produit une immobilisation chez 50% d'une population de mammifères anesthésiés et soumis à un stimulus douloureux (en général, le pincement d'une phalange distale avec une pince hémostatique) (Curro et al., 1994 ; Concannon et al., 1995). Chez les oiseaux, cette mesure est appelée Dose Efficace 50 (DE50) ou Concentration Minimale Anesthésique (CMA). La DE50 de l'isoflurane a été déterminée chez plusieurs espèces d'oiseaux, incluant les cacatoès (Curro et al., 1994), les grues du Canada (Ludders et al., 1988) et les canards (Ludders et al. 1990). En théorie, l'administration concomitante d'un agent analgésique et d'un agent anesthésique, tel que l'isoflurane, permet de diminuer la dose de l'agent volatil (Curro et al., 1994). Certains opioïdes ont ainsi montré un potentiel de réduction de la CMA de l'isoflurane chez les mammifères (Ko et al., 2000). Bien que cette réduction de la CMA ne puisse être considérée directement comme une preuve de l'efficacité analgésique d'une molécule, elle permet de suggérer une potentielle utilisation de cette molécule pour lutter contre la douleur (Curro et al., 1994).

Ainsi, Curro et al. (1994) ont démontré que l'administration de 1 mg/kg du butorphanol par voie intramusculaire diminuait significativement la DE50 de l'isoflurane. D'autre part, Concannon et al. (1995) ont montré que différentes doses de morphine et de U50488H (un opioïde  $\kappa$ -agoniste) diminuait significativement la CMA de l'isoflurane, de manière dose-dépendante et sans effets significatifs sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle moyenne.

Certaines études ont tenté de mettre en évidence une réduction de la CMA d'agent anesthésique suite à l'administration d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, mais n'ont pas été concluantes (Ko et al., 2000 ; Curro, 1994 ; Rorarius et al., 1993).

### 2.2.6. Utilisation d'une plaque de force

L'utilisation d'une plaque de force est considérée comme la méthode de choix dans les études des boiteries du chien (Quinn et al., 2007). Corr et al. (2007) ont évalué l'utilisation d'une plaque de force (Model 9281B11, Kistler Instruments, Hants, UK) chez les poulets de chair. Leur objectif était de montrer que cette plaque de force constitue un bon système d'analyse de la démarche des poulets et de déterminer les variations des patrons des forces de réaction au sol lors de la croissance et lors d'administration d'agents analgésiques. Les forces médiolatérales, soit du milieu du système vers l'extérieur, étaient deux à trois fois supérieures à celles observées dans d'autres espèces, contrairement aux forces verticales qui étaient comparables. La croissance influençait les patrons des forces, mais pas l'administration d'agent analgésique (carprofène 4 mg/kg SC). Ces résultats indiquent que la plaque de force pourrait être un outil intéressant chez les oiseaux et permettrait de détecter des anomalies de la démarche liées à des conformations défavorables. L'influence de la douleur n'a pas pu être montrée dans cette étude.

Les limites de l'utilisation de ce type de plaque de force chez les oiseaux sont liées aux faibles poids des espèces rencontrées en clinique et aux difficultés de faire marcher des oiseaux de façon répétable et régulière sur le tapis.

### 2.2.7. Imagerie médicale

La tomographie par émission de positons est une méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer une activité métabolique en trois dimensions en mesurant les émissions photoniques produites par la désintégration de positons. Il s'agit donc d'une scintigraphie faite après l'injection d'un traceur faiblement radioactif par voie intraveineuse. Le plus souvent, il s'agit du  $^{18}\text{F}$ -flurodéoxyglucose. Ce traceur est semblable au glucose : il se fixe au niveau des tissus qui utilisent beaucoup de glucose comme les néoplasmes, le muscle cardiaque ou encore le cerveau. Cette technique est en

cours d'étude chez les perroquets afin de mieux connaître leur fonctionnement cérébral, et d'étudier la réponse à de la douleur clinique, telle que de l'arthrite (Paul-Murphy et al., 2005).

De nombreuses méthodes ont donc été employées afin d'évaluer objectivement et subjectivement la douleur des oiseaux, et de déterminer les effets des différentes molécules analgésiques.

Cependant, aucune de ces méthodes n'est très sensible et très spécifique, et peu d'entre elles s'appliquent à des douleurs rencontrées en clinique. Le tableau I résume les différents avantages et inconvénients des techniques précédemment évoquées.

La méthode *idéale* pour mesurer la douleur et évaluer l'effet d'agents analgésiques pour une utilisation en recherche clinique devrait donc remplir les critères suivants :

- ✚ Reproduire une douleur rencontrée en clinique
- ✚ Être facilement reproductible et standardisée
- ✚ Étudier des variables quantitatives mesurables avec des instruments de précision
- ✚ Étudier des variables spécifiquement liées à de la douleur
- ✚ Permettre de limiter au maximum les manipulations des oiseaux pendant les mesures afin de diminuer l'effet des facteurs environnementaux
- ✚ Ne pas être réalisée sous anesthésie générale pour prendre en compte les facteurs comportementaux de la douleur
- ✚ Permettre de différencier une sédation induite par les opioïdes d'une réelle analgésie
- ✚ Ne pas induire une douleur trop intense ou trop longue pour les oiseaux d'expérimentation
- ✚ Limiter les risques de traumatismes ou de surdosage médicamenteux iatrogènes
- ✚ Être applicable en clinique pour mesurer la douleur d'un oiseau et suivre sa réponse au traitement

**Tableau I : Récapitulatif des différentes méthodes d'évaluation de la douleur chez les oiseaux.**

<b>Méthode d'évaluation</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Suivi du comportement	Facilement réalisable en clinique Aucun matériel nécessaire	Subjectif Demande du temps et la connaissance de l'individu et de son espèce Erreurs d'interprétation possibles
Suivi du poids	Facilement réalisable en clinique Objectif Intéressant pour le suivi de douleur chronique	Nécessité d'une balance de précision Non spécifique / Peu sensible
Suivi de la prise alimentaire	Facilement réalisable en clinique Objectif Intéressant pour le suivi de douleur chronique	Nécessité d'une balance de précision Non spécifique / Peu sensible
Mesures des fréquences cardiaque et respiratoire	Aucun matériel coûteux nécessaire sauf si télémétrie Objectif	Extrêmement influencées par l'environnement, la contention, le stress (sauf télémétrie) Variations très rapides
Mesure de la pression artérielle	Bon paramètre dans d'autres espèces Objectif	Difficilement réalisable en clinique Invasif mais possible par télémétrie Extrêmement influencées par l'environnement, la contention, le stress...
Dosage de la corticostérone fécale	Non invasif Fournit une estimation fiable de la corticostérone plasmatique	Influencée par des facteurs environnementaux et individuels non reliés à la douleur Aucune étude n'a encore prouvée le lien avec des stimuli douloureux
Suivi des déplacements Score de boiterie	Relativement objectif Bonne répétabilité et fiabilité Intéressant pour le suivi de boiterie en élevage	Influencé par la motivation de l'oiseau Peu intéressant pour les oiseaux qui marchent peu (comme les oiseaux rencontrés en clinique)
Consommation spontanée d'agent analgésique	Objectif Aucune manipulation de l'oiseau	Risque de surdosage de médicaments Interprétation limitée

Méthode d'évaluation	Avantages	Inconvénients
Stimuli mécaniques	Facilement utilisable	Modérément reproductibles / Influencés par l'environnement Différents des douleurs cliniques / Risques de trauma iatrogène
Stimuli thermiques		Besoin de matériel spécifique Réponses très variables et résultats inconstants Influencés par l'environnement / Différents des douleurs cliniques Risques de trauma iatrogène
Stimuli électriques	Facilement quantifiables Facilement reproductibles	Besoin de matériel spécifique Différents des douleurs cliniques
Arthrite goutteuse	Objectif Modèle standardisé et utilisé depuis longtemps Rapidement réversible Mime une condition clinique existante	Provoque une douleur intense pendant 3 heures. Ne représente qu'un type de douleur (inflammation aiguë)
Débecquage partiel	Modèle standardisé et utilisé depuis longtemps Modèle de douleur chronique	Provoque une douleur chronique. Peu applicable sur les espèces rencontrées en clinique
Mesure de la CMA d'un agent volatil	Relativement facile à réaliser Intéressant pour l'étude de l'utilisation d'agents analgésiques pré-opératoires	Non directement interprétable en terme d'effet analgésique Non applicable aux AINS
Plaque de force	Objectif Précis lorsque bien réalisé Intéressant pour le suivi de boiterie en élevage	Nécessité de matériel coûteux Limitée par le poids des oiseaux Peu intéressante pour les oiseaux qui marchent peu (comme les oiseaux rencontrés en clinique)
Tomographie par émission de positons	Intéressante pour l'étude de la physiologie cérébrale chez les oiseaux	Nécessité de matériel et installations très coûteux Utilisation d'éléments radioactifs

### **3. Traitement de la douleur chez les oiseaux**

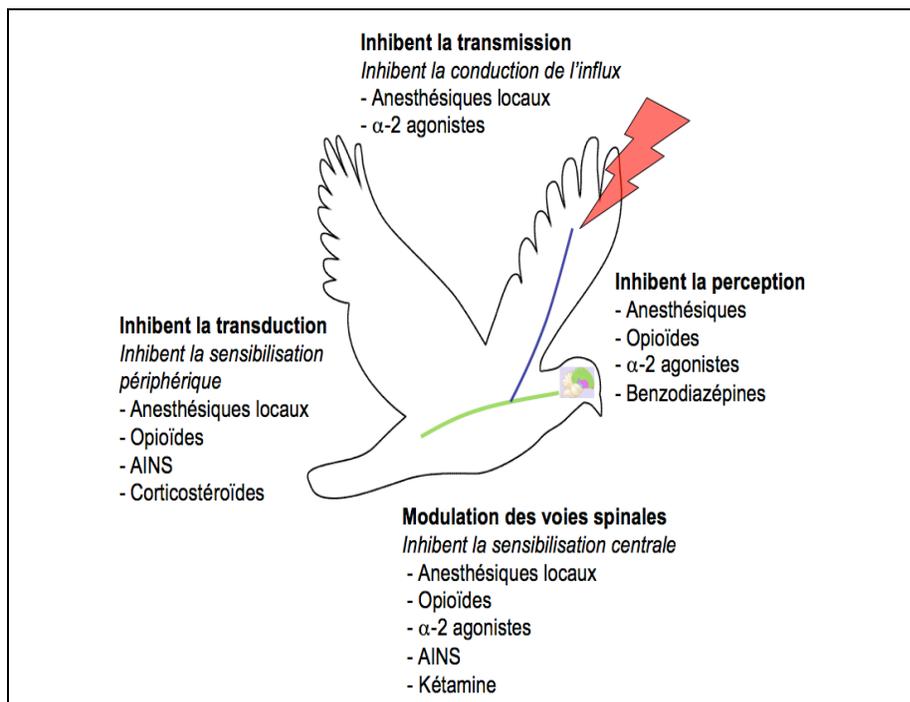
Soulager la douleur de nos patients aviaires est un des objectifs principaux en clinique au quotidien. Cependant, en regard de l'état des connaissances actuelles, il s'agit d'un défi thérapeutique et se base plus souvent sur des préférences personnelles du clinicien que sur de la littérature scientifique. Pourtant, même si les connaissances en analgésie aviaire sont effectivement encore insuffisantes, des études ont été publiées chez des poulets mais aussi chez des oiseaux sauvages ou de compagnie et fournissent une base d'options thérapeutiques intéressantes.

#### **3.1. Les principaux médicaments de lutte contre la douleur**

En connaissant les principales voies de la douleur, les médiateurs de l'information nociceptive et de l'inflammation, il est possible de comprendre le mode d'action des médicaments de lutte contre la douleur et de bien cibler leur utilisation (*cf* 1., figure 3 et figure 6). Le terme « analgésique » correspond aux agents capables de supprimer la douleur. Cependant, ce terme est peut-être mal adapté puisque certaines molécules vont plutôt agir comme des anti-hyperalgésiques, c'est-à-dire en restaurant le seuil de douleur à un niveau normal (comme par exemple les anti-inflammatoires non-stéroïdiens), plutôt qu'en élevant réellement le seuil de douleur (comme le font les anesthésiques locaux). La plupart des médicaments utilisés vont de plus être hypoalgésiques, puisqu'ils diminuent la douleur mais ne la suppriment pas totalement (Nolan, 2000).

**Figure 6 : Sites d'actions des principaux analgésiques.**

(Adapté d'après Lamont et al., 2000.)



### 3.1.1. Les opioïdes

Les opioïdes sont utilisés pour soulager la douleur depuis plus de 2000 ans et ont encore aujourd'hui une grande importance en tant qu'agents pharmacologiques de choix pour le traitement des douleurs modérées à intenses.

#### 3.1.1.1. Notions de pharmacologie clinique (Nolan, 2000)

##### 3.1.1.1.1. Mécanismes d'action

Les opioïdes agissent sur au moins 3 types de récepteurs différents : mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) et delta ( $\delta$ ). La distribution de ces récepteurs au sein du système nerveux est différente pour chaque espèce et pourrait même varier selon les souches et l'âge des oiseaux (Hugues, 1990a ; Hoppes et al., 2003). Les opioïdes exogènes sont classifiés selon leur affinité envers un ou plusieurs récepteurs, qui leur confère des propriétés différentes.

#### 3.1.1.1.2. Pharmacocinétique

Les opioïdes sont généralement bien absorbés par voie intramusculaire et sous-cutanée, mais la biodisponibilité par voie orale est par contre plus faible. Ils sont métabolisés par le foie et certains métabolites peuvent être actifs. Un métabolisme extra-hépatique existe aussi pour certaines molécules.

#### 3.1.1.1.3. Effets secondaires potentiels

En dehors de leurs effets analgésiques, les opioïdes ont des effets sur les systèmes cardiorespiratoires, digestifs et musculaires. Ainsi, certaines molécules peuvent induire une dépression respiratoire, en agissant au niveau du centre de détection du dioxyde de carbone, le stimulus hypoxique n'étant pas affecté. Les effets cardiovasculaires sont très variables et incluent de la bradycardie et de l'hypotension. Des effets sur la motilité gastro-intestinale sont connus : effet vomitif de la morphine chez le chat et le chien, diminution du péristaltisme et augmentation du tonus des sphincters et des muscles lisses. Une diminution de l'activité motrice spontanée est observée avec certaines molécules. Des modifications de l'humeur ont aussi été notées chez les mammifères, telles que de la dysphorie ou de la dysphasie.

Les différents opioïdes ont été étudiés dans certaines espèces et leur sécurité est avérée à certains dosages chez certaines espèces. Cependant, il reste préférable de s'abstenir de les utiliser ou de diminuer les doses lors de leur utilisation chez des oiseaux en dépression respiratoire.

#### 3.1.1.1.4. Utilisation clinique

Les opioïdes peuvent être utilisés pour le traitement des douleurs modérées à intenses, ainsi que dans les techniques de neuroleptanalgie et d'anesthésie balancée.

### 3.1.1.2. Les opioïdes dans le traitement de la douleur des oiseaux

#### 3.1.1.2.1. La morphine et les agonistes $\mu$

La littérature concernant les effets de la morphine chez les poulets est contradictoire et parfois confuse (Paul-Murphy & Ludders, 2001). Les doses utilisées sont parfois très élevées (200 mg/kg) (Paul-Murphy & Ludders, 2001) et sont potentiellement associées avec de l'hyperalgésie (Sufka & Hugues, 1990). Certaines doses jugées efficaces sont inférieures (30 mg/kg) (Bardo & Hugues, 1978), mais pourraient induire une diminution importante de la motricité volontaire, mise en évidence par Rager et Gallup (1986), et non une réelle analgésie. Selon la souche de poulet utilisée, on obtient de l'hyperalgésie ou de l'analgésie après l'administration de 30 mg/kg de morphine (Hugues, 1990a et 1990b). D'autres études ont montré de l'hyperalgésie chez des poulets ayant reçu seulement 2,5 mg/kg IM de morphine (Hugues & Sufka, 1991).

Gentle et al. (1999) ont testé les effets analgésiques d'injections intra-articulaires de morphine (1 à 3 mg) et de fentanyl (0,5 à 3 mg) sur le modèle d'arthrite goutteuse chez le poulet et n'ont mis en évidence aucun effet sur la douleur des oiseaux.

Une étude a évalué la pharmacocinétique et les effets analgésiques du fentanyl chez des cacatoès blancs (*Cacatua alba*) à l'aide de stimuli thermiques et électriques (Hoppes et al., 2003). Le fentanyl est rapidement absorbé et la demi-vie d'élimination est de 1,2 à 1,4 h. Des concentrations plasmatiques considérées comme analgésiques chez les humains étaient maintenues pendant plus de 2 h avec une dose de 0,02 mg/kg IM. Des doses de 0,02 mg/kg IM n'ont pas semblé produire d'effet analgésique, tandis que des doses de 0,2 mg/kg IM ont produit des effets analgésiques chez certains oiseaux, mais entraîné de l'hyperactivité chez d'autres.

Enfin, la morphine a démontré une capacité de réduction de la CMA de l'isoflurane chez des poulets, de façon dose-dépendante (à des doses de 0,1, 1 et 3 mg/kg IV) (Concannon et al., 1995).

Ces résultats inconstants ne sont donc pas en faveur d'une utilisation des agonistes  $\mu$  pour le traitement de la douleur chez les oiseaux, d'autant plus que des effets

dépresseurs respiratoires ont été observés avec une dose de 2,5 mg/kg IM de morphine (Hugues & Sufka, 1991). Cependant, des études ultérieures pourraient montrer l'utilité de certains agonistes  $\mu$  dans d'autres espèces, comme l'utilisation du tramadol chez les pygargues à tête blanche (Souza et al., 2007).

#### 3.1.1.2.2. Le butorphanol et les agonistes-antagonistes $\mu / \kappa$

Le butorphanol et la buprénorphine sont des médicaments synthétiques agonistes-antagonistes opioïdes qui agissent sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ . Ces molécules ont été étudiées chez les oiseaux en utilisant différents modèles sur des oiseaux anesthésiés ou conscients.

Le butorphanol à une dose de 0,5 mg/kg IM améliore significativement le comportement de dindes atteintes de maladies articulaires dégénératives en diminuant notamment significativement le temps qu'elles passent en position couchées (Buchwalder & Huber-Eicher, 2005).

Gentle et al. (1999) ont testé les effets analgésiques d'injections intra-articulaires de buprénorphine (0,05 à 1 mg) sur le modèle d'arthrite goutteuse chez le poulet et n'ont mis en évidence aucun effet sur la douleur des oiseaux. Cependant, en utilisant le même modèle, Paul-Murphy et al. (2009a et 2009b) ont montré que l'administration de butorphanol (15 mg/kg SC) encapsulé dans des liposomes permet d'améliorer le poids porté sur le membre affecté que ce soit chez des conures ou des amazones.

Une dose de 1 mg/kg de butorphanol IM a permis d'augmenter significativement le seuil moyen de réponse à un stimulus nociceptif électrique chez des Gris d'Afrique (*Psittacus erithacus*) (Paul-Murphy et al., 1999b). Cependant, même si le seuil moyen était augmenté, la moitié seulement des oiseaux traités ont manifesté une réponse analgésique. Une dose de 0,1 mg/kg de buprénorphine n'a pas permis de mettre en évidence d'effet analgésique significatif sur le même modèle (Paul-Murphy et al., 1999b). Des doses de 1 à 3 mg/kg de butorphanol ont eu des effets analgésiques chez des Amazones d'Hispaniola (*Amazona ventralis*), tandis que des doses de 6 mg/kg ont provoqué de l'hyperalgésie chez certains oiseaux (Paul-Murphy & Ludders, 2001).

En utilisant le même modèle de stimulation électrique, mais cette fois-ci sur des pigeons, Gaggermeier et al. (2003) ont évalué l'efficacité analgésique et la durée d'action de différents dosages de butorphanol et buprénorphine. Des doses de 4 mg/kg IM de butorphanol et de 0,5 mg/kg de buprénorphine se sont avérées efficaces pendant 2,5 h et 5 h, respectivement. De l'hyperalgésie a été observée avec un dosage de 0,75 mg/kg de buprénorphine.

Afin de pallier au faible temps d'action du butorphanol, Sladky et al. (2006) ont étudié la pharmacocinétique et les effets analgésiques du butorphanol encapsulé dans des liposomes et administré par voie sous-cutanée à 10 et 15 mg/kg. Ce mode d'administration a permis d'observer des effets analgésiques pendant 3 à 5 jours chez des Amazones d'Hispaniola en utilisant des stimuli nociceptifs thermiques et électriques. Aucun effet secondaire n'a été observé dans cette étude, à l'exception d'une sédation légère à modérée entre la première et la deuxième heure suivant l'administration.

Enfin, plusieurs études ont étudié les effets de ces molécules sur la DE50 d'agents anesthésiques gazeux, afin d'évaluer la possibilité d'une utilisation en période pré ou per-anesthésique. Curro et al. (1994) rapportent une réduction significative de la DE50 de l'isoflurane après des injections de 1 mg/kg de butorphanol IM à des cacatoès (*Cacatua* spp.), associée à une diminution significative de la fréquence cardiaque, du volume de Tidal et une augmentation de la fréquence respiratoire. La même observation a été réalisée chez des Gris d'Afrique mais pas chez des amazones (Paul-Murphy & Ludders, 2001). De la même manière, le U50488H, un agoniste  $\kappa$  a causé une diminution de la DE50 de l'isoflurane, de façon dose-dépendante, sans causer d'effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne (Concannon et al., 1995). Chez des dindes, aucune réduction de la CMA de l'halothane n'a été observée suite à l'administration de 0,1 mg/kg IM de butorphanol (Reim & Middleton, 1995).

Étant données les différences de distribution des récepteurs des opioïdes dans les différentes espèces, les variations observées dans les résultats des études analgésiométriques étaient prévisibles. Les doses de butorphanol recommandées dans la littérature chez les oiseaux varient entre 1 et 4 mg/kg IM. Cependant, les études précédemment citées ont été réalisées chez des perroquets qui ont un métabolisme très différent des rapaces par exemple. Ainsi, certaines observations cliniques laissent penser

que des doses de 1 mg/kg sont trop importantes pour des oiseaux de proie et conduisent à des réveils prolongés. Il est donc essentiel de tester les molécules utilisées dans une espèce précise afin d'éviter au maximum les extrapolations qui peuvent conduire à un traitement inadéquat de la douleur ou à des effets secondaires plus importants. Beaucoup de recherche reste donc à effectuer afin que nous puissions utiliser de manière adéquate les opioïdes pour traiter la douleur chez les différentes espèces d'oiseaux.

### 3.1.2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont parmi les molécules les plus utilisées en médecine humaine et en médecine vétérinaire. Bien que moins bien étudiés que les opioïdes chez les oiseaux, les AINS sont incontournables en clinique pour le traitement de la douleur.

#### 3.1.2.1. Notions de pharmacologie clinique (Nolan, 2000)

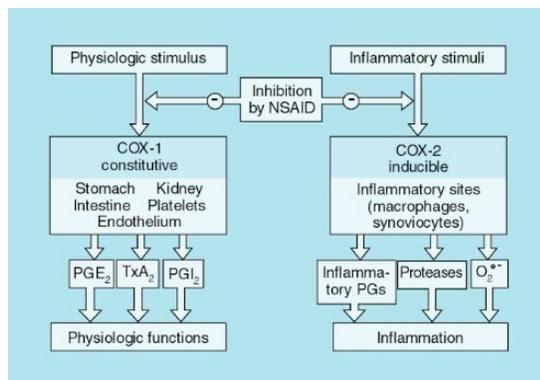
##### 3.1.2.1.1. Mécanismes d'action

Les AINS possèdent à la fois des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Ils agissent en inhibant les cyclo-oxygénases (COX) et diminuent ainsi le relargage des prostaglandines et des thromboxanes A<sub>2</sub>. D'autres modes d'action existent, notamment au niveau de la moelle épinière (COX centrales).

L'action des AINS sur deux des formes de COX a été particulièrement étudiée depuis les années 1990. On admet généralement que la COX-1 est une enzyme constitutive et que la COX-2 est une enzyme inductible lors d'inflammation des tissus, et que les AINS inhibant préférentiellement les COX-2 ont moins d'effets secondaires (Figure 7).

### Figure 7 : Actions simplifiées des cyclo-oxygénases 1 et 2

(Balasubramaniam, 2001)



Cependant, cette distinction est très relative puisque certaines études ont montré par exemple le rôle de la COX-2 dans la guérison des ulcères gastriques, l'expression constitutive de la COX-2 dans les reins et des deux types de COX au sein du système nerveux central chez les mammifères.

#### 3.1.2.1.2 Pharmacocinétique

Les AINS sont généralement bien absorbés par voie orale, sous-cutanée et intramusculaire. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui explique l'activité thérapeutique prolongée dans les tissus enflammés, en dépit d'une demi-vie courte et la présence d'interactions médicamenteuses avec d'autres molécules à forte affinité pour les protéines. Les pharmacocinétiques sont très variables selon les espèces. La plupart des AINS sont métabolisés par le foie et excrétés sous forme inactive dans l'urine.

#### 3.1.2.1.3 Effets secondaires potentiels

Les irritations gastro-intestinales constituent l'effet secondaire le plus fréquent, causé par l'inhibition de la COX-1, responsable de la production de la prostaglandine (PG)  $E_2$ .

L'ulcérogénicité des AINS est très variable en fonction de la molécule, de son affinité COX-1 versus COX-2, et de l'espèce.

La toxicité rénale est un effet secondaire potentiellement grave des AINS, survenant lors de leur utilisation chez des animaux dont le débit sanguin rénal est réduit (hypovolémie, anesthésie). L'inhibition des PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> empêche la vasodilatation qui permet normalement de maintenir le débit sanguin rénal lors d'hypotension, et l'hypoperfusion du rein qui en résulte peut entraîner des lésions tissulaires. Certaines molécules, telles que le carprofène, pourraient avoir moins d'effets sur ces prostaglandines et être utilisables en période pré-anesthésique de façon plus sécuritaire. La physiopathologie de la toxicité du diclofenac a été étudiée chez les vautours chaugouns (*Gyps bengalensis*) suite à des mortalités massives liées à l'ingestion par ces oiseaux de carcasses contenant cet AINS (Uphoff Meteyer et al., 2005). Les lésions observées sont compatibles avec une nécrose ischémique des tubules contournés proximaux du cortex rénal, causée par l'inhibition des prostaglandines, à l'origine d'une déviation du flux sanguin porte rénal vers la veine cave caudale plutôt que vers le rein.

Les prostaglandines étant impliquées dans la gestation et la parturition, l'utilisation des AINS est déconseillée sur les femelles gestantes, particulièrement si elles sont proches de la mise-bas. Par extrapolation, on déconseillera l'utilisation d'AINS chez des femelles en période de ponte, afin d'éviter de provoquer des rétentions d'œufs.

La plupart des AINS peuvent avoir des effets anti-thrombotiques en bloquant les COX des plaquettes, inhibant ainsi la production de l'eicosanoïde pro-agrégatoire, le thromboxane A<sub>2</sub>. Cependant, à l'exception de l'aspirine, la majorité des AINS utilisés à doses thérapeutiques n'augmentent pas les temps de saignement chez les mammifères.

#### 3.1.2.1.4. Utilisation clinique

Les AINS sont utilisés pour soulager la douleur dans de très nombreux cas incluant de la douleur aiguë (traumatique ou chirurgicale) ou chronique (arthrose). Ils peuvent aussi être utilisés dans certains cas en période pré-opératoire.

### 3.1.2.2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans le traitement de la douleur des oiseaux

#### 3.1.2.2.1. L'aspirine et l'ibuprofène

L'aspirine et l'ibuprofène sont deux AINS couramment utilisés chez les humains qui ont aussi été étudiés chez les oiseaux. Ce ne sont pas des AINS sélectifs COX-2. L'aspirine a été associée avec des effets secondaires gastro-intestinaux chez le chien. Elle est aussi utilisée comme anti-coagulant en raison de ces effets anti-thromboxane (Nolan, 2000).

Ces deux molécules ont été utilisées chez les poulets de chair pour lutter contre la douleur, le stress de chaleur, et pour réduire les signes cliniques de coccidiose (Baert & De Baker, 2003 ; Vermeulen & Remon, 2001).

La pharmacocinétique de l'aspirine est connue à une dose de 25 mg/kg par voie intraveineuse chez le poulet, l'autruche (*Struthio camelus*), le canard colvert (*Anas platyrhynchos*), la dinde (*Meleagris gallopavo*) et le pigeon (*Columba livia*) (Baert & De Baker, 2003) et à une dose de 50 mg/kg par voie intraveineuse chez le poulet (Baert & De Baker, 2002). La demi-vie de l'aspirine est courte, excepté chez le pigeon (14,93 h) (Baert & De Baker, 2003).

L'ibuprofène semble très peu absorbé par voie orale chez le poulet (biodisponibilité 24,2%) et la demi-vie après une injection intraveineuse de 25 mg/kg est de 2,71 h (Roder et al., 1996 ; Vermeulen & Remon, 2001).

La toxicité de l'aspirine n'est pas rapportée chez les oiseaux. En revanche, l'ibuprofène a été associé avec de la mortalité après une dose de 50 mg/kg IV chez des poulets (Roder et al., 1996).

Deux études ont testé l'efficacité analgésique de l'aspirine sur le modèle d'arthrite goutteuse chez des pigeons (Brune et al., 1974) et des poulets (Hocking et al., 2005) : des doses entre 100 et 200 mg/kg IV ou IM ont permis de diminuer la douleur significativement sans toutefois restaurer un comportement normal de l'oiseau.

Les risques de toxicité et l'effet anti-coagulant de l'aspirine rendent l'usage de ces deux molécules peu fréquent en clinique.

### 3.1.2.2.2. La flunixinine

La flunixinine est un puissant inhibiteur des COX-1 et COX-2. En plus des propriétés habituelles des AINS, elle possède une activité bénéfique lors de choc endotoxémique en agissant sur les eicosanoïdes (Nolan, 2000).

La pharmacocinétique de la flunixinine est connue à une dose de 1,1 mg/kg par voie intraveineuse chez le poulet, l'autruche, le canard, la dinde et le pigeon (Baert & De Baker, 2002 ; Baert & De Baker, 2003).

La pharmacodynamique de la flunixinine à une dose de 5 mg/kg IM a été étudiée par Machin et al. (2001) chez des canards colverts, en mesurant l'inhibition des thromboxanes plasmatiques. Cette mesure correspond en effet à une mesure de l'activité fonctionnelle des AINS qui semble mieux corrélée à l'effet analgésique que le dosage plasmatique de l'AINS en question. Les thromboxanes étaient diminués pendant les 12 heures suivant l'administration de la flunixinine, cette diminution n'étant significative que pendant les 4 premières heures (Machin et al., 2001).

Des lésions glomérulaires ont été rapportées suite à l'administration de doses allant de 0,1 à 32 mg/kg chez des colins de Virginie (*Colinus virginianus*), les lésions étant plus marquées avec les doses les plus élevées (n=36) (Klein et al., 1994). Ces lésions étaient absentes des groupes témoins de colins de Virginie (n=6), qui n'avait pas reçu le traitement. Différentes espèces de grues sont mortes après avoir été traitées avec de la flunixinine (dose non précisée) (Clyde & Paul-Murphy, 1999). Des lésions de glomérulonéphrite nécrosante aiguë, de goutte rénale et viscérale ont été rapportées chez ces oiseaux. Pereira et al. (2007) rapportent de la nécrose tubulaire chez 75% de 8 perruches ondulées (*Melopsittacus undulatus*) traitées avec 5,5 mg/kg de flunixinine une fois par jour pendant 7 jours. Enfin, 30% des vautours traités avec 1 à 4,5 mg/kg de flunixinine sont morts (Cuthbert et al., 2007).

D'autre part, des lésions de myosite nécrosante ont été observées suite à l'administration de 5,5 et 7 mg/kg de flunixinine par voie intramusculaire (Klein et al., 1994 ; Machin et al., 2001).

Hocking et al. (2005) a montré l'efficacité de 3 mg/kg IM de flunixinine pour réduire la douleur causée par le modèle d'arthrite goutteuse chez des poulets. Curro (1994) n'avait

pas mis en évidence de réduction de la DE50 de l'isoflurane suite à l'administration de flunixin, mais ce modèle semble inapproprié pour tester l'efficacité des AINS (Ko et al., 2000 ; Rorarius et al., 1993).

Les risques associés à l'utilisation de la flunixin chez les oiseaux apparaissent donc importants et son usage est déconseillé par de nombreux auteurs (Machin et al., 2001 ; Clyde & Paul-Murphy, 1999).

#### 3.1.2.2.3. Le kétoprofène

Le kétoprofène est un inhibiteur des COX-1 et COX-2 et un bon agent analgésique et anti-inflammatoire. Il est encore fréquemment utilisé en médecine vétérinaire, que ce soit pour les petits ou les grands animaux.

La pharmacodynamique du kétoprofène à une dose de 5 mg/kg IM a été étudiée par Machin et al. (2001) chez des canards colverts, en mesurant l'inhibition des thromboxanes plasmatiques (Cf 3.1.2.2.). Les thromboxanes étaient diminués pendant les 12 heures suivant l'administration du kétoprofène, cette diminution n'étant significative que pendant les quatre premières heures (Machin et al., 2001).

Mulcahy et al. (2003) ont observés des taux de mortalité anormalement élevés chez des eiders suite à l'implantation d'émetteurs satellitaires en utilisant une association de propofol, de bupivacaïne et de kétoprofène (2 à 5 mg/kg IM). Les oiseaux présentaient des lésions de goutte rénale et/ou viscérale, compatible avec de la néphrotoxicité induite par les AINS. Cependant, seuls les mâles étaient affectés et l'interaction entre les trois agents n'est pas clairement définie. Il est possible que l'anesthésie réalisée au propofol, plutôt qu'à l'isoflurane, ait entraîné une hypoventilation et une hypotension très marquées, favorisant les dommages rénaux. En effet, l'usage du kétoprofène chez les mêmes espèces et pour le même type de chirurgie, mais réalisée avec de l'isoflurane, n'a pas permis de mettre en évidence de mortalité supérieure à la normale.

L'étude des effets analgésiques du kétoprofène chez des canards colverts anesthésiés à l'isoflurane a mis en évidence qu'une dose de 5 mg/kg IM réduisait l'augmentation des fréquences cardiaques et respiratoires associées à un stimulus nociceptif (Machin & Livingston, 2002). Hocking et al. (2005) ont montré l'efficacité de 12 mg/kg IM de

kétoprofène pour réduire la douleur causée par le modèle d'arthrite goutteuse chez des poulets.

En raison de sa toxicité potentielle, le kétoprofène doit être utilisé avec précaution chez les oiseaux. Il est préférable d'éviter de l'utiliser chez des oiseaux déshydratés ou débilites, ainsi qu'en période pré-anesthésique.

#### 3.1.2.2.4. Le carprofène

Le carprofène est un AINS, mais un faible inhibiteur des COX. Les tests *in vitro* suggèrent qu'il est sélectif préférentiel COX-2, sans toutefois être particulièrement puissant. Son mode d'action est encore mal compris (Nolan, 2000).

Aucune étude pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été réalisée à notre connaissance chez les oiseaux.

Afin d'évaluer la toxicité potentielle du carprofène, Zollinger et al. (2005) ont administré 2, 5 et 10 mg/kg de carprofène par voie intramusculaire une fois par jour pendant 7 jours à 3 groupes de 16 pigeons. Aucune lésion histopathologique significative n'a pu être mise en évidence suite à l'administration des traitements et comparativement au groupe témoin non traité. Un taux de mortalité de 13% a été rapporté dans un groupe de vautours traités avec du carprofène (doses administrées aux oiseaux morts : 1-5 mg/kg) (Cuthbert et al., 2007).

L'efficacité analgésique du carprofène a été mise en évidence par Mc Geown et al. (1999) : une dose de 1 mg/kg SC de carprofène administrée à des poulets augmentait significativement leur aptitude à traverser un parcours d'obstacles comparativement aux témoins (recevant soit de la saline, soit aucun traitement). En utilisant le modèle d'arthrite goutteuse chez des poulets, Hocking et al. (2005) ont évalué la dose minimale efficace du carprofène à 30 mg/kg IM. Chez des amazones, un traitement de 3 mg/kg IM de carprofène n'a permis qu'une amélioration légère et non-significative du poids porté sur leur membre affecté (Paul-Murphy et al., 2009a).

Le carprofène est un AINS plus récent que ceux précédemment évoqués. Il semble avoir beaucoup moins d'effets secondaires que d'autres AINS, chez les oiseaux, comme chez les mammifères. Malgré le manque de données pharmacologiques de cette molécule et le

peu de recul sur son utilisation en clinique chez les oiseaux, le carprofène semble un analgésique particulièrement prometteur en médecine aviaire.

#### 3.1.2.2.5. Le meloxicam

Le meloxicam est un AINS sélectif préférentiel COX-2 et est parmi les analgésiques les plus utilisés en médecine vétérinaire et notamment chez les oiseaux. Sa disponibilité par voie injectable et orale en suspension liquide le rend très pratique à utiliser, y compris pour les très petits individus.

La pharmacocinétique du meloxicam est connue à une dose de 0,5 mg/kg par voie intraveineuse chez le poulet, l'autruche, le canard colvert, la dinde et le pigeon (Baert & De Baker, 2002 ; Baert & De Baker, 2003), ainsi qu'à une dose de 1 mg/kg PO chez la bernache du Canada (*Brant canadensis*) (Caruso et al., 2006). Les demi-vies sont extrêmement variables selon les espèces et ne semblent pas reliées au poids moyen de l'espèce : de 0,5 h chez l'autruche à 6,7 h chez la bernache du Canada. Le reste des données pharmacocinétiques est lui aussi très variable selon les espèces avec notamment des concentrations plasmatiques pouvant varier d'un facteur 100. Des études pharmacodynamiques du meloxicam seraient nécessaires afin de mieux comprendre le métabolisme de cette molécule chez les différentes espèces d'oiseaux.

Pereira et al. (2007) ont évalué les effets rénaux du meloxicam chez des perruches ondulées. Après l'administration de 0,1 mg/kg IM de meloxicam une fois par jour pendant 7 jours, seule une perruche sur les huit traitées présentait des vacuoles glomérulaires et de la congestion glomérulaire. Les perruches du groupe témoin ne présentaient aucune lésion de ce type. Aucune mortalité n'a été rapportée chez des vautours traités avec du meloxicam (0,1-0,75 mg/kg, n=739), contrairement à tous les autres AINS testés dans cette étude (Cuthbert et al., 2007).

À notre connaissance, aucune étude mettant en évidence l'efficacité analgésique du meloxicam chez les oiseaux n'a été publiée à ce jour.

Le meloxicam semble avoir peu d'effets secondaires chez les oiseaux et sa pharmacocinétique a été étudiée. Il est utilisé quotidiennement en clinique, bien qu'aucune étude n'ait jamais mis en évidence son efficacité et que les doses utilisées

sont empiriques. Cette molécule semble aussi prometteuse que le carprofène pour lutter contre la douleur chez les oiseaux, mais il serait très utile d'avoir des études expérimentales suggérant ou confirmant son efficacité.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont donc probablement utiles dans le traitement de la douleur chez les oiseaux. Cependant, ils sont associés avec de la toxicité, rénale notamment, et doivent être utilisés avec précaution. Les plus récents AINS tels que le meloxicam et le carprofène méritent d'être plus particulièrement étudiés, tant sur le plan de leur efficacité que de leur toxicité dans les différentes espèces rencontrées en clinique.

### 3.1.3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

#### 3.1.3.1. Notions de pharmacologie clinique (Nolan, 2000)

Les corticostéroïdes ne sont pas à proprement parler des analgésiques. Cependant, ce sont des puissants anti-inflammatoires qui peuvent être utiles pour traiter certaines conditions inflammatoires douloureuses, telles que des otites externes par exemple.

##### 3.1.3.1.1. Mécanismes d'action

Les glucocorticoïdes agissent sur des récepteurs intracellulaires en induisant la synthèse de certaines protéines et en inhibant la production d'autres. Ils inhibent notamment les COX-2, l'oxyde nitrique synthase, et, indirectement, la phospholipase A<sub>2</sub>. Ils empêchent ainsi le relargage des prostaglandines, du thromboxane et des leucotriènes, qui sont des médiateurs des réponses inflammatoires rapides et tardives. Ils agissent aussi, entre autres, sur la stabilité et le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires, lysosomales et mitochondriales. Ils peuvent aussi interagir avec les opioïdes endogènes ou administrés par voie parentérale (Machin, 2005a). Ils pourraient ainsi potentiellement inverser l'analgésie induite par le stress par une action antagoniste sur les récepteurs  $\mu$

(Machin, 2005a et 2005b). Chez les oiseaux, cette action est suspectée, mais n'a pas pu être démontrée avec certitude (Hocking, 1994).

#### 3.1.3.1.2. Pharmacocinétique

Les corticostéroïdes sont généralement bien absorbés par voie orale et parentérale. Ils sont métabolisés primitivement par le foie, où ils sont réduits et conjugués avec l'acide glucuronique, puis excrétés dans l'urine. Les glucocorticoïdes sont disponibles sous de nombreuses formes thérapeutiques, pour des applications cutanées ou ophtalmiques par exemple.

#### 3.1.3.1.3. Effets secondaires potentiels

Les corticostéroïdes exogènes ont la capacité d'induire un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) chez les oiseaux (Vandenborne et al., 2005 ; Westerhof et al., 1994). Cette inhibition de l'axe HHS semble plus importante et plus prolongée chez les pigeons que chez les chiens pour des doses équivalentes de dexaméthasone, de prednisone ou de cortisol (Westerhof, 1998). Ainsi, une dose de 0,05 mg/kg de dexaméthasone par voie orale entraîne une suppression significative de l'axe HHS pendant plus de 28h (Westerhof & Pellicaan, 1995). L'administration par voie orale ou ophtalmique cause une inhibition de l'axe HHS de façon équivalente à une injection IV de la même dose de corticostéroïdes (Westerhof & Pellicaan, 1995) et peut donc conduire aux mêmes effets secondaires potentiels. Toute administration de corticoïdes exogènes, quelle que soit la voie d'administration, devrait donc être interrompue de façon progressive. D'autre part, Isobe & Lillehoj (1992) ont démontré que suite à un traitement de glucocorticoïdes chez des poulets, les pourcentages de certaines lignées de lymphocytes importants dans la réponse immunitaire (cellules NK, présentatrices d'antigènes IgM...) étaient significativement inférieurs aux témoins, et que la production d'interféron  $\gamma$  était significativement diminuée.

Lors d'utilisation prolongée de ces molécules, le système immunitaire de l'oiseau pourrait donc être affecté. Plusieurs cas de mortalités liées à de l'aspergillose ont été

rapportés suite à l'utilisation de 1 à 2 mg/kg de dexaméthasone pendant 2 à 6 semaines chez des Amazones à front bleu (*Amazona aestiva aestiva*) (Verstappen & Dorrestein, 2005) et des pigeons (Westerhof, 1998). De façon plus anecdotique, des praticiens rapportent des cas cliniques où des perroquets traités topiquement avec des corticostéroïdes ont développé un diabète sucré transitoire, un abcès ou une hépatopathie stéroïde (Hess, 2001).

Chez les mammifères, des effets secondaires gastro-intestinaux ont été rapportés (Nolan, 2000). Les glucocorticoïdes peuvent potentialiser les effets ulcérogènes des AINS et ne doivent donc pas être utilisés conjointement (Nolan, 2000).

Les effets hyperglycémiantes et l'activité minéralocorticoïde des corticoïdes n'ont pas été bien étudiés chez les oiseaux. Cependant, par extrapolation, leur utilisation chez des oiseaux diabétiques ou présentant de l'insuffisance cardiaque congestive devrait être évitée.

#### 3.1.3.1.4. Utilisation clinique

Les corticostéroïdes sont indiqués dans les conditions aiguës où la réponse inflammatoire est plus dommageable que la condition sous-jacente, telle qu'une uvéite par exemple, lorsque l'animal peut s'infliger des traumatismes secondaires en se frottant ou s'automutilant. Ils ont été utilisés dans le traitement de l'arthrose, mais sont à présent déconseillés en raison de leur potentiel de causer de l'ostéoporose. Cependant, lorsque les animaux ne tolèrent pas les AINS ou lorsque la composante inflammatoire est importante, ils peuvent s'avérer utiles. Dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques chroniques ou cancéreuses, ils peuvent aussi être utilisés.

#### 3.1.3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens dans le traitement de la douleur des oiseaux

Hocking et al. (2001) ont testé l'efficacité analgésique de trois glucocorticoïdes sur le modèle d'arthrite goutteuse chez des poulets. Les doses optimales ont été évaluées à 0,04 mg/kg de bétaméthasone, 0,06 mg/kg de dexaméthasone et 2 mg/kg de

méthylprednisolone. Duncan et al. (1991) et Hocking et al. (1999) ont utilisé des dindes atteintes de lésions dégénératives de l'articulation de la hanche pour évaluer les effets de la bétaméthasone. Le traitement a permis d'améliorer le niveau d'activité spontanée et sexuelle des dindes, mais n'a pas changé le nombre de pas faits par jour comparativement aux oiseaux témoins.

Ainsi, de la même manière que chez les mammifères, les glucocorticoïdes peuvent être utiles dans le traitement des douleurs inflammatoires marquées, mais doivent être utilisés avec précaution, à des doses probablement plus faibles que celles communément rapportées dans la littérature, et seulement pour du court terme. Un traitement préventif de l'aspergillose pourrait être indiqué chez les espèces connues comme étant susceptibles à cette affection.

#### 3.1.4. La kétamine (Nolan, 2000)

##### 3.1.4.1. Mode d'action

La kétamine est un antagoniste non-compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-asparate. Ces récepteurs sont impliqués dans l'induction et le maintien de la réponse douloureuse suivant un trauma ou de l'inflammation (*Cf* figure 3). L'usage de la kétamine est limité par ses effets d'excitation au niveau du système nerveux central. De plus, chez les oiseaux, comme chez les mammifères, elle peut causer de la dépression respiratoire (Athar et al., 1996).

##### 3.1.4.2. Utilisation clinique

Son utilisation comme agent analgésique se limite au traitement de certaines douleurs chroniques, à certaines procédures très douloureuses, telles que des soins de plaie de brûlures, et en perfusion per-opératoire au sein du protocole d'anesthésie-analgésie.

### 3.1.4.3. La kétamine dans le traitement de la douleur des oiseaux

Chez les oiseaux, son usage en tant qu'analgésique n'a pas été étudié en particulier. Elle est rarement utilisée seule, mais plutôt en combinaison avec d'autres agents anesthésiques et analgésiques. McGrath et al. (1984) identifièrent la dose médiane létale de la kétamine chez les poulets à 67,9 mg/kg IV, tandis qu'une analgésie adéquate pour la réalisation de chirurgie majeure n'était pas obtenue avec des doses inférieures à 60 mg/kg IV. L'analgésie était aussi inadéquate lors de l'utilisation unique de 15 à 20 mg/kg IV de kétamine sur des paons bleus (*Pavo cristatus*).

Les effets secondaires de la kétamine rapportés chez les oiseaux sont la dépression respiratoire, des tremblements musculaires et de l'excitation (McGrath et al., 1984 ; Athar et al., 1996).

La kétamine pourrait s'avérer intéressante chez les oiseaux en perfusion à faible dose en complément d'autres agents analgésiques pour diminuer la douleur pendant une chirurgie. Cependant, son utilité sur des oiseaux conscients reste limitée en raison des effets secondaires.

### 3.1.5. Les $\alpha$ -2 agonistes

#### 3.1.5.1. Mode d'action (Nolan, 2000)

Les  $\alpha$ -2 agonistes agissent en se fixant aux récepteurs  $\alpha$ -2 présents dans le système nerveux central (*Cf* figure 3). Ces récepteurs sont situés dans des structures reliées au processus nociceptif dans le cerveau, la moelle épinière et d'autres tissus du corps.

#### 3.1.5.2. Effets secondaires potentiels (Nolan, 2000)

Les  $\alpha$ -2 agonistes induisent une sédation dose-dépendante, ainsi qu'une dépression cardiovasculaire variable selon les molécules. Des vomissements peuvent être observés

selon les espèces. Des effets respiratoires et digestifs ont aussi été rapportés chez les mammifères.

### 3.1.5.3. Utilisation dans le traitement de la douleur en clinique (Nolan, 2000)

Les  $\alpha$ -2 agonistes sont de puissants analgésiques chez la plupart des espèces de mammifères. Cependant, leur utilisation dans ce but est limitée par les effets cardiovasculaires et la sédation importante aux doses efficaces dans le traitement de la douleur. Ainsi, les  $\alpha$ -2 agonistes, telles que la médétomidine et la xylazine, sont utilisés en association avec des opioïdes ou au sein d'un protocole anesthésique ou analgésique. Chez les oiseaux, les effets analgésiques des  $\alpha$ -2 agonistes n'ont pas été étudiés. Les effets sédatifs de la médétomidine ont été étudiés chez des pigeons et des amazones (Sandmeier, 2000). Des doses aussi élevées que 2 mg/kg IM ne produisaient pas une sédation adéquate de façon constante et provoquaient une diminution de la fréquence cardiaque et respiratoire. L'utilisation de la médétomidine chez ces espèces n'est donc pas recommandée.

Des études démontrant la sécurité de l'utilisation des  $\alpha$ -2 agonistes à des doses analgésiques seraient nécessaires avant de pouvoir entreprendre leur utilisation en clinique.

### 3.1.6. Les anesthésiques locaux

#### 3.1.6.1. Notions de pharmacologie clinique (Nolan, 2000)

##### 3.1.6.1.1. Mécanismes d'action

Les anesthésiques locaux agissent en diminuant ou en empêchant l'importante augmentation transitoire de la perméabilité membranaire au sodium qui survient normalement dès que la membrane est légèrement dépolarisée. Ainsi, ils bloquent le transfert de l'information nociceptive le long des nerfs périphériques. Ils entraînent alors

une analgésie complète lorsqu'ils sont appliqués sur les tissus. La durée d'action dépend du temps de contact entre la molécule et le nerf, qui est lui-même dépendant de la solubilité dans les lipides de la molécule, du débit sanguin dans les tissus et du pH des tissus. Pour prolonger la durée d'action, un vasoconstricteur est souvent inclus dans les préparations, à l'exception des solutions destinées à des injections épidurales.

#### 3.1.6.1.2. Effets secondaires potentiels

Paradoxalement, lorsque les anesthésiques locaux entrent en contact avec le système nerveux central, ils induisent une stimulation de celui-ci à l'origine de convulsions et d'agitation, suivie de dépression. Cela se produit lors d'injection accidentelle par voie intra-veineuse ou lors de surdosage. Les oiseaux pourraient être particulièrement susceptibles à leur toxicité en raison d'une structure différente de leur barrière hémato-méningée (Machin, 2005b).

Les anesthésiques locaux agissent aussi sur le myocarde et sont utilisés en traitement des arythmies (Lukasik, 1997). Cependant, lors de surdose, ils peuvent être cardiotoxiques.

#### 3.1.6.1.3. Méthodes d'administration

Les anesthésiques locaux peuvent être appliqués topiquement sur la peau, en infiltration locale sous-cutanée ou directement sur les marges d'une plaie, en injection pour réaliser le bloc d'un nerf, par voie intrapleurale ou par voie épidurale. Certains usages par voie intraveineuse sont rapportés, mais comportent beaucoup de risques de toxicité, en particulier chez les oiseaux.

#### 3.1.6.1.4. Utilisation clinique

Les anesthésiques locaux sont utilisés pour fournir une analgésie complète lors de procédures chirurgicales sur des animaux conscients ou sous sédation. Ils peuvent être utilisés en période pré-opératoire (épidurale), intra-opératoire ou post-opératoire.

### 3.1.6.2. Les anesthésiques locaux dans le traitement de la douleur des oiseaux

#### 3.1.6.2.1. La lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local de courte durée d'action chez les mammifères. Elle peut être utilisée chez les oiseaux en ne dépassant pas une dose de 2 à 3 mg/kg, ce qui implique de diluer la solution pour de très petits individus (Paul-Murphy, 2006).

#### 3.1.6.2.2. La bupivacaïne

La bupivacaïne est un anesthésique local de longue durée d'action chez les mammifères. La pharmacocinétique de cette molécule chez le canard colvert suggère que l'effet pourrait être plus court que chez les mammifères (Machin & Livingston, 2001).

Chez les mammifères, elle a davantage d'effets cardiotoxiques que la lidocaïne. Chez les oiseaux, des signes de toxicité tels que de la détresse, un positionnement en décubitus avec les pattes en hyperextension ont été observés chez des poulets de 1,5 kg ayant reçu entre 2,7 et 3,3 mg/kg par voie intra-articulaire (Hocking et al., 1997). Cependant, aucun de ces oiseaux n'est mort et tous sont revenus à un état normal en moins d'une heure. Des doses de 1 mg/kg de bupivacaïne se sont avérées sécuritaires chez des oiseaux de grande taille (Paul-Murphy, 2006). Les doses utilisées ne devraient jamais dépasser 2 mg/kg (Machin, 2005b).

Lorsqu'appliquée localement sur le site d'amputation du bec de poulets, la bupivacaïne permet 24 heures d'analgésie (Glatz et al., 1992). Sur le modèle d'arthrite goutteuse chez des poulets de 1,5 kg, la dose minimale effective de bupivacaïne a été évaluée à 3 mg dans 0,3 ml de saline, soit 2 mg/kg.

Les anesthésiques locaux ont été très peu étudiés chez les oiseaux. Les techniques d'épidurale, de blocs spinaux ou de nerfs périphériques n'ont pas encore été décrites chez les oiseaux.

## 3.2. Méthodes alternatives et complémentaires de lutte contre la douleur chez les oiseaux

En complément des thérapeutiques médicamenteuses « classiques » précédemment évoquées de lutte contre la douleur, certains soins peuvent être utilisés selon les cas. Qu'il s'agisse d'adaptations de l'environnement, de soins locaux ou de médecine traditionnelle, leur apport peut parfois s'avérer significatif pour l'animal.

### 3.2.1. Traitement étiologique de la douleur

Dans les cas où la cause de la douleur est identifiée et peut être traitée, il est évident que le traitement étiologique doit être mis en oeuvre le plus rapidement possible. Il est cependant parfois nécessaire d'attendre que l'animal soit stabilisé ou réhydraté avant de lui administrer des anti-inflammatoires ou de lui faire subir une intervention chirurgicale.

Ainsi, la mise en place d'un bandage adapté pourrait diminuer de façon importante la douleur causée par une fracture par exemple (Paul-Murphy & Ludders, 2001).

Sur des douleurs articulaires chroniques, l'utilisation des glycosaminoglycanes ou de chondroïtine sulfate s'est avérée efficace chez l'homme et pourrait de la même manière améliorer le confort de l'animal. Bien que rien n'ait été publié à notre connaissance à ce sujet chez les oiseaux de compagnie, plusieurs rapports de cas suggèrent une certaine efficacité de ces produits chez les oiseaux (Stevenson, 1999).

Lors de phénomènes d'auto-mutilation, il est important d'empêcher l'oiseau d'aggraver ses lésions : des colliers élizabéthains de différentes conformations peuvent être essayés, afin de déterminer celui qui sera le plus approprié. Cependant, ces colliers sont parfois mal tolérés par les oiseaux. Il a été récemment suggéré que certaines lésions d'auto-traumatisme sans cause apparente pourraient être reliées à une douleur neurogène. Dans ce cas, l'utilisation du gabapentin pourrait aider à soulager l'oiseau, comme dans le cas d'un Youyou du Sénégal (*Poicephalus senegalus*) qui mordait compulsivement ses orteils et qui a semblé bien répondre à 3 mg/kg PO q24h de Neurontin<sup>ND</sup> (Siperstein,

2007). Le mode d'action du gabapentin est encore mal connu, mais il semble réduire efficacement la sensibilisation centrale et l'hyperalgésie. Il pourrait inhiber le relargage de neurotransmetteurs par les neurones sensibilisés au niveau du système nerveux central, bloquer les canaux calciques ou augmenter l'inhibition sur les voies descendantes de la douleur (Grant, 2006).

### 3.2.2. Adaptations de l'environnement

L'adaptation de l'environnement de l'oiseau malade doit viser à améliorer son confort physique et son bien-être psychologique.

La cage d'hospitalisation doit être adaptée à la condition de l'oiseau : un oiseau incapable de se lever ou passant beaucoup de temps couché doit disposer d'une épaisse couche de papier déchiqueté ; un perchoir de taille adaptée et entouré d'une couche de Vetrap<sup>ND</sup> sera appréciée par les espèces qui passent la majorité de leur temps perchés et qui souffrent de pododermatite ; les bols d'eau et d'aliment doivent être placés afin que l'oiseau puisse facilement y accéder.

La cage doit aussi être adaptée à l'espèce d'oiseau : les espèces stressées (oiseaux sauvages par exemple) doivent être gardées dans le calme le plus absolu ; les espèces aquatiques devraient avoir un accès à l'eau si leur condition le permet ; les oiseaux sociaux hospitalisés pour une longue période peuvent être accompagnés d'un autre individu ; l'enrichissement de l'environnement adapté à l'espèce peut aussi diminuer le stress.

Enfin, les conditions d'hospitalisation doivent s'adapter à l'individu en question : un cacatoès passant habituellement sa journée à se faire flatter par son propriétaire souffre énormément d'isolement s'il manque de contact avec les humains.

### 3.2.3. Traitement médical de l'anxiété

Bien que les agents sédatifs et tranquillisants ne soient pas directement des agents analgésiques, les changements comportementaux induits et la réduction de l'activité limbique peuvent aider à diminuer la perception de la douleur et permettre une meilleure

efficacité des agents analgésiques administrés (Clyde & Paul-Murphy, 1999). L'utilisation du midazolam (0,5 à 2 mg/kg IM) est de plus en plus souvent recommandée chez les oiseaux présentés en urgence en état de stress intense généralement associé à une douleur (Lichtenberger & Orosz, 2007). En plus de ses effets anxiolytiques, le midazolam induit une myorelaxation qui permet de réduire la douleur de certaines conditions myoarthrosquelettiques.

L'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine à 0,4 mg/kg PO q24h) et les antidépresseurs tricycliques (clomipramine de 0,5 à 1 mg/kg PO q12 – 24h) ont été utilisés avec des résultats variables sur des problèmes chroniques associés avec de la douleur, tels que du picage ou d'autres types d'auto-mutilation chez des perroquets (Koski, 2002 ; Siperstein, 2007).

#### 3.2.4. Soins locaux

L'application locale de chaleur ou de froid selon les cas, ainsi que des massages peuvent aider à limiter certaines douleurs myoarthrosquelettiques (Grant, 2006). Les principes d'applications sont les mêmes que chez les mammifères, mais sont parfois difficilement applicables aux oiseaux en raison des difficultés de contention. Cependant, certains oiseaux de compagnie vont tolérer des traitements d'hydrothérapie sur leurs pattes en restant installés sur leur perchoir.

#### 3.2.5. L'acupuncture

L'acupuncture est utilisée pour réduire la douleur et traiter de nombreuses conditions depuis des millénaires dans la médecine traditionnelle chinoise humaine et vétérinaire (Ness, 2006). Depuis une vingtaine d'années, l'acupuncture est utilisée chez les oiseaux de compagnie en particulier pour le traitement du picage chez les perroquets, sans que des preuves de son efficacité n'aient été apportées à ce jour. Les points d'acupuncture ont été décrits (Ness, 2006). Les oiseaux sembleraient répondre particulièrement bien répondre aux traitements d'acupuncture en raison peut-être de la simplicité relative de leur système nerveux (Vere, 2007). Le temps de pose des aiguilles est très court et les

oiseaux le tolèrent habituellement bien, en restant couchés dans la main du manipulateur ou chaperonnés lorsqu'il s'agit d'oiseaux de proie (Vere, 2007).

Les mécanismes d'action de l'acupuncture sont encore à l'étude. L'analgésie induite par l'acupuncture est le résultat de l'activation des points d'acupuncture, correspondant à des zones cutanées à haute concentration de terminaisons nerveuses (en particulier des fibres A $\delta$  et C), de mastocytes, ainsi que des capillaires et de veinules (Skarda, 2002). La stimulation des fibres nerveuses conduit au relargage d'enképhalines, à l'origine, entre autres, d'une inhibition des voies descendantes du message douloureux (Skarda, 2002). D'autres actions à l'échelle spinale et supra-spinale sont aussi fortement suspectées (Skarda, 2002). Certains protocoles d'étude de l'acupuncture ont été réalisés sur des oiseaux, mettant en évidence l'efficacité de cette technique chez les oiseaux, de la même manière que chez les mammifères (Tai, 2006).

L'acupuncture peut ainsi s'avérer utile dans le traitement de douleurs chroniques ne répondant pas aux thérapeutiques classiques.

### 3.2.6. Autres méthodes alternatives

D'autres méthodes ont été suggérées pour aider à réduire la douleur.

#### 3.2.6.1. La phytothérapie (Ness, 2006)

Certaines plantes thérapeutiques aux vertus analgésiques ou anti-inflammatoires pourraient être utilisées chez les oiseaux, telles que la camomille allemande, la grande camomille ou le sureau noir. Le millepertuis aux propriétés à la fois sédatives, anti-dépressives et anti-inflammatoires a été recommandé pour les cas de picage douloureux ou pruritiqes. La valériane, plante tranquillisante et sédative, a été utilisée pour réduire l'anxiété et soulager certaines douleurs.

### 3.2.6.2. L'homéopathie (Ness, 2006)

Selon certains homéopathes travaillant avec des oiseaux, ces derniers seraient des animaux « hautement énergétiques » qui répondent particulièrement bien à l'homéopathie. Aucune étude concernant l'efficacité analgésique d'agent homéopathique n'a, à notre connaissance, été publiée chez les oiseaux de compagnie. La preuve de l'utilité de l'homéopathie comme traitement adjuvant de la douleur n'a pas encore été établie chez l'homme (Grant, 2006).

D'autres rapports anecdotiques de méthodes telles que le magnétisme existent chez les oiseaux, mais les cas sont peu documentés et aucune preuve de l'efficacité réelle n'a pu être établie.

Les études réalisées jusqu'à maintenant sur les thérapeutiques de la douleur chez les oiseaux nous permettent plusieurs constatations :

✚ Les agents analgésiques agissent de façon très différente selon les espèces, tant au niveau pharmacocinétique qu'au niveau de l'efficacité analgésique.

⇒ Les études doivent être réalisées dans chaque espèce cible.

✚ Les effets secondaires de certains agents peuvent être majeurs (AINS, corticostéroïdes...).

⇒ Des études expérimentales de toxicité sont souhaitables dans chaque espèce cible.

⇒ Les médicaments doivent être utilisés avec précaution (dosages, état d'hydratation de l'oiseau traité...).

✚ L'efficacité analgésique de la plupart des agents n'a pas été prouvée sur des modèles cliniques.

⇒ Des études d'analgésiométrie sont nécessaires sur des modèles représentant la réalité clinique.

✚ L'association de plusieurs analgésiques (analgésie multimodale) est théoriquement aussi utile chez les oiseaux que chez les mammifères.

⇒ Associer plusieurs agents ou méthodes d'analgésie améliore probablement la condition de l'oiseau en soin.

✚ Certaines méthodes adjuvantes au traitement de la douleur semblent très utiles et méritent d'être considérées chez les oiseaux.

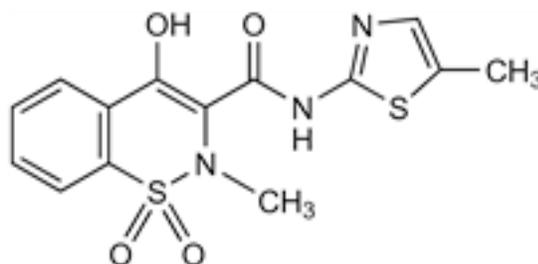
⇒ L'utilisation du gabapentin sur les douleurs neurogènes semble prometteuse par exemple.

## 4. Le meloxicam dans le traitement de la douleur post-opératoire

### 4.1. Mécanismes d'action

Le meloxicam (Figure 8) est un anti-inflammatoire non-stéroïdien de la classe des oxicams (dérivés de l'acide énolique) (Engelhardt et al., 1996b) qui exerce des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques (Mobicox, monographie, 2006). Les propriétés anti-inflammatoires des AINS ont été attribuées à leur capacité d'inhibition des enzymes cyclo-oxygénases, qui catalysent la transformation de l'aide arachidonique, étape clé de la biosynthèse des prostaglandines (Vane, 1971).

**Figure 8 : Structure chimique du meloxicam.**



Lorsqu'une membrane cellulaire est endommagée, l'enzyme phospholipase A2 est activée par des cytokines pro-inflammatoires et entraîne la dégradation des phospholipides en acide arachidonique (Hilario et al., 2006). Celui-ci peut alors être catalysé par différentes enzymes : les lipooxygénases, qui vont être à l'origine des leucotriènes, et les cyclo-oxygénases, à l'origine des prostaglandines H2 et G2 (Caroll & Simonson, 2005). Ces prostaglandines sont ensuite converties en différents types de prostaglandines (PG D2, PG E2, PG F2 $\alpha$ ), en prostacycline et en thromboxane A2 (Caroll & Simonson, 2005). Les prostaglandines sont impliquées dans de nombreux

processus physiologiques et pathologiques, incluant la vasodilatation ou la vasoconstriction, le métabolisme osseux, l'augmentation du flux sanguin rénal, la diminution des sécrétions d'acide gastrique, la réponse immunitaire, l'hyperalgésie, l'érythème, la fièvre... (Hilario et al., 2006). La prostacycline et la PG E2 sont protectrices de la muqueuse gastrique, augmentent la filtration glomérulaire et ont plusieurs effets hémodynamiques dont un effet vasodilatateur (Hilario et al., 2006). Le thromboxane A2 agit notamment comme un puissant stimulant de l'agrégation plaquettaire (Hilario et al., 2006).

Il existe plusieurs isoformes des cyclo-oxygénases, dont les COX-1 et COX-2 (Carroll & Simonson, 2005). Historiquement, la COX-1 a été considérée comme constitutive et responsable de certains processus physiologiques, tels que la protection gastro-intestinale et la coagulation (Carroll & Simonson, 2005). La concentration tissulaire en COX-1 est généralement stable et son expression n'augmente que de 2 à 4 fois en réponse à une stimulation hormonale ou par des facteurs de croissance (Kay-Mugford et al., 2000). La COX-2 est indétectable dans la plupart des tissus dans des conditions normales, mais est très fortement induite lors d'inflammation (augmentation de 10 à 100 fois) (Kay-Mugford et al., 2000), causant ainsi la production de prostaglandines inflammatoires au site affecté, à l'origine d'érythème, oedème et douleur (Kay-Mugford et al., 2000). Cependant, la COX-2 est aussi constitutive dans le rein, le système nerveux central, les ovaires et l'utérus du chien (Lascelles et al., 2005), et est retrouvée dans le système nerveux central du poulet (Yamada et al., 2006). La COX-2 régule d'autre part la prostacycline, dont l'action anti-coagulante s'oppose à celle du thromboxane A2 induit par la COX-1 (Lascelles et al., 2005). Ainsi, en plus de ses effets pro-inflammatoires, il apparaît que la COX-2 co-existe en équilibre avec la COX-1 dans des conditions physiologiques (Lascelles et al., 2005).

Les différents AINS inhibent différemment les isoformes des COX et cette spécificité est généralement rapportée sous forme d'un ratio COX-2 versus COX-1. Cependant, cette sélectivité est variable *in vivo* versus *in vitro*, selon les modèles expérimentaux et selon les différentes espèces rencontrées (Sessions et al., 2005). Les différentes études réalisées ont montré que le meloxicam inhibe préférentiellement la COX-2, que ce soit *in vitro* chez l'homme (Churchill et al., 1996), le chien (Kay-Mugford et al., 2000) ou le

cobaye (Engelhardt et al., 1996a) ou *in vivo* chez l'homme (Fenner, 1997), les rongeurs (Engelhardt et al., 1996b ; Ogino et al., 1997 ; Ogino et al., 2000) ou le cheval (Lees et al., 1991). La sélectivité pour la COX-2 permet de limiter certains effets secondaires des AINS, tels que les effets ulcérogènes au niveau de la muqueuse gastrique et l'augmentation du temps de saignement (Lascelles et al., 2005). Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas d'évidence que la sélectivité pour la COX-2 ne réduise l'incidence de la toxicité rénale ou des réactions idiosyncrasiques (Balasubramaniam, 2001 ; Lascelles et al., 2005).

En dehors de l'inhibition des COX, les AINS ont probablement d'autres mécanismes d'action centrale et périphérique. L'inhibition de la voie des lipooxygénases, l'interférence avec la protéine G, l'inhibition de l'activation des récepteurs aux aminoacides excitateurs de la N-méthyl-D-aspartate, la diminution de l'adhésion des neutrophiles ont été évoquées (Cashman, 1996 ; Hochberg, 1989). Cependant, à notre connaissance, ces mécanismes n'ont pas été encore mis en évidence pour le meloxicam.

## 4.2. Pharmacocinétique

Le meloxicam présente les caractéristiques pharmacocinétiques communes aux AINS (Engelhardt et al., 1996b ; Hilario et al., 2006), soit :

- une absorption rapide,
- la majorité de l'absorption se fait dans l'estomac et la partie proximale du petit intestin,
- une forte fixation aux protéines plasmatiques,
- l'effet pharmacologique de la molécule provient de la partie libre (non fixée aux protéines plasmatiques),
- le métabolisme est essentiellement hépatique.

#### 4.2.1. Chez les mammifères

##### 4.2.1.1. L'absorption

La biodisponibilité du meloxicam est très bonne chez les différentes espèces étudiées, comme par exemple 89% chez l'homme (Mobicox, monographie, 2006), 94% chez la souris (Busch et al., 1998), 95% chez le rat (Busch et al., 1998) et 100% chez le chien (Busch et al., 1998).

Chez l'homme, l'administration de meloxicam après un repas riche en gras n'influence pas le taux d'absorption. D'autre part, aucune interaction pharmacocinétique n'a été détectée avec l'administration concomitante d'anti-acides (Mobicox, monographie, 2006).

##### 4.2.1.2. La distribution

Le volume de distribution moyen du meloxicam est environ 10 L chez l'homme. Le meloxicam se lie à environ 99,4% aux protéines plasmatiques humaines (principalement l'albumine). Chez le rat, la fixation aux protéines plasmatiques (99,7%) est comparable à celle chez l'homme, tandis que chez la souris, le chien ou le cochon vietnamien, elle est plus faible (96-97%) (Busch et al., 1998).

La fraction de liaison protéinique est indépendante de la concentration du médicament, aux concentrations cliniquement pertinentes, mais diminue à environ 99% chez les patients atteints d'une maladie rénale (Mobicox, monographie, 2006).

Les pharmacocinétiques du meloxicam varient dans les différentes espèces étudiées et ne doivent donc préférentiellement pas être extrapolées d'une espèce à l'autre (Busch et al., 1998 ; Nolan, 2000).

Chez l'homme, les concentrations de meloxicam dans le liquide synovial, après l'administration d'une dose orale unique, équivalaient à 40-50% de la concentration plasmatique. La fraction libre dans le liquide synovial est 2,5 fois plus élevée que celle dans le plasma, en raison du contenu moins élevé d'albumine dans le liquide synovial comparativement au plasma (Mobicox, monographie, 2006). Chez le cheval, les

concentrations de meloxicam mesurées dans un exsudat inflammatoire étaient initialement comparables, puis supérieures à celles du plasma, et l'inhibition de la synthèse des eicosanoïdes plus prolongée dans l'exsudat que dans le sérum (Lees et al., 1991). Ces observations indiquent que la durée d'action du meloxicam ne peut être établie uniquement à l'aide de données pharmacocinétiques, mais doit être déterminée à l'appui d'études cliniques et pharmacodynamiques.

#### 4.2.1.3. Métabolisme

Chez les mammifères, le meloxicam est éliminé sous formes de plusieurs métabolites inactifs, dont les deux principaux sont le 5'-hydroxyméthyl-meloxicam et le 5'-carboxy-meloxicam (Busch et al., 1998 ; Mobicox, monographie, 2006). Des études *in vitro* indiquent que le cytochrome P-450 2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique (Mobicox, monographie, 2006).

#### 4.2.1.4. Excrétion

Le meloxicam est éliminé principalement dans les urines et les fèces, en proportion variable selon l'espèce concernée. Chez l'homme et le cochon vietnamien, environ 50% est éliminé par voie urinaire et 50% par voie fécale, tandis que chez le rat et la souris, l'excrétion est principalement rénale (Busch et al., 1998). La sécrétion biliaire et/ou entérale est significative et a été démontrée chez l'homme (Mobicox, monographie, 2006). La demi-vie d'élimination est variable selon les espèces : entre 15 et 20 h chez l'homme, 8 h chez le cochon vietnamien, 13 à 15 h chez le rat, 24 h chez le chien (Mobicox, monographie, 2006; Busch et al., 1998 ; Nolan, 2000). Des études ont démontré que les concentrations maximales en meloxicam sont retrouvées dans le foie, les reins et les poumons des rats et cochons vietnamiens, tandis que très peu se concentre dans le système nerveux central (Busch et al., 1998). Le meloxicam et ses métabolites ne montrent pas d'affinité particulière pour les tissus pigmentés (Busch et al., 1998).

Le passage du meloxicam dans le placenta et le lait a été clairement démontré chez le rat (Busch et al., 1998).

#### 4.2.1.5. Populations particulières et états pathologiques (Mobicox, monographie, 2006)

Chez l'homme, la demi-vie du meloxicam chez l'enfant est plus courte que celle observée chez l'adulte.

Chez les sujets âgés, la clairance plasmatique moyenne est légèrement inférieure à celle rapportée chez les sujets plus jeunes.

Le meloxicam ne semble pas être affecté par l'insuffisance hépatique et la dose ne doit pas être ajustée chez l'homme atteint d'insuffisance hépatique bénigne à modérée.

Les concentrations plasmatiques totales du meloxicam diminuent avec le degré d'insuffisance rénale. La clairance totale du meloxicam augmente chez ces patients probablement en raison de l'augmentation de la fraction libre. Il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster les doses de meloxicam chez des patients souffrant d'insuffisance rénale bénigne à modérée. L'administration de meloxicam à des sujets atteints d'insuffisance rénale grave n'est pas recommandée.

#### 4.2.2. Chez les oiseaux

Les données pharmacocinétiques du meloxicam ont été étudiées chez plusieurs espèces d'oiseaux et sont présentées dans les tableaux II et III.

Ces données montrent une variabilité interspécifique importante, indépendante de toute corrélation allométrique. Ces variations pourraient être secondaires à des différences de fixation aux protéines plasmatiques et de biotransformation (Baert et De Backer, 2003).

La biodisponibilité de 130% observée chez les perruches à collier suggère l'existence d'un cycle entéro-hépatique chez les oiseaux.

L'évaluation du taux de fixation du meloxicam aux protéines plasmatiques, l'étude des voies d'élimination de cette molécule, ainsi que des études pharmacodynamiques permettraient de mieux comprendre le métabolisme du meloxicam chez les oiseaux.

**Tableau II : Paramètres pharmacocinétiques du meloxicam après administration par voie intraveineuse chez différentes espèces d'oiseaux**

(Baert et De Backer, 2003 ; Wilson HG, communication personnelle, Arles, 2005).

Espèces	Dose IV (mg/kg)	ASC (mg/h/L) ± SD	Cl (L/h/kg) ± SD	Vd (L/kg) ± SD	$t_{1/2\text{el}}$ (h) ± SD	$k_{\text{el}}$ ± SD	TMR (h) ± SD
<b>Pigeon</b> ( <i>Columba livia</i> )	0,5	18,35 ± 9,84	0,039 ± 0,030	0,14 ± 0,10	2,40	0,29 ± 0,10	3,89 ± 1,49
<b>Canard</b> ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	0,5	8,38 ± 1,32	0,061 ± 0,010	0,065 ± 0,017	0,72	1,62 ± 0,61	0,77 ± 0,20
<b>Dinde</b> ( <i>Meleagris gallopavo</i> )	0,5	9,40 ± 1,60	0,055 ± 0,011	0,079 ± 0,015	0,99	1,45 ± 0,79	1,47 ± 0,27
<b>Autruche</b> ( <i>Struthio camelus</i> )	0,5	0,73 ± 0,18	0,72 ± 0,2	0,58 ± 0,19	0,5	6,09 ± 4,58	0,41 ± 0,25
<b>Poulet</b> ( <i>Gallus gallus</i> )	0,5	40,79 ± 5,87	0,013 ± 0,002	0,058 ± 0,005	3,21	0,22 ± 0,04	4,41 ± 0,84
<b>Perruche à collier</b> ( <i>Psittacula krameri</i> )	0,5	21,4	0,030	0,419	4	ND	7,9

ASC : aire sous la courbe ; Cl : clairance ; Vd : volume de distribution ;  $t_{1/2\text{el}}$  : temps de demi-vie d'élimination ;  $k_{\text{el}}$  : constante d'élimination ; TMR : temps moyen de résidence. ND : non déterminé

**Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques du meloxicam après administration par voie intramusculaire et orale chez des vautours chassefiennes (*Gyps coprotheres*)**

(Naidoo et al., 2008).

Voie	Dose (mg/kg)	ASC (mg/h/L) ± % CV	Cl (L/h/kg) ± % CV	Vd (L/kg) ± % CV	$t_{1/2\text{el}}$ (h) ± % CV	$k_{\text{el}}$ ± % CV	$t_{\text{max}}$ (h) ± % CV	$c_{\text{max}}$ (µg/mL) ± % CV
<b>Intramusculaire</b>	2	5,86 ± 58,5	0,130 ± 130,79	0,26 ± 0,00	0,42 ± 26,56	1,75 ± 29,55	0,60 ± 25,31	3,58 ± 44,33
<b>Orale</b>	2	6,29 ± 41,78	0,057 ± 62,52	0,15 ± 0,00	0,32 ± 52,37	2,57 ± 0,01	0,47 ± 52,78	5,25 ± 33,51

ASC : aire sous la courbe ; Cl : clairance ; Vd : volume de distribution ;  $t_{1/2\text{el}}$  : temps de demi-vie d'élimination ;  $k_{\text{el}}$  : constante d'élimination ;  $t_{\text{max}}$  : temps où la concentration est maximale ;  $c_{\text{max}}$  : concentration maximale.

### 4.3. Efficacité clinique

#### 4.3.1. Chez les mammifères

Chez l'homme, le meloxicam est indiqué pour le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde et de la douleur arthrosique chez les adultes (Mobicox, monographie, 2006).

Le meloxicam est approuvé pour le traitement symptomatique des inflammations et douleurs aiguës et chronique associées à des problèmes musculo-squelettiques, ainsi que pour le contrôle de la douleur péri-opératoire suivant des chirurgies orthopédiques et des tissus mous chez le chien (Metacam, monographie, 2007).

Chez l'homme, d'après l'étude de Aoki et al. (2006), le meloxicam peut par exemple être administré par voie orale avant une extraction dentaire et réduit significativement la douleur post-opératoire.

Chez le chien, certaines études montrent que l'utilisation péri-opératoire de meloxicam permet une gestion satisfaisante de la douleur après une chirurgie abdominale (Leece et al., 2005), avec des effets analgésiques comparables au kétoprofène et supérieurs à ceux du butorphanol (Mathews et al., 2001). D'après d'autres études, l'analgésie induite suite à des chirurgies orthopédiques par le meloxicam est comparable à celle induite par le carprofène (Laredo et al., 2004) ou le kétoprofène (Deneuche et al., 2004). Lorsque comparé à un timbre transdermique de fentanyl après une ostéotomie du tibia et de la fibula suivie du placement d'un fixateur externe dans l'étude de Lafuente et al. (2005), l'administration de meloxicam permet une meilleure réduction du degré de boiterie et permet une récupération fonctionnelle plus rapide du membre opéré.

Chez le chat, plusieurs études ont évalué les effets analgésiques du meloxicam après une ovario-hystérectomie et concluent à une efficacité satisfaisante, comparable avec celle obtenue avec le carprofène (Slingsby & Waterman-Pearson, 2002), le kétoprofène ou l'acide tolfénamique (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). L'étude de Gassel et al. (2005) sur le même modèle chirurgical a montré que les chattes ayant reçu du

meloxicam PO ou SC en pré-opératoire avaient significativement moins de signes de douleur que celles ayant reçu de la buprénorphine PO en pré-opératoire. Cependant, aucune différence significative des indicateurs de douleur n'a pu être mise en évidence entre les chattes ayant reçu du meloxicam PO ou SC et le groupe témoin n'ayant reçu aucun analgésique. Cette étude démontre ainsi à quel point il est parfois difficile de bien évaluer la douleur post-opératoire chez le chat et l'intérêt d'un groupe témoin pour juger de la validité globale de l'étude et des méthodes d'évaluation de la douleur. Enfin, l'étude de Carroll et al. (2005) montre un meilleur effet analgésique du meloxicam suite à des onyxeotomies, parfois associées à des stérilisations, comparativement au butorphanol dans les 24h post-opératoires.

Chez la souris, l'utilisation du meloxicam à 5 mg/kg SC avant la réalisation de vasectomies permet de réduire significativement les comportements considérés comme associés à de la douleur, d'après l'étude de Wright-Williams et al. (2007). Par contre, seule une dose de 20 mg/kg permet de réduire significativement les niveaux de corticostérone fécale dans la même étude.

#### 4.3.2. Chez les oiseaux

Aucune étude scientifique n'a encore mis en évidence l'efficacité du meloxicam chez les oiseaux. Cependant, plusieurs études sont en cours sur des modèles d'arthrite goutteuse chez des psittacidés (Paul-Murphy JR, communication personnelle, Tulsa, 2009).

### 4.4. Effets secondaires et toxicité du meloxicam

#### 4.4.1. Chez les mammifères

##### 4.4.1.1. Effets gastro-intestinaux

Les effets secondaires les plus fréquents des AINS chez les mammifères touchent le système gastro-intestinal (Nolan, 2000). Les signes cliniques observés dans les

différentes espèces sont des vomissements, de la diarrhée, du méléna et de l'hématémèse (Metacam, monographie, 2007). L'irritation des muqueuses digestives peut conduire à la formation d'ulcères, ainsi qu'au développement d'entéropathies exsudatives (Nolan, 2000 ; Duerr et al., 2004). L'enzyme COX-1 est responsable de la production de la PG E2 qui est impliquée dans le maintien du flux sanguin dans les muqueuses, ainsi que dans la production des protéines du mucus gastrique (Nola, 2000). Certains AINS tels que l'aspirine peuvent aussi avoir une action irritante directe sur la muqueuse gastrique. L'ulcérrogénicité des différentes molécules varie selon les espèces et n'est pas systématiquement reliée à la spécificité COX-1 versus COX-2 (Gambero et al., 2005). Chez le chien, aucune différence significative n'a été observée au niveau des lésions gastriques après sept jours de traitement avec du meloxicam, du carprofène ou du kétoprofène (Forsyth et al., 1998). Cependant, 17 des 24 chiens de cette étude ont montré des lésions gastroduodénales, le plus souvent faibles à modérées.

#### 4.4.1.2. Effets rénaux

Les PG E2 et PG I2 sont responsables de maintenir l'apport sanguin en cas d'hypotension ou d'hypovolémie. L'administration d'AINS inhibant ces prostaglandines lors d'anesthésie ou chez des animaux en état de choc hypovolémique peut être associée à une néphrotoxicité (Elwood et al., 1992). Il ne semble pas y avoir de lien direct entre la sélectivité COX-1 versus COX-2 d'une molécule et son potentiel néphrotoxique (Nolan, 2000). Le meloxicam est approuvé chez le chien pour une utilisation péri-opératoire dans la mesure où les animaux reçoivent une fluidothérapie adéquate (Metacam, monographie, 2007). Plusieurs études ont montré qu'il est sécuritaire de l'utiliser chez des animaux anesthésiés (Crandell et al., 2004 ; Boström et al., 2006 ; Junot et al., 2008) et qu'il ne modifie pas significativement la fonction rénale (Fusellier et al., 2008).

#### 4.4.1.3. Effets hématologiques

L'expression constitutive de la COX-1 participe au maintien de l'homéostasie et joue un rôle clé dans l'agrégation plaquettaire (Brainard et al., 2007). La COX-2 régule d'autre

part la prostacycline qui a une action anti-coagulante (Lascelles et al., 2001). Les AINS plus spécifiques COX-2 pourraient donc avoir moins d'effets négatifs sur l'agrégation plaquettaire, mais pourraient favoriser au contraire de l'hypercoagulabilité (Brainard et al., 2007). Plusieurs études ont montré que le meloxicam n'a que peu ou pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire chez le chien (Fresno et al., 2005 ; Kazakos et al., 2005 ; Brainard et al., 2007 ; Luna et al., 2007) et le chat (Carroll et al., 2005) et peut ainsi être utilisé en période pré-opératoire.

#### 4.4.1.4. Effets ostéo-articulaires

Contrairement à d'autres AINS, le meloxicam ne semble pas avoir d'effets d'inhibition de la synthèse des protéoglycanes (Rainsford, 1999) et pourrait même avoir des effets positifs sur le cartilage (Blot et al., 2000).

L'action des prostaglandines au niveau de la guérison osseuse est importante puisqu'elles augmentent l'activité des ostéoclastes, puis l'activité des ostéoblastes (Harder & An, 2003). Leur inhibition par les AINS pourrait ainsi retarder la guérison osseuse après des chirurgies orthopédiques. De tels effets ont été mis en évidence chez des rats, avec des dosages et durées d'administration très supérieures à ceux employés en pratique (3 mg/kg q12h pendant 45 à 60 jours) (Gurgel et al., 2005 ; Ribeiro et al., 2006), ainsi que dans différents modèles *in vitro* (Harder & An, 2003). Lorsque administré à des dosages thérapeutiques et pendant une courte durée (cinq jours), aucun effet ou des effets mineurs ont été rapportés (Karachalios et al., 2007 ; Pablos et al., 2008). La signification clinique de ces études reste à démontrer puisque les effets détectés, lorsqu'il y en a, sont cliniquement et radiologiquement non détectables (Karachalios, 2007).

#### 4.4.1.5. Effets hépatiques

Les AINS peuvent parfois causer des effets secondaires hépatiques graves, tels qu'une toxicose hépatocellulaire, rapportés notamment suite à l'administration de meloxicam chez l'homme (Staerke & Horsmans, 1999) et chez le chien (Nakagawa et al., 2005).

#### 4.4.1.6. Autres effets secondaires rapportés

De l'hypersensibilité aux AINS peut se manifester par des signes généraux (choc anaphylactique, angiooedème, asthme), cutanés (urticaire, photosensibilisation, nécrose épidermique toxique) ou oculaires (conjonctivite, kératite, opacités cornéennes) et a été rapporté chez l'homme (Bavbeck et al., 2006 ; Inomata et al., 2007) et chez le chien (Niza et al., 2007) suite à l'utilisation du meloxicam. Cependant, parmi les différents AINS, le meloxicam semble parmi les mieux tolérés, notamment par des personnes ayant eu des réactions à d'autres AINS (La Grenade et al., 2005).

Chez la femme, les AINS peuvent avoir des effets sur le cycle reproducteur, le développement embryo-foetal et sur la parturition (Mobicox, monographie, 2006 ; Sawdy et al., 2003 ; Bata et al., 2006). Il est donc déconseillé d'utiliser le meloxicam chez des femelles en reproduction ou gestantes (Metacam, monographie, 2007). Étant donné que le meloxicam est retrouvé dans le lait maternel, il est déconseillé de l'utiliser pendant la lactation (Mobicox, monographie, 2006).

#### 4.4.1.7. Interaction médicamenteuses

Le meloxicam ne doit pas être administré en même temps que d'autres AINS, des anti-inflammatoires stéroïdiens, des antibiotiques aminoglycosides ou des agents anti-coagulants (Metacam, monographie). Une étude a mis en évidence chez le chien que l'administration concomitante de meloxicam et de prednisolone pouvait potentialiser leurs effets secondaires digestifs, rénaux et hématologiques (Narita et al., 2007).

D'autre part, chez l'homme, l'utilisation concomitante d'AINS, dont le meloxicam, avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine a été associée avec une augmentation modérée du risque d'effets secondaires digestifs majeurs (Helin-Salmivaara et al., 2007).

#### 4.4.2. Chez les oiseaux

Les AINS peuvent potentiellement causer les mêmes effets secondaires chez les oiseaux que chez les mammifères. Cependant, tandis que les effets rénaux de différents AINS sont bien documentés chez les oiseaux, des lésions du système digestif ne sont pas rapportées.

La physiopathologie de la toxicité rénale d'un AINS, le diclofenac, a été étudiée chez les vautours chaugouns suite à des mortalités massives liées à l'ingestion par ces oiseaux de carcasses contenant cet AINS (Uphoff Meteyer et al., 2005). Les lésions observées sont compatibles avec une nécrose ischémique des tubules contournés proximaux du cortex, causée par l'inhibition des prostaglandines, à l'origine d'une déviation du flux sanguin porte rénal vers la veine cave caudale plutôt que vers le rein.

Des lésions rénales ont été observées suite à l'administration de flunixin et de kétoprofène chez différentes espèces d'oiseaux (voir paragraphe 3.1.2.). La sécurité du kétoprofène a elle aussi été remise en question (Mulcahy et al., 2003 ; voir paragraphe 3.1.2.).

Peu d'études concernent la toxicité du meloxicam chez les oiseaux. Pereira et al. (2004) ont évalué les effets rénaux du meloxicam chez des perruches ondulées. Après l'administration de 0,1 mg/kg IM de meloxicam une fois par jour pendant 7 jours, seule une perruche sur les 8 traitées présentait des vacuoles glomérulaires et de la congestion glomérulaire. Les perruches du groupe témoin ne présentaient aucune lésion de ce type. Aucune mortalité n'a été rapportée chez des vautours traités avec du meloxicam (0,1-0,75 mg/kg, n=739), contrairement aux autres AINS testés dans cette étude (Cuthbert et al., 2007). Aucun changement significatif de la prise d'aliment, des paramètres hématologiques et biochimiques n'a été observé lors de l'administration de meloxicam à

des doses de 0,5 et 2 mg/kg PO q24h pendant 5 jours (Swarup et al., 2007). Le meloxicam semble donc être un AINS relativement sécuritaire chez les oiseaux.

Étant donnée l'implication des prostaglandines dans la ponte des œufs, on déconseillera l'utilisation d'AINS chez des femelles en période de ponte, afin d'éviter de provoquer des rétentions d'œufs. Cependant, aucune étude clinique n'a mis en évidence des effets des AINS sur la formation et la ponte des œufs.

Le meloxicam est donc un AINS présentant de nombreux avantages pour le traitement de la douleur post-opératoire suivant des chirurgies orthopédiques. Il semble associé avec moins d'effets secondaires que d'autres AINS, aussi bien chez les mammifères que chez les oiseaux. Cependant, aucune étude n'a pour le moment mis en évidence son efficacité clinique sur la douleur post-opératoire chez les oiseaux.

## 5. But du projet

Le but général de notre projet est de faire progresser les connaissances en analgésie des oiseaux en utilisant un modèle d'étude expérimental reproduisant un type de douleur fréquemment rencontrée en clinique et utilisant des méthodes d'évaluation objectives, variées et complémentaires de la douleur post-opératoire. Nous avons choisi de tester le meloxicam, un anti-inflammatoire non-stéroïdien, qui présente les avantages d'être utilisé dans le traitement de la douleur post-opératoire chez les mammifères, d'être utilisé empiriquement en pratique chez les oiseaux et d'avoir une pharmacocinétique connue chez plusieurs espèces aviaires, dont le pigeon.

L'objectif de notre étude est de comparer les effets analgésiques post-opératoires de deux doses de meloxicam (0,5 mg/kg PO q12h, dose maximale actuellement recommandée dans la littérature, et 2 mg/kg PO q12h, dose établie à partir de notre étude pilote) à l'administration de saline seule. Pour cela, nous avons utilisé un modèle de fracture du fémur, puisque les fractures constituent un type de douleur bien particulière et sont courantes en pratique aviaire. La douleur a été évaluée à l'aide de trois méthodes : l'évolution du poids porté sur la patte opérée versus la patte saine, les scores de douleur obtenus à partir de quatre échelles descriptives de douleur et l'étude d'éthogrammes réalisés à partir d'enregistrements vidéo, réalisés de l'absence de toute perturbation environnementale et notamment de la présence humaine.

Les hypothèses testées dans la présente étude sont les suivantes :

- 1) Le meloxicam aux doses recommandées dans la littérature (0,5 mg/kg q12h PO) est insuffisant pour diminuer le niveau de douleur causée par une fracture comparativement à l'administration de saline.
- 2) Le meloxicam à un dosage de 2,0 mg/kg permet une meilleure analgésie post-opératoire que lorsqu'administré aux dosages recommandés dans la littérature.
- 3) Le meloxicam ne montre pas de toxicité aux dosages utilisés dans la présente étude.

# **Chapitre 2 – Projet pilote**

## **1. Objectifs**

La réalisation du projet pilote visait plusieurs objectifs :

- Mettre au point le modèle : standardiser la réalisation de la fracture du fémur et sa réparation.
- Evaluer précisément le niveau de douleur associé à la procédure chirurgicale et aux manipulations des oiseaux, afin de s'assurer que les conditions de notre étude respectent les exigences du comité d'éthique.
- Choisir les doses les plus appropriées de meloxicam pour notre étude.

## **2. Réalisation du projet pilote**

### **2.1. Résumé du protocole initialement proposé**

Vingt et un pigeons en bonne santé (dont trois pour le projet pilote) seront utilisés. Pendant leur période d'acclimatation, un examen physique, un bilan hématobiochimique et une analyse coprologique seront réalisés. La même procédure chirurgicale sera réalisée chez tous les oiseaux : création d'une fracture oblique du tiers moyen du fémur à l'aide d'une scie à os oscillante puis réparation chirurgicale à l'aide d'une tige intramédullaire. Les oiseaux recevront tous une injection de butorphanol (1 mg/kg IM) en prémédication et deux doses en période post-opératoire, soit quatre et huit heures après la première injection. Les oiseaux seront répartis en trois groupes de façon aléatoire. Le premier et le second groupe recevront respectivement 0,5 mg/kg et 1 mg/kg de meloxicam par injection intramusculaire lors du réveil de l'anesthésie, puis 0,5 mg/kg et 1 mg/kg par voie orale toutes les 12 h pendant quatre jours. Le troisième groupe (témoin) recevra un placebo. L'évaluation de la douleur post-opératoire comprendra une analyse subjective de l'état général de l'oiseau, un suivi du niveau d'activité via enregistrement vidéo, un suivi de la prise d'alimentation et du poids de l'oiseau, un suivi

hématologique, ainsi que le suivi du poids porté par l'oiseau sur son membre opéré, à l'aide d'un perchoir électronique. Le perchoir électronique a été adapté d'un instrument de mesure pour rats du type *incapacitance meter*. Cet instrument permet de mesurer et d'enregistrer en continu les forces exercées par les deux pattes arrière d'un rat sur deux petits plateaux. Le perchoir a été conçu pour être de taille adaptée aux pigeons et a été recouvert de Vetrap<sup>ND</sup> pour le confort des oiseaux.

Cinq jours après la chirurgie, les oiseaux seront anesthésiés à l'isoflurane et euthanasiés par injection intraveineuse de T-61. Une nécropsie complète sera ensuite réalisée. Les organes principaux (cœur, trachée, poumons, foie, rate, reins, glandes surrénales, gésier, proventricule, intestins, encéphale) seront prélevés et fixés dans du formol. Un examen histopathologique de ces organes sera réalisé. Cet examen macroscopique puis microscopique nous permettra de détecter d'éventuels effets secondaires de l'administration du meloxicam, notamment au niveau rénal et gastro-intestinal, ainsi que de s'assurer de l'absence de maladies sous-jacentes qui n'auraient pas été mises en évidence par les examens *ante mortem*.

## 2.2. Mise en œuvre du projet pilote

Un projet pilote a été réalisé avec trois pigeons afin d'avoir un animal de chaque groupe.

### 2.2.1. Procédure chirurgicale

Suite à leur période d'acclimatation, les trois pigeons ont subi une chirurgie consistant en une ostéotomie du fémur suivie d'une réparation à l'aide d'une tige intramédullaire. Les oiseaux ont reçu du butorphanol (1 mg/kg IM) lors de l'induction de l'anesthésie, ainsi qu'un antibiotique (cefazolin, 30 mg/kg IM). Les durées totales d'anesthésies ont été respectivement de 60, 44 et 43 minutes. Les durées totales des chirurgies ont été respectivement de 36, 21 et 24 minutes. Aucune complication anesthésique ou chirurgicale significative n'a été notée. La section du fémur avec une scie oscillante (lame 9 mm) a permis une section franche de l'os, sans risque de lésion des tissus mous alentour. La procédure n'a causé que des lésions de tissus mous mineures (incision

cutanée d'1 cm de longueur) puisque l'abord latéral du fémur des oiseaux peut se faire sans incision musculaire, en disséquant entre les muscles ilotibial latéral et iliofibulaire.

### 2.2.2. Surveillance post-opératoire le jour de la chirurgie

Au réveil, le pigeon du groupe témoin (pigeon A) a reçu une injection de saline stérile IM, le pigeon B a reçu une injection de 0,5 mg/kg de meloxicam IM et le pigeon C a reçu une injection de 1 mg/kg de meloxicam IM. Par la suite, les trois oiseaux ont été gardés à la chaleur et au calme dans des petits cubicules sur du papier déchiqueté, jusqu'à leur seconde injection de butorphanol (1 mg/kg IM), 4 h après l'induction de l'anesthésie. Ils ont alors été remis dans leurs cages et les trois oiseaux se sont immédiatement perchés en hauteur.

Les oiseaux ont été observés attentivement, mais en limitant au maximum le stress, durant les 6 h suivant le retour en cage. Le pigeon du groupe témoin a été observé le plus souvent couché dans son papier déchiqueté, mais a aussi passé du temps debout et a mangé. Le pigeon du groupe meloxicam 0,5 mg/kg a passé environ la moitié du temps couché et l'autre moitié debout, et a mangé. Le pigeon du groupe meloxicam 2 mg/kg était constamment perché à partir d'une heure après le retour en cage, mais n'a mangé que très peu.

### 2.2.3. Suivi lors des quatre journées post-opératoires

Les pigeons ont été observés à distance environ dix à douze fois par jour. En raison d'un problème technique, la vidéosurveillance prévue n'a pu être mise en place pour le projet pilote. Cependant, elle sera disponible pour le projet complet. Les trois pigeons ont passé l'essentiel de leur temps perchés, à l'exception du pigeon A qui est resté couché ou debout au sol pendant les 24 heures suivant la chirurgie. Leur comportement et leur attitude sont redevenus normaux dès 24 h post-opératoires.

Les valeurs de dépression/activité, de variation de poids et de prise de nourriture, ainsi que le temps passé perché ou couché, décrites dans les points limites (voir Annexe I) ont été notées et interprétées chaque jour et sont rapportées dans le tableau IV.

**Tableau IV : Points limites obtenus chez les pigeons utilisés lors de l'étude pilote**

#	Groupe	Jour	Score – Points limites			
			Activité	Poids	Alimentation	Temps perché
1	Saline	1	1	0	0	3
2	Meloxicam 0,5 mg/kg	1	0	0	0	0
3	Meloxicam 1 mg/kg	1	0	1	0	0
1	Saline	2	1	1	0	1
2	Meloxicam 0,5 mg/kg	2	0	1	0	0
3	Meloxicam 1 mg/kg	2	0	1	0	0
1	Saline	3	0	0	0	0
2	Meloxicam 0,5 mg/kg	3	0	0	0	0
3	Meloxicam 1 mg/kg	3	0	1	0	0
1	Saline	4	0	0	0	0
2	Meloxicam 0,5 mg/kg	4	0	1	0	0
3	Meloxicam 1 mg/kg	4	0	0	0	0
1	Saline	5	0	0	0	0
2	Meloxicam 0,5 mg/kg	5	0	0	0	0
3	Meloxicam 1 mg/kg	5	0	0	0	0

On observe un score total plus élevé chez le pigeon du groupe témoin lors des 48 premières heures post-opératoires. Cependant, ce score a été jugé acceptable puisque nous considérons normal qu'un oiseau passe beaucoup de temps couché dans les 24 premières heures post-opératoires. Le deuxième jour, le pigeon du groupe témoin avait perdu un peu de poids (2,4 % par rapport à son poids pré-opératoire) bien que sa consommation d'aliment ait augmenté. Les deux autres pigeons avaient aussi perdu du poids ce jour-là. Son niveau d'activité a été jugé à 1, puisque comparativement aux deux autres pigeons qui se comportaient tout à fait normalement, il semblait légèrement moins actif qu'à l'ordinaire. Aucun des pigeons n'a atteint les points limites déterminés.

Les plaies de chirurgies ont été évaluées quotidiennement. Aucun écoulement n'a été noté. Un léger œdème ainsi qu'une zone de rougeur a été observé chez le pigeon B uniquement le lendemain de la chirurgie. Des hématomes de petite taille étaient visibles chez les trois pigeons autour de la plaie de chirurgie (Figure 9).

**Figure 9 : Plaie chirurgicale du pigeon A (groupe témoin)  
(24 heures post-opératoires).**

(Notez la plaie de chirurgie d'environ 1 cm de long et le point de suture sur la sortie de tige en regard du grand trochanter fémoral.)



D'autre part, les valeurs de poids porté sur chacun des membres ont été mesurées six fois par jour à l'aide du perchoir électronique (Figure 10). Les trois pigeons ont très bien toléré ces manipulations et restaient calmes sur le perchoir électronique sans démontrer de comportement de fuite.

**Figure 10 : Pigeon installé sur le perchoir électronique pendant une séance de mesures.**

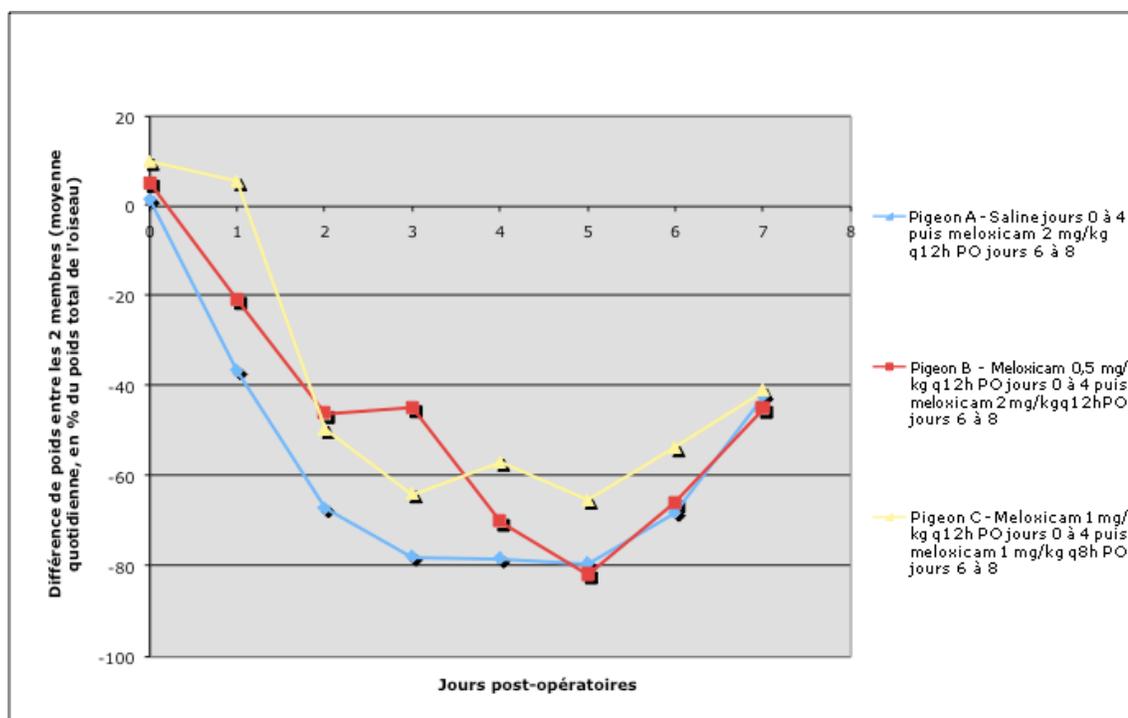


Durant les 24 premières heures post-opératoires, une différence a été observée entre le pigeon du groupe témoin et les deux autres qui mettaient plus de poids sur leur membre opéré (Figure 11). Par la suite, cette différence s'est progressivement estompée. Le 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire, bien que les pigeons se comportaient normalement et mangeait normalement, le poids porté sur le membre opéré par chacun des pigeons a été considéré comme compatible avec la présence résiduelle de douleur post-opératoire. L'analyse des valeurs obtenues tout au long de la semaine suggère que le niveau d'analgésie produite par l'utilisation de meloxicam aux dosages et fréquences utilisées pendant seulement cinq jours post-opératoires pourrait être amélioré. Ces résultats préliminaires sont très intéressants puisque les doses et les fréquences d'administration utilisées en clinique présentement sont inférieures à celles de notre étude, et que la durée du traitement post-opératoire recommandée dans la littérature n'est que de trois à cinq jours.

À la lumière de ces résultats préliminaires, nous avons donc décidé de garder les pigeons et de poursuivre l'administration de meloxicam et d'en augmenter la dose ou la fréquence d'administration. Le pigeon du groupe témoin et le pigeon du groupe meloxicam 0,5 mg/kg ont reçu 2 mg/kg de meloxicam q12h pendant quatre jours, tandis que le pigeon du groupe meloxicam 2 mg/kg a reçu 1 mg/kg q6h pendant quatre jours. Les trois pigeons se sont beaucoup améliorés quant au poids porté sur le membre opéré avec ces traitements, mais les pigeons A et B ont eu une amélioration plus marquée que le pigeon C (Figure 11).

**Figure 11 : Différence de poids porté sur le membre opéré comparativement au membre controlatéral durant le projet pilote**

(Le jour 0 représente l'ensemble des données obtenues pendant la période pré-opératoire.)



Aucune évidence clinique de toxicité n'a été observée (absence de polyurie, selles normales, comportement normal, analyses biochimiques dans les normales).

### **3. Discussion des résultats du projet pilote**

Aucune étude n'ayant à ce jour prouvé l'efficacité du meloxicam sur des douleurs post-opératoires chez les oiseaux, il est essentiel de maintenir un groupe témoin afin d'obtenir des résultats interprétables. En cas d'inconfort marqué d'un oiseau de ce groupe, la procédure déterminée par les points limites s'appliquera.

La littérature actuelle recommande des dosages allant de 0,1 à 0,5 mg/kg de meloxicam q12 à 24h chez les oiseaux. Ces dosages sont extrapolés des petits mammifères ou issus d'impression clinique sans aucune base scientifique. Même s'il est possible qu'un dosage de 0,5 mg/kg q12h soit insuffisant pour traiter adéquatement la douleur post-opératoire, il nous paraît essentiel de tester ce dosage. En effet, si nous démontrons qu'une dose supérieure est efficace, mais que nous n'avons pas testé 0,5 mg/kg q12h, nous pourrions nous faire reprocher d'avoir utilisé une dose élevée sans justification.

Selon notre étude pilote, un dosage de 2 mg/kg q12h semble améliorer significativement et durablement le confort des oiseaux en période post-opératoire sans évidence de toxicité. Le meloxicam est un AINS considéré comme très sécuritaire et aucune évidence de toxicité n'a été rapportée dans la littérature chez les oiseaux, contrairement à d'autres AINS testés.

Les points limites choisis nous ont semblé adéquats afin de déterminer le niveau de confort des animaux, et ne seront donc pas modifiés.

#### **4. Ajustements proposés au protocole d'étude suite au projet pilote**

Nous proposons d'ajuster notre protocole de traitement :

Pigeons du groupe témoin : injection de saline en période post-opératoire, puis administration de saline PO q12h pendant neuf jours post-opératoires.

Pigeons du groupe meloxicam 0,5 mg/kg : injection de 0,5 mg/kg IM de meloxicam en période post-opératoire, puis administration de 0,5 mg/kg de meloxicam PO q12h pendant neuf jours post-opératoires.

Pigeons du groupe meloxicam 2 mg/kg : injection de 2 mg/kg IM de meloxicam en période post-opératoire, puis administration de 2 mg/kg de meloxicam PO q12h pendant neuf jours post-opératoires.

Suite à une période de dix jours de repos en cage au cours de laquelle les traitements seront administrés, les oiseaux seront placés en volière (voir Annexe II).

Trois semaines après la chirurgie, les oiseaux seront anesthésiés à l'isoflurane et euthanasiés par injection intraveineuse de T-61. Des radiographies de l'ensemble de l'oiseau seront prises (deux vues, voir Annexe III). De plus, la formation de cal osseux au site de fracture sera évaluée radiographiquement et histologiquement afin de détecter des effets possibles (positifs ou négatifs) de l'utilisation de cet analgésique sur la qualité de la guérison osseuse (projet indépendant de la présente étude).

## **Chapitre 3 - Article**

### **ASSESSMENT OF MELOXICAM-INDUCED ANALGESIA ON POST-OPERATIVE ORTHOPEDIC PAIN IN PIGEONS**

Desmarchelier Marion, DV

Troncy Eric, DV, PhD, DUn

Fitzgerald Guy, DMV, MSc

Lair Stéphane, DMV, DVSc

From the Département de sciences cliniques (Desmarchelier, Fitzgerald, Lair), the Département de biomédecine vétérinaire (Troncy), Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, CP 5000, Saint-Hyacinthe J2S 7C6 QC, Canada.

Dr. Desmarchelier's present address: Department of Companion Animals, Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, 550, University Avenue, Charlottetown, C1A 4P3 PE, Canada.

Supported by Boehringer-Ingelheim Vetmedica Inc., and the Fonds en santé des animaux de compagnie de la Faculté de médecine vétérinaire.

Address correspondence to Dr. Lair.

## 1. Abstract

**Objective** – To assess the analgesic effects of two dosages of meloxicam on postoperative orthopedic pain in pigeons.

**Animals** – 21 domestic pigeons.

**Procedures** – An osteotomy of the femur was performed and immobilized with an intramedullary pin. The birds were randomly divided among three treatment groups: saline, 0.5, and 2.0 mg/kg of meloxicam, all blinded IM administrations started after surgery, and then PO q 12 h for 9 days. Levels of postoperative pain were assessed during four days, using descriptive pain scores, quantification by behavioral ethograms using videotape records, and pelvic limb weight-bearing measurement using an incapitance meter. Inter-groups differences as well as changes to baseline values were analyzed.

**Results** – No significant difference was observed between the saline and the 0.5 mg/kg meloxicam group with regards to all tested parameters. Treatment with meloxicam at 2.0 mg/kg resulted in an increase in weight-bearing on the affected limb from the second to the fourth postoperative day compared to other groups, as well as decreased pain scores for at least the first two postoperative days. Return to baseline ethograms was achieved faster in pigeons that received 2.0 mg/kg of meloxicam compared to other groups. Blood analyses, radiographs and complete necropsies failed to reveal any evidence of adverse effects of meloxicam at the dosages administered.

**Conclusion and clinical relevance** – Administration of the generally recommended dosage 0.5 mg/kg of meloxicam seemed to be inefficient in treating postoperative orthopedic pain in pigeons, while the 2.0 mg/kg dose provided significant and quantifiable analgesia and appeared to be safe in this species under experimental conditions.

## 2. Introduction

Birds, mammals and other vertebrates share a similar nervous system type, neurotransmitters and neural pathways.<sup>1</sup> However, due to their usually more elusive behavioral responses to pain, compared to human and some domestic mammals, pain assessment in avian patients under veterinary care remains challenging.<sup>2,3</sup> Fractures of the wings and legs, which sometimes require orthopedic surgeries, are a frequent cause of presentation in both free-living and captive birds. Different analgesic drugs have been recommended to control pain in avian species following orthopedic surgeries, including opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).<sup>1,4</sup> Since most opioids have short-term effects and are only available in injectable formulations, their use is usually restricted to the perioperative period.<sup>5,6</sup> On the other hand, NSAIDs can be given orally and are known to provide analgesia for a longer duration, at least in mammals. For these reasons, molecules from this pharmacological group are often used for pain management during the days following surgery. Analgesic effects of a limited number of NSAIDs have been studied in birds. Flunixin meglumine and ketoprofen have been shown effective in reducing arthritic pain in chickens.<sup>7</sup> However, several studies have reported significant renal lesions following the use of these two molecules in birds.<sup>8-10</sup> Carprofen has been used in chickens with arthritic pain, despite the absence of pharmacokinetic studies in birds.<sup>7,11</sup> Treatment with carprofen in Amazon parrots with experimentally-induced arthritis provided only slight improvement of the weight-bearing load on the arthritic limb.<sup>12</sup> Meloxicam is a recent NSAID frequently recommended for the treatment of pain in birds.<sup>13</sup> Its pharmacokinetic has been studied in several avian species including pigeons: oral absorption and bioavailability appear to be good in birds.<sup>14,15</sup> Toxicology of meloxicam has been studied with different dosages in different species, and no side effects have been reported.<sup>9,16,17</sup> Meloxicam is formulated as an injectable solution and an oral liquid formulation<sup>a</sup> which greatly facilitates the administration of this analgesic to small birds. Interestingly, meloxicam has been shown to be stable following dilution for at least one month.<sup>18</sup> The analgesic effects of meloxicam have been only recently evaluated in birds using an experimental model of

arthritis.<sup>19</sup> However, to our knowledge, despite its frequent use for avian surgical procedures, the analgesic properties of meloxicam on postoperative pain have not been studied in birds.

The objective of this study was to assess the analgesic effects and safety of two different dosages of meloxicam, following orthopedic surgeries in pigeons performed in a controlled setting, using a fracture pain model previously described.<sup>20</sup>

### 3. Materials and methods

#### *Animals*

All procedures were approved by the *Faculté de médecine vétérinaire* Animal Care and Use Committee, which operates under the auspices of the Canadian Council on Animal Care. Experiments were performed using 21 adult domestic pigeons weighing 318.1 (58.1) g [mean (SD)]. Pigeons, which were acquired as males from a breeder, were allowed to acclimate to the environment for one week prior to inclusion in the study. The birds were housed individually in cages with a solid floor covered by 5 cm of soft bedding during the pre-operative period, as well as during the first ten days of the post-operative period. After that time, the birds were assembled into large aviaries, for the remaining of the study. Pigeons were on a 12-h light-dark cycle and were fed and watered *ad libitum*. Birds were considered healthy based on a flawless physical examination, hematological and biochemical parameters falling within the reference range of the species and a normal fecal examination.<sup>21</sup>

#### *Surgical procedure*

At day (D) 0, all pigeons received an IM injection of 1.0 mg/kg of butorphanol<sup>b</sup> while being mask-induced with isoflurane<sup>c</sup>, delivered in oxygen as a carrier gas *via* a nonrebreathing Bain system. Once muscular relaxation was apparent (assessed as a loss of muscle tone in the pelvic limbs and jaw), endotracheal intubation was performed with a Magill uncuffed endotracheal tube (3.0–4.5 mm in diameter) attached to a pediatric connector. Isoflurane levels were adjusted based on the individual bird's anesthetic parameters and response to surgical stimuli (2.0–3.5% on calibrated vaporizer with fresh gas flow of 1L/min). Birds were manually ventilated to maintain end-tidal CO<sub>2</sub> values between 35 and 45 mm Hg. Heart rate was monitored with an ultrasonic Doppler probe<sup>d</sup> applied on the palatine artery. A circulating hot-water blanket was used to provide supplemental heat for the duration of the anesthetic period, and body temperature was

monitored with a cloacal thermometer. The use of VSP transparent vinyl surgical drapes<sup>c</sup> contributed to the maintenance of an adequate body temperature. After aseptic preparation of the left lateral thigh, a femoral fracture was created and repaired with an intramedullary pin, as previously described.<sup>20</sup> All pigeons received 1.0 mg/kg of butorphanol IM, four and eight hours after the induction of anesthesia.

### *Experimental design*

Pigeons were randomly assigned to one of the following three groups:

**Group MxLD (Meloxicam Low Dose): Meloxicam 0.5 mg/kg.** In MxLD group, pigeons were administered meloxicam 0.5 mg/kg IM immediately after the surgery and then meloxicam 0.5 mg/kg PO q 12 h for 9 days. This dose was obtained from the literature.<sup>22</sup>

**Group MxHD (Meloxicam High Dose): Meloxicam 2.0 mg/kg.** In MxHD group, pigeons were administered meloxicam 2.0 mg/kg IM immediately after the surgery and then 2.0 mg/kg of meloxicam PO q 12 h for 9 days. This dose was selected by the authors as the experimental one to be tested, after the results of a pilot study (unpublished data).

**Group SAL: Saline group.** In SAL group, pigeons were administered saline IM immediately after the surgery and then saline PO q 12 h for 9 days. The volume of saline used was equivalent to that used for the MxHD group (0.4 mL/kg IM and 1.3 mL/kg PO) and double of the MxLD group.

All treatments were blinded to manipulators and observers, being prepared by an independent technician.

### *Pain assessment*

Pain was evaluated six times a day (at 08:00, 09:00, 11:00, 14:00, 17:00 and 20:00) by one of two blinded trained assessors from D1 to D4, using the fracture pain model previously validated in pigeons.<sup>20</sup> Briefly, orthopedic pain was assessed by measuring the differences in the distribution of body weight (DBW) on the right (intact) *versus* the

left (fractured) pelvic limb by the means of an incapitance meter modified for pigeons, as previously described.<sup>20</sup> The DBW was calculated with the following equation:

$$\text{DBW} = \frac{(\text{weight on intact hind limb} - \text{weight on fractured hind limb})}{(\text{weight on intact hind limb} + \text{weight on fractured hind limb})}$$

A DBW of zero would correspond to a bird that bears its weight equally on both limbs. A DBW of 100% would be recorded in a bird that is bearing no weight on its fractured limb. Each measurement consisted of six replicates, of ten seconds duration each. Three pain numerical rating scales were also filled in: “Position – pain score” assessed the fractured limb position in the presence of an observer; “Subjective – pain score” reflected the observer’s subjective impression about the level of pain experienced by the pigeon at the time of observation; and “Interactive attitude – pain score” evaluated the reaction(s) and attitude of the pigeon as an observer approached the cage. A score ranging from zero (no obvious discomfort) to five (maximum discomfort), was assigned to each pain numerical rating scale, at each time point by one of the two observers.<sup>20</sup> Pigeon behavioral ethograms were established and used on video films recorded right before the other pain assessments, six times a day (at 08:00, 09:00, 11:00, 14:00, 17:00 and 20:00), of 20 minutes duration each, and all without any human presence.<sup>20</sup> The last ten minutes of each record were analyzed while the first ten minutes after the video camera was turned on were considered as a washout period.<sup>20</sup> Both the activities (eating, preening, exploring the environment and resting) and the positions (lying down on the bottom of the cage, lying down on the perch, standing on the bottom of the cage, and standing on the perch) of the pigeons were analyzed. Baseline evaluation for each pigeon was obtained for all parameters during the week before the surgery.

#### *Radiographic and histological analyses*

Pigeons were euthanized 21 days post-surgery by an IV overdose of T-61<sup>f</sup> under isoflurane anesthesia. Hematology and biochemistry were performed on blood sampled, just prior to the euthanasia. Full body lateral and ventrodorsal radiographic views were

obtained for each bird. Complete necropsy, including histopathological analyses of major organs and tissues, was performed on each pigeon.

#### *Statistical analysis*

Statistical analyses were performed using SAS 9.1<sup>®</sup>. Postoperative values were compared to preoperative values for each pigeon. Comparisons were also made between the three groups during the preoperative and the postoperative periods, independently. The DBW and variables obtained from the ethograms were analyzed using a repeated measures linear model, with group as a between-subject factor and time as a within-subject factor. A priori contrasts between groups at each time period and between time periods for each group were done without correction for multiple testing given the small sample size. Ordinal pain scales values were analyzed using the Cochran-Mantel-Haenszel test followed by post-hoc comparisons. Prevalence of histopathological lesions was compared between groups using a  $\chi^2$  exact test. The significance alpha threshold was set at 5%.

## 4. Results

Three of the 21 pigeons enrolled in this study were removed from the data set, either due to error in the gender determination (two birds) or due to a minor post-operative surgical complication characterized by a slight migration of the intramedullary pin (one bird). At the beginning of the study, the average weight (SD) was 317.9 (47.5) g for the SAL group (n = 7), 321.2 (84.3) g for the MxLD group (n = 6) and 312.1 (54.1) g for the MxHD group (n = 5), and the difference was not statistically significant between groups ( $P = 0.99$ ).

During the preoperative period, DBW was not statistically different from zero in each of the three groups ( $P > 0.05$ ) and did not differ between groups ( $P > 0.05$ ). Prior to the surgery, a low variability in DBW was present during the day (mean differences ranged from 0.95% to 2.35%). Mean DBW was significantly lower during the postoperative period compared to the preoperative period in all three groups ( $P < 0.0001$ ). No significant differences were observed between groups SAL and MxLD in regards to DBW during the postoperative period ( $P \geq 0.80$ ). Group MxHD was different from both other groups at D2 ( $P = 0.02$ , vs. SAL;  $P = 0.04$ , vs. MxLD), D3 ( $P = 0.04$ , vs. SAL), and D4 ( $P = 0.01$ , vs. SAL;  $P = 0.03$ , vs. MxLD) (Figure 1). During the entire postoperative period, pigeons from SAL and MxLD showed a decrease in their weight-bearing on the fractured leg by, respectively,  $71.8 \pm 7.9\%$  (mean  $\pm$  SE), and  $71.1 \pm 7.0\%$ , compared to preoperative baseline data. This decrease was not as important in MxHD pigeons ( $50.5 \pm 8.8\%$ ), but this difference was not statistically significant ( $P \geq 0.10$ ). No significant variations were observed in relation to the times of the day during the four postoperative days (data not shown).

Baseline pain scores were not different from one group to the other before surgery ( $P \geq 0.51$ ). The values attributed for the “Position – pain score” were significantly lower for MxHD pigeons compared to other groups at D1 ( $P = 0.04$ ) and D2 ( $P = 0.04$ ) (Figure 2). A similar statistically significant difference was also observed for the “Subjective – pain score” at D1 ( $P = 0.03$ ) and D2 ( $P = 0.02$ ) (Figure 3). Differences between the MxHD

and SAL groups were also observed for the “Interactive attitude – pain score”, the scores attributed to MxHD birds being lower at D2 ( $P = 0.02$ ).

On behavioral ethograms, a significant difference was observed between the postoperative period and the preoperative baseline. A significant effect of the group at all times confounded ( $P = 0.01$ ), and of the time, all groups confounded ( $P = 0.0004$ ), was observed for the period where the birds were perching. No difference was seen between the three groups during the preoperative period for this parameter. The proportion of time perched was similar between the preoperative and the postoperative periods (when considered as a whole) in MxHD pigeons (mean variation +7.0 (8.6)%;  $P = 0.41$ ). On the other hand, both SAL and MxLD pigeons spent, in general, less time perched after the surgery compared to their preoperative perching tendency (mean variation respectively, -22.8 (7.9)%;  $P = 0.005$ , and -21.2 (8.9)%;  $P = 0.02$ ). During the postoperative period, no difference in perching time was observed between the SAL and MxLD groups. In contrast, MxHD pigeons spent significantly more time perched on D2 and D3 than MxLD pigeons (respectively,  $P = 0.007$  and  $P = 0.0033$ ). In addition, MxHD pigeons spent more time perching than SAL birds on D1 and D2 (respectively,  $P = 0.0066$  and  $P = 0.008$ ) (Figure 4). In parallel, a significant effect of the time, all groups confounded ( $P = 0.001$ ), was seen for the daily time spent recumbent on the bottom of the cage. Pigeons from MxHD group spent significantly less time lying on the bottom of their cages compared to SAL group at D1 ( $P = 0.002$ ) and compared to the MxLD group at D2 ( $P = 0.001$ ).

A significant effect of the time, all groups confounded ( $P < 0.0001$ ), was seen for the time the pigeons spent exploring their environment. Exploring time significantly decreased from the preoperative period compared to the postoperative period in the SAL (-22.8 (4.2)%;  $P < 0.0001$ ) and the MxLD (-19.1 (4.6)%;  $P < 0.0001$ ) groups. A similar trend was also seen for group MxHD (-11.6 (4.2)%;  $P = 0.008$ ). A significant effect of the time, all groups confounded ( $P < 0.0001$ ), was seen for the time the pigeons spent daily resting. Resting periods significantly increased from the preoperative period to the postoperative period in SAL (+28.8 (6.6)%;  $P < 0.0001$ ) and MxLD (+22.8 (7.5)%;  $P = 0.0004$ ) groups, but not in MxHD (+9.8 (7.2)%;  $P = 0.18$ ). Pigeons from MxHD group spent significantly less time resting compared to MxLD at D2 ( $P = 0.0005$ ) (Figure 5). A

significant effect of the group at all times confounded ( $P = 0.01$ ) was seen for the time the pigeons spent daily preening. Pigeons from MxHD group tended to spend more time preening at D2 compared to the MxLD ( $P = 0.0001$ ).

All hematological and biochemical parameters remained within the reference ranges for pigeons throughout the study, and no significant changes were observed between the preoperative and the postoperative periods (data not shown). Radiographs taken three weeks after surgery showed satisfactory bone healing in all birds, characterized by an excellent reduction and by the beginning of a callus formation. Postmortem examinations mainly revealed non-specific mild histological changes commonly observed in clinically healthy pigeons, such as mild to moderate multifocal periportal lymphoplasmocytic infiltrates, and mild multifocal interstitial lymphoplasmocytic nephritis. The  $\chi^2$  exact test failed to indicate any significant relationship between the group and the presence of interstitial nephritis lesions ( $P = 1$ ).

## 5. Discussion

Pain caused by bone fractures is a complex process involving several nociceptive and inflammatory pathways.<sup>23,24</sup> Stabilization of the fractured site by internal or external fixation results in a significant attenuation of pain in people and most likely in birds as well. However, fracture-associated pain is often accompanied by peripheral and central sensitization potentially leading to synaptic plasticity and long-term potentiation that may contribute to observed chronic pain syndromes (such as allodynia, hyperalgesia and dysesthesias), even after surgical repair in people.<sup>25</sup> Chronic pain can affect the ability to use the affected limb and the quality of life.<sup>24</sup> With the model of fracture-associated pain that we used in this study, we were able to evaluate the impact of postoperative orthopedic pain on the pigeon behavioral ethogram and on the use of the affected limb, indirectly quantified by its weight-bearing measurement.

Assessment of DBW between the affected and the intact controlateral limb during the postoperative period indicated that pigeons that received 2.0 mg/kg of meloxicam willingly tolerated more weight on their affected limb compared to those which received 0.5 mg/kg of meloxicam or saline. We are prudent in the statistical inference to bring to such results with regards to the limited power of analysis of our study, but we also feel that the observed differences are clinically relevant (representing 20% of the body weight). Interestingly, weight-bearing on the affected limb was greater at D1 compared to the following days in all three groups (see Figure 1). This observation suggests that the condition worsened after D1, and could be related to delayed expression of peripheral and central sensitizations mechanisms. In general, variations in weight-bearing were still detectable four days postoperatively, whereas changes in pain scores and ethograms were only evident during the first two days. Such result highlights the usefulness of static kinetics (using the incapitance meter) in term of sensitivity to detect alteration during the period following an orthopedic surgery.

Evaluation of descriptive pain scales does not require any specialized equipment and they are easy to use in a clinical setting. The results obtained with the evaluation of the “Position – pain score” and the “Subjective – pain score” suggest that birds that received 2.0 mg/kg of meloxicam were more comfortable than pigeons from the other groups.

This observation is in agreement with the static kinetics results. It should however be pointed out that some birds in the SAL group were repeatedly given relatively low pain scores, suggesting that a bird may still be experiencing a significant amount of pain without showing it, at least in the eyes of the observer.<sup>20</sup> In contrast, none of the MxHD birds showed consistently high pain scores. These observations suggest that the specificity of these pain numerical rating scales are good, whereas their sensitivity in evaluating pain are not optimal.

Ethograms performed using video records taken at six different times of the day allowed a comprehensive assessment of the postoperative behavior, without the interference associated with the visual presence of the observer, which is known to influence pain-related behavior in birds.<sup>2,26</sup> This assessment of undisturbed birds showed that, in general, the daily position repertoire of birds from the MxHD group following the surgery was similar to the preoperative baseline data, with the exception of a decrease in time spent perching during the first postoperative day. In contrast, the postoperative position repertoire of birds from the SAL and MxLD groups during the first three postoperative days was overall different from the preoperative period. This assessment also documented differences among the groups in terms of the activity and position repertoires during the postoperative period, with an increase of the time exhibiting behaviors and positions suggestive of some discomfort in the SAL and MxLD groups compared to the MxHD birds. These observations suggest that meloxicam given at a dose of 0.5 mg/kg did not provide any measurable pain relief, whereas the 2.0 mg/kg dose did.

Meloxicam has become a popular drug in the treatment of orthopedic pain in dogs and is commonly used in avian clinical practice.<sup>27</sup> Pharmacokinetic data are now available or under study for many different species of birds (Wilson HG, personal communication, Arles, 2005; Paul-Murphy JR, personal communication, Tulsa, 2009).<sup>14</sup> These studies have shown significant variations within the different avian species, which may be associated with variable plasma protein binding and biotransformation pathways.<sup>14</sup> Elimination half-life does not seem to be related to the bird's weight. In the pigeon, elimination half-life (2.4 h) is longer than those of other larger species of birds (0.5 h in ostriches, 0.72 h in ducks) but significantly shorter than in dogs (24 h).<sup>14,28</sup> However,

pharmacodynamics and clinical efficacy should also be taken into consideration when determining the schedule of administration, as meloxicam tissue concentration and eicosanoid synthesis inhibition could persist for a longer period of time than what would have been expected from pharmacokinetic study.<sup>29</sup> Meloxicam literature recommended dosages for birds varies from 0.1 to 1.0 mg/kg.<sup>1,19,22,30-33</sup> Most of these recommended dosages are either simply extrapolated from studies in dogs or are based on anecdotal clinical experience. In our study, it was decided to test a dosage of 2.0 mg/kg following the disappointing results obtained in a pilot study during which 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg q 8 h or q 12 h were tested. This observation is similar to the results of a recent study evaluating different dosages of meloxicam in parrots with experimentally induced arthritis, in which it was shown that birds receiving  $\leq 0.5$  mg/kg of meloxicam did not bear more weight on the affected limb than the controls, whereas birds receiving 1.0 mg/kg did.<sup>19</sup> Toxicologic and retrospective clinical studies indicate that meloxicam may be one of the safest currently available NSAIDs in vultures.<sup>16,17</sup> Lesions that have been associated with flunixin in birds include acute necrotizing glomerulonephritis associated with visceral and renal gout in cranes and tubular necrosis in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*).<sup>8,9</sup> Cortical ischemic tubular necrosis in white-rumped vultures (*Gyps bengalensis*) was reported after diclofenac ingestion.<sup>34</sup> Safety of ketoprofen has also been questioned in birds.<sup>10</sup> Even if 2.0 mg/kg is greater than the reported doses for the use of meloxicam in birds, the absence of changes in blood parameters combined with the absence of renal and gastrointestinal lesions, suggest that this dose can be used safely in a pigeon, at least in circumstances similar to those of the present study.

Our study is limited by the fact that, due to ethical considerations and its exploratory nature, only a small number of birds were used. This relatively small sample size might limit the statistical power of our results. Since pharmacological parameters for meloxicam differ greatly within avian species, extrapolation of the results obtained in the pigeons from this study to other bird species or situations should be done carefully. In addition, since susceptibility to the toxic effects of meloxicam potentially varies between species, the 2.0 mg/kg dose should not be used in other avian species unless the safety of this dosage is demonstrated. Assessment of the plasmatic protein binding, other

pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of meloxicam in birds would also bring more knowledge concerning the metabolism of this drug in birds.

## **6. Conclusion**

In conclusion, based on the present study, we suggest that the administration of 2.0 mg/kg of meloxicam q 12 h PO for 10 days can provide a significant level of analgesia in pigeons that have undergone an orthopedic surgery. In contrast, the 0.5 mg/kg dose, which is in the range of the actually recommended avian dosages, appears to be insufficient to provide significant analgesic effects for orthopedic pain in pigeons.

## 7. Footnotes

- a. Metacam, Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc, Burlington, ON, Canada
- b. Torbugesic, Wyeth Canada, St. Laurent, QC, Canada
- c. AErrane, Baxter, Toronto, ON, Canada
- d. Ultrasonic Doppler flow detector, model 811-B, Parks Medical Electronics Inc., Aloha, OR, USA
- e. Veterinary Specialty Products, Mission, KS, USA
- f. T-61 Euthanasia solution, Intervet-Schering-Plough Animal Health, Kirkland, QC, Canada
- g. SAS 9.1, Cary, NC, USA

## **8. Acknowledgments**

The authors thank Guy Beauchamp for statistical assistance and Sandra Delisle for her assistance with the animal care.

## 9. Figures

Figure 1 – Differences in the distribution of body weight (DBW) on the right (intact) vs. the left (fractured) pelvic limb, expressed as a percentage of the total body weight [mean (SD)], during the preoperative period (Pre-op) and the four postoperative days (Days 1 to 4), for the saline group (n = 7; white bars); 0.5 mg/kg meloxicam group (n = 6; light grey bars) and 2.0 mg/kg meloxicam group (n = 5; dark grey bars). Different subscript letters denote differences between the groups for each postoperative day ( $P < 0.05$ ).

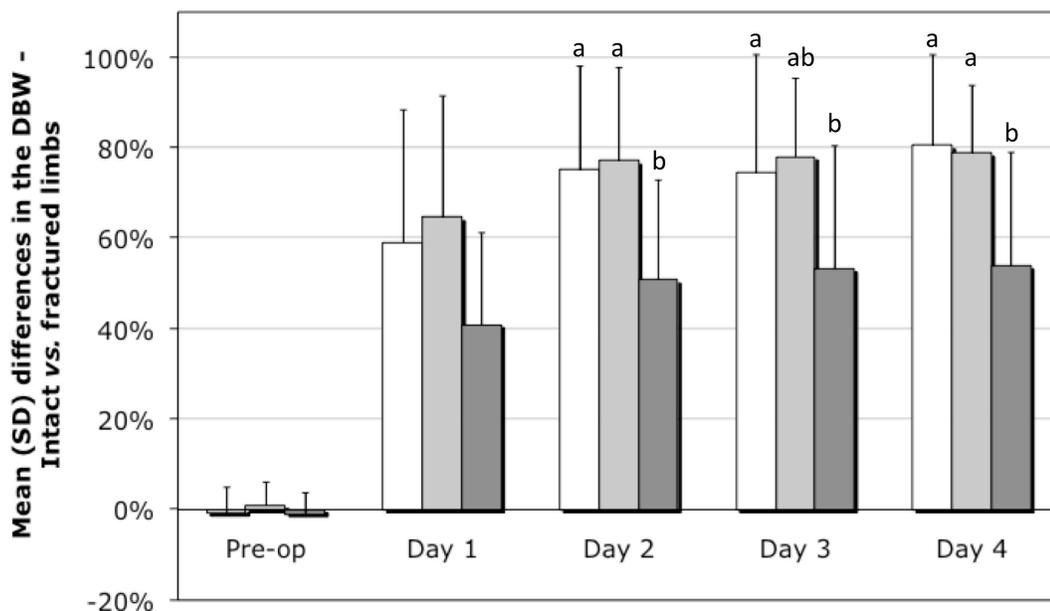


Figure 2 – Changes in the “Position - pain score” for the preoperative period (Pre-op) and the four postoperative days (Days 1 to 4), in the three groups. Each box displays the range of pain scores (minimum to maximum) recorded for each group. The median pain score is indicated by the thick horizontal black line in each box. (\*  $P < 0.05$ , vs. both saline and meloxicam low dose groups).

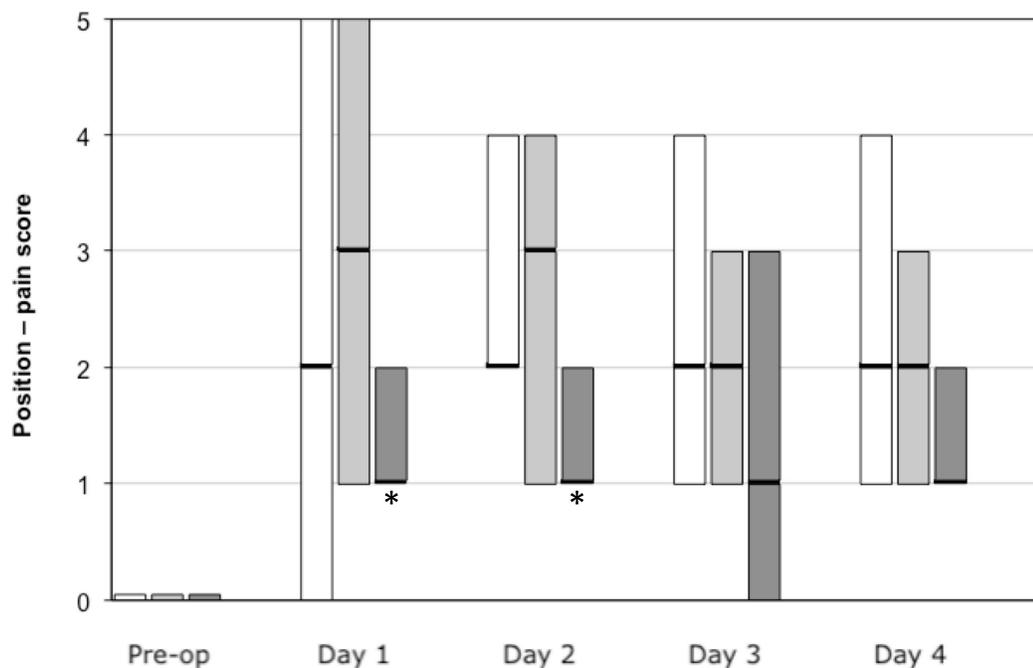


Figure 3 – Changes of the “Subjective – pain score” for the preoperative period (Pre-op) and the 4 postoperative days (Days 1 to 4), in the three groups. Each box displays the range of pain scores (minimum to maximum) recorded for each group. The median pain score is indicated by the thick horizontal black line in each box. (\*  $P < 0.05$ , vs. both saline and meloxicam low dose groups).

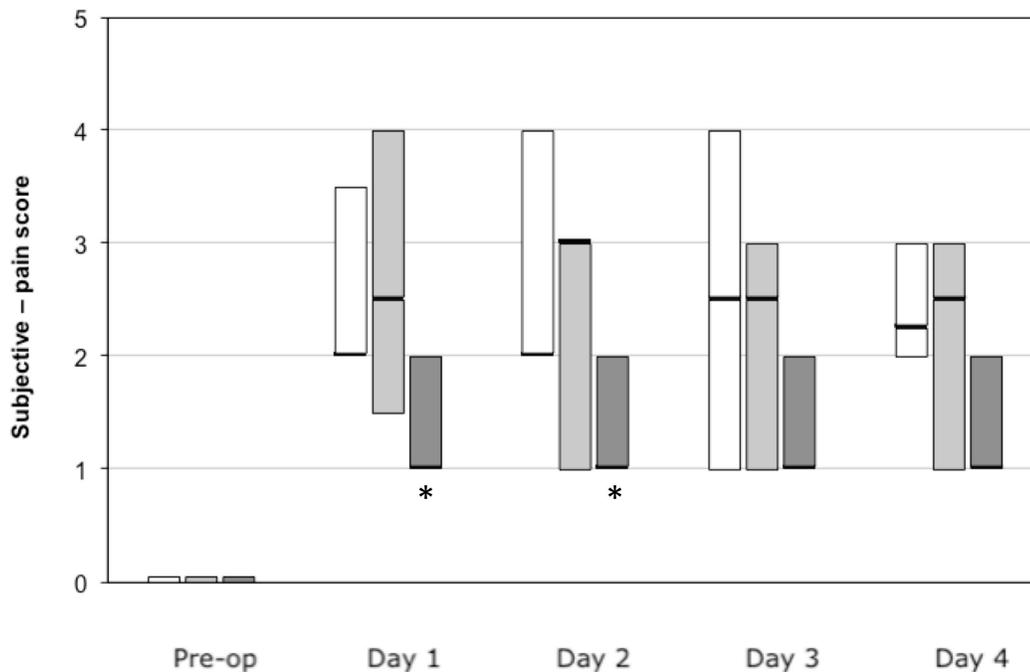


Figure 4 – Percentage of time that pigeons spent perching during the preoperative period (Pre-op) and during the four postoperative days (Days 1 to 4) as assessed by videotape recordings, in the three groups. Different subscript letters denote differences between the groups for each postoperative day ( $P < 0.05$ ).

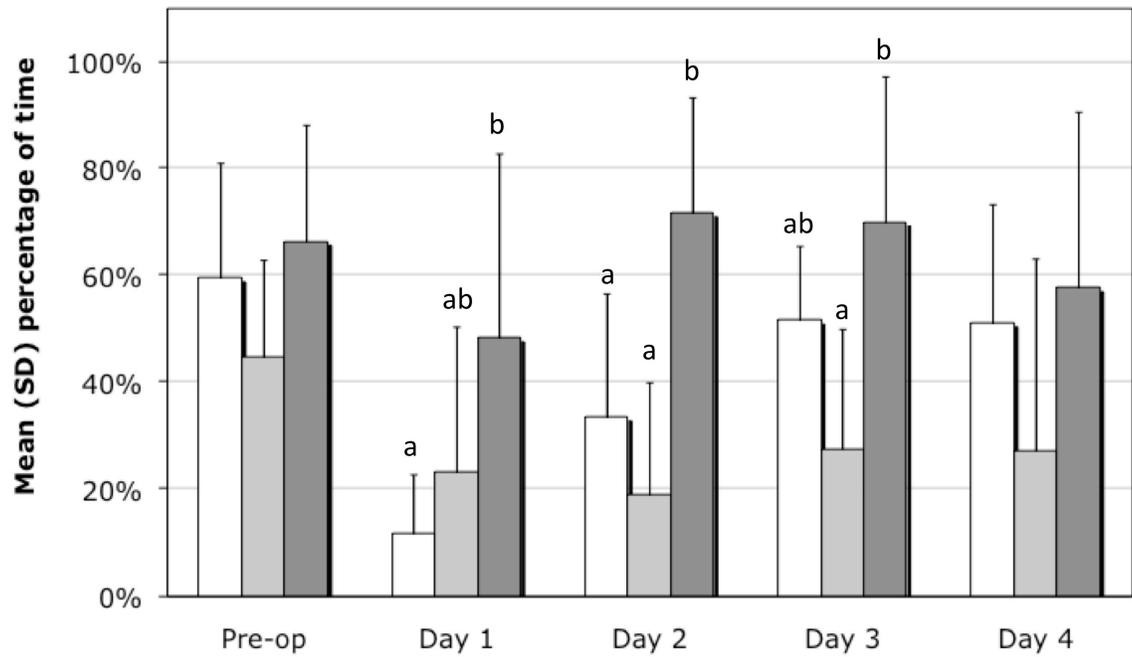
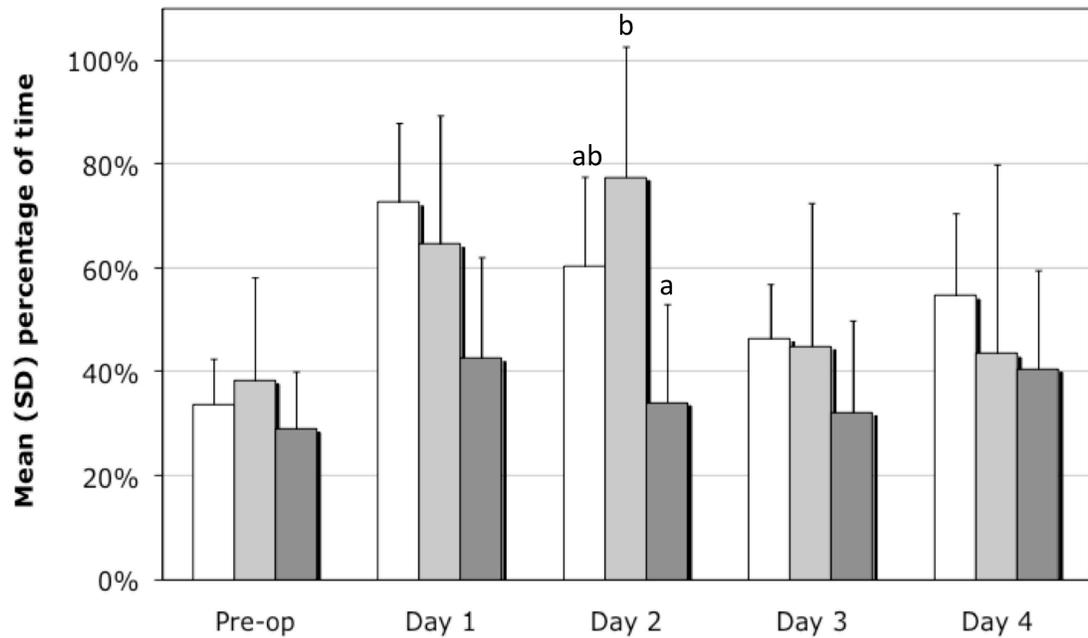


Figure 5 – Percentage of time that pigeons spent resting during the preoperative period (Pre-op) and during the four postoperative days (Days 1 to 4) as assessed by the videotape recordings, in the three groups. Different subscript letters denote differences between the groups for each postoperative day ( $P < 0.05$ ).



## 10. Literature cited

1. Paul-Murphy J, Ludders JW. Avian analgesia. *Vet Clin North Am: Exot Anim Pract* 2001;4:35–45.
2. Gentle MJ. Pain in birds. *Anim Welfare* 1992;1:235–247.
3. Gentle MJ, Hunter LN. Physiological and behavioural responses associated with feather removal in *Gallus gallus var domesticus*. *Res Vet Sci* 1990;50:95–101.
4. Machin KL. Controlling avian pain. *Compend Contin Educ Vet Pract* 2005;299–309.
5. Paul-Murphy JR, Brunson DB, Miletic V. Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*). *Am J Vet Res* 1999;60:1218–1221.
6. Sladky KK, Krugner-Higby L, Meek-Walker E, et al. Serum concentrations and analgesic effects of liposome-encapsulated and standard butorphanol tartrate in parrots. *Am J Vet Res* 2006;67:775–781.
7. Hocking PM, Robertson GW, Gentle MJ. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. *Res Vet Sci* 2005;78:69–75.
8. Clyde VL, Paul-Murphy J. Avian analgesia. In: Fowler ME, Miller RE, eds. *Zoo and wild animal medicine: current therapy 4*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999;309–314.
9. Pereira ME, Werther K. Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigar (*Melopsittacus undulatus*). *Vet Rec* 2007;160:844–846.
10. Mulcahy DM, Tuomi P, Larsen RS. Differential mortality of male Spectacled eiders (*Somateria fischeri*) and King eiders (*Somateria spectabilis*) subsequent to anesthesia with propofol, bupivacaine, and ketoprofen. *J Avian Med Surg* 2003;17:117–123.
11. McGeown D, Danbury TC, Waterman-Pearson AE et al. Effect of carprofen on lameness in broiler chickens. *Vet Rec* 1999;144:668–671.

12. Paul-Murphy JR, Sladky KK, Krugner-Higby LA, et al. Analgesic effects of carprofen and liposome-encapsulated butorphanol tartrate in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *Am J Vet Res* 2009;70:1201–1210.
13. Paul-Murphy J. Pain management. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine – Volume I*. Palm Beach: Spix Publishing, 2006;233–239.
14. Baert K, De Backer P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five birds species. *Comp Biochem Physiol C* 2003;134:25–33.
15. Naidoo V, Wolter K, Cromarty AD, et al. The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *J Vet Pharmacol Therap* 2008;31:128–134.
16. Cuthbert R, Parry-Jones J, Green RE, et al. 2007. NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia’s critically endangered vultures. *Biol Lett* 2007;3:90–93.
17. Swarup D, Patra RC, Prakash V, et al. Safety of meloxicam to critically endangered *Gyps* vultures and other scavenging birds in India. *Anim Conserv* 2007;10:192–198.
18. Hawkins MG, Karriker MJ, Wiebe V, et al. Drug distribution and stability in extemporaneous preparations of meloxicam and carprofen after dilution and suspension at two storage temperatures. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229: 968–974.
19. Cole G, Paul-Murphy J, Krugner-Higby L, et al. Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *Am J Vet Res* 2009;70: 1471–1476.
20. Desmarchelier M, Troncy E, Fitzgerald G, et al. A fracture pain model in the pigeon. Submitted to the American Journal of Veterinary Research. 2010.
21. International Species Information System. Physiological Data Reference Values. Teare JA eds. 2002.
22. Marx KL. Therapeutic Agents. In: HarrisonGJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine. Volume I*. Palm Beach: Spix publishing, 2006;241–342.

23. Minville V, Laffosse JM, Fourcade O, et al. Mouse model of pain fracture. *Anesthesiology* 2008;108:467–472.
24. Freeman KT, Koewler NJ, Jimenez-Andrade JM, et al. A fracture pain model in the rat. *Anesthesiology* 2008;108:473–483.
25. Ekman EF, Koman LA. Acute pain following musculoskeletal injuries and orthopaedic surgery: Mechanisms and management. *Instr Course Lect* 2005;54: 21–33.
26. Gentle MJ, Corr SA. Endogenous analgesia in the chicken. *Neurosci Lett* 1995;201:211–214.
27. Lafuente MP, Franch J, Durall I, et al. Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:1768-1774.
28. Busch U, Schmid J, Heinzl G, et al. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug metab Dispos* 1998;26:576–584.
29. Lees P, Sedwick AD, Higgins AJ, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of meloxicam in the horse. *Br Vet J* 1991;147:97–108.
30. Redig P. Falconiformes. In: Fowler ME, Miller RE, eds. *Zoo and Wild Animal medicine*. Saint-Louis: WB Saunders Co, 2003;150–161.
31. Stanford M. Cage and aviary birds. In: Meredith A, Redrobe S, eds. *BSAVA Manual of Exotic Pets*. Gloucester: BSAVA, 2002;157–167.
32. Cooper JE. Medicine and other agents used in treatment, including emergency anaesthesia kit. In: Cooper JE, ed. *Birds of prey, Health and Disease*. Oxford: Blackwell Science, 2002;271–277.
33. Saimour J. *Avian medicine*, Second edition. Edinburgh: Mosby Elsevier, 2008;525 pp.
34. Uphoff Meteyer C, Rideout BA, Gilbert M, et al. Pathology and proposed pathophysiology of diclofenac poisoning in free-living and experimentally exposed Oriental white-backed vultures (*Gyps bengalensis*). *J Wildl Dis* 2005;41:707–716.

## Chapitre 4 – Discussion générale

Les fractures surviennent fréquemment chez les oiseaux sauvages comme ceux de compagnie. Les mécanismes causant la douleur lors de fractures sont différents des autres types de douleur. La douleur initiale suivant une fracture du fémur chez l'homme est généralement décrite comme très intense (Crandall et al., 2002) et pourrait être due à l'activation de nocicepteurs mécaniques (fibres nerveuses C et A- $\delta$  qui innervent le périoste, l'os minéralisé et la moelle osseuse (Greenfield, 2006). Même si les os des oiseaux sont pneumatiques et que leur innervation et vascularisation sont probablement quelque peu différentes de celles des mammifères, il est probable que, chez ces espèces, la stabilisation du site de fracture par fixation interne ou externe entraîne aussi une atténuation significative du niveau de douleur ressentie (Freeman et al., 2008). Cependant, dans les minutes et les heures qui suivent le trauma, des cellules inflammatoires affluent vers le site de fracture, ce qui résulte en l'activation de nocicepteurs qui ont des récepteurs pour les cytokines, les chémokines et des facteurs inflammatoires, tels que la bradykinine, le facteur de croissance des nerfs et les prostaglandines qui sont fréquemment relâchés lors d'un trauma tissulaire (Haegerstam, 2001). Par conséquent, les drogues telles que les AINS qui agissent sur la production des prostaglandines sont utiles pour contrôler la douleur secondaire à une fracture (Greenfield, 2006). Enfin, les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale peuvent survenir suite à une fracture et être responsables d'une douleur chronique débiliteuse qui pourrait assombrir le pronostic de relâche d'un oiseau sauvage (Freeman et al., 2008). Les modèles décrits actuellement dans la littérature aviaire ne permettent pas de reproduire ces mécanismes complexes. C'est pourquoi il était essentiel de développer un modèle expérimental de fracture spécifique aux oiseaux. Un tel modèle a été mis au point préalablement à cette étude par notre équipe (Desmarchelier et al., 2010).

Évaluer la douleur chez les oiseaux représente un défi de taille. Afin d'obtenir des résultats les plus fiables possibles, il est important qu'un modèle de douleur utilise plusieurs méthodes de façon concomitante. Le modèle de fracture du fémur permet

d'utiliser le suivi de la mesure du poids porté sur chacune des pattes. Le fait qu'un individu porte spontanément plus de poids sur son membre opéré est une mesure très utilisée pour évaluer la guérison durant les périodes de rééducation, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire (Freeman et al., 2008 ; Oni et al., 1988). Pour réaliser cette mesure chez les oiseaux, un *incapacitance meter*, conçu pour l'analgésie chez des rongeurs a été modifié pour en faire un perchoir adapté à la taille des pigeons. Cette mesure a été montrée comme répétable, sensible et spécifique de la douleur post-opératoire chez le pigeon (Desmarchelier et al., 2010). Ce perchoir a été récemment utilisé pour évaluer la douleur induite par une injection articulaire d'acide urique (modèle d'arthrite goutteuse) et a montré des résultats très intéressants (Cole et al., 2009 ; Paul-Murphy et al., 2009a ; Paul-Murphy et al., 2009b). La seconde méthode utilisée pour l'évaluation de la douleur dans cette étude consistait en la détermination des scores de douleur sur quatre échelles numériques descriptives. Le fait d'avoir quatre échelles différentes nous a permis de mettre en évidence différentes manifestations de la douleur, que soit au niveau du comportement et des réactions de l'oiseau, en présence ou en l'absence d'un observateur humain, au niveau du placement du membre opéré dans sa cage, et incluait aussi l'opinion subjective de l'observateur sur le niveau de douleur de l'oiseau. Les échelles « Subjective » et « Position » ont été démontrées comme fiables, sensibles et spécifiques dans le présent modèle (Desmarchelier et al., 2010). Enfin, nous avons réalisé des éthogrammes à l'aide d'enregistrements vidéo pris en l'absence de toute perturbation environnementale, incluant la présence humaine dans la pièce d'hospitalisation des pigeons, ainsi que toutes les pièces adjacentes. Afin d'éviter au maximum tous dérangements connus pour modifier les réactions des oiseaux (Gentle, 1992 ; Gentle & Corr, 1995), les enregistrements n'étaient analysés qu'après une période tampon de 10 minutes d'enregistrement. Le positionnement de l'oiseau, ainsi que son activité, ont ainsi été analysés tout au long de l'étude. Les changements comportementaux sont importants à analyser puisqu'ils reflètent l'impact de la douleur sur la qualité de vie de l'oiseau. Des scores de comportement ont été utilisés récemment chez des amazones avec un modèle d'arthrite goutteuse, mais n'ont pas donné de résultats consistants (Paul-Murphy et al., 2009a). L'addition de ces trois méthodes d'étude de la douleur fournit d'intéressantes données concernant à la fois la douleur

post-chirurgicale sur le membre opéré et les conséquences de cette douleur sur le comportement de l'oiseau.

L'utilisation du perchoir électronique a montré que les pigeons ayant reçu 2,0 mg/kg de meloxicam portait spontanément plus de poids sur leur membre opéré que les pigeons ayant reçu un dosage de 0,5 mg/kg de meloxicam ou de la saline. D'autre part, il est intéressant de noter que dans l'ensemble des trois groupes, les oiseaux portaient plus de poids sur leur membre opéré le lendemain de la chirurgie, comparativement aux trois jours suivants. Cette observation suggère la mise en place des mécanismes de sensibilisations centrale et périphérique retardées. Les différences entre les pigeons ayant reçu la forte dose de meloxicam et les autres étaient encore marquées quatre jours après la chirurgie pour ce qui concerne le poids porté sur le membre opéré, mais étaient de plus en plus subtiles à partir du troisième jour post-opératoire en ce qui concerne les changements comportementaux, évalués par les scores de douleur et le patron d'activité des éthogrammes.

L'utilisation des échelles de douleur ne nécessite aucun équipement spécialisé et est facile à réaliser en clinique. Les résultats obtenus avec les échelles de douleur « Position » et « Subjective » suggèrent que les pigeons ayant reçu 2,0 mg/kg de meloxicam était plus confortables que les pigeons des autres groupes, ce qui est en accord avec les résultats obtenus avec l'*incapacitance meter*. Il est cependant intéressant de remarquer que quelques oiseaux du groupe recevant de la saline (groupe témoin) ont obtenu de façon régulière des scores de douleur bas, ce qui laisse penser qu'un oiseau peut ressentir de la douleur sans qu'elle ne soit détectable par cette méthode. L'avis subjectif d'un clinicien sur le niveau de douleur d'un de ses patients n'est donc pas une méthode sensible et devrait donc être utilisé avec précaution en pratique. A l'inverse, aucun oiseau du groupe recevant la forte dose de meloxicam n'a reçu des scores de douleur élevés, ce qui suggère une excellente spécificité de ces échelles.

Les films vidéo utilisés pour la réalisation des éthogrammes ont été enregistrés six fois par jour pour permettre une évaluation la plus complète possible du comportement des

oiseaux. L'analyse du positionnement des oiseaux a montré que les oiseaux ayant reçu 2,0 mg/kg de meloxicam revenaient rapidement à un positionnement semblable à celui enregistré durant la période pré-opératoire, après une diminution du temps passé debout sur leur perchoir uniquement le lendemain de la chirurgie. Pour les oiseaux des groupes recevant la saline et la plus faible dose de meloxicam, le retour à un positionnement comparable au niveau pré-opératoire a été plus progressif, en quatre jours. On observe en parallèle un retour plus rapide à des niveaux d'activité normale (telle l'exploration de l'environnement) chez les pigeons ayant reçu la forte dose de meloxicam comparativement aux autres. Ainsi, la faible dose de meloxicam ne semble pas permettre de réduire les changements de comportement associés à la douleur, contrairement à la dose plus élevée.

Les doses de meloxicam recommandées dans la littérature varient de 0,1 à 0,5 mg/kg (Redig, 2003; Paul-Murphy & Ludders, 2001; Stanford, 2002; Cooper, 2002; Saimour, 2008). La plupart de ces doses sont extrapolés de la littérature canine et féline ou basées sur de l'expérience clinique. Dans notre étude, il a été décidé d'utiliser 2,0 mg/kg de meloxicam après les résultats décevants obtenus lors d'une étude pilote avec des doses de 0,5 et 1,0 mg/kg q8h et q12h. Notre observation est similaire aux résultats d'une étude publiée récemment et qui suggère pour la première fois l'utilisation d'une dose de 1,0 mg/kg (Cole et al., 2009). Cette étude a étudié les effets du meloxicam sur la douleur arthritique et a montré que les oiseaux recevant 0,5 mg/kg de meloxicam ou moins ne différaient pas du groupe témoin, tandis que c'était le cas pour les oiseaux ayant reçu 1,0 mg/kg (Cole et al., 2009). L'utilisation dans notre étude d'une dose supérieure à celles rapportées dans la littérature n'a pas causé de changements dans les paramètres biochimiques sanguins étudiés et n'a pas été associée avec des lésions histologiques rénales ou gastrointestinales. L'utilisation d'une dose de 2,0 mg/kg PO q12h pendant neuf jours semble donc sécuritaire chez le pigeon en bonne santé et dans les conditions de notre étude.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, pour des raisons éthiques, nous n'avons utilisé qu'un petit nombre d'oiseaux. Ce faible échantillon est probablement

associé à puissance statistique relativement limitée. D'autre part, le fait que la pharmacocinétique du meloxicam varie beaucoup selon les espèces d'oiseaux, l'extrapolation à d'autres espèces aviaires que le pigeon doit être faite avec précaution. De plus, la toxicité potentielle du meloxicam est susceptible de varier avec l'espèce et il n'est donc pas préférable d'utiliser une dose de 2,0 mg/kg en pratique sur une espèce chez qui l'inocuité n'a pas été démontrée. L'évaluation de la fixation du meloxicam sur les protéines plasmatiques des oiseaux, ainsi que des études pharmacodynamiques aideraient à la compréhension du métabolisme de cette molécule chez les oiseaux.

## **Conclusion**

D'après les résultats de notre étude, il apparaît que l'administration de 2,0 mg/kg q12h PO de meloxicam à des pigeons conduit à une réduction de la douleur induite par une fracture réparée chirurgicalement et atténue l'intensité et la durée des changements comportementaux qui y sont associés. A l'inverse, l'administration de 0,5 mg/kg q12h PO de meloxicam semble insuffisante pour diminuer la douleur post-opératoire induite dans notre modèle d'étude. Les analyses sanguines et les nécropsies, incluant une analyse histopathologique, des pigeons ayant reçu 0,5 et 2,0 mg/kg PO q12h de meloxicam pendant neuf jours n'ont démontré aucun signe de toxicité de cette drogue dans les conditions de notre étude.

## Bibliographie

Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, et al. 2006. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 35: 613-617.

Athar M, Shakoor A, Muhammad G, et al. 1996. Clinical perspectives of intravenous ketamine anaesthesia in peafowl (*Pavo cristatus*). *Acta Vet Hung.* 44: 357-361.

AVTRW (The Association for Veterinary Teaching and Research Work). 1986. Guidelines for recognition and assessment of pain in animals. *Vet Rec.* 118: 334-338.

Baert K, De Backer P. 2002. Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Therap.* 25: 449-453.

Baert K, De Backer P. 2003. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five birds species. *Comp Biochem Physiol C.* 134: 25-33.

Balasubramaniam J. 2001. COX-2 inhibitors and nephrotoxicity. *Second International Congress of Nephrology in Internet.*

<http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/bala/bala.html>. Page consultée le 25 août 2007.

Bardo MT, Hugues RA. 1978. Shock-elicited flight response in chickens as an index of morphine analgesia. *Pharmacol Biochem Behav.* 9: 147-149.

Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, et al. 2006. Delay of ovulation by meloxicam in healthy cycling volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Clin Pharmacol.* 46(8): 925-932.

Bavbeck S, Erkeköl FO, Dursun B, et al. 2006. Meloxicam-associated anaphylactic reaction. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 16: 317-320.

Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, et al. 2000. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 131: 1413-1421.

Boström IM, Nyman G, Hoppe A, et al. 2006. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 33: 62-69.

Bradley T. 2001. Recognizing pain in exotic animals. *Exotic DVM*. 3: 21-26.

Brainard BM, Meredith CP, Callan MB, et al. 2007. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *Am J Vet Res*. 68: 251-257.

Breward J, Gentle MJ. 1985. Neuroma formation and abnormal afferent nerve discharges after partial beak amputation (beak trimming) in poultry. *Experientia*. 41: 1132-1134.

Brune K, Bucher K, Walz D. 1974. The avian microcrystal arthritis II. Central versus peripheral effects of sodium salicylate, acetaminophen and colchicine. *Agents Actions*. 4: 27-33.

Buchwalder T, Huber-Eicher B. 2005. Effect of the analgesic butorphanol on activity behaviour in turkeys (*Meleagris gallopavo*). *Res Vet Sci*. 79: 239-244.

Busch U, Schmid J, Heinzl G, et al. 1998. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos*. 26: 576-584.

Carroll GL, Simonson SM. 2005. Recent developments in nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 41: 347-354.

Carroll GL, Howe LB, Peterson KD. 2005. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc.* 226: 913-919.

Carsia RV, Harvey S. 2000. Adrenals. In: Causey Whittow G, ed. *Sturkie's Avian Physiology.* Academic Press, San Diego, CA. 489-537.

Caruso S, Miller EA, Poppenga R. 2006. Pharmacokinetic study of non-steroidal anti-inflammatory drugs in wildlife rehabilitation birds. *Wildl Rehab Bull.* 24: 40-44.

Cashman JN. 1996. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs.* 52 Suppl 5: 13-23.

Chapman CR, Casey KL, Dubner R, et al. 1985. Pain measurement: an overview. *Pain.* 22: 1-31.

Churchill L, Graham AG, Shih C-K, et al. 1996. Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacology.* 4: 125-135.

Clyde VL, Paul-Murphy J. 1999. Avian analgesia. In: Fowler ME, Miller RE, eds. *Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy 4.* WB Saunders, Philadelphia, PA. 309-314.

Coderre TJ, Wall PD. 1988. Ankel joint urate arthritis in rats provides a useful tool for the evaluation of analgesic and anti-arthritic agents. *Pharmacol Biochem Behav.* 29: 462-466.

Cole GA, Paul-Murphy J, Krugner-Higby L, et al. 2009. Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *Am J Vet Res.* 70: 1471-1476.

Concannon KT, Dodam JR, Hellyer PW. 1995. Influence of mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. *Am J Vet Res.* 56: 806-810.

Cooper JE. Medicine and other agents used in treatment, including emergency anaesthesia kit. 2002. In: Cooper JE, ed. *Birds of Prey, Health and Disease*. Oxford: Blackwell Science. 271-277.

Corr SA, McCorquodale C, McDonald J et al. 2007. A force plate study of avian gait. *J Biomech.* 40: 2037-2043.

Crandall M, Miaskowski C, Kools S et al. 2002. The pain experience of adolescents after acute blunt traumatic injury. *Pain Manag Nurs.* 3: 104-114.

Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH. 2004. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am J Vet Res.* 65: 1384-1390.

Csillag A, Bourne RC, Stewart MG. 1990. Distribution of mu, delta, and kappa opioid receptor binding sites in the brain of the one-day-old domestic chick (*Gallus domesticus*): an *in vitro* quantitative autoradiographic study. *J Comp Neurol.* 302: 543-551.

Curro TG. 1994. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of butorphanol and flunixin in Psittaciformes. *Proc Assoc Avian Vet.* 17-19.

Curro TG, Brunson DB, Paul-Murphy J. 1994. Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the isoflurane-sparing effect of butorphanol in Cockatoos (*Cacatua spp.*). *Vet Surg.* 23: 429-433.

Cuthbert R, Parry-Jones J, Green RE, et al. 2007. NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. *Biol Lett.* 3: 90-93.

Danbury TC, Weeks CA, Chambers JP. 2000. Self-selection of the analgesic drug carprofen by lame broiler chickens. *Vet Rec.* 146: 307-311.

Deneuche AJ, Dufayet C, Goby L, et al. 2004. Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. *Vet Surg.* 33: 650-660.

Desmarchelier M, Troncy E, Fitzgerald G, Lair S. A fracture pain model in the pigeon. Pour soumission à *American Journal of Veterinary Research.*

Duerr FM, Carr AP, Bebhuk TN, et al. 2004. Challenging diagnosis – icterus associated with a single perforating duodenal ulcer after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug administration in a dog. *Can Vet J.* 45: 507-510.

Duncan IJH, Slee GS, Seawright E, Breward J. 1989. Behavioural consequences of partial beak amputation (beak trimming) in poultry. *Brit Poult Sci.* 30: 479-489.

Duncan IJ, Beatty ER, Hocking PM, et al. 1991. Assessment of pain associated with degenerative hip disorders in adult male turkeys. *Res Vet Sci.* 50: 200-203.

Elwood C, Boswood A, Simpson K, et al. 1992. Renal failure after flunixin meglumine administration. *Vet Rec.* 130: 582-583.

Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C, et al. 1996a. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism – Part I. *In vitro* findings. *Biochem Pharmacol.* 51: 21-28.

Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C, et al. 1996b. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism – Part II. *In vivo* findings. *Biochem Pharmacol.* 51: 29-38.

Fan SG, Shutt AJ, Vogt M. 1981. The importance of 5-hydroxy-tryptamine turnover for the analgesic effect of morphine in the chicken. *Neuroscience.* 6: 2223-2227.

Fenner H. 1997. Differentiating among nonsteroidal anti-inflammatory drugs by pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 26: 28-33.

Forsyth SF, Guilford WG, Haslett SJ, Godfery J. 1998. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *J Small Anim Pract.* 39: 421-424.

Freeman KT, Koewler NJ, Jimenez-Andrade JM, et al. 2008. A fracture pain model in the rat. *Anesthesiology.* 108:473-483.

Fresno L, Moll J, Penalba B, et al. 2005. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet J.* 170: 138-140.

Fusellier M, Desfontis JC, Le Roux A, et al. 2008. Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 31: 150-155.

Gaggermeier B, Henke J, Schatzmann U, et al. 2003. Investigations on analgesia in domestic pigeons (*C. livia*, Gmel., 1789, var. *dom.*) using buprenorphine and butorphanol. *Proc Eur Assoc Avian Vet.* 70-73.

Gambero A, Becker TL, Zago AS, et al. 2005. Comparative study of anti-inflammatory and ulcerogenic activities of different cyclo-oxygenase inhibitors. *Inflammopharmacology*. 13: 441-454.

Gassel AD, Tobias KM, Egger CM, et al. 2005. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*. 227: 1937-1944.

Gentle MJ. 1989. Cutaneous sensory afferents recorded from the nervus intramandibularis of *Gallus gallus var domesticus*. *J Comp Physiol A*. 164: 763-774.

Gentle MJ, Hunter LN. 1990. Physiological and behavioural responses associated with feather removal in *Gallus gallus var domesticus*. *Res Vet Sci*. 50: 95-101.

Gentle MJ, Waddington D, Hunter LN et al. 1990. Behavioural evidence for persistent pain following partial beak amputation in chickens. *Applied Anim Behav Sci*. 127: 149-157.

Gentle MJ. 1991. The acute effects of amputation on peripheral trigeminal afferents in *Gallus gallus var domesticus*. *Pain*. 46: 97-103.

Gentle MJ, Hunter LN, Waddington D. 1991. The onset of pain related behaviours following partial beak amputation in the chicken. *Neurosci Lett*. 128: 113-116.

Gentle MJ. 1992. Pain in birds. *Anim Welfare*. 1: 235-247.

Gentle MJ, Corr SA. 1995. Endogenous analgesia in the chicken. *Neurosci Lett*. 201: 211-214.

Gentle MJ. 1997a. Pain-related behaviour following sodium urate arthritis is expressed in decerebrate chickens. *Physiol Behav* 62: 581-584.

Gentle MJ. 1997b. Sodium urate arthritis: effects on the sensory properties of articular afferents in the chicken. *Pain*. 70: 245-251.

Gentle MJ, Hocking PM, Bernard R et al. 1999. Evaluation of intraarticular opioid analgesia for the relief of articular pain in the domestic fowl. *Pharmacol Biochem Behav*. 63: 339-343.

Ginies P. 1999. Atlas de la douleur. Ed Le médical, Paris.

Glatz PC, Murphy BL, Preston AP. 1992. Analgesia therapy of beak-trimmed chickens. *Aust Vet J*. 12: 1917-1927.

Gottschaldt KM, Fruhstorfer H, Schmidt W et al. 1982. Thermosensitivity and its possible fine-structural basis in mechanoreceptors in the beak skin of geese. *J Comp Neurol*. 205: 219-245.

Gurgel BC, Ribeiro FV, Silva MA, et al. 2005. Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. *Braz Oral Res*. 19: 312-316.

Grant D. 2006. Adjunctive methods of pain management. In: Grant D, ed. *Pain Management in Small Animals*. Elsevier, Philadelphia, PA. 261-291.

Greenfield GQ. Orthopaedic pain. 2006. In: Boswell MV, Cole BE, eds. *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians, 7<sup>th</sup> edition*. Boca Raton: CRC. 465-476.

Gregory JE. 1973. An electrophysiological investigation of the receptor apparatus in the duck's bill. *J Physiol*. 229: 151-164.

Gregory NG. 2004. Physiology and Behaviour of Animal Suffering. Universities Federation for Animal Welfare. Blackwell Science, Oxford, UK. 268 pp.

Haegerstam GA. 2001. Pathophysiology of bone pain: A review. *Acta Orthop Scand.* 72: 308-317.

Harder AT, An YH. 2003. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. *J Clin Pharmacol.* 43: 807-815.

Hartup BK, Olsen GH, Czekala NM, et al. 2004. Levels of fecal corticosterone in sandhill cranes during a human-led migration. *J Wildl Dis.* 40: 267-272.

Hawkins MG, Machin KL. 2004. Avian pain and analgesia. *Proc Assoc Avian Vet.* 165-174.

Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Grönroos JM, et al. 2007. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol.* 63: 403-408.

Hess L. 2001. Possible complications associated with topical corticosteroid use in birds. *Proc Assoc Avian Vet.* 29-32.

Hilario MO, Terreri MT, Len CA. 2006. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *J Pediatr (Rio J).* 82: S206-S212.

Hocking PM. 1994. Assessment of the welfare of food restricted male broiler breeder poultry with musculoskeletal disease. *Res Vet Sci.* 57: 28-34.

Hocking PM, Gentle MJ, Bernard R, et al. 1997. Evaluation of a protocol for determining the effectiveness of pretreatment with local analgesics for reducing experimentally induced articular pain in domestic fowl. *Res Vet Sci.* 63: 263-267.

Hocking PM, Bernard R, Maxwell MH. 1999. Assessment of pain during locomotion and the welfare of adult male turkeys with destructive cartilage loss of the hip joint. *Brit Poult Sci.* 40: 30-34.

Hocking PM, Robertson GW, Gentle MJ. 2001. Effects on anti-inflammatory steroid drugs on pain coping behaviours in a model of articular pain in the domestic fowl. *Res Vet Sci.* 71: 161-166.

Hocking PM, Robertson GW, Gentle MJ. 2005. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. *Res Vet Sci.* 78: 69-75.

Hochberg MC. 1989. NSAIDs: mechanisms and pathways of action. *Hosp Pract.* 24: 185-198.

Holloway JA, Trough CO, Weight LE et al. 1980. Cutaneous receptive field characteristics of primary afferents and dorsal horn cells in the avian (*Gallus domesticus*). *Exp Neurol.* 68: 477-488.

Hoppes S, Flammer K, Hoersch K, et al. 2003. Disposition and analgesic effects of fentanyl in White Cockatoos (*Cacatua alba*). *J Avian Med Surg.* 17: 124-130.

Hughes RA. 1990a. Strain-dependent morphine-induced analgesic and hyperalgesic effects on thermal nociception in domestic fowl (*Gallus gallus*). *Behav Neurosci.* 104: 619-624.

Hughes RA. 1990b. Codeine analgesic and morphine hyperalgesic effects on thermal nociception in domestic fowl. *Pharmacol Biochem Behav.* 35: 567-570.

Hughes RA, Sufka KJ. 1990. The ontogeny of thermal nociception in domestic fowl: thermal stimulus intensity and isolation effects. *Dev Psychobiol.* 23: 129-140.

Hughes RA, Sufka KJ. 1991. Morphine hyperalgesic effects on the formalin test in domestic fowl (*Gallus gallus*). *Pharmacol Biochem Behav.* 38: 247-251.

Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, et al. 2007. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. *J Dermatol.* 34: 172-177.

Isobe T, Lillehoj HS. 1992. Effects of corticosteroids on lymphocyte subpopulations and lymphokine secretion in chickens. *Avian Dis.* 36: 590-596.

Junot S, Troncy E, Keroack S, et al. 2008. Renal effect of meloxicam versus ketoprofen in anaesthetized pseudo-normovolaemic piglets. *Can J Physiol Pharmacol.* 86: 55-63.

Karachalios T, Boursinos L, Poultsides L, et al. 2007. The effects of the short-term administration of low therapeutic doses of anti-COX-2 agents on the healing of fractures. *J Bone Joint Surg (Br).* 89-B: 1253-1260.

Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, et al. 2000. *In vitro* effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res.* 61: 802-810.

Kazakos GM, Papazoglou LG, Rallis T, et al. 2005. Effects of meloxicam on the haemostatic profile of dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec.* 157: 444-446.

Kawate T, Sakamoto H, Yang C et al. 2005. Immunohistochemical study of delta and mu opioid receptors on synaptic glomeruli with substance P-positive central terminals in chicken dorsal horn. *Neurosci Res.* 53: 279-287.

Kestin SC, Knowles TG, Tinch AE, et al. 1992. Prevalence of leg weakness in broiler chickens and its relationship with genotype. *Vet Rec.* 131: 190-194.

Klein PN, Charmatz K, Langenberg J. 1994. The effect of flunixin meglumine (Banamine<sup>R</sup>) on the renal function in Northern bobwhite (*Colinus virginianus*): an avian model. *Proc Am Assoc Zoo Vet & Am Assoc Rept Amph Ve Joint Conference*. 112-114.

Ko JC, Lange DN, Madsager RE, et al. 2000. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 217: 1025-1028.

Koski MA. 2002. Dermatologic diseases in psittacine birds: an investigational approach. *Sem Avian Exot Pet Med*. 11: 105-124.

Kupers R, Gybels J. 1995. The consumption of fentanyl is increased in rats with nociceptive pain but not with neuropathic pain. *Pain*. 60: 137-141.

Lafuente MP, Franch J, Durall I, et al. 2005. Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device. *J Am Vet Med Assoc*. 227: 1768-1774.

La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. 2005. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf*. 28: 917-924.

Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. 2000. Physiology of pain. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*. 30: 703-727.

Laredo FG, Belda E, Murciano J, et al. 2004. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec*. 155: 667-671.

Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. 2005. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther.* 6: 237-251.

Leece EA, Brearley JC, Harding EF. 2005. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 32: 184-192.

Lees P, Sedwick AD, Higgins AJ, et al. 1991. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of meloxicam in the horse. *Br Vet J.* 147: 97-108.

Lichtenberger M, Orosz SE. 2007. Acute respiratory distress – From anatomy through treatment. *Proc Assoc Avian Vet.* 151-159.

Livingston A, Chambers P. 2000. The physiology of pain. In: Flecknell P., Waterman-Pearson A, eds. *Pain Management in Animals.* WB Saunders, London, UK: 9-19.

Ludders JW, Rode J, Mitchell GS, et al. 1988. Isoflurane ED50 and cardiopulmonary dose-response during spontaneous and controlled breathing in sandhill cranes (*Grus Canadensis*). *Vet Surg.* 13: 174-175.

Ludders JW, Mitchell GS, Rode J, et al. 1990. Minimal anesthetic concentration and cardiopulmonary dose-response of isoflurane in ducks. *Vet Surg.* 19: 304-307.

Ludders JW, Langenberg JA, Czekala NM, et al. 2001. Fecal corticosterone reflects serum corticosterone in Florida sandhill cranes (*Grus canadensis pratensis*). *J Wildl Dis.* 37: 646-652.

Ludders JW. 2002. Fecal corticosterone: an indicator of pain-induced stress in birds? Proceedings of the Mayday Conference: a cross-species approach to pain and analgesia. Ludders JW, Murphy J, Robertson S, Gaynor J, Hellyer PW, Wong P, Barakatt C, eds. International Veterinary Information Service, Ithaca, NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), P0505.1202.

Lukasik VM, Gentz EJ, Erb HN, et al. 1997. Cardiopulmonary effects of propofol anesthesia in chickens (*Gallus gallus domesticus*). *J Avian Med Surg.* 11: 93-97.

Lumeij JT, Boschma Y, Mol J, et al. 1987. Action of ACTH upon plasma corticosterone concentrations in racing pigeons. *Avian Pathol.* 16: 199-204.

Luna SPL, Basilio AC, Steagall VM, et al. 2007. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res.* 68: 258-264.

Machin KL, Tellier LA, Lair S, et al. 2001. Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in Mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *J Zoo Wildl Med.* 32: 222-229.

Machin KL, Livingston A. 2001. Plasma bupivacaine levels in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *Proc Am Assoc Zoo Vet Conf.* 159-163.

Machin KL, Livingston A. 2002. Assessment of the analgesic effects of ketoprofen in ducks anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res.* 63: 821-826.

Machin KL. 2005a. Avian pain : physiology and evaluation. *Compend Contin Educ Vet Pract.* 98-109.

Machin KL. 2005b. Controlling avian pain. *Compend Contin Educ Vet Pract.* 299-309.

Manchikanti L, Singh V. 2004. Managing phantom pain. *Pain Physician.* 7: 365-375,

Mathews KA, Pettifer G, Foster R, et al. 2001. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res.* 62: 882-888.

- McCarty DJ, Phelps P, Pyenson J. 1996. Crystal-induced inflammation in canine joints. I. An experimental model with quantification of the host response. *J Exp Med.* 124: 99-114.
- McGeown D, Danbury TC, Waterman-Pearson AE et al. 1999. Effect of carprofen on lameness in broiler chickens. *Vet Rec.* 144: 668-671.
- McGrath CJ, Lee JC, Campbell VL. 1984. Dose-response anesthetic effects of ketamine in the chicken. *Am J Vet Res.* 45: 531-534.
- McKeegan DE, Demmers TG, Wathes CM et al. 2002. Response characteristics of nasal trigeminal nociceptors in *Gallus domesticus*, *Neuro Report.* 13: 1033-1035.
- McKeegan DE. 2004. Mechano-chemical nociceptors in the avian trigeminal mucosa. *Brain Res Rev.* 46: 146– 154
- Meloxicam. 2007. Monographie du produit. Boehringer Ingelheim.
- Mobicox. 2006. Monographie du produit. Boehringer Ingelheim.
- Montagnese CM, Mezey SE, Csillag AS. 2003. Efferent connections of the dorsomedial thalamic nuclei of the domestic chick (*Gallus domesticus*). *J Comp Neurol.* 459: 301-326.
- Morgan ED, Bledsoe SC, Barker J. 2000. Ambulatory management of burns. *Am Fam Physician.* 62: 2015-2026.
- Mulcahy DM, Tuomi P, Larsen RS. 2003. Differential mortality of male Spectacled eiders (*Somateria fischeri*) and King eiders (*Somateria spectabilis*) subsequent to anesthesia with propofol, bupivacaine, and ketoprofen. *J Avian Med Surg.* 17: 117-123.

Naidoo V, Wolter K, Cromarty AD, et al. 2008. The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *J Vet Pharmacol Therap.* 31: 128-134.

Nakagawa K, Yamagami T, Takemura N. 2005. Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian Husky. *J Vet Med Sci.* 67: 1051-1053.

Narita T, Sato R, Motoishi K, et al. 2007. The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. *J Vet Med Sci.* 69: 353-363.

Necker R, Reiner B. 1980. Temperature-sensitive mechanoreceptors, thermoreceptors and heat nociceptors in the feathered skin of pigeons. *J Comp Physiol A.* 135: 201-207.

Necker R. 1991. Cells of origin of avian postsynaptic dorsal column pathways. *Neurosci Lett.* 126: 91-93.

Necker R. 1992. Spinal neurons projecting to anterior or posterior cerebellum in the pigeon. *Anat Embryol.* 185: 325-334.

Necker R. 2000a. The somatosensory system. In: Whittow GC, eds. *Sturkie's Avian Physiology.* 5<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego, CA. 71-81.

Necker R. 2000b. Functional organization of the spinal cord. In: Whittow GC, eds. *Sturkie's Avian Physiology.* 5<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego, CA. 57-69.

Ness RD. 2006. Integrative therapies. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine – Volume I.* Spix Publishing, Palm Beach, FL. 343-364.

Nicol GD, Klinberg DK, Vasko MR. 1992. Prostaglandin E<sub>2</sub> increases calcium conductance and stimulates release of substance P in avian sensory neurons. *J Neuroscience*. 12: 1917-1927.

Niza MM, Felix N, Vilela CL, et al. 2007. Cutaneous and ocular adverse reactions in a dog following meloxicam administration. *Vet Dermatol*. 18: 45-49.

Nolan AM. 2000. Pharmacology of analgesic drugs. In: Flecknell P., Waterman-Pearson A, eds. *Pain Management in Animals*. WB Saunders, London, UK. 21-52.

Ogino K, Hatanaka K, Kawamura M, et al. 1997. Evaluation of pharmacological profile of meloxicam as an anti-inflammatory agent, with particular reference to its relative selectivity for cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1. *Pharmacology*. 55: 44-53.

Ogino K, Hatanaka K, Kawamura M, et al. 2000. Meloxicam inhibits prostaglandin E<sub>2</sub> generation via cyclooxygenase 2 in the inflammatory site but not that via cyclooxygenase 1 in the stomach. *Pharmacology*. 61: 244-250.

Oni OA, Hui A, Gregg PJ. 1988. The healing of closed tibial shaft fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 70-B: 787-709.

Pablos AB, Ramalho SA, König BJ, et al. 2008. Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats. *J Periodontol*. 79: 300-306.

Paul-Murphy J, Brunson DB, Miletic V. 1999a. A technique for evaluating analgesia in conscious perching birds. *Am J Vet Res*. 60: 1213-1217.

Paul-Murphy J, Brunson DB, Miletic V. 1999b. Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*). *Am J Vet Res*. 60: 1218-1221.

Paul-Murphy J, Ludders JW. 2001. Avian analgesia. *Vet Clin North Am: Exot Anim Pract.* 4: 35-45.

Paul-Murphy J, Ludders JW, Robertson SA, et al. 2004. The need for a cross-species approach to the study of pain in animals. *J Am Vet med Assoc.* 224:692-697.

Paul-Murphy J, Sladky KK, McCutcheon RA, et al. 2005. Using positron emission tomography imaging of the parrot brain to study response to clinical pain. *Proc AAZV, AAWV, AZA/NAG Joint Conf.* 140-141.

Paul-Murphy J. 2006. Pain management. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine – Volume I.* Spix Publishing, Palm Beach, FL. 233-239.

Paul-Murphy JR, Sladky KK, Krugner-Higby LA, et al. 2009a. Analgesic effects of carprofen and liposome-encapsulated butorphanol tartrate in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *Am J Vet Res.* 70: 1201-1210.

Paul-Murphy JR, Krugner-Higby LA, Tourdot RL, et al. 2009b. Evaluation of liposome-encapsulated butorphanol tartrate for alleviation of experimentally induced arthritic pain in green-cheeked conures (*Pyrrhura molinae*). *Am J Vet Res.* 70: 1211-1219.

Pereira ME, Werther K. 2004. Comparative evaluation of the renal effects of a seven-day therapy with flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigar (*Melopsittacus undulatus*). *Proc AAZV, AAWV, WDA Joint Conf.* 610-612.

Quinn MM, Keuler NS, Lu Y, et al. 2007. Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Vet Surg.* 36: 360-367.

Rainsford KD. 1999. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 107:2 7S-35S.

Rager DR, Gallup GG. 1986. Apparent analgesic effects of morphine in chickens may be confounded by motor deficits. *Physiol Behav.* 37: 269-272.

Redig P. Falconiformes. 2003. In: Fowler ME, Miller RE, eds. *Zoo and Wild Animal Medicine*. Saint-Louis: WB Saunders Co. 150-161.

Reim DA, Middleton CC. 1995. Use of butorphanol as an anesthetic adjunct in turkeys. *Lab Anim Sci.* 45: 696-698.

Reiner A, Davis BM, Brecha N. 1984. The distribution of enkephalinlike immunoreactivity in the telencephalon of the adult and developing domestic chicken. *J Comp Neurol.* 228: 245-262.

Reiner A, Brauth SE, Kitt CA et al. 1989. Distribution of mu, delta, and kappa receptor types in the forebrain and midbrain of pigeons. *J Comp Neurol.* 280: 359-382.

Ribeiro FV, Cesar-Neto JB, Nociti FH, et al. 2006. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. *J Periodontol.* 77: 1731-1735.

Roder JD, Chen CL, Chen H, et al. 1996. Bioavailability and pharmacokinetics of ibuprofen in the broiler chicken. *J Vet Pharmacol Ther.* 19: 200-204.

Rorarius MG, Baer GA, Metsa-Ketela T. 1993. The effects of diclofenac and ketoprofen on halothane MAC in rabbits. *Agents Actions.* 38: 286-289.

Saimour J. 2008. *Avian medicine*, Second edition. Edinburgh: Mosby Elsevier. 525 pp.

Sandmeier P. 2000. Evaluation of medetomidine for short-term immobilization of domestic pigeons (*Columba livia*) and Amazon parrots (*Amazona* spp.). *J Avian Med Surg.* 14: 8-14.

Sawdy R, Pan H, Sullivan M, et al. 2003. Effect of selective vs. non-selective cyclooxygenase inhibitors on fetal membrane prostaglandin synthesis. *J Obstet Gynaecol.* 23(3): 239-243.

Schneider C. 1961. Effects of morphine-like drugs in chicks. *Nature.* 191: 607-608.

Seegmiller JE, Howell RR, Malawista SE. 1962. The inflammatory reaction to sodium urate. *J Am Med Assoc.* 180: 469-475.

Sessions JK, Reynolds LR, Budsberg SC. 2005. *In vivo* effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 66: 812-817.

Siperstein LJ. 2007. Use of Neurontin (gabapentin) to treat leg twitching/foot mutilation in a Senegal parrot. *Proc Assoc Avian Vet.* 81-82.

Skarda RT. 2002. Complementary and alternative (integrative) pain therapy. In: Gaynor JS, Muir WW, eds. *Handbook of Veterinary Pain Management.* St. Louis, MI: Mosby; 281-326.

Sladky KK, Krugner-Highby L, Meek-Walker E, et al. 2006. Serum concentrations and analgesic effects of liposome-encapsulated and standard butorphanol tartrate in parrots. *Am J Vet Res.* 67: 775-781.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. 2000. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract.* 41: 447-450.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. 2002. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract.* 43: 286-289.

Song SO, Carr DB. 1999. Douleur et mémoire. *Pain – Clinical updates.* Vol. VII: 1-4.

Souza MJ, Jones MP, Cox SA. 2007. Pharmacokinetics of tramadol in Bald eagles (*Haliaeetus leucocephalus*). *Proc Assoc Avian Vet.* 7-8.

Staerkel P, Horsmans Y. 1999. Meloxicam-induced liver toxicity. *Acta Gastroenterol Belg.* 62: 255-256.

Stanford M. Cage and aviary birds. 2002. In: Meredith A, Redrobe S, eds. *BSAVA Manual of Exotic Pets.* Gloucester: BSAVA. 157-167.

Stevenson R. 1999. Cosequin for old Amazon. *Exotic DVM.* 1: 34.

Sufka KJ, Hughes RA. 1990. Dose and temporal parameters of morphine-induced hyperalgesia in domestic fowl. *Physiol Behav.* 47: 385-387.

Sufka KJ, Hughes RA. 1992. Time-dependant codeine hypoalgesia and hyperalgesia in domestic fowl. *Pharmacol Biochem Behav.* 41: 349-353.

Swarup D, Patra RC, Prakash V, et al. 2007. Safety of meloxicam to critically endangered *Gyps* vultures and other scavenging birds in India. *Anim Conserv.* 10: 192-198.

Tai S, Wang J, Sun F, et al. 2006. Effect of needle puncture and electro-acupuncture on mucociliary clearance in anesthetized quails. *BMC Complement Altern Med.* 23: 4.

Uphoff Meteyer C, Rideout BA, Gilbert M, et al. 2005. Pathology and proposed pathophysiology of diclofenac poisoning in free-living and experimentally exposed Oriental white-backed vultures (*Gyps bengalensis*). *J Wildl Dis.* 41: 707-716.

Vandenborne K, De Groef B, Geelissen SM, et al. 2005. Corticosterone-induced negative feedback mechanisms within the hypothalamo-pituitary-adrenal axis of the chicken. *J Endocrinol.* 185: 383-391.

Vane JR. 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature.* 231: 232-237.

Vere W. 2007. A brief introduction to avian acupuncture. *Assoc Brit Vet Acupuncturists.* <http://www.abva.co.uk/conditions2.asp?cid=5>. Page consultée le 25 août 2007.

Vermeulen B, Remon JP. 2001. The oral bioavailability of ibuprofen enantiomers in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Therap.* 24: 105-109.

Verstappen FA, Dorrestein GM. 2005. Aspergillosis in Amazon parrots after corticosteroid therapy for smoke-inhalation injury. *J Avian Med Surg.* 19: 138-141.

Wan Q, Pang SF. 1994. Segmental, coronal and subcellular distribution of 2-(125I)iodomelatonin binding sites in the chicken spinal cord. *Neurosci Lett.* 180: 253-256.

Westerhof I, Van den Brom WE, Mol A, et al. 1994. Sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system of pigeons (*Columba livia domestica*) to suppression by dexamethasone, cortisol, and prednisolone. *Avian Dis.* 38: 435-445.

Westerhof I, Pellicaan CH. 1995. Effects of different application routes of glucocorticoids on the pituitary-adrenocortical axis in pigeons (*Columba livia domestica*). *J Avian Med Surg.* 9: 175-181.

Westerhof I. 1998. Pituitary-adrenocortical function and glucocorticoid administration in pigeons (*Columba livia domestica*). *J Avian Med Surg.* 12: 167-177.

Woolley SC, Gentle MJ. 1987. Physiological and behavioural responses in the hen (*Gallus domesticus*). *Comp Biochem Physiol.* 88A: 27-31.

Woolf CJ, Chong MS. 1993. Preemptive analgesia – Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 77: 363-379.

Wright-Williams SL, Courade JP, Richardson CA, et al. 2007. Effects of vasectomy surgery and meloxicam treatment on faecal corticosterone levels and behaviour in two strains of laboratory mouse. *Pain.* 130: 108-118.

Yamada S, Kawate T, Sakomoto H et. al. 2006. Cyclo-oxygenase-2-immunoreactive neurons in the lumbar dorsal horn in a chicken acute inflammation model. *Anat Sci Int.* 81: 164-172.

Zhai S-Y, Atsumi S. 1997. Large dorsal horn neurons which receive inputs from numerous substance P-like immunoreactive axon terminals in the laminae I and II of the chicken spinal cord. *Neurosci Res.* 28: 147-154.

Zollinger TJ, Hoover JP, Schiller CA, et al. 2005. Pathologic effects of carprofen in pigeons (*Columba livia*): an avian model. *Proc AAZV, AAWV, AZA/NAG Joint Conf.* 136-139.

## **Annexe I : Points limites et méthodes d'évaluation.**

L'estimation du niveau de détresse des animaux se fera à l'aide d'une évaluation semi-quantitative basée sur des critères de santé prédéterminés. L'utilisation de «listes de vérification» observationnelles pour évaluer de manière quantitative l'état de l'animal fournira une base objective sur laquelle pourront être prises des décisions quant à l'euthanasie de chaque pigeon. Les avantages des listes de vérification résident en ceci que les observations spécifiques ne sont pas oubliées ou prises comme allant de soit.

### Évaluation clinique à distance

Chaque pigeon sera observé au minimum 12 fois par jour pendant les 4 jours suivant l'intervention chirurgicale. Cette observation se fera de préférence par l'intermédiaire d'une caméra numérique placée face à la cage de l'oiseau. En effet, les pigeons étant une espèce proie, il se pourrait que notre présence les encourage à masquer tout signe d'inconfort. L'étude prévoit de ne suivre que 3 oiseaux à la fois, dont un seul faisant partie du groupe témoin, ce qui permettra un suivi précis et quasi-permanent. Toutes les observations et les manipulations seront effectuées par des médecins vétérinaires ayant une bonne connaissance du comportement normal des pigeons.

### Examen physique

Un examen physique complet sera réalisé une fois par jour. L'état d'activité et d'hydratation sera noté. Toute anomalie suggérant un état pathologique sera aussi notée. Un examen du site chirurgical sera réalisé dans le même temps. L'examen sera réalisé le plus rapidement possible afin de minimiser le stress de l'oiseau. La pesée de l'oiseau ne sera pas nécessaire si l'oiseau est perché car le perchoir électronique utilisé nous fournira cette information sans avoir besoin de manipuler l'oiseau. Si le pigeon n'est pas perché, il sera pesé matin et soir.

### Variables liées aux réponses et méthode d'évaluation quantitative

L'examen clinique et les séances d'observation seront faites à l'aide des paramètres standardisés suivants afin de juger du degré de douleur. Les valeurs sont décrites sur une échelle de 0 à 4.

#### Valeur de dépression et d'activité

Le niveau d'activité générale de chaque pigeon sera évalué en utilisant les critères suivants :

0	<i>Normal</i> : animé, alerte, yeux brillants, curieux, attentif, se toilette fréquemment.
1	<i>Légèrement déprimé</i> : actif, mais un peu ralenti, moins curieux et attentif qu'en temps normal, réagit normalement lors des manipulations.
2	<i>Modérément déprimé</i> : se déplace peu, léthargique, moins actif mais réactif lorsque stimulé, se toilette peu.
3	<i>Sévèrement déprimé</i> : ne s'intéresse pas à son environnement, léthargique, reste la plupart du temps immobile, souvent les yeux fermés, bouge peu malgré les stimulations, ne se débat pas lorsque manipulé, ne se toilette plus.

#### Poids

Le poids de l'animal sera noté matin et soir. Chez les oiseaux, une perte de poids est classiquement observée dans les 48h suivant la chirurgie, mais se stabilise par la suite. Une perte de poids importante est cependant inquiétante car pourrait être associée à de la déshydratation. L'importance des variations de la masse corporelle sera évaluée selon les critères suivants :

0	<i>Normale</i> : aucune perte de poids ou prise de poids.
1	<i>Perte de poids faible</i> : perte de moins de 10 %.
2	<i>Perte de poids modérée</i> : perte entre 10 % et 20 %
3	<i>Perte de poids sévère</i> : perte entre 20 % et 30 %
4	<i>Perte de poids très sévère</i> : perte supérieure à 30 %.

### Prise d'alimentation

Les pigeons sont des oiseaux qui sont rarement anorexiques en captivité et une baisse de leur consommation quotidienne est à relier avec un stress ou une douleur. Nous comparerons la quantité d'aliment consommé par jour par chaque oiseau par rapport à la moyenne d'aliment consommé par jour pendant les 5 derniers jours de sa période d'acclimatation. La baisse de consommation d'aliment sera évaluée selon les critères suivants :

0	<i>Consommation normale</i> : aucune diminution ou augmentation.
1	<i>Baisse de consommation d'aliment faible</i> : diminution de moins de 10 %.
2	<i>Baisse de consommation d'aliment modérée</i> : diminution de 10 à 30 %.
3	<i>Baisse de consommation d'aliment sévère</i> : diminution de 30 à 50 %.
4	<i>Baisse de consommation d'aliment très sévère</i> : diminution supérieure à 50 %.

### Temps passé perché ou couché

Les pigeons passent la majorité de leur temps perché lorsqu'ils sont en captivité. Suite à la chirurgie, les pigeons auront la possibilité de s'installer confortablement dans une épaisse couche de papier déchiqueté. Suite à une chirurgie orthopédique impliquant un membre pelvien, le temps passé perché versus le temps passé couché est un indicateur de la douleur ressentie par l'oiseau. Ce paramètre sera évalué grâce aux observations de l'oiseau sur une durée totale de 30 minutes deux fois à différents moments de la journée. Les critères d'évaluation seront les suivants :

0	Passé plus de 75 % de son temps perché.
1	Passé de 50 à 75 % de son temps perché.
2	Passé de 25 à 50 % de son temps perché.
3	Passé entre 1 et 25 % de son temps perché.
4	Passé tout son temps couché, ne se perche pas.

### Procédures décisionnelles

Dans les 36 premières heures qui suivent la chirurgie, il est acceptable que les oiseaux passent la majorité de leur temps couché et montre une baisse de la prise d'alimentation. Pendant cette période, les oiseaux recevant un code 4 au niveau de leur état d'activité seront euthanasiés dans les plus brefs délais ou recevront une administration d'agent analgésique avant d'être réévalués. Cependant, les oiseaux recevant un code 4 pour les autres paramètres seront surveillés de près et une réunion de l'équipe vétérinaire décidera s'il est acceptable ou non de poursuivre l'étude avec ces individus.

Tout animal recevant un code de niveau 4 pour un des critères d'évaluation au-delà des 36 h suivant la procédure chirurgicale sera euthanasié dans les plus bref délais. Les animaux pour lesquels au moins un des critères reçoit un code de niveau 3 seront euthanasiés après consultation avec un vétérinaire de l'équipe. Un pigeon ayant plus de 2 critères ayant reçu une cote 2 sera suivi de près par un vétérinaire de l'équipe afin de surveiller l'évolution de la sévérité des signes cliniques.

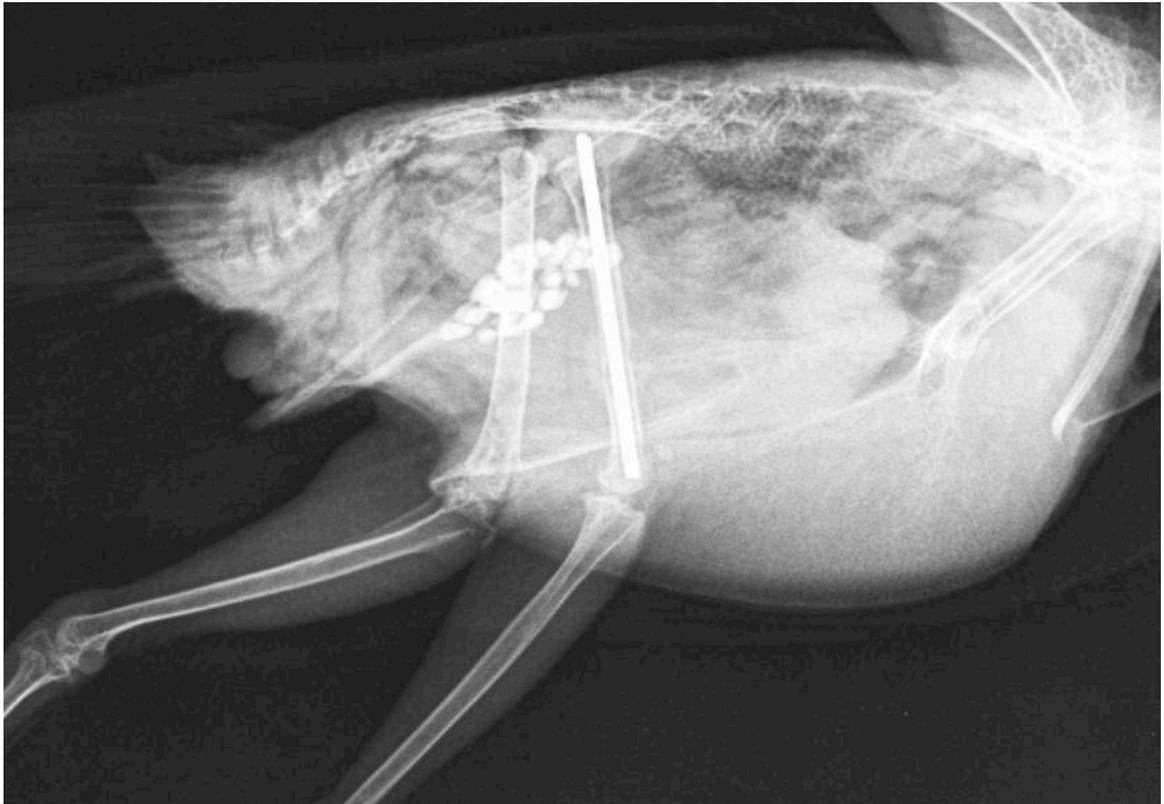
### Raffinement des points limites

Les résultats obtenus durant un projet pilote réalisé sur 3 oiseaux, dont un seulement pour le groupe contrôle, seront analysés afin de raffiner les points limites pouvant être efficacement utilisés pour un projet de ce type. Le raffinement des points limites contribuera à minimiser le niveau de souffrance et/ou détresse des oiseaux.

## Annexe II : Photographies des conditions de garde des pigeons de l'étude.



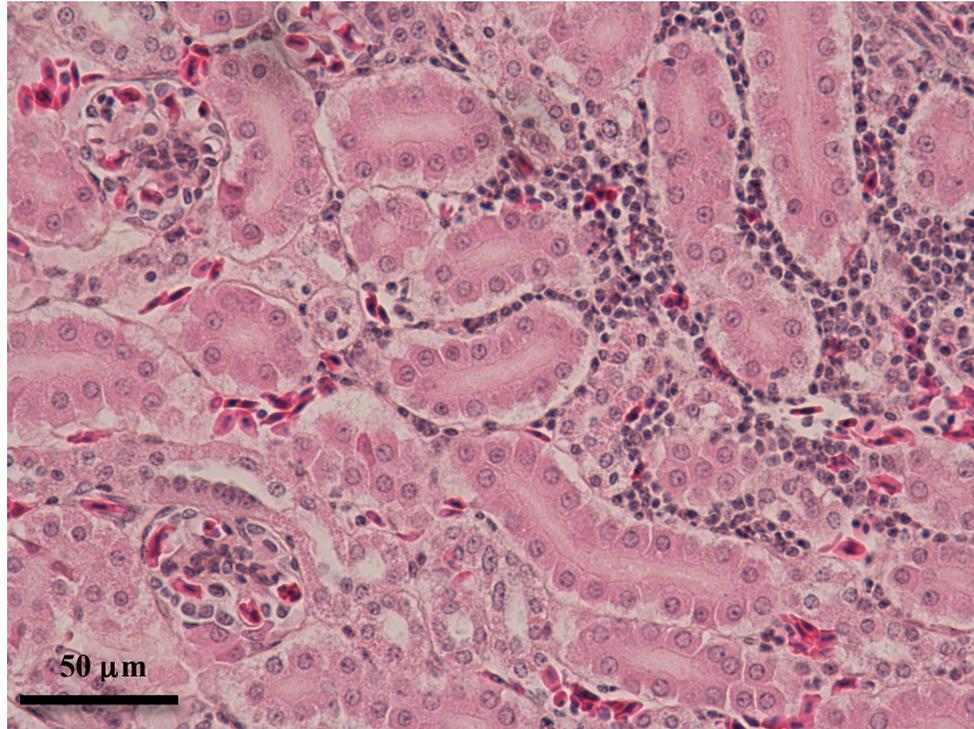
**Annexe III : Radiographie (vue latérale) prise trois semaines après la chirurgie sur un des pigeons de l'étude.**



## **Annexe IV : Grille d'évaluation de la douleur chez les pigeons après des chirurgies orthopédiques**

- Occupation principale du pigeon durant les dernières dix minutes de la vidéo :
  - 0 → Il est souvent debout ou perché, se déplace, est très interactif, explore, se toilette souvent.
  - 1 → Il reste perché ou debout, se déplace peu, se toilette, explore un peu.
  - 2 → Il reste perché et calme, semble réveillé, mais peu interactif, ne se toilette pas.
  - 3 → Il reste debout au sol, semble réveillé, mais peu interactif, ne se toilette pas.
  - 4 → Il reste debout ou couché au sol et semble abattu.
  - 5 → Il reste couché au sol en permanence et ne bouge pas.
  
- Attitude lorsque le pigeon en cage nous voit :
  - 0 → Il est très redressé sur son perchoir ou à terre, il est alerte et tente de s'enfuir.
  - 1 → Il est curieux, redressé sur son perchoir ou à terre et tente de s'enfuir mais moins violemment qu'à l'habitude.
  - 2 → Il reste couché sur son perchoir avec peu de réaction lorsqu'il nous aperçoit.
  - 3 → Il était debout ou couché au sol et réagit un peu mais mollement.
  - 4 → Il ne réagit pas et reste debout au sol.
  - 5 → Il ne réagit pas et reste couché au sol.
  
- Position de la patte opérée lorsque le pigeon est en cage :
  - 0 → Il se tient redressé et semble mettre autant de poids de chaque côté.
  - 1 → Il se tient redressé et garde son membre opéré posé en permanence, tout en mettant un peu moins de poids dessus par rapport au membre sain.
  - 2 → Il se tient redressé et garde son membre opéré posé en permanence, tout en mettant beaucoup moins de poids dessus par rapport au membre sain.
  - 3 → Il se tient redressé et pose à peine son membre opéré.
  - 4 → Il se tient redressé, mais ne pose pas son membre opéré.
  - 5 → Il est couché.
  
- Subjectif :
  - 0 → Normal
  - 1 → Douleur très légère (à peine visible = on ne l'aurait pas vu si on le savait pas)
  - 2 → Douleur légère (visible, gêne un peu le pigeon)
  - 3 → Douleur modérée (gêne modérément le pigeon)
  - 4 → Douleur marquée (gêne beaucoup le pigeon)
  - 5 → Douleur importante (ne se lève pas)

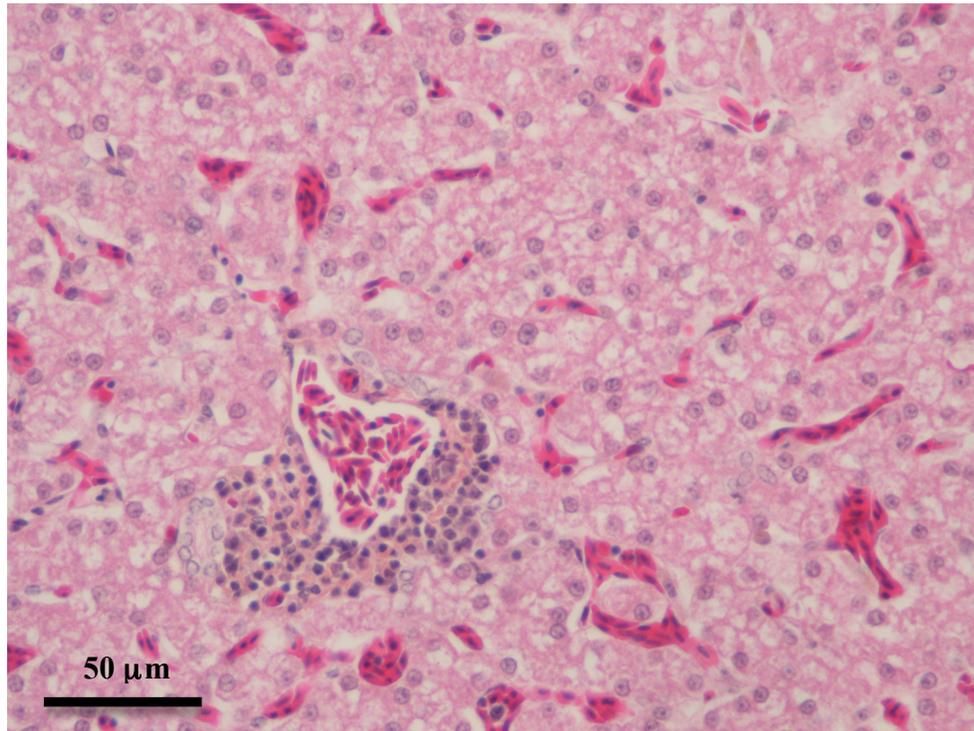
**Annexe V : Microphotographie d'un rein d'un pigeon domestique de l'étude ayant reçu 2 mg/kg de meloxicam PO q12h pendant 10 jours.**



Crédit photo : Stéphane Lair

On note la présence d'une légère infiltration interstitielle lymphoplasmocytaire. Ce changement histologique était présent chez quatre des 21 pigeons, à la fois chez les pigeons des groupes traitement (un ayant reçu 0,5 mg/kg et un ayant reçu 2 mg/kg) et témoin (deux pigeons). L'intégrité histologique des glomérules et les tubules rénaux n'a pas semblé être affectée par le traitement.

**Annexe VI : Microphotographie d'un rein d'un pigeon domestique de l'étude ayant reçu 2 mg/kg de meloxicam PO q12h pendant 10 jours.**



Crédit photo : Stéphane Lair

Une légère infiltration d'un espace péri-portal par quelques lymphocytes et plasmocytes est présente. Ce type d'infiltrat, qui est très fréquemment rencontré chez des pigeons cliniquement sains, a été observé chez 19 des 21 pigeons de l'étude.

## Annexe VII : Résultats d'hématologie des pigeons de l'étude.

Paramètre	Hématocrite (%)				Estimé de leucocytes (*10 <sup>6</sup> /L)				Estimé d'hétérophiles (*10 <sup>6</sup> /L)			
	Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire	
	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD
<b>Groupe Saline (n = 7)</b>	50,8	6,5	48,0	6,4	8600	4210	8500	3506	433	261,0	415	215
<b>Groupe Meloxicam 0,5 mg/kg (n = 6)</b>	49,6	5,6	47,2	3,7	8370	2732	9000	1200	414	319,0	388	174
<b>Groupe Meloxicam 2 mg/kg (n = 5)</b>	48,4	6,7	49,8	3,3	10770	2648	9390	2241	345	175	272	170

Paramètre	Estimé de lymphocytes (*10 <sup>6</sup> /L)				Estimé de monocytes (*10 <sup>6</sup> /L)				Estimé d'éosinophiles (*10 <sup>6</sup> /L)			
	Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire	
	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD
<b>Groupe Saline (n = 7)</b>	4874	2974	5191	1645	1062	822	1139	632	40	98	33	80
<b>Groupe Meloxicam 0,5 mg/kg (n = 6)</b>	4456	2692	5965	1168	919	1044	694	214	950	2125	0	0
<b>Groupe Meloxicam 2 mg/kg (n = 5)</b>	5660	2629	6291	1070	2125	1293	1262	891	0	0	78	174

## Annexe VIII : Résultats de biochimie des pigeons de l'étude.

Paramètre	Glucose (mmol/L)				AST (U/L)				ALP (U/L)			
	Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire	
	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD
<b>Groupe Saline (n = 7)</b>	20,3	2,4	17,5	0,8	120,2	26,2	120,5	25,8	433,2	261,0	414,8	215,2
<b>Groupe Meloxicam 0,5 mg/kg (n = 6)</b>	19,7	1,8	16,3	0,5	124,2	28,5	112,5	21,1	414,2	319,0	388,2	173,7
<b>Groupe Meloxicam 2 mg/kg (n = 5)</b>	19,1	0,5	16,8	1,1	147,6	78,1	120,8	32,7	345,4	174,6	272,2	170,1

Paramètre	CK (U/L)				LDH (U/L)				Albumine (g/L)			
	Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire	
	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD
<b>Groupe Saline (n = 7)</b>	560,8	254,0	574,3	235,8	71,7	38,5	88,7	55,4	14,1	0,9	11,8	1,3
<b>Groupe Meloxicam 0,5 mg/kg (n = 6)</b>	677,2	473,3	529,6	156,7	92,4	62,5	84,0	32,7	12,5	0,6	12,2	0,5
<b>Groupe Meloxicam 2 mg/kg (n = 5)</b>	697,0	572,5	753,4	411,2	145,0	104,5	132,6	63,2	13,2	1,1	12,2	1,7

Paramètre	Calcium (mmol/L)				Acide urique (µmol/L)				Protéines totales (g/L)			
	Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire		Pré-opératoire		Post-opératoire	
	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD
<b>Groupe Saline (n = 7)</b>	2,52	0,78	2,24	0,07	529,5	164,0	583,9	176,0	26,3	8,9	26,9	2,0
<b>Groupe Meloxicam 0,5 mg/kg (n = 6)</b>	2,19	0,12	2,16	0,06	519,8	141,6	460,7	138,2	25,9	3,7	26,7	2,6
<b>Groupe Meloxicam 2 mg/kg (n = 5)</b>	2,81	1,50	2,20	0,06	488,7	170,0	400,5	85,6	27,4	6,6	27,4	3,7

