

2m11.2658.1

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**COMPARAISON DU KÉTOPROFÈNE ET DU CARPROFÈNE
POUR L'ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE
CHEZ LE CHIEN**

par

Emmanuelle Grisneaux
Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences vétérinaires
option sciences cliniques

septembre 1998

© Emmanuelle Grisneaux, 1998



1.8245.1148

SF
607
U54
1999
V.005

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

COMPARAISON DU MÉTROPÉNE ET DU CARPÉNE
POUR L'ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE
CHEZ LE CHIEN

par

Emmanuelle Chénoux
Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en sciences (M.Sc.)
en médecine vétérinaire
après avoir accompli



Superviseur (M.Sc.)

© Emmanuelle Chénoux, 1999

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES

Ce mémoire intitulé:

**COMPARAISON DU KÉTOPROFÈNE ET DU CARPROFÈNE
POUR L'ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE
CHEZ LE CHIEN**

présenté par:

Emmanuelle Grisneaux

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dr. A. Bisailon: Président-rapporteur

Dr. J. Dupuis: Directeur de recherche

Dr. D. Blais: Codirectrice

Dr. N. H. Bonneau: Membre du jury

Mémoire accepté le: 18.12.1998

SOMMAIRE

Les conséquences d'une douleur postopératoire non contrôlée peuvent aller du simple inconfort aux complications les plus sévères. Deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le kétoprofène et le carprofène, se sont révélés ces dernières années aussi efficaces, voire plus, que certains opioïdes fréquemment utilisés. Le but de cette étude était de comparer l'efficacité analgésique et les effets secondaires de ces deux AINS, lorsqu'ils sont administrés avant une chirurgie orthopédique chez le chien. Le kétoprofène, qui inhibe la cyclo-oxygénase plus fortement que le carprofène, était supposé assurer une analgésie postopératoire supérieure à celle du carprofène, lui-même plus efficace qu'un placebo. Ces AINS étant bien tolérés chez le chien, leurs effets adverses étaient supposés minimes.

Quatre-vingt treize (93) chiens subissant une chirurgie orthopédique élective ont été répartis, de façon aléatoire et en double aveugle, en trois groupes de traitement: kétoprofène (2 mg/kg), carprofène (4 mg/kg) et placebo (saline), administrés au moment de la prémédication. Un groupe contrôle de 15 chiens anesthésiés pour des procédures radiographiques uniquement était soumis à la même évaluation postopératoire que les trois autres groupes: attribution d'un score de douleur de 0 à 13, et mesure des taux sériques de cortisol pendant les 12 heures suivant la chirurgie. Dès qu'un chien atteignait un score de douleur de 7, il recevait une dose d'oxymorphone. Les temps de saignement étaient mesurés avant et pendant la chirurgie.

Le pourcentage de chiens ayant nécessité l'administration d'une dose d'oxymorphone était significativement plus élevé dans les groupes placebo et carprofène que dans le groupe contrôle. La moyenne du score de douleur du groupe placebo était significativement plus élevée que celle du groupe kétoprofène deux heures après la chirurgie, et que celle du groupe carprofène deux, huit et neuf heures après. La concentration de cortisol était également plus élevée pour le groupe placebo que pour le groupe carprofène à quatre et six heures après la chirurgie. À aucun moment une différence significative n'a pu être détectée entre le kétoprofène et le carprofène, en ce

qui concerne ces deux critères. Cependant, le kétoprofène a été associé à des temps de saignement pendant la chirurgie significativement plus longs que pour les autres groupes.

L'administration préopératoire de kétoprofène ou de carprofène permet donc de soulager la douleur qui suit une chirurgie orthopédique chez le chien. Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à la supériorité analgésique de l'un ou l'autre de ces composés. Cependant, l'utilisation du kétoprofène devrait être évitée avant des chirurgies qui présentent des risques d'hémorragie difficilement contrôlable, en raison d'un site non compressible par exemple.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.	iii
Table des matières.	v
Liste des tableaux.	x
Liste des figures.	xi
Liste des sigles et abréviations.	xiii
Remerciements.	xv
Dédicace.	xvii
 INTRODUCTION.	 1

Chapitre premier : Étude bibliographique

I. Physiopathologie de la douleur.	4
1. Mécanismes responsables de la perception de la douleur.	4
1.1. Mécanismes périphériques.	4
1.1.1. Nocicepteurs cutanés.	4
1.1.2. Autres nocicepteurs.	7
1.2. Mécanismes centraux.	8
1.2.1. Spinaux.	8
1.2.2. Supra-spinaux.	10
2. Mécanismes de contrôle.	13
2.1. Contrôle périphérique.	13
2.2. Contrôle médullaire.	13
2.3. Contrôle supra-spinal.	15

3. La douleur postopératoire	17
3.1. Sensibilisation périphérique	18
3.2. Sensibilisation centrale	18
II. Expression clinique et conséquences de la douleur postopératoire.	21
1. Modifications comportementales.	21
1.1. Variabilité	21
1.2. Expression de la douleur chez les carnivores domestiques.	21
2. Modifications physiologiques induites par la douleur, et conséquences . . .	23
2.1. Action sur le système nerveux autonome	23
2.1.1. Épinéphrine et norépinéphrine	23
2.1.2. Enképhalines.	25
2.1.3. Peptide intestinal vaso-actif	25
2.1.4. Substance P.	25
2.2. Action sur le système endocrinien.	26
2.2.1. Glucocorticoïdes.	26
2.2.2. Vasopressine.	28
2.2.3. β -endorphine.	28
2.2.4. Hormones de la reproduction.	28
2.3. Action sur les centres de la faim et de la satiété.	29
2.4. Action directe.	29
3. Méthodes d'évaluation de la douleur postopératoire	30
3.1. Observation des modifications comportementales.	30
3.2. Mesure de paramètres physiologiques	31
III. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la	
 douleur postopératoire.	34

1. Mécanisme d'action	34
1.1. Rappels sur l'inflammation	35
1.2. Action périphérique des AINS et analgésie.	38
1.3. Action centrale des AINS et analgésie.	38
2. Effets indésirables des AINS.	38
2.1. Toxicité gastro-intestinale	39
2.2. Toxicité rénale	39
2.3. Effets sur l'hémostase	40
2.4. Autres effets aduerses	40
3. Kétoprofène et carprofène.	43
3.1. Kétoprofène	43
3.1.1. Pharmacocinétique.	43
3.1.2. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.	44
3.1.3. Tolérance chez le chien.	45
3.2. Carprofène	45
3.2.1. Pharmacocinétique.	45
3.2.2. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.	46
3.2.3. Tolérance chez le chien.	47
IV. Hypothèses de recherche.	47

Chapitre deuxième : Etude expérimentale

Emmanuelle Grisneaux, DMV; Philippe Pibarot, DMV, PhD; Jacques Dupuis, DMV, MS; Diane Blais, DMV: Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery in the treatment of postoperative pain in dogs.

I. Structured abstract.	51
--	-----------

II. Introduction.	52
III. Materials and methods	53
1. Preoperative assessment.	53
2. Anesthesia and surgery.	54
3. Postoperative assessment.	54
4. Statistical analysis.	55
IV. Results.	56
V. Discussion.	62
1. Pain assessment methods.	62
2. Comparison of the analgesic effects of ketoprofen and carprofen.	63
3. Results of the placebo group.	64
4. Comparison of adverse effects	64
VI. Clinical implication.	65
VII. References.	67
Appendix 1.	71
Appendix 2.	72

Chapitre troisième : Discussion - Conclusion

I. Validation des méthodes d'évaluation de la douleur.....	74
II. Efficacité de l'administration préopératoire de kétoprofène et de carprofène	76
III. Comparaison de l'efficacité analgésique du kétoprofène et du carprofène. . .	77
IV. Comparaison des effets secondaires.....	78
V. Conclusion et implications cliniques.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Neurotransmetteurs de la nociception dans la moelle épinière.	9
Tableau II. Conséquences cliniques de la douleur.	27
Tableau III. Exemple de grille de douleur associant des critères comportementaux et des paramètres physiologiques.	33
Tableau IV. Principales caractéristiques des deux isoformes de la cyclo-oxygénase. .	37
Tableau V. Effets secondaires et contre-indications des AINS.	41

LISTE DES FIGURES

Chapitre premier

Figure 1. Schéma simplifié des mécanismes de la nociception.	5
Figure 2. Théorie du <i>gate control</i>	14
Figure 3. Rôle des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN).	16
Figure 4. Mécanismes cellulaires impliqués dans la sensibilisation centrale.	20
Figure 5. Conséquences physiopathologiques de la douleur.	24
Figure 6. Mécanismes de l'inflammation et mode d'action des anti-inflammatoires. .	36
Figure 7. Structure chimique du kétoprofène.	43
Figure 8. Structure chimique du carprofène.	45

Chapitre deuxième

Figure 9. Percentage of dogs in the control, ketoprofen, carprofen and placebo groups that did not require supplemental administration of oxymorphone during surgery or during the first 12 hours after surgery.	57
--	----

Figure 10. Mean pain score at various times after surgery for dogs in the control, ketoprofen, carprofen and placebo groups that did not require supplemental administration of oxymorphone during surgery or during the first 12 hours after surgery. 58

Figure 11. Mean plasma cortisol concentration (mmol/L) before surgery and at various times after surgery for dogs in the control, ketoprofen, carprofen and placebo groups that did not require supplemental administration of oxymorphone during surgery or during the first 12 hours after surgery. 59

Figure 12. Mean mucosal bleeding time (sec) before and during surgery for dogs in the ketoprofen, carprofen and placebo groups. 61

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACTH	<i>adréno-corticotropin hormone</i> , adrénocorticotropine
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS	anti-inflammatoires stéroïdiens
A-MH	<i>A-mecano-heat</i>
AMPA	acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-5-propionique
BID	<i>bis in die</i> , deux fois par jour
bpm	battement par minute
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>
Ca ²⁺	ions calcium
cm ²	centimètres carrés
COX	cyclo-oxygénase
EDS	échelle descriptive simple
ENS	échelle numérique subjective
EVA	échelle visuelle analogue
FC	fréquence cardiaque
FR	fréquence respiratoire
HETE	acides hydroxyéicosa-tétranoïques
Hg	mercure
IM	intramusculaire
IV	intraveineux
j	jour
h	heure
kg	kilogrammes
lb	livres
LH	<i>luteinizing hormone</i> , lutropine
mg	milligrammes
Mg ²⁺	ions magnésium

ml	millilitres
mm	millimètres
ND	nom déposé
NK	neurokinine
NMDA	acide N-méthyl-D-aspartate
NSAIDs	<i>non steroidal anti-inflammatory drugs</i> , anti-inflammatoires non stéroïdiens
PA	pression artérielle
PG	prostaglandines
PIV	peptide intestinal vaso-actif
PPSE	potentiels post-synaptiques excitateurs
sec	secondes
SC	sous-cutané
SEM	<i>standard error of the mean</i> , erreur standard de la moyenne
SGPA	substance grise périaqueducale
SID	<i>sine in die</i> , une fois par jour
%	pour cent
°C	degrés Celsius

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à l'équipe de recherche qui a été à l'origine du projet de ce programme de maîtrise, et au sein de laquelle j'ai passé trois années extrêmement enrichissantes, dans un climat de confiance et de passion pour la recherche:

au Docteur Jacques Dupuis,

pour ses qualités d'écoute et d'encouragement, et son souci de perfection et de rigueur scientifique

au Docteur Diane Blais,

pour ses précieux conseils, son dynamisme et son sens de l'organisation

au Docteur Philippe Pibarot,

pour son extraordinaire disponibilité, sa contribution indispensable à chacune des phases du projet, et son aide constante pour assurer la qualité du travail de recherche entrepris.

Je remercie également le Fonds du centenaire de la Faculté de médecine vétérinaire et la compagnie Merial pour leur support financier.

J'adresse aussi un grand merci à Josée Langlois pour son intérêt pour le projet et sa participation essentielle à son bon déroulement, ainsi qu'aux techniciennes d'anesthésie Carole Lammers et Chantal Boudrias, et aux étudiants qui m'ont aidée, Line Pelletier, Sophie Beaulieu et Dominique Gallant.

Enfin, je veux exprimer toute ma gratitude et mon amour à mes parents, ma soeur et ma grand-mère, qui savent être toujours là malgré l'éloignement pour m'apporter un soutien inconditionnel et m'encourager avec tendresse et confiance dans toutes les voies où je m'engage. Ces quelques mots sont bien insuffisants pour témoigner de ma reconnaissance...

DÉDICACE

À Nicolas,

mon parfait complément

et à Ileana,

mon petit éclat de soleil

INTRODUCTION

L'existence de la douleur chez les animaux a longtemps été niée, puisqu'il était communément admis que les animaux n'avaient pas de conscience et ne ressentait rien. Leur comportement était analysé comme une série de réflexes et de réactions de l'organisme aux différents stimuli de l'environnement¹. Ce n'est que depuis 15 ou 20 ans que la médecine vétérinaire se préoccupe de la sensation de douleur chez les animaux, étudiant son origine, ses manifestations, ses conséquences, et les moyens de la contrôler. On estime à présent qu'une situation douloureuse pour l'homme l'est pour l'animal, même s'il ne l'exprime pas de la même façon, ni avec la même intensité²⁻⁴.

La chirurgie orthopédique en est un bon exemple. Toute intervention de ce type nécessite la mise en place d'un protocole d'analgésie adéquat. Les substances les plus utilisées au Canada pour contrôler la douleur postopératoire étaient jusqu'à très récemment les dérivés de la morphine⁵. Cependant, leurs effets secondaires non négligeables (hypoventilation, bradycardie) et les contraintes légales associées à leur emploi peuvent conduire certains vétérinaires praticiens à restreindre leur utilisation, parfois au détriment du bien-être de leurs patients⁶. Or, deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) se sont révélés plus avantageux que des opioïdes lors d'administration après une chirurgie orthopédique chez le chien⁷⁻⁹. Il s'agit du kétoprofène et du carprofène, récemment disponibles sur le marché nord-américain.

L'objectif premier de ce projet était d'étudier et de comparer l'efficacité de ces deux AINS pour le contrôle de la douleur postopératoire chez le chien, lorsqu'ils sont administrés avant une chirurgie orthopédique. En effet, il serait plus efficace de prévenir la douleur que de la traiter avant son apparition (concept d'analgésie préventive)¹⁰.

Bien qu'ils soient plus faciles d'utilisation que les opioïdes et en général bien tolérés chez le chien, le kétoprofène et le carprofène ne sont cependant pas dépourvus d'effets secondaires. Cette étude se proposait donc de comparer également leurs éventuels effets indésirables lors d'administration préopératoire.

Les résultats obtenus devraient permettre aux vétérinaires praticiens d'assurer une analgésie optimale après une chirurgie orthopédique chez le chien, en limitant au maximum les risques d'effets adverses.

Chapitre premier:

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Physiopathologie de la douleur

La douleur animale est définie comme

“une expérience sensitive et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou anticipée qui entraîne des mouvements protecteurs et des adaptations du système nerveux autonome, génère des réflexes acquis de soustraction et peut modifier des comportements spécifiques à l'espèce, incluant l'attitude sociale”.^{11,12}

La douleur est donc un phénomène essentiellement subjectif, puisqu'elle implique la notion d'expérience “désagréable”. A cette composante émotionnelle s'ajoute une composante fonctionnelle, sensori-discriminative, qui permet la localisation et l'analyse de tout stimulus **nociceptif**, c'est-à-dire capable de produire une lésion tissulaire¹³. La **nociception** est l'ensemble des mécanismes qui assurent la perception de ces stimuli¹⁴. Enfin, une troisième composante cognitive et évaluative est impliquée dans les phénomènes d'anticipation, d'attention, et d'expérience antérieure¹⁵. La sensation perçue lors d'un stimulus douloureux résulte de l'action de cette dernière composante sur les deux autres, par l'intermédiaire de nombreux systèmes de contrôle¹⁵.

Pour essayer de comprendre ce qu'est réellement la douleur, il importe donc de connaître d'abord les mécanismes de la nociception (figure 1, p.5), avant de s'intéresser aux différents facteurs qui peuvent la moduler.

1. Mécanismes responsables de la perception de la douleur

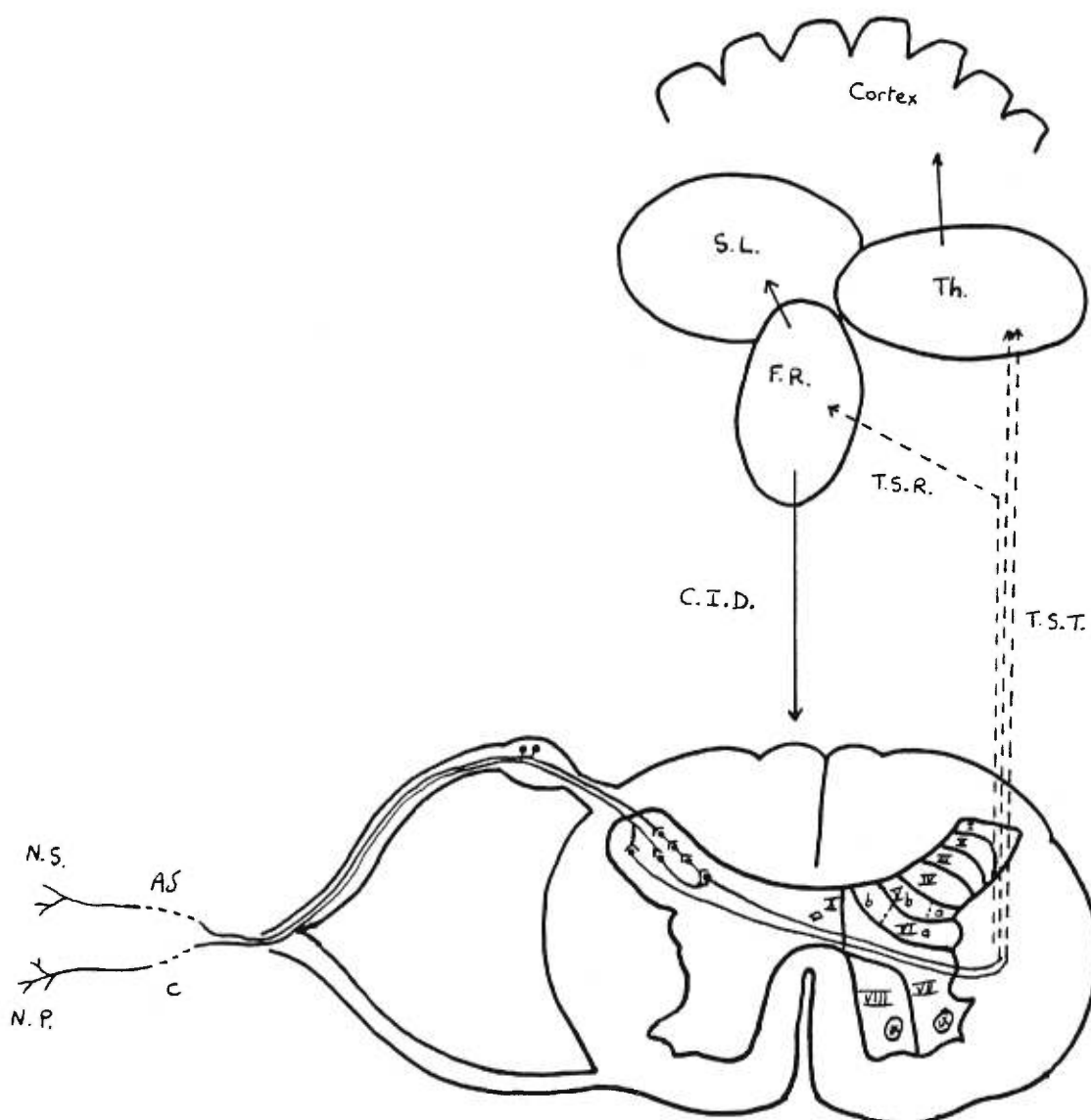
1.1. Mécanismes périphériques

1.1.1. Nocicepteurs cutanés

Depuis 1894, deux théories sur la nature des récepteurs mis en jeu dans la perception de la douleur s'opposent.

Figure 1. Schéma simplifié des mécanismes de la nociception (d'après Gogny,³⁷ Potthoff, et al³⁸ et Besson et al¹⁵)

N.S. = nocicepteur spécifique; N.P. = nocicepteur polymodal; A δ = fibre afférente A δ ; C = fibre afférente C; I, II, ... = laminae selon Rexed;³⁸ T.S.T. = fibres du tractus spino-thalamique; T.S.R. = fibres du tractus spinoréticulaire; Th. = thalamus; S.L. = système limbique; F.R. = formation réticulée; C.I.D. = contrôles inhibiteurs diffus



La théorie de la spécificité postule l'existence de récepteurs, voies et centres nerveux spécifiques de la douleur comme d'autres le seraient du toucher, de la chaleur ou du froid, alors que la théorie du *pattern* considère la sensation de douleur comme le résultat d'un processus central de sommation des influx de n'importe quel type de récepteur¹⁶. Toutes les terminaisons nerveuses cutanées seraient semblables, produisant les différentes sensations par combinaison spatio-temporelle des influx nerveux. La douleur serait donc la conséquence d'une stimulation intense de récepteurs non spécifiques¹⁷.

Chacune de ces deux théories est cependant mise en défaut par des résultats expérimentaux et l'amélioration des connaissances de la physiopathologie de la douleur. En effet, avec le commencement de l'étude électrophysiologique de la sensibilité cutanée et de la nociception vers la fin des années 1930, on a pu classer les nerfs cutanés en plusieurs groupes. Les fibres myélinisées les plus larges, A α et A β (15 à 20 μ m) réagissent aux stimulations de faible intensité et transmettent la sensation épicrotique (proprioception, toucher, température). Les fibres plus fines A δ (4 μ m) et C (0,5 μ m, non myélinisées) ont un seuil d'activation plus élevé et sont à l'origine de la sensibilité douloureuse ou protopathique¹⁸.

On définit les **nocicepteurs** comme des récepteurs à haut seuil d'activation et capables de coder l'intensité de la stimulation nociceptive¹⁵. Ils sont classés en deux groupes: les nocicepteurs spécifiques répondant uniquement à des stimuli mécaniques (mécanonocicepteurs), thermiques (thermonocicepteurs) ou chimiques (chémonocicepteurs), et les nocicepteurs polymodaux, sensibles à tous ces types de stimuli.

Les nocicepteurs spécifiques sont associés à des fibres A δ de conduction rapide (4 à 36 m/sec). Les mécanonocicepteurs sont les plus répandus. Les récepteurs spécifiques à la chaleur, au froid ou aux substances dites algogènes sont beaucoup plus rares¹⁸. Il existe également des fibres A δ associées à des récepteurs polymodaux appelés A-MH (*A-mecano-heat receptors*). Comme les nocicepteurs C, ils répondent à la fois

aux stimuli intenses mécaniques, thermiques, et aux substances libérées lors de lésions tissulaires, comme les prostaglandines, leucotriènes, sérotonine, histamine, bradykinine,...¹⁹.

La participation de ces deux types de fibres dans la perception de la douleur permet d'expliquer le phénomène de la "double douleur" lors d'une stimulation nociceptive. Une première sensation de piqûre conduite par les fibres A δ rapides est suivie par une sensation de type brûlure, moins localisée et de durée plus longue, conduite par les fibres C. Il faut cependant savoir que toutes les fibres A δ et C ne sont pas nociceptives. Cette classification théorique présente donc des limites¹⁵.

1.1.2. Autres nocicepteurs

Les nocicepteurs de la douleur somatique profonde et de la douleur viscérale étant plus difficiles à étudier que les récepteurs cutanés, les connaissances sur ce sujet sont moins étendues et moins précises. Il est prouvé cependant que des récepteurs polymodaux A δ et C existent dans les muscles et les articulations, provoquant une douleur précise et localisée lors de stimulation mécanique, thermique, ou par des agents chimiques¹⁵.

La distribution et la nature des nocicepteurs viscéraux est moins claire. Des nocicepteurs spécifiques seraient présents dans le coeur, les poumons, la vésicule et les canaux biliaires, les testicules et l'utérus. Le colon et la vessie seraient innervés par différentes fibres à seuil d'excitation variant des stimuli inoffensifs aux plus douloureux, la douleur étant perçue par sommation centrale²⁰. Tous les viscères ne sont pas innervés, le meilleur exemple en étant le cerveau. La douleur viscérale est en général diffuse et peu localisée, ce qui est expliqué par la faible densité d'innervation, surtout dans le tractus gastro-intestinal, et par le cheminement des fibres qui se fait, non pas dans des nerfs somatiques, mais dans des nerfs sympathiques et parasympathiques²⁰.

Le rôle de protection de la douleur viscérale semble moins évident que celui de la douleur somatique, puisque des phénomènes aussi dangereux que la brûlure ou la section des organes ne provoquent pas de réponse contrairement à d'autres moins sévères comme la distension, les spasmes musculaires ou la traction²⁰.

1.2. Mécanismes centraux

1.2.1. Spinaux

Les corps cellulaires des fibres afférentes se situent dans les ganglions spinaux des racines dorsales, par où la majorité d'entre elles pénètre dans la moelle épinière. Certaines fibres peuvent emprunter la racine ventrale, expliquant ainsi l'échec de rhizotomies postérieures dans le traitement de douleurs chroniques¹⁸. Là aussi persiste une certaine spécificité : les fibres A α et A β de la sensibilité épicritique ont une position plus dorsale et médiale que celles de la sensibilité protopathique A δ et C.

Les neurotransmetteurs impliqués dans la nociception au niveau de la moelle épinière sont multiples, et leurs rôles ne sont pas encore tous élucidés précisément. Il s'agit principalement de peptides : des neurokinines, dont la substance P, le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), la somatostatine et la galanine²². Deux acides aminés sont également mis en cause : le glutamate et l'aspartate²². Toutes ces substances sont présentées brièvement dans le tableau I (p.9).

Deux types de neurones interviennent dans la transmission du message de douleur : les neurones nociceptifs spécifiques et les neurones nociceptifs non spécifiques¹⁵.

Tableau I. Neurotransmetteurs de la nociception dans la moelle épinière

Substances	Fonctions
<u>Neurokinines</u>	-3 types de récepteurs : NK1 (substance P), NK2 et NK3 -récepteurs postsynaptiques aux terminaisons afférentes, dans les laminae I,II et X -rôles de NK1 et 2 plutôt dans l'hypersensibilisation centrale (chapitre I.3.2.)
<u>CGRP</u>	-rôle encore peu connu -étend la zone de libération de substance P dans la moelle épinière
<u>Somatostatine</u>	-dans les cellules de faible diamètre du ganglion de la racine dorsale et les terminaisons afférentes de la substance gélatineuse -rôle inhibiteur
<u>Galanine</u>	-localisée avec la substance P et le CGRP -rôle controversé, antinociceptif ou pronociceptif
<u>Acides aminés</u>	-récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) non NMDA : métabotrope, kainate et acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) -stimulus douloureux aigu excite récepteurs AMPA -excitation répétée des fibres C active récepteurs NMDA et produit l'hypersensibilisation centrale (chapitre I.3.2.)
<u>Monoxyde d'azote</u>	-rôle lors de douleur chronique et d'activation des récepteurs NMDA

Les neurones nociceptifs spécifiques sont présents en abondance et organisés de façon somatotopique dans la lamina I de la substance grise médullaire, bien qu'on en trouve dans les laminae II et V, selon la classification de Rexed²¹ (figure 1, p.5). Ils ne répondent qu'à des stimulations nociceptives, d'origine mécanique seulement ou polymodale, selon la nature de leurs fibres afférentes, A δ ou C. Leur activité spontanée est nulle, et leur capacité de coder l'intensité du stimulus est controversée¹⁵. Leurs centres récepteurs varient de un à quelques cm², la zone centrale étant la plus sensible¹⁸. Cette petite taille permet une localisation précise de l'origine de la douleur.

Les neurones nociceptifs non spécifiques, ou neurones convergents, sont localisés dans toutes les couches superficielles de la corne dorsale, principalement dans la lamina V. Ils reçoivent des afférences des fibres A β , A δ et C et répondent à des stimulations d'intensité variable, de faible à nociceptive, en fonction desquelles elles augmentent leur décharge. Les stimuli peuvent être d'origine cutanée, viscérale ou musculaire, et de nature mécanique, thermique ou chimique. La convergence viscéro-somatique qui existe à ce niveau explique le phénomène de douleur référée. Leurs champs récepteurs, de plus grande taille, comportent une zone centrale très sensible, et une zone périphérique ne répondant qu'aux stimulations nociceptives. On a aussi décrit une zone adjacente inhibitrice¹⁸.

1.2.2. Supra-spinaux

Le rôle important des fibres ascendantes du tractus spinothalamique dans la transmission des informations nociceptives est bien connu. Les neurochirurgiens ont longtemps considéré la cordotomie antérolatérale comme un moyen efficace de traiter les douleurs rebelles¹⁸. Ce cordon comprend cependant d'autres fibres qui pourraient être impliquées dans la nociception. De plus, l'existence d'échecs des cordotomies permet de supposer la présence d'autres voies de transmission des informations nociceptives.

Les neurones du tractus spinothalamique sont localisés pour la plupart dans les laminae IV, V et VI de la corne dorsale, ainsi que dans la zone intermédiaire et la corne ventrale. Les axones rejoignent le cordon contralatéral en traversant la ligne médiane au niveau de la commissure antérieure, sauf certains neurones sacrés ou cervicaux qui projettent sur le thalamus ipsilatéral. Chez le chat cependant, une majeure partie du tractus spinothalamique, provenant surtout de la lamina I, rejoint le cordon dorsal latéral, rendant la nociception chez cette espèce moins dépendante des voies ventrales²³. Les cellules spinothalamiques sont capables de coder l'intensité des stimulations nociceptives, et se terminent principalement dans quatre noyaux du thalamus : les aires ventro-postérolatérale, postérieure, centrale latérale et noyau submédius. Les neurones des deux premières régions transmettent aux aires corticales somesthésiques primaires et secondaires des informations sur la localisation, l'intensité, la surface et la durée du stimulus nociceptif¹⁵. Le noyau central latéral, par ailleurs, est composé de cellules à champs récepteurs diffus, incapables de codage. Leurs connexions avec la formation réticulée, l'hypothalamus, le système limbique et les aires corticales motrices et pré-motrices suggèrent un rôle dans les composantes émotionnelles et affectives de la douleur^{23,24}, ainsi que dans les mécanismes de mise en place des systèmes de défense face à une agression nociceptive. On ne connaît pas précisément le rôle du noyau submedius dans la nociception¹⁵.

Le tractus spinoréticulaire chemine également dans le cordon antérolatéral, médialement au tractus spinothalamique. Certains de ses axones peuvent se situer également dans le cordon ventral ou au niveau du quadrant dorso-latéral¹⁵. Un marquage rétrograde des cellules de ce tractus a permis de distinguer une répartition bilatérale au niveau cervical supérieur, et contralatérale aux niveaux cervical inférieur et lombospinal. Les fibres spinoréticulaires ont leur origine principalement dans les laminae VII et VIII chez le singe¹⁸ et se terminent à différents niveaux de la formation réticulée bulbopontique, notamment les noyaux gigantocellulaire et raphé magnus.

Certaines d'entre elles vont jusqu'aux noyaux intralaminaires du thalamus¹⁹. Il existe également des projections denses du tractus spinoréticulaire dans le noyau réticulé latéral, relais du cervelet, dont on connaît mal le rôle dans la nociception. La stimulation du noyau raphé magnus produit une profonde dépression des neurones de la corne dorsale, ce qui suggère un rôle dans le système d'inhibition descendante¹⁸. Le noyau gigantocellulaire participe à l'élaboration de réactions comportementales et d'éveil suite à une stimulation nociceptive, ainsi qu'à des réponses réflexes spino-bulbo-spinales¹⁵.

Le tractus spinomésencéphalique, parfois considéré comme une extension du tractus spinoréticulaire, forme une liaison directe entre des neurones dispersés dans toute la substance grise spinale et la formation réticulée mésencéphalique, dont la substance grise périaqueducule est particulièrement importante pour le contrôle de la nociception¹⁸. Par ses nombreuses projections vers l'hypothalamus, certains noyaux thalamiques et différentes aires corticales, la formation réticulée mésencéphalique a sans doute un rôle plus complexe^{11,18}.

D'autres tractus sont concernés lors de stimulation nociceptive. Les tractus spinohypothalamique et spinotélencéphalique sont impliqués dans l'élaboration des comportements émotionnels. Les fibres du tractus spinocervical, qui se termine dans le noyau latéral cervical, vont rejoindre les terminaisons de celles du tractus spinothalamique dans le complexe ventrobasal du thalamus¹⁸.

De très nombreuses structures nerveuses sont donc impliquées dans la formation de la sensation de douleur, certaines spécifiques, les nocicepteurs, et d'autres non, comme les neurones convergents de la moelle épinière. Toutes participent aux mécanismes de base de la nociception, mais sont aussi soumises à des mécanismes de contrôle exercés à tous les niveaux du système nerveux.

2. Mécanismes de contrôle

2.1. Contrôle périphérique

Il existe de nombreux facteurs de variation du seuil d'excitabilité des nocicepteurs, dont les médiateurs libérés lors d'inflammation ou d'atteinte tissulaire²⁵. Les phénomènes de sensibilisation qui en résultent ne sont pas considérés comme de véritables mécanismes de contrôle. Ils seront décrits plus précisément au chapitre I.3.

2.2. Contrôle médullaire

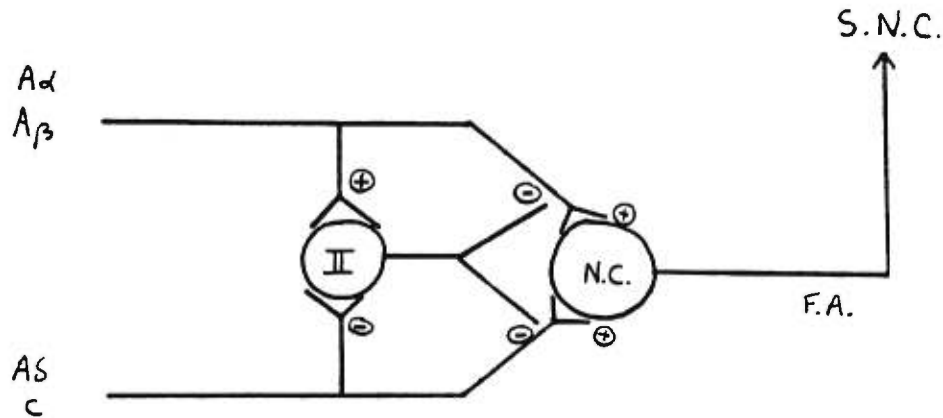
Face aux contradictions et aux faiblesses des théories de la spécificité ou du *pattern*, Melzack et Wall¹⁶ proposent en 1965 une nouvelle théorie, compatible avec les résultats apparemment contradictoires des études sur la physiologie de la douleur. Il s'agit de la théorie du passage contrôlé, ou *gate control*, mettant en jeu un système de modulation de la perception de douleur au niveau de la moelle épinière. Ce principe est maintenant universellement accepté, même si quelques nuances y ont été introduites²⁵.

Melzack et Wall identifient trois systèmes médullaires impliqués dans la modulation de la sensation de douleur, soit les neurones convergents, premières cellules du système nerveux central chargées de la transmission de l'influx douloureux; la substance gélatineuse de la corne dorsale, modulant l'influence des cellules afférentes sur les neurones convergents, de façon pré- ou post-synaptique (la controverse existe encore sur le moment d'action, mais il est fort probable que les deux mécanismes existent)²⁵, et les influx afférents eux-mêmes, qui moduleraient l'activité du système de *gate control* de la substance gélatineuse.

Le phénomène de douleur serait déterminé par les interactions entre ces trois systèmes. La figure 2 (p.14) schématise les mécanismes mis en jeu. Les fibres afférentes A α et A β activent le système de la substance gélatineuse et "ferment" ainsi la porte, inhibant la transmission des influx au niveau central. Les fibres de la nociception, de plus petit diamètre, ont l'effet inverse. Il peut y avoir sommation spatiale et temporelle des influx.

Figure 2. Théorie du *gate control* (d'après Melzack et al¹⁶)

II = neurone de la substance gélatineuse, lamina II; N.C. = neurone convergent; - = inhibition; + = excitation; F.A. = fibre ascendante; S.N.C. = système nerveux central



L'information transmise par les neurones convergents résulte donc de la prise en compte de trois paramètres, l'activité des cellules afférentes précédant le stimulus, l'activité provoquée par le stimulus lui-même, et l'équilibre relatif entre les fibres de la sensibilité protopathique et épicrotique. Cela permet d'expliquer entre autres le phénomène de masquage d'une douleur par stimulation intense des récepteurs non nociceptifs (grattage,...).

Melzack et Wall¹⁶ postulaient également la possibilité d'intervention des centres nerveux supérieurs sur la sensation de douleur, par une modulation du système de *gate control*. En effet, des facteurs tels que l'état émotionnel d'un individu, ses attentes, son expérience, sa volonté, ou la présence ou non de stress influencent sans conteste la douleur ressentie²⁴.

2.3. Contrôle supra-spinal

La stimulation électrique de certaines zones du système nerveux central produit une analgésie puissante qu'on explique par l'activation de voies inhibitrices descendantes bloquant la transmission spinale des messages nociceptifs²⁷. Elles ont pour origine le cortex, le thalamus et le tronc cérébral, qui sert également de relais à l'inhibition provenant des centres supérieurs²⁸.

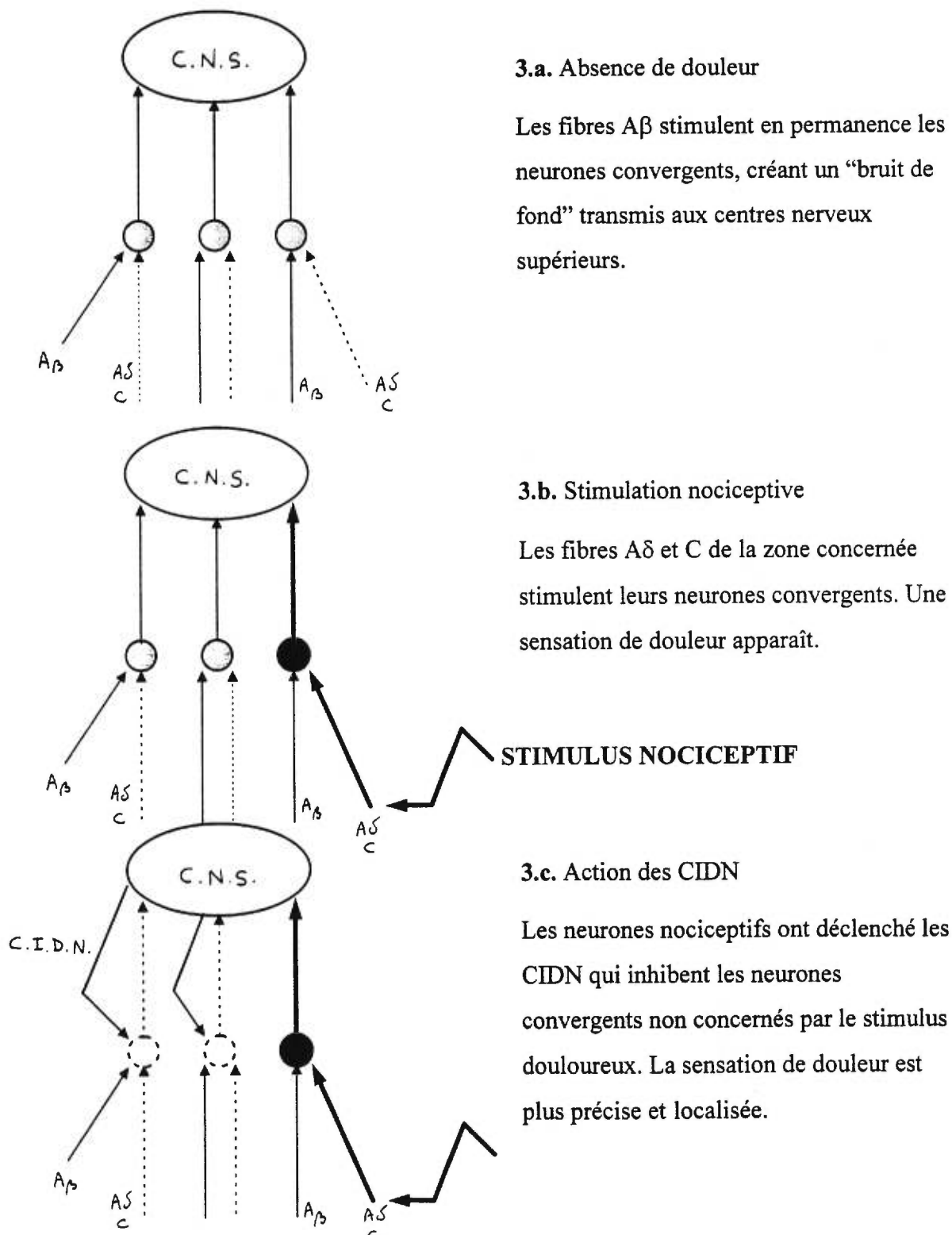
La substance grise périaqueducale (SGPA), par ses relations avec de nombreux noyaux du diencephale et du tronc cérébral, joue un rôle central incontesté dans l'inhibition descendante. Il semblerait même que différentes régions de la SGPA soient impliquées dans différentes formes d'analgésie: la SGPA ventrolatérale pour l'analgésie mettant en jeu des opioïdes, et la portion latérale pour l'analgésie non inhibée par la naloxone, et donc sans rôle des opioïdes²⁹. Au moins une partie de l'action de la SGPA est médiée par le noyau du raphé magnus. Le noyau du raphé dorsal est également impliqué dans le contrôle descendant²⁸. Le noyau paragigantocellulaire joue un rôle de pivot, recevant une projection de la SGPA, et projetant sur le locus coeruleus. Ce dernier est considéré comme le principal noyau noradrénergique impliqué dans le contrôle descendant de la douleur. Chez le rat, il innerve directement la moelle épinière²⁸. Les neurotransmetteurs impliqués sont principalement la noradrénaline, la sérotonine et les opioïdes endogènes, bien que d'autres comme l'acétylcholine puissent également être en cause²⁸.

L'existence d'un tonus inhibiteur a été postulée³⁰, mais n'a pas encore été clairement démontrée^{28,31}. On sait cependant que certains contrôles inhibiteurs descendants sont déclenchés par les stimulations nociceptives elles-mêmes. Il s'agit des Contrôles Inhibiteurs Diffus (car concernant l'ensemble du corps) induits par stimulation Nociceptive (CIDN)^{27,32}. Leur rôle semble paradoxal, puisqu'un stimulus douloureux provoque en même temps douleur et analgésie. En fait, il semblerait que les CIDN permettent d'améliorer la détection d'un message douloureux en supprimant le "bruit de fond" causé par toutes les stimulations non nociceptives qui sont transmises en temps normal par les neurones convergents (figure 3, p.16).

Figure 3. Rôle des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN)

○ = neurone convergent; C.N.S. = centres nerveux supérieurs; + = excitation;

- = inhibition = neurone inactif



Seuls les neurones convergents directement excités par le stimulus douloureux échapperaient à l'inhibition par les CIDN, et l'information serait alors transmise aux centres supérieurs de façon plus efficace³². Cette hypothèse permet également d'expliquer le phénomène de suppression d'une douleur par une autre douleur, employé par exemple en acupuncture: le second stimulus douloureux suscite des CIDN qui inhibent la sensation de douleur causée par le premier.

Tous les mécanismes décrits jusqu'à présent interviennent lorsqu'un stimulus de forte intensité menace d'endommager l'organisme. La douleur ressentie alors est aiguë, bien localisée et temporaire. Il s'agit d'un mécanisme de protection et d'alerte qui permet à l'animal de se soustraire à un danger et conduit, par exemple, au réflexe de retrait de la partie de l'organisme impliquée. On parle alors de douleur *nociceptive* ou *physiologique*³³, indispensable au maintien de la santé de tout organisme. Les meilleures preuves en sont les dommages tissulaires et retards de guérison observés chez des individus qui ne ressentent pas la douleur (cas d'analgésie congénitale ou de neuropathie périphérique dus à l'absence de nocicepteurs)³³. Cependant, lors de stimuli répétés, d'autres phénomènes apparaissent, tant au niveau périphérique qu'au niveau central, produisant un second type de douleur appelée douleur clinique ou pathologique³³. La douleur postopératoire en est un exemple.

3. La douleur postopératoire

On reconnaît trois composantes cliniques à la douleur faisant suite à une chirurgie: l'hyperalgésie primaire, où un stimulus douloureux dans la zone lésée provoque une réponse exagérée, l'hyperalgésie secondaire, qui implique les tissus en périphérie des zones initialement lésées, et l'allodynie, où un stimulus normalement inférieur au seuil d'activation des nocicepteurs produit une sensation douloureuse.

Tous ces phénomènes sont expliqués par une sensibilisation du système nociceptif à la fois périphérique et central lors d'agression tissulaire prolongée, comme c'est le cas lors d'intervention chirurgicale¹⁰.

3.1. Sensibilisation périphérique

L'hyperalgésie primaire s'explique par plusieurs changements dans les propriétés des nocicepteurs: une diminution de leur seuil d'activation et de leur temps de latence, une augmentation de la réponse à un stimulus donné, et la présence d'activité spontanée¹⁸. Ces modifications sont la conséquence de l'exposition des terminaisons des neurones sensoriels aux substances libérées lors de dommage tissulaire et d'inflammation, soit les protons, la norépinéphrine, la bradykinine, l'histamine, les ions potassium, les prostaglandines, les purines, les cytokines, la sérotonine, les leucotriènes, et les neuropeptides comme la substance P¹⁰. Cette dernière est libérée par les terminaisons des fibres C lorsque les nocicepteurs polymodaux sont activés. Il s'agit d'un réflexe axonal démontré par Lewis³⁴, qui conduit à une vasodilatation et à l'aggravation de l'inflammation. La sensibilisation périphérique n'est donc pas l'oeuvre d'une substance en particulier, mais le résultat de l'action synergique de nombreux facteurs¹⁰.

Le réflexe axonal a été mis en cause dans l'extension de l'hyperalgésie aux zones adjacentes à la zone lésée. Cependant, on n'a jamais pu démontrer de diminution du seuil d'activation des nocicepteurs de ces zones³³. La sensibilisation périphérique n'explique donc pas les phénomènes d'hyperalgésie secondaire et d'allodynie.

3.2. Sensibilisation centrale

Il s'agit de modifications de l'excitabilité des neurones de la moelle épinière provoquées par des stimulations répétées des fibres non myélinisées C. Contrairement aux fibres A qui produisent dans la moelle épinière des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) de quelques millisecondes, les fibres C ont la capacité de provoquer

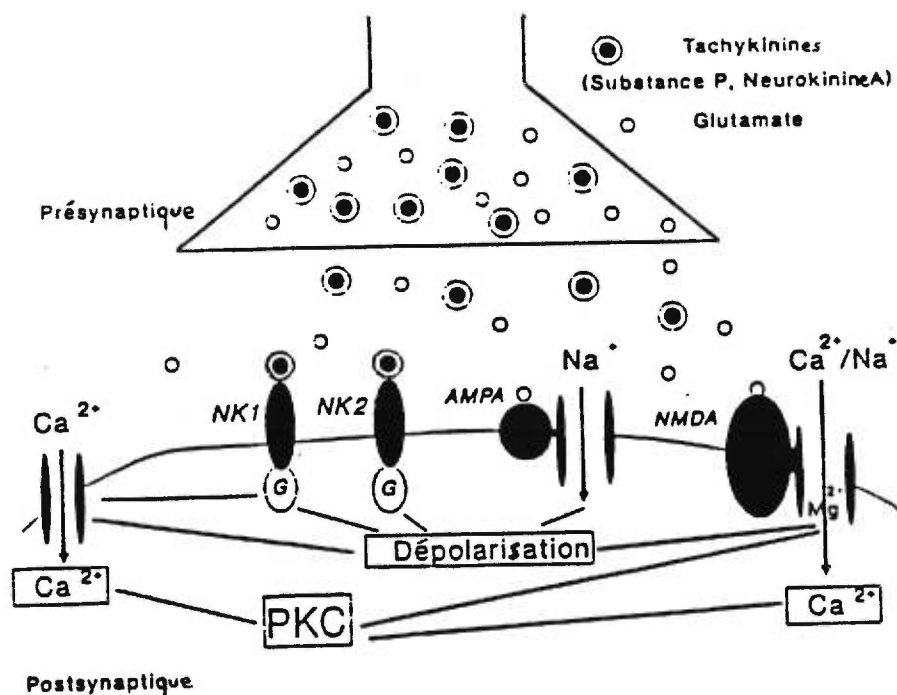
des PPSE pouvant durer jusqu'à 20 secondes. Les mécanismes complexes expliquant ce phénomène qui met en jeu deux types de neurotransmetteurs libérés par les fibres C (polypeptides et glutamate), et plusieurs récepteurs postsynaptiques (récepteur AMPA, récepteur NMDA, et récepteurs neurokinine 1 et 2), sont brièvement décrits dans la figure 4¹⁰ (p.20). La longue durée des PPSE conduit au phénomène de "sommation temporelle" lors de stimuli répétés: au potentiel d'action suscité par le premier stimulus s'ajoute celui du deuxième, et ainsi de suite. De plus, au fur et à mesure que la dépolarisation s'intensifie, les canaux des récepteurs NMDA sont libérés de leur blocage par les ions Mg^{2+} ; leur réponse au glutamate est donc renforcée, ce qui augmente encore la dépolarisation^{10,35}.

Des enzymes telles que la phospholipase C ou la protéine kinase C sont également responsables de changements durables (de 30 à 180 minutes) d'excitabilité membranaire des neurones centraux. Elles sont activées par les récepteurs métabotropiques, les récepteurs à neurokinine 1, et l'augmentation de concentration cellulaire en ions Ca^{2+} lors de la dépolarisation¹⁰.

La sensibilisation centrale est donc un phénomène complexe et de longue durée qui joue un grand rôle dans la sensation de douleur éprouvée après une chirurgie. Seuls les antagonistes aux récepteurs NMDA ont la capacité de la supprimer. Elle peut cependant être prévenue par l'administration d'opioïdes avant le traumatisme. C'est pourquoi il est conseillé d'administrer des analgésiques avant la chirurgie, et pas uniquement lorsque la douleur est présente. Ce concept d'analgésie préventive, maintenant généralement admis, n'a cependant pas encore été démontré en ce qui concerne l'administration préopératoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens³⁶.

Figure 4. Mécanismes cellulaires impliqués dans la sensibilisation centrale (d'après Woolf et al¹⁰)

Lors de stimulus, la terminaison de la fibre C libre dans la corne dorsale de la moelle épinière du glutamate et des tachykinines (substance P et neurokinine A). Le glutamate peut agir sur les neurones postsynaptiques via les récepteurs à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-5-propionique (AMPA), ce qui provoque un potentiel exciteur rapide, et via les récepteurs à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), suscitant un potentiel exciteur postsynaptique lent. Ce sont ces derniers qui sont responsables de la sommation temporelle des influx lors de stimulation répétée. La dépolarisation de la cellule, par l'entrée d'ions calcium et sodium, réduit peu à peu le blocage par les ions magnésium des canaux NMDA, ce qui renforce la dépolarisation. Les tachykinines, elles, se fixent aux récepteurs NK1 et NK2 qui, par l'intermédiaire de la protéine G, accentuent la dépolarisation, modifient les messagers secondaires, et peuvent activer la phospholipase C. Cela peut conduire à des modifications de l'expression de certains gènes, ce qui explique la longue durée des altérations neuronales.



II. Expression clinique et conséquences de la douleur postopératoire

1. Modifications comportementales

1.1. Variabilité

Si les mécanismes physiologiques de la nociception sont les mêmes pour tous, la douleur peut être exprimée de façon très différente selon l'espèce animale concernée, et selon les particularités individuelles. La théorie de l'évolution permet de comprendre par exemple pourquoi des espèces comme les ruminants, naturellement chassées par des prédateurs attentifs à tout signe de faiblesse, ne présentent que des signes très frustes et subtils lorsqu'ils souffrent, car leur survie en dépend. Les réponses à la douleur sont au contraire très développées chez certaines espèces sociales comme les primates. Elles permettent d'avertir ainsi les autres membres du groupe et d'en obtenir de l'aide³⁹.

Au sein d'une même espèce, on constate également de nombreuses variations dans l'expression de la douleur. Certaines races de chiens par exemple sont réputées pour leur attitude stoïque face à la douleur (boxer, setter) et d'autres pour leur très faible tolérance (caniches, fox-terriers)⁴⁰. Le caractère émotionnel de la douleur rend également sa manifestation dépendante de l'expérience de l'animal. Les plus jeunes sont moins tolérants à la douleur car non préparés à ce qui leur arrive, bien qu'ils soient aussi moins sujets à l'anxiété associée à l'anticipation d'une procédure douloureuse³⁹. Les mâles auraient aussi tendance à être plus expressifs⁴¹.

1.2. Expression de la douleur chez les carnivores domestiques

Les signes de douleur aiguë sont en général plus manifestes que ceux de douleur chronique⁴². On peut observer chez les chiens une anxiété et une agitation inaccoutumées : ils se couchent et se relèvent fréquemment, se tournent violemment vers la région douloureuse, la grattant, léchant ou mordant, parfois jusqu'à l'automutilation. Ils peuvent aussi devenir agressifs et essayer de mordre si on les approche ou les manipule. La plupart des chiens exprime également la douleur par des gémissements et

des plaintes, plus rarement des hurlements. Au contraire, les chats restent le plus souvent silencieux, cachés et prostrés, le dos voûté, refusant toute nourriture et toute manipulation, et ayant perdu leur comportement de toilettage³⁹. Ils peuvent adopter un comportement proche de la démence en cas de douleur sévère. Le halètement et les tremblements sont d'autres manifestations de douleur communes aux deux espèces^{38,39,40,42}.

On peut aussi observer une posture particulière, anormale, correspondant à une position dite "antalgique" : lordose lors de douleur dorsale ou abdominale, cou et tête tendus lors de douleur pharyngienne, suspension d'appui lors d'atteinte d'un membre,... Les symptômes fonctionnels sont souvent les plus évidents, voire les seuls présents : boiterie, blépharospasme lors d'affections oculaires, diminution d'appétit lors de douleur buccale ou maxillo-faciale,...⁴⁰.

La douleur chronique, elle, conduit le plus souvent à une détérioration de l'état de l'animal : perte d'appétit, amaigrissement, abattement, apathie, changement de personnalité, altérations des fonctions digestives et urinaires⁴².

Selon les individus et le degré de douleur, ces symptômes peuvent être isolés ou associés, évidents ou subtils. Dans un contexte où la présence de douleur est probable (période postopératoire, trauma, ...), tout changement de comportement de l'animal peut être interprété comme signe de douleur⁴².

Il est important pour le vétérinaire de connaître ces modifications comportementales causées par la douleur, afin de la détecter et de la traiter rapidement chez les animaux dont il a la charge. La douleur "pathologique" constitue un véritable stress pour l'organisme et se traduit par des modifications des paramètres biochimiques, humoraux et cardio-respiratoires dont les conséquences sont loin d'être négligeables⁴³.

2. Modifications physiologiques induites par la douleur et conséquences

Les principaux effets de la douleur sont liés initialement à une stimulation de l'hypothalamus, qui agit ensuite sur les centres de contrôle du système nerveux autonome, et sur l'hypophyse (figure 5, p.24).

2.1. Action sur le système nerveux autonome

La réponse du système nerveux autonome à tout stress consiste en une diminution de l'activité parasympathique, qui peut se traduire par une inhibition de la motilité gastro-intestinale pouvant aller jusqu'à l'iléus, et en une stimulation de l'activité orthosympathique⁴⁴. Cette dernière provoque une augmentation des quantités circulantes d'épinéphrine, norépinéphrine, enképhalines, substance P, et peptide intestinal vaso-actif⁴⁴.

2.1.1. Épinéphrine et norépinéphrine

Plusieurs études ont rapporté une augmentation importante des taux plasmatiques d'épinéphrine et de norépinéphrine suite à des chirurgies chez le chien et le chat⁴⁵⁻⁴⁷. Les principales actions de ces deux substances sont d'ordre cardio-vasculaire: tachycardie, vasoconstriction périphérique et hypertension artérielle. Leur action est de plus renforcée par l'activation du système rénine-angiotensine. Il en résulte une diminution de la perfusion tissulaire pouvant conduire à une acidose par accumulation d'acide lactique, et à l'apparition de nouveaux médiateurs de l'inflammation. Ces derniers vont alors aggraver le phénomène de douleur pathologique qui est à leur origine⁴³ (figure 5, p.24). L'augmentation de la fréquence cardiaque et de la postcharge implique aussi un accroissement considérable du travail du myocarde, alors que son approvisionnement en oxygène est diminué⁴⁴. On observe alors un risque accru d'ischémie cardiaque pouvant conduire à des arythmies cardiaques et une défaillance du myocarde qui peut être mortelle.

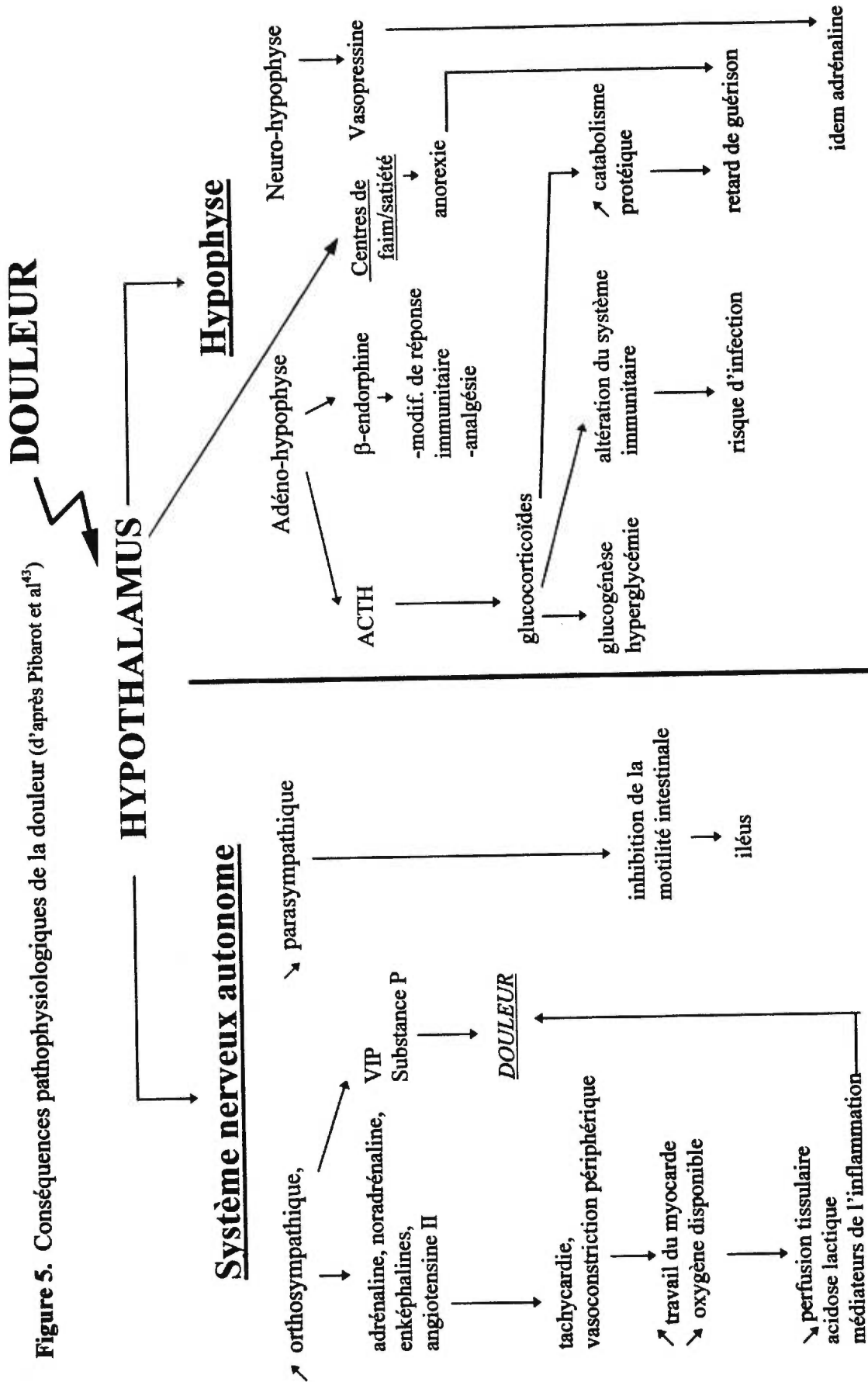


Figure 5. Conséquences pathophysiologiques de la douleur (d'après Pibarot et al⁴³)

L'hypertension artérielle peut également aggraver les hémorragies postopératoires, si par exemple l'hémostase chirurgicale est déficiente et/ou si l'animal présente des troubles de la coagulation⁴³.

Ces deux substances renforcent également les effets métaboliques des glucocorticoïdes par lipolyse et gluconéogenèse hépatique. Elles inhibent aussi la motilité gastro-intestinale, provoquant malabsorption, maldigestion et surcroissance bactérienne prédisposant à la diarrhée⁴⁴. Cela rejoint l'action du peptide intestinal vaso-actif.

2.1.2. Enképhalines

Les enképhalines sont des hormones pentapeptidiques sécrétées avec l'épinéphrine par la médulla surrénalienne. Elles régulent la production d'immunoglobines dépendante des cellules T, la prolifération lymphocytaire, et l'activité des cellules *natural-killer*⁴⁴.

2.1.3. Peptide intestinal vaso-actif

Le peptide intestinal vaso-actif (PIV) est libéré en grande quantité par les neurones sympathiques de l'intestin lors de stress. Il inhibe l'absorption d'eau et d'électrolytes et provoque de la diarrhée. Il est également impliqué dans la modification des cellules immunitaires⁴⁴.

2.1.4. Substance P

La substance P est libérée dans les tissus par les terminaisons sympathiques et produit une contraction du muscle lisse intestinal, une vasodilatation artériolaire, une augmentation des sécrétions salivaires et nasales, et des modifications marquées de la perméabilité microvasculaire⁴⁴. Elle est aussi incriminée dans les phénomènes de sensibilisation périphérique et d'augmentation locale de l'inflammation.

2.2. Action sur le système endocrinien

2.2.1. Glucocorticoïdes

Lors de stress, l'adénohypophyse sécrète, sous l'influence de l'hypothalamus, l'adrénocorticotropine (ACTH) qui stimule la libération de glucocorticoïdes par la glande surrénale. Chez le chien et le chat, le taux de cortisol sérique augmente de façon marquée (2 à 4 fois) pendant la chirurgie et persiste à un niveau élevé pendant la phase postopératoire^{48,49}. L'administration d'analgésiques, en limitant la douleur, réduit cette augmentation du cortisol^{7,45,50}.

L'hyperglycémie est la principale conséquence métabolique de l'augmentation du taux sanguin de glucocorticoïdes. Ils stimulent la lipolyse, le catabolisme protéique, et la gluconéogenèse hépatique. Lors de stress chronique, cette hyperglycémie, renforcée par la diminution de la sécrétion d'insuline due au système sympathique, peut provoquer une cétose, de l'hyperlipémie, de l'hyperaminoacidémie et une acidose métabolique. Cela se traduit cliniquement par un retard de guérison des plaies, une atrophie musculaire, une déficience immunitaire et une plus grande sensibilité aux infections^{44,51} (tableau II, p.27).

Les glucocorticoïdes interviennent sur la fonction immunitaire de l'animal de plusieurs manières. Ils déclenchent la production d'hormones peptidiques, les lipocortines, par les tissus. Ce sont elles qui expliquent l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes par inhibition de la phospholipase A2. Or les médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes) ont un rôle important dans la migration des cellules réactives et la résistance des tissus à l'infection. Les lipocortines agissent également directement sur les macrophages, limitant leur capacité de déclencher la réponse immunitaire, et leurs propriétés cytolytiques et cytostatiques. Les glucocorticoïdes provoquent aussi la lyse ou la margination des leucocytes, une neutrophilie, et la suppression de la prolifération clonale des lymphocytes⁴⁴. Le déficit immunitaire ainsi produit lors de douleur est particulièrement nocif chez les patients atteints de cancer, l'immunité jouant un grand rôle dans la limitation de l'apparition de métastases⁵².

Tableau II. Conséquences cliniques de la douleur (d'après Pibarot et al⁴³)

Système	Facteurs physiopathologiques	Complications cliniques
Cardiovasculaire	tachycardie, hypertension, ischémie cardiaque, arythmie	hémorragie, défaillance cardiaque, mort subite
Pulmonaire	décubitus prolongé, limitation des mouvements respiratoires, réticence à tousser	atélectasie, pneumonie, hypoxémie
Immunitaire	hypercortisolémie, anorexie, déficit immunitaire	infections postopératoires
Gastro-intestinal	anorexie, iléus, ulcérations gastro-intestinales	retard de convalescence, hémorragies digestives
Métabolique	augmentation du catabolisme protéique, diminution des apports, hypoxémie, troubles du sommeil	retard de guérison, retard de cicatrisation
Myoarthrosquelettique	non usage du membre, insuffisance de l'amplitude des mouvements	amyotrophie, mal-union osseuse, ostéoporose, ankylose

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les glucocorticoïdes explique également la prédisposition à l'apparition d'ulcères gastro-intestinaux des animaux soumis à de la douleur ou à tout autre stress.

L'hypercortisolémie contribue donc à de nombreuses altérations métaboliques, des modifications du système immunitaire, une limitation de l'inflammation et le développement d'ulcères gastro-intestinaux⁴⁴.

2.2.2. Vasopressine

La vasopressine, sécrétée par la neuro-hypophyse lors de stress, augmente la réabsorption d'eau dans les tubules rénaux, produisant ainsi une urine plus concentrée. Elle accentue aussi la plupart des mécanismes décrits précédemment. Comme l'épinéphrine, la norépinéphrine et l'angiotensine II, elle induit une vasoconstriction. Comme les glucocorticoïdes, elle stimule la gluconéogenèse hépatique, et contribue ainsi à l'apparition d'hyperglycémie. De plus, elle exerce un feed-back positif sur le système sympatho-adrénergique, pouvant aller jusqu'à causer une décompensation dans les cas sévères⁴⁴.

2.2.3. β -endorphine

La β -endorphine est une hormone peptidique sécrétée par l'adénohypophyse avec l'ACTH. En plus de son pouvoir analgésique, elle agit sur le système immunitaire de la même façon que les enképhalines.

2.2.4. Hormones de la reproduction

Des altérations de fertilité, de libido et de développement du fœtus peuvent être associées à une douleur chronique, et seraient dues à une modification de l'activité des noyaux de l'hypothalamus contrôlant la sécrétion d'ocytocine et de lutropine (LH)⁴⁴.

2.3. Action sur les centres de la faim et de la satiété

Les mécanismes d'action de l'hypothalamus sur les centres de la faim et de la satiété ne sont pas encore complètement élucidés. En général, une douleur chronique est associée à de l'anorexie. Cette perte d'appétit, combinée au catabolisme protéique et à la diarrhée qui peuvent se produire lors de douleur non traitée, peut induire un retard de guérison suite à une chirurgie⁵¹.

2.4. Action directe

Dans certains cas particuliers, la douleur en elle-même compromet le rétablissement postopératoire⁵¹. C'est le cas par exemple pour les chirurgies thoraciques ou abdominales. Les animaux opérés, s'ils souffrent, ont tendance à limiter l'amplitude des mouvements respiratoires. La fréquence respiratoire est augmentée, mais le volume courant et l'expansion pulmonaire sont diminués, ce qui peut conduire à de l'hypoxémie et à de l'atélectasie pulmonaire⁵³. Cette dernière peut être aggravée par une immobilisation prolongée. Une pneumonie peut alors apparaître. De plus, la douleur implique une réticence à tousser, et donc une rétention des sécrétions⁴³.

Lors de chirurgies orthopédiques dont la réussite dépend de la qualité de l'exercice postopératoire, comme la résection de la tête et du col du fémur, la suppression de la douleur permet une réutilisation rapide du membre et évite l'ankylose, l'atrophie musculaire et l'ostéoporose de non-usage⁵⁴.

Les conséquences cliniques de toutes ces modifications des paramètres physiologiques causées par la douleur sont résumées dans le tableau II (p.27). Elles mettent bien en évidence l'importance du traitement de la douleur pour favoriser un rétablissement rapide après une chirurgie^{53,55}. Il est donc particulièrement important pour le vétérinaire de savoir reconnaître la douleur et évaluer son intensité afin de la

traiter au mieux. C'est pourquoi, depuis une dizaine d'années, de nombreuses recherches sont entreprises afin d'améliorer les méthodes d'évaluation de la douleur, à partir des connaissances sur les modifications comportementales et physiologiques auxquelles elle est associée^{4,49,56}.

3. Méthodes d'évaluation de la douleur postopératoire

3.1. Observation des modifications comportementales

Différentes méthodes de quantification de la douleur ont été développées en médecine vétérinaire, s'inspirant de ce qui est fait en médecine humaine, particulièrement chez les nouveau-nés et les enfants qui ne savent pas parler⁴. La plus simple consiste à définir plusieurs degrés de douleur (absente, faible, modérée, sévère...) et à leur attribuer un score (respectivement 0, 1, 2, 3...). L'observateur situe l'animal sur cette échelle d'après son comportement⁵⁷. Il s'agit d'une **échelle descriptive simple** (EDS). Cette méthode est cependant très subjective et peu sensible⁵⁸.

L'**échelle visuelle analogue** (EVA) consiste en une ligne de 100 mm dont les deux limites représentent les extrêmes possibles de la sensation de douleur, de 0% à 100%, soit de "aucune douleur" à "douleur la pire possible". L'observateur trace un trait sur cette ligne à l'endroit où il estime que se situe l'animal. Le score de douleur est la distance entre l'extrémité "pas de douleur" et la marque tracée. Bien que très subjective, cette méthode a été utilisée dans plusieurs études comparant des analgésiques^{9,59-61}. Elle s'est aussi révélée valable dans l'évaluation de boiteries chez le mouton⁶². Cependant, sa fiabilité dépend en grande partie, non seulement de l'expérience de l'observateur en ce qui concerne les manifestations de douleur, mais aussi de son acuité visuelle et de sa coordination visuelle et motrice afin de placer la marque à l'endroit voulu. De grandes variations peuvent en résulter⁵⁸.

Le meilleur compromis entre ces deux méthodes serait l'**échelle numérique subjective** (ENS). Elle suit le même principe que l'EVA, mais l'observateur détermine directement le score qu'il attribue, entre 0% et 100%⁵⁸. Elle garde cependant

l'inconvénient d'être entièrement subjective. Ses résultats dépendent donc des caractéristiques de l'observateur (son expérience, ses éventuelles idées préconçues sur la douleur ressentie après telle chirurgie, etc...) ⁵⁸. Il n'existe malheureusement pas de comportement spécifique de la douleur, et ces méthodes d'évaluation ne permettent pas toujours de mettre en évidence l'existence de douleur ⁵⁶. Une manière de pallier ces limites est de calculer le score à l'aide d'une **grille de douleur** qui inclut plusieurs comportements prédéfinis considérés comme des manifestations possibles de douleur. Le score peut par exemple être la somme des notes pouvant aller de 0 à 2 attribuées à la vocalisation, le mouvement, l'agitation, et la réponse de l'animal à la palpation de la plaie ⁶³.

3.2. Mesure de paramètres physiologiques

Les modifications physiologiques induites par la douleur sont mesurables: augmentation de la fréquence cardiaque (FC), de la fréquence respiratoire (FR), de la pression artérielle (PA), des concentrations plasmatiques en épinéphrine, en norépinéphrine et en cortisol, de la glycémie, par exemple (figure 5, p.24). Elles ont donc été utilisées dans plusieurs études comme indicateurs de douleur ^{7,45-47,50,61,63-65}.

Les fréquences cardiaques et respiratoires sont peu utiles dans l'évaluation de la douleur, car elles sont variables selon les individus, et peuvent être influencées directement par l'analgésique administré (bradycardie et halètement associés aux morphiniques par exemple) ou des facteurs environnementaux (lampe chauffante dans la cage) ^{46,49,63,64}. Il en est de même pour les pressions artérielles ^{7,46,49,63,64} et la mesure de la glycémie ⁵⁰. La corrélation entre la mesure de ces différents critères et les scores obtenus par des méthodes subjectives (EVA et ENS) est très faible, voire inexistante ⁶⁶.

Les mesures des concentrations plasmatiques en épinéphrine et catécholamines ont permis l'étude de l'efficacité d'analgésiques chez le chat ⁴⁷ et le chien ⁴⁵, avec une bonne corrélation entre score de douleur et taux de catécholamines. Cependant, leurs concentrations varient selon le type de chirurgie effectuée et le site de prélèvement utilisé ⁶⁴. Le paramètre physiologique le plus fiable dans l'évaluation de la douleur

semble être le cortisol⁴⁹. Plusieurs études l'ont utilisé avec succès pour la comparaison d'analgésiques^{7,45,50}, bien qu'il se soit révélé inutile dans un autre cas⁶³.

La combinaison de l'observation du comportement et de la mesure de certains paramètres physiologiques permet de créer des grilles de douleur plus sensibles et spécifiques que si un seul critère est pris en compte. Ce concept a d'abord été proposé en 1985 par Morton et Griffiths⁶⁷ et utilisé après modifications pour de nombreuses études sur l'analgésie. Les comportements et les mesures prises en compte varient selon les expérimentateurs (vocalisation, mouvement, FC, FR, et PA pour Day⁵⁰, mêmes critères en ajoutant l'agitation pour Sammarco⁶¹). La FC, variable selon les individus, peut être remplacée par le pourcentage d'augmentation de la FC par rapport à la valeur préopératoire⁷. De même, il est plus judicieux d'observer le type de respiration de l'animal (abdominale ou non) que de calculer sa FR (tableau III, p.33)⁷. La validité d'une telle grille de douleur dépend du coefficient attribué à chaque critère, les plus spécifiques devant avoir plus de poids que les autres⁶⁸.

Reconnaître la douleur et essayer de la quantifier est donc loin d'être évident. C'est pourtant indispensable pour le vétérinaire qui désire la traiter rapidement et de façon adéquate, afin d'éviter les conséquences négatives qu'elle implique. Une analgésie efficace peut être obtenue de nombreuses manières selon les cas qui se présentent. L'injection par voie épidurale, interpleurale, intercostale ou intra-articulaire d'un anesthésique local comme la bupivacaïne permet de bloquer la transmission des influx nociceptifs et de prévenir les phénomènes de sensibilisation⁶⁹. Les mêmes voies peuvent également être utilisées pour certains analgésiques comme les opioïdes (épidurale, intra-articulaire) et les agonistes alpha-2 (épidurale)⁶⁹. Les opioïdes sont des substances dérivées de la morphine qui agissent sur le système nerveux central. Ils sont réputés efficaces pour le traitement de la douleur aiguë modérée à sévère⁷⁰. Cependant, ils causent aussi de la sédation, peuvent induire une dépendance, et ont potentiellement des effets secondaires non négligeables, comme la dépression respiratoire et un effet vagomimétique qui provoque de la bradycardie⁶⁹.

Tableau III. Exemple de grille de douleur associant des critères comportementaux et des paramètres physiologiques (d'après Pibarot et al⁷)

% d'augmentation de la FC par rapport à sa valeur préopératoire	Moins de 10% d'augmentation	0
	10-30% d'augmentation	1
	31-50% d'augmentation	2
	Plus de 50% d'augmentation	3
Respiration	Normale	0
	Légère assistance abdominale	1
	Assistance abdominale marquée	2
Vocalisation	Aucune vocalisation	0
	Vocalisation cesse avec du réconfort	1
	Vocalisation ne cesse pas avec du réconfort	2
Agitation	Patient endormi ou calme	0
	Mouvements fréquents	1
	Très fréquents changements de position	2
	Mouvements brusques et violents	3
Palpation de la plaie	Aucune réaction	0
	Mouvement de retrait du membre	1
	Tourne la tête vers le membre, légère vocalisation	2
	Tourne la tête avec intention de mordre, hurle	3

Les agonistes alpha-2 assurent, en plus de l'analgésie, une sédation de courte durée qui les rend intéressants pour les anesthésies rapides, mais ils peuvent produire une réduction du rythme respiratoire et du débit cardiaque et une sensibilisation du myocarde aux agents arythmisants^{37,69}. La kétamine utilisée à des doses sub-anesthésiques procure une analgésie somatique modérée de courte durée, mais est sans effet sur la douleur viscérale⁶⁹. Enfin, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), longtemps considérés comme efficaces uniquement dans le traitement des douleurs légères à modérées⁷⁰, connaissent depuis ces dernières années un développement rapide sur le marché vétérinaire nord-américain dans le domaine du contrôle de la douleur postopératoire⁷¹⁻⁷³.

III. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la douleur postopératoire

Les AINS ont longtemps été utilisés en médecine vétérinaire pour leur action antipyrétique ou pour soulager la douleur chronique associée à des maladies myoarthrosquelettiques comme la dysplasie de la hanche^{5,70,74-76}. Cependant, de nombreuses études récentes ont révélé que les AINS ne sont pas à négliger pour le traitement de la douleur associée à des chirurgies aussi bien orthopédiques que des tissus mous^{7-9,60,77,78}. Cela s'explique par un mécanisme d'action plus complexe et plus varié que ce qui était habituellement accepté⁷⁹.

1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action principal des AINS a été mis en évidence en 1971 par Vane⁸⁰. Il s'agit de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, principaux médiateurs de l'inflammation. Une grande partie de la douleur postopératoire provient de la sensibilisation périphérique des nocicepteurs, due principalement à l'action combinée de médiateurs de l'inflammation, surtout les prostaglandines E₂ (PGE₂).

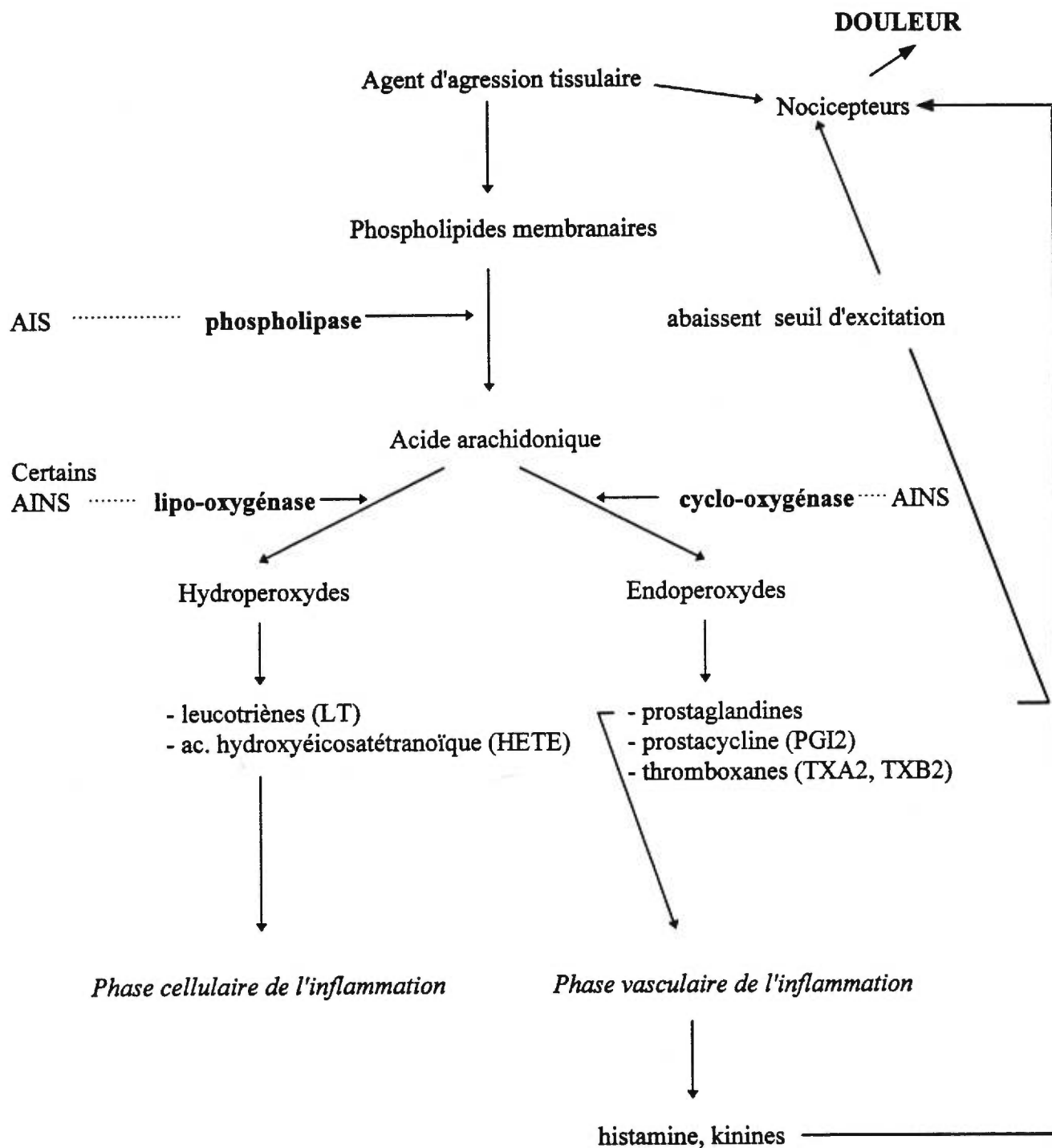
1.1. Rappels sur l'inflammation

L'inflammation constitue la réponse des tissus vivants à toute agression. Elle met en jeu des mécanismes complexes incluant l'activation de nombreuses enzymes, l'extravasation de fluides, la migration cellulaire et la libération de différents médiateurs⁸¹. La synthèse des prostaglandines se fait à partir de l'acide arachidonique provenant de la dégradation des phospholipides membranaires par la phospholipase A₂ (figure 6, p.36)⁸². L'acide arachidonique est ensuite transformé, soit en leucotriènes, responsables de la phase cellulaire de l'inflammation, soit en prostanoïdes (prostaglandines et thromboxanes). Ces deux voies de l'oxydation sont assurées respectivement par deux enzymes, la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase (COX)⁸².

Le mécanisme commun à tous les AINS est l'inhibition de la COX, qui peut se faire d'au moins trois manières: par compétition réversible et rapide avec l'acide arachidonique, par inhibition réversible rapide non compétitive ou par inactivation irréversible *time-dependent*⁷⁹.

On sait depuis peu que la COX se retrouve dans l'organisme sous deux isoformes, appelées COX-1 et COX-2, aux structures presque semblables, mais à la localisation, la régulation et la fonction fort différentes^{71,79,81,83} (tableau IV, p.37). La COX-1 est dite constitutive car elle se trouve en quantités constantes dans les cellules, principalement dans la muqueuse gastrique, les cellules endothéliales, rénales, et les plaquettes. Elle a un rôle physiologique de régulation de l'hémostase cellulaire et de protection de la muqueuse gastrique⁷⁹. La COX-2, appelée inductible, se retrouve dans les macrophages, les cellules endothéliales, les fibroblastes synoviaux, les chondrocytes et les ostéoblastes. Pratiquement inexistante dans les cellules au repos, sa synthèse est considérablement augmentée lors d'exposition à des agents d'agression. Elle est alors responsable de la libération massive des prostaglandines et du maintien de l'inflammation⁸⁴.

Figure 6. Mécanismes de l'inflammation et mode d'action des anti-inflammatoires (d'après Keck⁸²)



..... inhibition

AIS = anti-inflammatoires stéroïdiens

AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens

Tableau IV. Principales caractéristiques des deux isoformes de la cyclo-oxygénase
(d'après Grisneaux et al⁷¹)

	Cyclo-oxygénase 1 constitutive	Cyclo-oxygénase 2 inductible
Localisation	<ul style="list-style-type: none"> -dans la plupart des tissus, dont: -cellules de la muqueuse gastrique -cellules rénales -plaquettes 	<ul style="list-style-type: none"> -monocytes/macrophages -cellules endothéliales -fibroblastes, ostéoblastes -chondrocytes -cellules rénales et de la muqueuse gastrique
Régulation	<p>concentrations constantes</p> <p>x 2 ou 4 lors de <u>stimulus physiologique</u> (hormones, ...)</p>	<p>concentrations très faibles dans les cellules au repos</p> <p>PG x 100 lors de <u>stimulus inflammatoire</u> (cytokines, interleukines, ...)</p> <p>expression inhibée par les glucocorticoïdes</p>
Rôles	<ul style="list-style-type: none"> -régulation de l'activité cellulaire normale -protection de muqueuse gastrique -perfusion rénale -agrégation plaquettaire 	<ul style="list-style-type: none"> -développement de l'inflammation +/- rôle physiologique

1.2. Action périphérique des AINS et analgésie

C'est donc par leur action inhibitrice sur la COX-2 que s'explique l'effet analgésique des AINS sur la douleur, et plus particulièrement lors d'hyperalgésie primaire⁸¹. Certains AINS comme le diclofénac, le kétoprofène ou l'indométhacine bloquent également la deuxième voie de dégradation de l'acide arachidonique en inhibant la lipo-oxygénase. Or, les leucotriènes B4 et les acides hydroxyéicosatétranoïques (HETE) qui en résultent (figure 6, p.36) ont une action chémoattractive sur les leucocytes, qui diminuent aussi le seuil d'excitation des fibres nociceptives, et stimulent les nocicepteurs. L'inhibition de la lipo-oxygénase contribue donc à l'effet analgésique périphérique des AINS⁷⁹.

Les AINS interfèrent également avec une grande variété de processus associés aux membranes cellulaires, dont certains sont importants dans les mécanismes de transmission de l'information, et donc dans la nociception⁷⁹.

1.3. Action centrale des AINS et analgésie

Il est maintenant bien établi que les AINS peuvent également agir au niveau du système nerveux central. Cela a été démontré pour certains d'entre eux comme le diclofénac, l'indométhacine, le kétorolac, ou le kétoprofène.⁸⁵⁻⁸⁷ Plusieurs mécanismes ont été suggérés: une inhibition de la synthèse des prostaglandines centrales, notamment dans la moelle épinière et dans l'hypothalamus, une interaction directe ou indirecte avec le système morphinique, une activation des contrôles inhibiteurs descendants sérotoninergiques, ou une action sur les récepteurs NMDA^{79,85}

2. Effets indésirables des AINS

Si l'on peut attribuer la plupart des propriétés thérapeutiques des AINS à l'inhibition de la COX-2, celle de la COX-1 peut en revanche expliquer leurs effets secondaires, les plus fréquents étant d'ordre gastro-intestinal⁸⁸.

2.1. Toxicité gastro-intestinale

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer les ulcères gastriques et duodénaux associés à l'utilisation des AINS. Presque tous acides, ils peuvent avoir une toxicité directe lors de leur contact avec la muqueuse gastrique, quand ils sont administrés per os. Une toxicité indirecte peut se manifester suite à l'inhibition de la COX-1 par voie systémique et à ses conséquences sur la production d'acide gastrique, sur la synthèse de PGE₂, sur l'épaisseur de la couche muqueuse et sur son irrigation³⁶. Une atteinte du côlon peut également se produire, surtout chez des animaux qui ont déjà souffert de troubles du gros intestin. Ces effets sont plus ou moins marqués selon les AINS utilisés³⁶.

Les ulcères gastro-intestinaux peuvent être évités par l'administration conjointe d'agents de protection de la muqueuse, comme le misoprostol³⁶. Il s'agit d'un analogue synthétique de la PGE₁, qui rétablit les mécanismes de protection de la muqueuse gastrique assurés dans des conditions normales par les prostaglandines, et diminue la sécrétion d'acide gastrique. Le sucralfate agit sur les lésions déjà existantes en les recouvrant d'un complexe protéique qui les protège. Il est également possible d'utiliser des agents bloquant les récepteurs H₂ et inhibant ainsi la sécrétion d'acide gastrique, comme la ranitidine⁷². Le traitement des ulcères déjà formés peut aussi être entrepris à l'aide de l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons⁷². En cas d'atteinte gastro-intestinale, la cessation du traitement aux AINS est indiquée.

2. Toxicité rénale

Les prostaglandines, et surtout la PGE₂, ont un effet vasodilatateur sur le rein et augmentent la perfusion rénale. Les AINS, en inhibant leur synthèse, diminuent donc la filtration glomérulaire, ce qui peut provoquer une insuffisance rénale aiguë chez des patients préalablement déshydratés, ou victimes d'hypotension³⁶. C'est pourquoi, lors d'administration préopératoire d'AINS, il est particulièrement important de surveiller l'évolution de la pression artérielle pendant l'anesthésie, et d'administrer une quantité adéquate de fluides intraveineux⁷¹. De plus, des effets néphrotoxiques ont été reconnus.

L'administration d'AINS a été associée à diverses atteintes rénales comme des néphrites interstitielles, des glomérulonéphrites, des nécroses papillaires, et des nécroses tubulaires aiguës⁸⁹. Il est donc préférable d'éviter l'utilisation d'AINS pour des patients âgés, insuffisants rénaux, déshydratés, hypotendus (lors d'anesthésie, d'insuffisance cardiaque congestive, ou d'ascite), diabétiques, ou atteints de lupus érythémateux. Les risques de néphropathie sont aussi augmentés lors de traitement concomitant avec des diurétiques et des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine I³⁶ (tableau V, p.41).

2.3. Effets sur l'hémostase

L'inhibition de la COX-1, par son action sur la synthèse de thromboxane, conduit à une diminution de l'agrégation plaquettaire³⁶. L'administration d'AINS est ainsi associée à une augmentation des temps de saignement. Même si aucune étude n'a pu établir de corrélation entre les temps de saignement et une éventuelle augmentation des hémorragies peropératoires⁹⁰⁻⁹², il serait préférable d'éviter l'administration d'AINS avant des chirurgies susceptibles d'être associées à des hémorragies postopératoires non détectables ou difficilement maîtrisables (site de chirurgie incompressible par exemple). De même, leur emploi est contre-indiqué chez des animaux souffrant déjà de troubles de l'hémostase, comme lors de thrombopathies ou de maladie de von Willebrand⁷².

2.4. Autres effets adverses

Les AINS peuvent également causer de légères élévations de la pression artérielle, et antagonisent de nombreuses substances anti-hypertensives, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion³⁶. L'aspirine déclenche chez certains patients humains de graves crises d'asthme qui peuvent être fatales, bien que les tests cutanés d'allergie à l'aspirine soient négatifs³⁶.

Des cas de toxicité hépatique ont été notés dans toutes les classes d'AINS, bien que ce phénomène reste rare. Cet effet est en général lié à l'administration d'une dose excessive d'anti-inflammatoires, mais il existe également des réactions idiosyncrasiques.

Tableau V. Effets secondaires et contre-indications des AINS (d'après Grisneaux et al⁷¹)

Effets secondaires potentiels	Contre-indications
Ulcères gastriques ou duodénaux	<ul style="list-style-type: none"> -animaux âgés -vomissements, méléna -tout désordre gastro-intestinal
Diminution de la filtration glomérulaire Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> -animaux âgés -insuffisance rénale -déshydratation -hypotension (lors d'anesthésie, ou d'insuffisance cardiaque congestive, ou d'ascite...) -choc
Diminution de l'agrégation plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> -thrombocytopénie -maladie de von Willebrand -autres troubles de l'hémostase -chirurgies susceptibles de provoquer des hémorragies per- et postopératoires difficiles à contrôler (laminectomie, extraction dentaire, ...)
Incompatibilités médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> -autres AINS ou corticostéroïdes -aminoglycosides -inhibiteurs de l'enzyme de conversion (énalapril, ..)

Les risques sont augmentés par l'utilisation concomitante d'autres médicaments, et chez des patients âgés³⁶.

Les contre-indications à l'utilisation des AINS pour traiter la douleur postopératoire sont résumées dans le tableau V⁷¹(p.41).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens représentent donc un groupe d'analgésiques efficaces, ne présentant pas les contraintes associées à l'utilisation des opioïdes: la tenue stricte d'un registre, des effets secondaires tels que l'hypoventilation, la bradycardie, l'hypothermie, ou des retards de réveil après une anesthésie⁹³. Les effets secondaires des AINS, principalement dus à leur action inhibitrice sur la COX-1, ne sont cependant pas négligeables.

Tous les AINS n'inhibent pas dans la même proportion les deux isoenzymes de la COX^{81,83,94,95}. On peut attribuer à chacun d'eux un ratio COX-2/COX-1, qui est le rapport des concentrations en AINS nécessaires à produire une inhibition de 50% de la COX-2 et de la COX-1⁸¹. Le ratio COX-2/COX-1 de l'aspirine, par exemple, est très élevé (166), indiquant que cette molécule inhibe beaucoup plus facilement la COX-1 que la COX-2. Cela permet de comprendre que l'aspirine ait des effets secondaires marqués⁸¹. La recherche pharmacologique se penche activement sur la synthèse de composés ayant un ratio COX-2/COX-1 inférieur à 1. Ils inhiberaient uniquement, ou du moins préférentiellement, la COX-2. Ils permettraient en théorie d'obtenir une action anti-inflammatoire et analgésique optimale, sans effets indésirables. Tout n'est cependant peut-être pas aussi simple, puisque certaines études semblent impliquer la COX-1 dans le phénomène d'inflammation chronique, et attribuer à la COX-2 un rôle physiologique, notamment dans la fonction rénale⁸³.

Deux AINS particulièrement efficaces dans le traitement de la douleur postopératoire chez le chien sont maintenant disponibles sur le marché nord-américain: il s'agit du kétoprofène et du carprofène.

3. Kétoprofène et carprofène

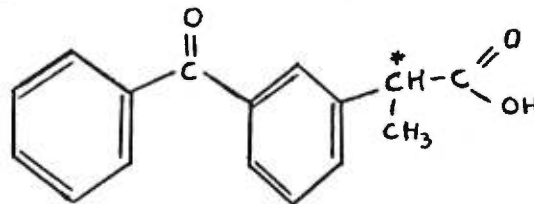
Tous deux sont des dérivés de l'acide propionique utilisés depuis longtemps en médecine vétérinaire en Europe, où ils sont connus pour leurs propriétés analgésiques et leur faible taux d'effets indésirables chez les petits animaux, malgré des mécanismes d'action apparemment différents^{96,97}.

3.1. Kétoprofène

3.1.1. Pharmacocinétique

Synthétisé en 1967 par les laboratoires français Rhône-Poulenc, et mis sur le marché humain en 1973⁹⁷, le kétoprofène (figure 7, p.43) est utilisé sous forme d'un mélange racémique de R-kétoprofène et S-kétoprofène, seul ce dernier ayant une activité anti-prostaglandines⁹⁸. Il existe une inversion *in vivo* de R en S variable selon les espèces. Elle a été démontrée chez le veau, le cheval, le rat et le lapin⁹⁹.

Figure 7. Structure chimique du kétoprofène (acide 2-(3-benzoyl phényl)-propionique).



(* indique le centre chiral)

Chez le chien, la biodisponibilité du kétoprofène par voie orale est de 80 à 100% selon l'état de réplétion gastrique. Sa demi-vie est de 4,5 heures. Il est cependant présent plus longtemps dans les exsudats inflammatoires, où il diffuse facilement compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (99%)¹⁰⁰. Il est métabolisé principalement par glucuronidation, puis excrété dans l'urine¹⁰¹. Il est utilisé à la dose de 2 mg/kg en SC ou IM initialement. On peut prolonger le traitement par voie orale à la dose de 1 mg/kg/j⁷¹.

3.1.2. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques

Le kétoprofène inhibe de façon réversible la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase, empêchant ainsi la synthèse de prostaglandines, de thromboxanes et de leucotriènes¹⁰². D'autres propriétés contribuant à son action anti-inflammatoire et analgésique ont été démontrées : inhibition de la bradykinine et stabilisation des membranes lysosomiales¹⁰². Injecté en intramusculaire, le kétoprofène diffuse rapidement dans le liquide cérébro-spinal¹⁰³, et agit sur le système nerveux central, principalement au niveau de plusieurs structures d'intégration^{104,105}. Cette action centrale pourrait être due à l'énantiomère R. Elle permet également de comprendre que le kétoprofène assure une analgésie efficace, même utilisé à des doses insuffisantes pour obtenir un effet anti-inflammatoire¹⁰⁰.

Les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du kétoprofène expliquent qu'il soit utilisé depuis de nombreuses années en médecine humaine pour réduire la douleur suite à des chirurgies nasales, dentaires ou autres. Il s'est révélé à cette occasion plus efficace que la péthidine¹⁰⁶, l'acétaminophène combiné ou non avec de l'oxycodone⁷⁸ ou le diclofénac¹⁰⁷. Chez le chien, une étude récente a également montré que l'effet analgésique du kétoprofène était meilleur et surtout plus durable que celui de l'oxymorphone ou du butorphanol pour traiter la douleur postopératoire après une chirurgie orthopédique⁷.

3.1.3. Tolérance chez le chien

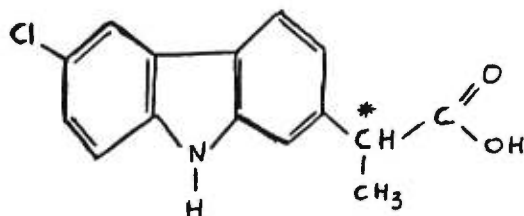
Le kétoprofène étant un puissant inhibiteur de la COX-1, il peut causer des effets secondaires³⁶. Sur le plan gastro-intestinal, il est en général très bien toléré¹⁰⁸. Si les contre-indications communes aux AINS (tableau V, p.41) et la dose recommandée sont respectées, l'incidence de vomissements et de diarrhées dus à une inflammation ou des ulcérations gastro-intestinales est faible (3 à 5%)⁷. Les cas d'insuffisance rénale associée à l'administration de kétoprofène sont rares. Les concentrations sériques d'urée et de créatinine n'étaient pas modifiées 24 à 48 heures après administration, suite à des splénectomies chez le chien⁷². Il faut cependant rappeler que sa forte activité d'inhibition de la cyclo-oxygénase rend le kétoprofène susceptible de provoquer des lésions rénales lors d'hypotension, comme cela peut être le cas lors d'anesthésie. Son utilisation avant une chirurgie nécessite donc une surveillance efficace de la pression artérielle⁷¹.

3.2. Carprofène

3.2.1. Pharmacocinétique

Comme le kétoprofène, le carprofène (figure 8, p.45) est utilisé sous forme de mélange racémique de ses 2 énantiomères, le S-carprofène ayant cependant une activité anti-inflammatoire plus prononcée que le R-carprofène¹⁰⁹. Il a été démontré qu'aucune inversion chirale ne se produit chez le chien¹¹⁰.

Figure 8. Structure chimique du carprofène (acide 6-chloro- α -méthylcarbazole-2-acétique).



(* indique le centre chiral)

La demi-vie plasmatique du carprofène est assez courte chez le chien (8 heures), alors que son activité thérapeutique est beaucoup plus longue (24 heures). Cela peut s'expliquer par sa très forte liaison aux protéines (>99%). Il persiste plus longtemps dans les sites où l'inflammation existe, lié aux protéines des exsudats ou transsudats, que dans le plasma¹¹⁰. Chez le chien, il subit des biotransformations dans le foie, avant d'être excrété rapidement dans les fèces (70 à 80%) et l'urine (10 à 20%)⁷³. Le carprofène peut être administré par injection SC avant ou après la chirurgie à la dose de 4 mg/kg, et l'administration peut être renouvelée après 12 heures. L'analgésie peut être maintenue pendant les jours qui suivent par voie orale. L'homologation nord-américaine indique la dose de 4 mg/kg divisée en deux doses journalières (Rimadyl ND, Pfizer Animal Health), alors qu'elle est de 2 mg/kg SID en Europe (Zenecarp ND, C-Vet Limited).

3.2.2. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques

Bien que ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques aient été bien démontrées^{111,112}, le mécanisme d'action du carprofène n'a pas été encore élucidé. En effet, il produit une inhibition réversible peu puissante de la cyclo-oxygénase, et n'agit pas sur la lipo-oxygénase¹¹³. Il aurait également une action modérée sur la phospholipase A2 in vitro, mais seulement à de fortes concentrations¹¹⁴. Son principal mécanisme d'action n'est donc pas l'inhibition de la synthèse des éicosanoïdes. Il est possible qu'il agisse en antagonisant l'action des médiateurs de l'inflammation au niveau de leurs récepteurs, ou qu'il inhibe d'autres médiateurs encore inconnus⁹⁶. Son action analgésique peut être obtenue à des doses inférieures aux doses anti-inflammatoires¹¹⁰. De nombreuses études ont été consacrées à l'efficacité du carprofène dans le traitement de la douleur postopératoire chez le chien et le chat. Il s'est révélé aussi efficace que la mépéridine ou la morphine^{8,9,77}.

3.2.3. Tolérance chez le chien

Le carprofène est un très faible inhibiteur de la COX-1 (ratio COX-2/COX-1 = 1)⁸¹, ce qui explique le peu d'effets secondaires décrits lors de son utilisation⁷³. Chez l'homme, il est un faible inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, ce qui laisse supposer qu'il aurait peu d'effets sur les temps de saignement¹⁰⁹. Aucune étude à ce sujet n'a été publiée chez le chien. Les effets adverses notés lors d'utilisation à des doses thérapeutiques ont été peu fréquents en Europe depuis sa mise sur le marché il y a plus de dix ans. Il s'agissait principalement de vomissements, diarrhée, léthargie, appétit augmenté ou diminué⁷³. Donnée à des doses supérieures (9mg/kg/j pendant 14 jours), ses effets ulcérogéniques restent faibles⁹⁶.

Aux États-Unis, cependant, 21 chiens, dont 13 labradors retrievers, ont présenté une hépatite toxique à la suite de l'administration de carprofène¹¹⁵. Des anomalies de la fonction rénale ont également été détectées chez 7 de ces chiens, dont 2 cas d'insuffisance rénale aiguë. Les signes cliniques (principalement anorexie et vomissements, ainsi que polyurie-polydipsie) sont apparus de 3 à 180 jours après le début du traitement, avec une moyenne de 31 jours. Quatre chiens sont morts ou ont été euthanasiés. On a conclu qu'il s'agissait d'une réaction idiosyncrasique au carprofène. La prédisposition génétique des labradors n'a pas pu être établie. Bien que de telles réactions ne soient pas prévisibles, il convient d'évaluer attentivement les fonctions hépatique et rénale des animaux avant d'instaurer un traitement de carprofène à long terme¹¹⁵.

IV-Hypothèses de recherche

L'efficacité analgésique du carprofène et du kétoprofène quand ils sont administrés après une chirurgie n'est plus à démontrer. Cependant, l'administration préventive de ces analgésiques devrait réduire les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale, responsables en grande partie de l'intensité et de la durée de la

injectés avant la chirurgie, permettront un contrôle particulièrement efficace de la douleur.

De plus, aucune étude ne les a comparés directement. Le kétoprofène ayant une action à la fois anti-inflammatoire marquée, et analgésique centrale, il est probable que son efficacité sera supérieure à celle du carprofène, qui est un faible inhibiteur de la cyclo-oxygénase.

Enfin, l'administration d'AINS avant une anesthésie n'est pas sans risques. Il est donc intéressant de comparer les effets secondaires qui leur seront associés. Ces deux composés étant particulièrement bien tolérés chez le chien, leurs effets adverses devraient être minimes.

Chapitre deuxième:

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

COMPARISON OF KETOPROFEN AND CARPROFEN ADMINISTERED PRIOR
TO ORTHOPEDIC SURGERY IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN
IN DOGS

Emmanuelle Grisneaux, DVM; Philippe Pibarot, DVM, PhD; Jacques Dupuis, DVM,
MS; Diane Blais, DVM.

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire
Université de Montréal
Saint-Hyacinthe, PQ, Canada J2S 7C6

I. Structured abstract

Objective- To compare analgesic and adverse effects of ketoprofen and carprofen when used to control pain associated with elective orthopedic surgeries in dogs.

Design- Prospective randomized clinical trial.

Animals- 46 dogs undergoing reconstruction of the cranial cruciate ligament, 47 dogs undergoing femoral head and neck excision and 15 control dogs anesthetized for radiographic procedures.

Procedure- Dogs undergoing surgery were randomly given ketoprofen, carprofen or placebo SC prior to surgery. Pain score and serum cortisol concentration were recorded for 12 hours after surgery for both operated and control dogs. When the pain score was ≥ 7 , oxymorphone was administered IM. Bleeding time was measured prior to and during surgery.

Results- The proportion of dogs that did not require oxymorphone was significantly lower for the carprofen and placebo groups than for the control group. Pain score for the placebo group was significantly higher than for the ketoprofen and carprofen groups respectively at 2 hours, and 2, 8 and 9 hours after surgery. Cortisol concentration was also significantly higher for the placebo group than for the carprofen at 4 and 6 hours after surgery. No significant difference was detected at any time between ketoprofen and carprofen groups with respect to pain score and cortisol concentration. Bleeding time was significantly longer for the ketoprofen group than for the other groups during surgery. One (1) dog which received ketoprofen presented an hematoma at the surgical site.

Clinical implications- Both ketoprofen and carprofen given prior to surgery were effective for relief of postoperative pain in dogs. However, ketoprofen should not be used prior to surgeries where noncompressible bleeding may be a problem.

II. Introduction

Opioids have long been the drugs of choice for the control of postoperative pain. However, their potential side effects (hypoventilation and bradycardia) are not negligible.^{1,2} During the past few years, the development of new veterinary labeled non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has promoted the use of this class of analgesic drug in the perioperative period.^{3,4} Ketoprofen and carprofen are two of these new potent NSAIDs whose analgesic properties in dogs are now well established.⁵⁻⁷ Both are propionic acid derivatives. Ketoprofen is a potent inhibitor of cyclooxygenase, with some inhibitory effect on lipoxygenase and on the synthesis of bradykinin.⁸ Therefore, it inhibits the synthesis and release of prostaglandins, and to some extent the synthesis of leucotrienes, leading to a peripheral analgesic effect common to most NSAIDs.⁹ Ketoprofen also provides some central analgesic effect, presumably due to its action at the supraspinal level.^{10,11} Carprofen is a weak inhibitor of cyclooxygenase. However, this inhibition alone does not explain the analgesic properties of carprofen. A central action has therefore been hypothesized but has not been clearly demonstrated.^{12,13} Inhibition of the synthesis of prostaglandins is responsible for the adverse effects caused by NSAIDs, such as gastric and duodenal ulcers, renal failure and hemorrhage. However, both ketoprofen and carprofen seem to be well tolerated by dogs, when used at the recommended dosage.^{7,12,14}

A major component of postoperative pain is produced by peripheral and central sensitization of the structures involved in nociception. This leads to an exaggerated responsiveness to noxious stimuli (hyperalgesia), a spread of hypersensitivity to noninjured tissue (secondary hyperalgesia), and a reduction in the intensity of stimuli necessary to initiate pain (allodynia). This can be minimized by the use of analgesic drugs prior to painful stimulation (preemptive analgesia), for example, prior to surgery. The benefit of preemptive analgesia has been demonstrated for opioids.¹⁵ This should also apply to NSAIDs although this has not yet been confirmed.¹⁶

The purpose of this study was to compare the efficacy of analgesia provided by ketoprofen and carprofen, and the nature and importance of their adverse effects when administered prior to an elective orthopedic surgery in dogs.

III-Materials and methods

1. Preoperative assessment

Ninety-three (93) dogs referred to the Veterinary Teaching Hospital of the Université de Montréal for elective orthopedic surgery and 15 control dogs were included in this study. Forty seven (47) dogs underwent femoral head and neck excision and 46 dogs underwent reconstruction of the cranial cruciate ligament. Fifty (50) females and 43 males, between the age of 4.5 and 121 months, and weighing 4 to 55 kg were included in the study. Exclusion criteria were pregnancy, the presence of renal or hepatic dysfunction, gastro-intestinal disease, and coagulation disorders.

Fifteen (15) dogs of similar age and breed were used as controls for postoperative pain assessment. They underwent the same postoperative evaluations, but were anesthetized only for radiographic procedures.

Medical history was recorded for each dog. Other causes of pain were eliminated during physical examination. General behavior and compliance to restraint and injection of premedication were assessed using scoring systems previously described^{7,17} (Appendix 1). Blood samples were collected on the day before surgery from the jugular vein to determine baseline value of serum cortisol concentration. Bleeding time was also measured at this time using a lancette^a on the internal aspect of the ear. Dogs presenting a bleeding time longer than 300 seconds were excluded from the study.

2. Anesthesia and surgery

Dogs were randomly assigned to 1 of 3 treatment groups: ketoprofen^b (2 mg/kg [0.9 mg/lb], SC), carprofen^c (4 mg/kg [1.8 mg/lb], SC) and placebo (saline, SC). Drugs were prepared by a technician in a 12 ml syringe covered by a bandage to mask the identity of the analgesic solution. Treatment was administered at the time of premedication and was not known at any time by the person administering the drug or assessing postoperative pain.

Dogs were medicated with glycopyrrolate (0.01 mg/kg [0.0045 mg/lb], IM) and acepromazine (0.1 mg/kg [0.045 mg/lb], IM). Thirty (30) minutes later, anesthesia was induced with thiopental sodium (10 mg/kg [4.55 mg/lb], IV) to effect, to allow orotracheal intubation. Anesthesia was maintained with isoflurane in oxygen using a semi-closed rebreathing system. A Ringer's lactate solution was administered IV during anesthesia at a rate of 10 ml/kg/h [4.55 ml/lb/h]. Antibioprophylaxis was ensured by the IV administration of cefazolin sodium (22 mg/kg [10 mg/lb]), at 30 minutes prior to surgery and every 2 hours thereafter. Surgery was performed by one of the team of five surgeons. Duration of anesthesia and surgery was recorded.

Buccal mucosa bleeding time was measured at the beginning (1 hour after the administration of the analgesic treatment) and at the end of surgery. Surgeons were asked to subjectively assess surgical bleeding (0=normal bleeding; 1=slight increase in bleeding; 2=obvious increase in bleeding).

3. Postoperative assessment

For the first 12 hours after surgery, heart rate, direct arterial blood pressures, pain score and sedation score were recorded hourly. A catheter for measurement of systolic, diastolic and mean arterial pressures, and for sampling of blood samples was placed in the dorsal pedal artery. Pain score was determined as described in a previous study⁷

(Appendix 2). A dose of oxymorphone (0.05 mg/kg [0.0227 mg/lb]) was administered IV during surgery if analgesia was considered to be inadequate based on the persistence of tachycardia (heart rate > 140 bpm) and/or hypertension (mean arterial blood pressure > 100 mmHg). After surgery, a dose of oxymorphone was administered IM if the total pain score was ≥ 7 . Total amount and time of administration of supplemental oxymorphone doses were recorded. Data collected after the administration of oxymorphone were excluded from the statistical analysis.

Blood samples were collected from the arterial catheter at the end of anesthesia and 2, 4, 6 and 8 hours after surgery to measure serum cortisol concentration. Samples were stored at -70°C and analyzed within 12 months of collection. Cortisol concentration was determined by use of a solid phase radio-immuno assay^d. Adverse effects such as gastrointestinal and blood coagulation disorders were recorded for the first 48 hours following surgery.

4. Statistical analysis

Data were recorded as mean \pm SEM. Preoperative and intraoperative data were compared using an unpaired Student's *t*-test and a χ^2 test for continuous and discrete variables, respectively. The proportion of dogs that did not require a supplemental dose of oxymorphone was evaluated in a time-related manner, using survival analysis. Actuarial estimates of these proportions were calculated for the 4 groups using the Kaplan-Meier technique and then compared with the log-rank test. Postoperative pain score, arterial blood pressures, bleeding time and serum cortisol concentration were analyzed using an ANOVA for repeated measures, followed by a Student-Newman-Keuls pairwise comparison procedure to evaluate the effects of time after surgery and analgesic treatment. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

IV. Results

No significant differences among treatment groups in regard to age, breed, sex, weight, preoperative behavior and compliance scores were noted. Duration of anesthesia and of surgery was similar among groups.

Control dogs had a pain score ≤ 6 and therefore did not require supplemental treatment with oxymorphone (Figure 9, p.57). From the 93 dogs that underwent elective orthopedic surgery, 3 (1 in each treatment group) received oxymorphone during surgery because analgesia was considered to be inadequate (Figure 9). The percentage of dogs that did not require oxymorphone after surgery was 85% (29 of 34 dogs) for the ketoprofen group, 73% (22 of 30) for the carprofen group and 72% (21 of 29) for the placebo group. This percentage was significantly lower for the carprofen and placebo groups than for the control group ($p=0.032$ and $p=0.030$ respectively).

During the first 3 hours after surgery and from 8 to 12 hours, the mean pain score for the control group was significantly lower than for each of the 3 groups of dogs that underwent surgery (Figure 10, p.58). The mean pain score for the placebo group was significantly higher than for the ketoprofen group at 2 hours after surgery, and than for the carprofen group at 2, 8 and 9 hours after surgery ($p=0.01$). No significant difference between the ketoprofen and carprofen groups was noted at any time.

There was no significant difference among groups in regard to serum cortisol concentration at baseline before surgery. After surgery, the mean cortisol concentration for the control group was significantly lower than for the ketoprofen and placebo groups at all times, and than for the carprofen group at 0, 2 and 8 hours after surgery ($p=0.0001$) (Figure 11, p.59). The mean serum cortisol concentration was significantly lower at 4 and 6 hours after surgery for the carprofen group than for the placebo group. No significant difference in the mean cortisol concentration was detected between the ketoprofen and carprofen groups at any time.

Figure 9. Percentage of dogs in the control group (\diamond ; n=15), ketoprofen group (\blacksquare ; n=34), carprofen group (\blacktriangle ; n=30) and placebo group (\circ ; n=29) that did not require supplemental administration of oxymorphone during surgery or during the first 12 hours after surgery. * Significant difference among groups.

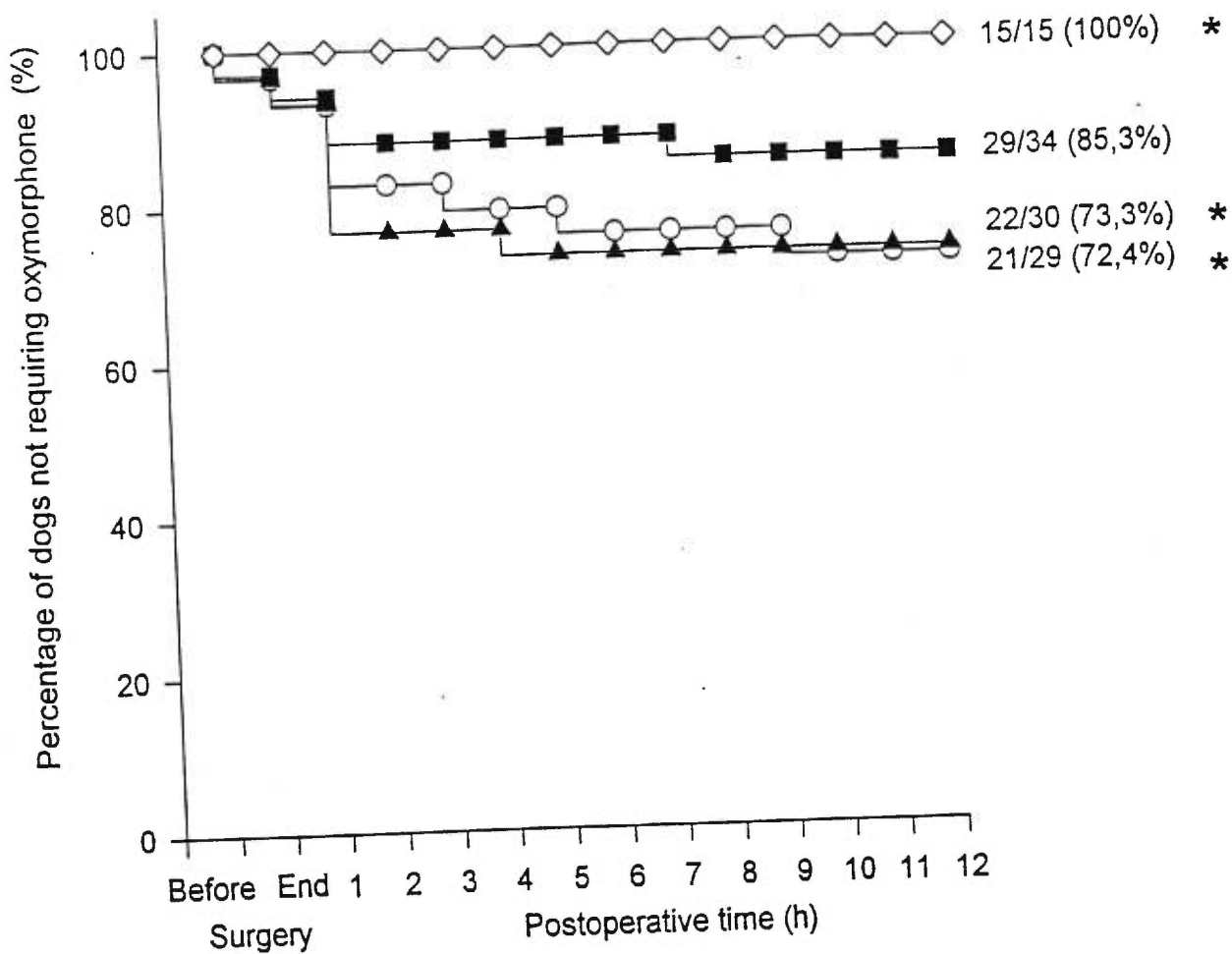


Figure 10. Mean pain score at various times after surgery for dogs in the control group (\diamond ; n=15), ketoprofen group (\blacksquare ; n=34), carprofen group (\blacktriangle ; n=30) and placebo group (\circ ; n=29) that did not require supplemental administration of oxymorphone during surgery or during the first 12 hours after surgery. Bars represent standard error of the mean. * Significant difference among groups.

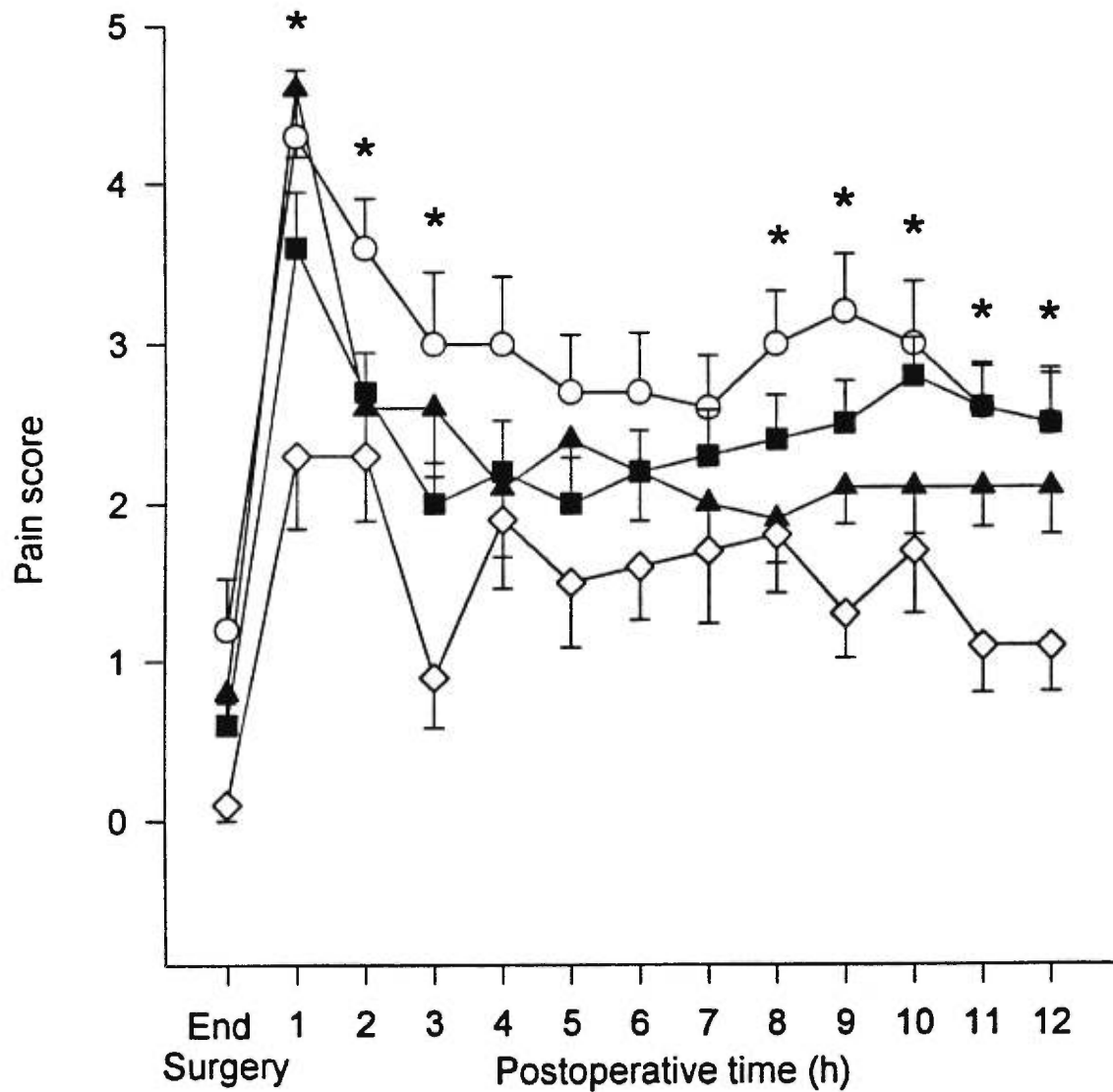
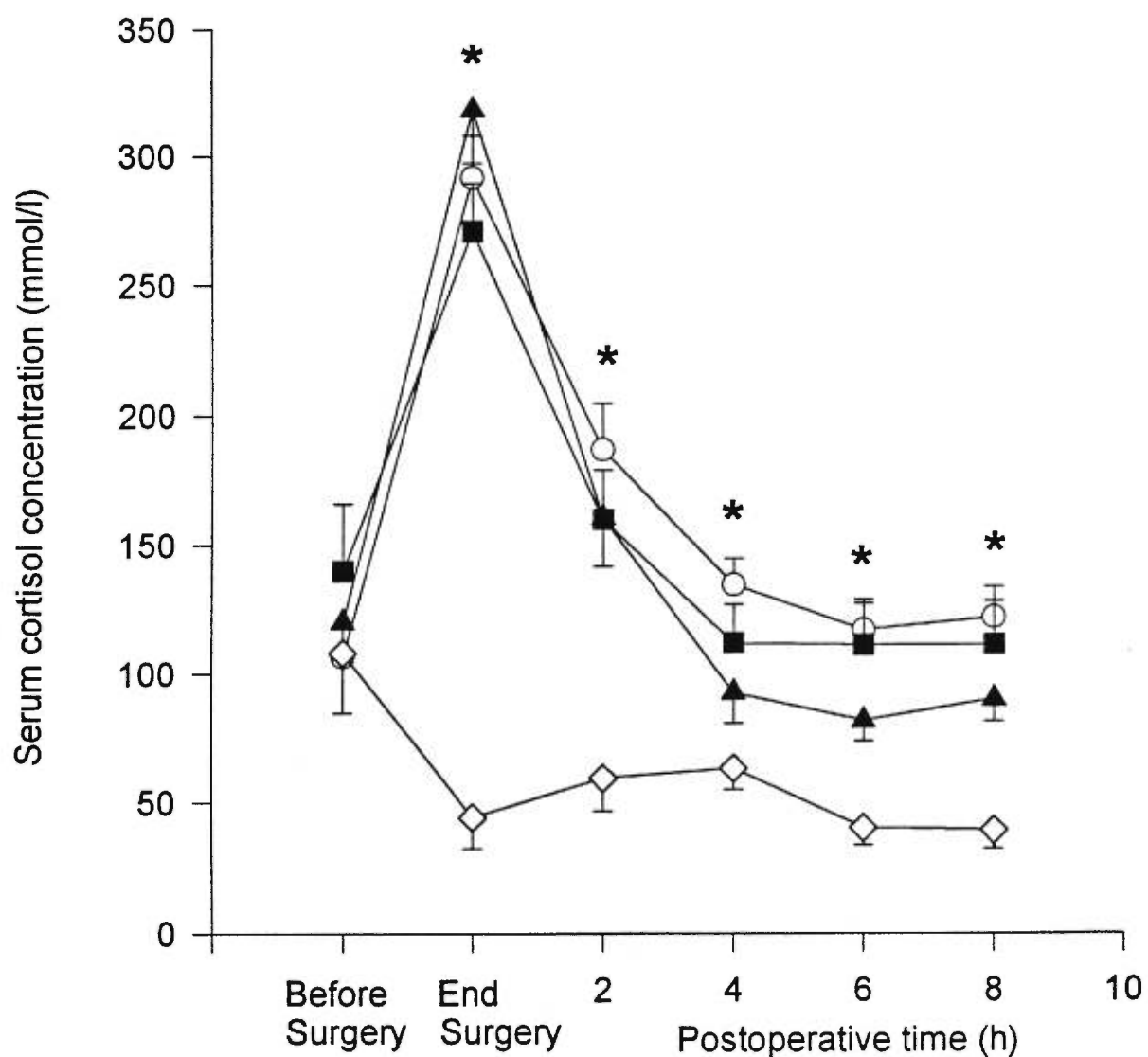
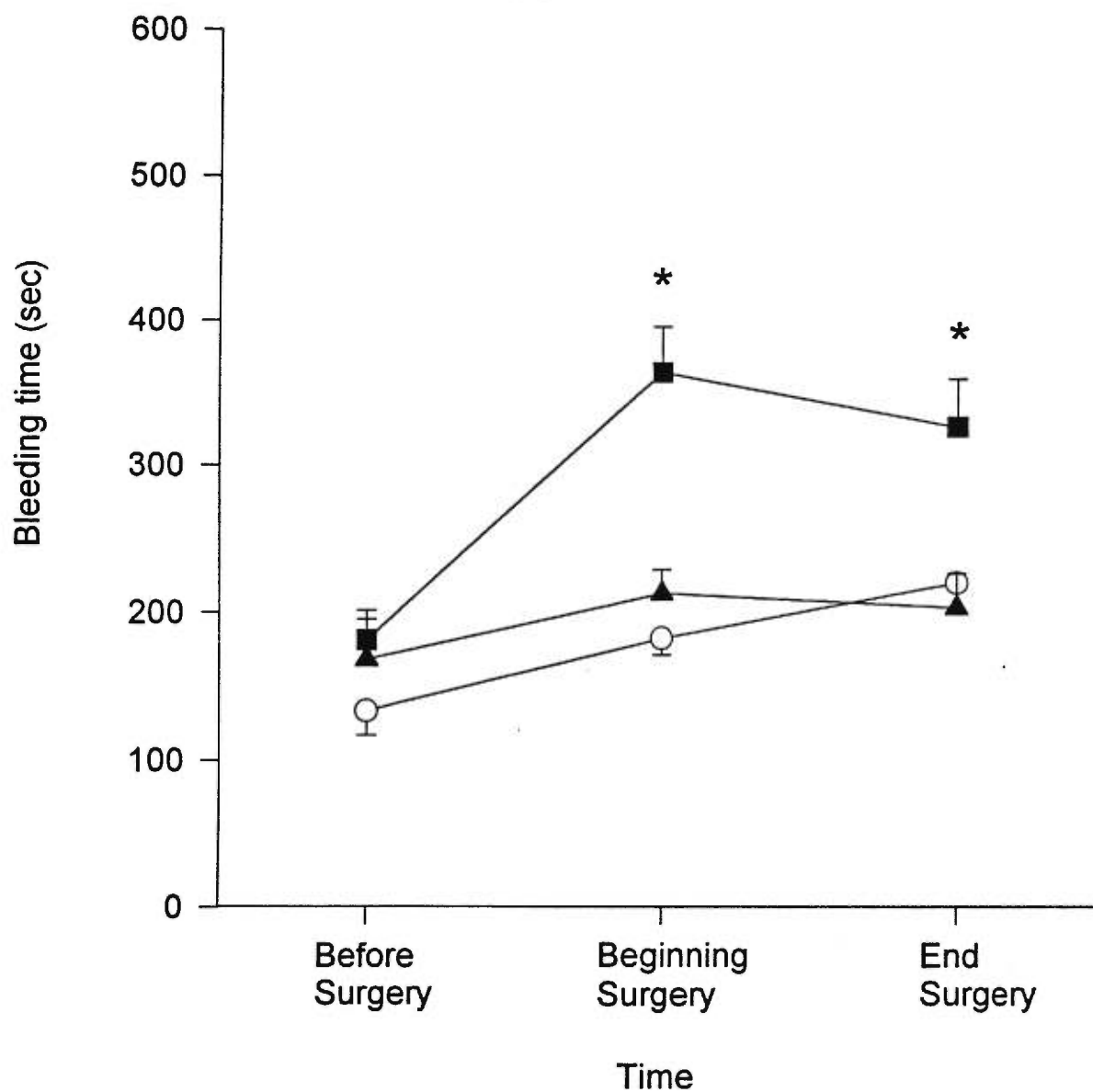


Figure 11. Mean plasma cortisol concentration (mmol/L) before surgery and at various times after surgery for dogs in the control group (\diamond ; n=15), ketoprofen group (\blacksquare ; n=34), carprofen group (\blacktriangle ; n=30) and placebo group (\circ ; n=29) that did not require supplemental administration of oxymorphone during surgery or during the first 12 hours after surgery. Bars represent standard error of the mean. * Significant difference among groups.



No significant differences were detected among groups in regard to systolic, diastolic and mean arterial pressures after surgery ($p=0.90$). No significant difference was observed among groups in regard to bleeding time prior to premedication. Mean bleeding time was significantly longer in the ketoprofen group than in the placebo and carprofen groups at the beginning and at the end of surgery ($p=0.005$) (Figure 12, p.61). However, intra-operative bleeding score estimated by the surgeons was not significantly different among groups ($p=0.80$). There was no correlation between mucosal bleeding time and intra-operative bleeding score ($r= 0.006$; $p=0.96$). Increased intra-operative bleeding as noted by the surgeon, combined with prolonged bleeding time and persistent bleeding from the surgical incision were observed in one dog which received ketoprofen. The surgical bandage applied to the operated limb was found to be stained with blood, and severe distension at the surgical site (stifle) caused by an hematoma was detected on the day following surgery. At this time, mucosal bleeding time (90 sec) had returned to normal. Furthermore, prothrombin time (6.6 sec), activated partial thromboplastin time (17.9 sec), and factor VIII related antigen (von Willebrand factor) (87%) were within normal range. Another compressive bandage was applied to the limb and the hematoma resolved.

Figure 12. Mean mucosal bleeding time (sec) before and during surgery for dogs in the ketoprofen group (■ ; n=34), carprofen group (▲ ; n=30) and placebo group (○ ; n=29). Bars represent standard error of the mean. * Significant difference among groups.



V. Discussion

1. Pain assessment methods

The reliability of pain scoring in animals is greatly dependant on the criteria selected in the scoring system and the importance attributed to these criteria.^{18,19} Furthermore, a recent study demonstrated that significant variability exists among observers for the estimation of pain scores using a simple descriptive scale, numerical rating scale, or visual analogue scale.²⁰ Serum cortisol concentration has been recognized as one of the most objective criteria for pain assessment in dogs and cats.²¹⁻²⁴ This parameter is therefore very useful for research studies dedicated to the comparison of the efficacy of analgesic drugs. However, determination of serum cortisol concentration is not useful in the clinical management of acute postoperative pain because the results of this analysis can not be rapidly obtained. Therefore, we have to rely on other tools such as pain scoring systems or visual analogue scales to assess the need for pain relief and then proceed with the administration of appropriate analgesic drug as soon as possible.

A control group was included in this study. These dogs were anesthetized but did not undergo a surgical procedure. Since these dogs did not experience surgical pain, this group was useful to assess the reliability of the parameters used for the evaluation of pain (pain score and serum cortisol concentration). The mean pain score for the control group was significantly lower than for the placebo group during the 12 hours period after surgery, except from 4 to 7 hours after surgery, where the difference was not significant (Figure 10, p.58). Pain score for the control group ranged from 0 to 6. Therefore, none of these dogs experienced a pain score higher than the predetermined level of 7, the level where supplemental analgesic treatment was administered (Figure 9, p.57). However, the score could not be determined blindly for the control group. This could have contributed to underestimating the pain scores for this group.

The mean serum cortisol concentration was similar in the control and placebo groups before anesthesia. At the end of anesthesia and for 8 hours thereafter, the mean cortisol concentration was markedly lower for the control group than for the placebo group. These results confirm the validity of the pain scoring system used in this study and of serum cortisol concentration to assess pain after orthopedic surgery in dogs.

2. Comparison of the analgesic effects of ketoprofen and carprofen

Several recent studies have demonstrated that both ketoprofen and carprofen are more effective than some opioids for the relief of postoperative pain in dogs: ketoprofen administered at the end of surgery was more efficacious than butorphanol and oxymorphone for pain relief in dogs following orthopedic surgery,⁷ and carprofen provided better postoperative analgesia than did papaveratum⁶ or pethidine hydrochloride⁵ in dogs undergoing orthopedic surgery. To our knowledge, this is the first study on the comparison of the analgesic effects of ketoprofen and carprofen when used to control postoperative pain in dogs.

No significant differences between the ketoprofen and carprofen groups were detected at any time during the 12 hours after surgery, in regard to pain score or serum cortisol level. Based on these results, dogs which received carprofen after elective orthopedic surgery had a similar level and duration of analgesia as dogs which received ketoprofen. However, from 6 to 12 hours after surgery, the mean pain score tended to be lower for the carprofen group than for the ketoprofen group. This result should be interpreted cautiously, taking into account that during this period, 8 of 30 dogs (26.7%) in the carprofen group were excluded from statistical analysis because of inadequate level of analgesia, compared with only 5 of 34 dogs (14.7%) in the ketoprofen group.

Administration of carprofen resulted in significantly lower serum cortisol concentrations. This indicates a significant reduction in the stress response to surgery as compared to the placebo group. This was not observed for ketoprofen. Since significant

differences were not detected between carprofen and ketoprofen groups, it is inappropriate to conclude that carprofen is more effective than ketoprofen for pain relief following orthopedic surgery. Additional studies in other species and with other types of surgery could be useful to further compare the analgesic effects of these two drugs.

3. Results of the placebo group

In a previous study,⁷ the percentage of dogs that did not require supplemental administration of oxymorphone was 59%, 72% and 94% for dogs receiving at the end of surgery either oxymorphone, butorphanol or ketoprofen, respectively. However, no placebo group was included in that study. It is therefore surprising in the present study that 72% of the dogs which received a placebo did not require any analgesic treatment. The same pain score system was used in both studies, although the threshold for interventional analgesic therapy was set at 7 in the present study because of the inclusion of a placebo group instead of 9 as in the previous one. The difference between these two studies regarding the requirement for additional analgesic treatment could also be explained by the type of surgeries that were included in each study. In the present study, only dogs undergoing reconstruction of the cranial cruciate ligament or femoral head and neck excision were included, whereas more painful surgeries such as total hip replacement, triple pelvic osteotomy and trochleoplasty with transposition of the tibial tuberosity were also included in the previous study.

4. Comparison of adverse effects

Only ketoprofen was associated with an increased bleeding time. It is a more potent inhibitor of cyclooxygenase (COX) and thromboxane synthesis than carprofen, and therefore can cause a more important inhibition of platelet aggregation.¹⁶ However, it is uncertain if this increase in mucosal bleeding time is associated with increased blood loss during or after surgery. In the present study, there was no correlation between

bleeding time and intra-operative bleeding score estimated by the surgeon. This result is in agreement with other studies²⁵⁻²⁷ that also failed to demonstrate any association between mucosal bleeding time and surgical blood loss. Nonetheless, the anti-thromboxane effect of ketoprofen and of other potent inhibitors of COX1 must always be considered, and preoperative administration should not be undertaken in dogs with coagulation disorders or undergoing surgical procedures where noncompressible bleeding may become a problem.

Inhibition of COX also interferes with renal perfusion and may lead to acute renal failure if prolonged hypotension occurs during anesthesia.¹⁶ Although this problem was not observed in the present study, arterial blood pressure must remain within normal range during anesthesia when using ketoprofen prior to surgery. Carprofen is recommended for preoperative use and appears to be safer than ketoprofen because of its poor inhibition of COX. However, arterial blood pressure should be adequately monitored if any NSAID is administered prior to surgery. The development of new NSAIDs inhibiting specifically the inducible COX 2 without interfering with synthesis of prostaglandins by the constitutive COX 1 may reduce side effects and allow their use for preemptive analgesia.²⁸⁻³⁰ Preoperative use of ketoprofen should be considered relative to the overall status of the patient because of its strong inhibition of COX which may lead to adverse effects such as hemorrhage and acute renal failure.

VI. Clinical implications

Both ketoprofen and carprofen administered prior to surgery were effective in relieving postoperative pain following elective orthopedic surgery in dogs. However, since both drugs failed to abolish the increase in pain score and cortisol level during and after surgery, it is recommended to combine administration of these drugs with other analgesic treatments such as parenteral, transdermal or epidural administration of opioids, or loco-regional block using local anesthetic drugs.³¹ Multimodal and

preemptive analgesic therapy is probably the best approach to optimize the reduction of surgical pain and prevent postsurgical stress response.³²

^a Simplate R, Organon Teknika, Fresnes, France.

^b Anafen, Rhône-Poulenc, Mississauga, Ont., Canada.

^c Zenecarp, C-Vet Limited, Bury St. Edmunds, U.K.

^d Coat-A-Count cortisol, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, Calif.

The authors wish to thank Drs Isabelle Delannoy, Jean-Louis Foraz, Jean-Michel Postal, Peter Hanson and Sophie Cuvelliez for assistance with scientific aspects of the study, Drs Norbert H. Bonneau, Guy Beauregard, Thérèse Lanthier, Jérôme Planté and Jérôme Auger for professional assistance, Dr. John M. Fairbrother, Josée Langlois, Carole Lammers and Chantal Boudrias for technical assistance, and Line Pelletier, Sophie Beaulieu and Dominique Gallant for assistance in data collection.

VII. References

1. Dohoo SE, Dohoo IR. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996;37:546-551.
2. Dohoo SE, Dohoo IR. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996;37:552-556.
3. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 1996;37:539-545.
4. Grisneaux E, Pibarot P. La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'analgésie postopératoire. *Méd Vét Québec* 1998;28(1):19-23.
5. Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec* 1994;134:187-191.
6. Nolan A, Reid J. Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveratum in the dog. *Vet Rec* 1993;133:240-242.
7. Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:438-444.
8. Kantor TG. Ketoprofen: A review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986;6:93-102.
9. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231:232-235.

10. DeBeaurepaire R, Suaudeau C, Chait A, et al. Anatomical mapping of brain sites involved in the antinociceptive effects of Ketoprofen. *Brain Research* 1990;536:201-206
11. Willer JC, De Broucker T, Bussel B. Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 1989;38:1-7.
12. McKellar QA, Pearson T, Bogan JA, et al. Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *J Sm Anim Pract* 1990;31:443-448.
13. Fox SM, Johnston SA. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1493-1498.
14. Rhône-Mérieux. Toxicity of ketoprofen in dogs and cats. Rhône-Mérieux, Lyon, France: 1994: 32-54.
15. Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia. Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-379.
16. Lee VC, Rowlingson JC. Pre-emptive analgesia: update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in anesthesia. *Adv Anesth* 1995;12:69-110.
17. Pascoe PJ, Dyson DH. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. *Vet Surg* 1993;22:141-147.
18. Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1619-1622.

19. Pibarot P, Grisneaux E, Dupuis J, et al. Letter to the editor. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:977-978.
20. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, et al. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:61-66.
21. Smith JD, Allen SW, Quandt JE, et al. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 1996;209:1674-1678.
22. Popilskis S, Kohn DF, Laurent L, et al. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. *J Vet Anaesth* 1993;20:21-25.
23. Day TK, Pepper WT, Tobias TA, et al. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet Surg* 1995;24:522-530.
24. Hansen BD, Hardie EM, Carroll GS. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997;51:101-109.
25. Rodgers C, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Sem Thromb Hemost* 1990;16:1-20.
26. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-2552.
27. Amrein PC, Ellman L, Harris WH. Aspirin-induced prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *J Am Med Assoc* 1981;245:1825-1828.
28. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;90:11693-11697.

29. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12013-12017.
30. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996;25(Suppl 102):9-21.
31. Waterman-Pearson AE. Peri-operative analgesia. *Proceedings of the 6th Int Cong Vet Anaesthesiol*; Thessaloniki, Greece. 1997: 13-19.
32. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606-617.

Appendix 1. Criteria used for scoring preoperative behavior and compliance in dogs

Criteria	Score
<hr/>	
<u>Behavior</u>	
Apathetic or indifferent	1
Friendly	2
Nervous, submissive behavior	3
Very nervous, tries to move away	4
Aggressive	5
<u>Compliance with restraint and medication injection</u>	
No objection	0
Recognizes injection, no complaint	1
Objects, but does not try to bite	2
Tries to bite, struggles violently	3

Appendix 2. Criteria used for scoring postoperative pain in dogs

Parameter	Criteria	Score
<u>Heart rate</u>	≤10% greater than preoperative value	0
	11 to 30% greater than preoperative value	1
	31 to 50% greater than preoperative value	2
	>50% greater than preoperative value	3
<u>Respiratory pattern</u>	Normal	0
	Mild abdominal assistance	1
	Marked abdominal assistance	2
<u>Vocalization</u>	No crying	0
	Crying, responds to calm voice	1
	Crying, does not respond to calm voice	2
<u>Agitation</u>	Asleep or calm	0
	Mild agitation	1
	Moderate agitation	2
	Severe agitation	3
<u>Response to manipulation</u>	No response	0
	Minimal response, tries to move away	1
	Turns head toward site, slight vocalization	2
	Turns head with intention to bite, howls	3

Chapitre troisième:

DISCUSSION - CONCLUSION

I. Validation des méthodes d'évaluation de la douleur

La comparaison de l'efficacité de deux analgésiques nécessite une méthode d'évaluation de la douleur des patients traités aussi fiable que possible. Comme tout outil de recherche, cette méthode devrait idéalement être sensible (mettre en évidence des différences d'intensité de douleur faibles), spécifique (ne pas refléter autre chose que la douleur, comme l'anxiété, ou toute autre forme de stress), répétable (le résultat obtenu ne varie pas d'une mesure à l'autre si aucune condition n'a varié), et reproductible (des observateurs différents obtiennent un même résultat si la mesure est faite dans des conditions semblables). Les différentes méthodes développées jusqu'à maintenant sont imparfaites. Trois d'entre elles ont été retenues pour cette étude: la mesure des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique, la mesure du taux de cortisol sérique, et une grille de douleur.

Bien que la mesure des concentrations en cortisol ait été reconnue comme l'un des meilleurs critères objectifs d'évaluation de la douleur⁴⁹, elle a l'inconvénient de nécessiter un délai avant l'obtention et l'analyse des résultats. Or, il est essentiel pour des raisons d'éthique d'utiliser des techniques permettant de détecter la présence de douleur de façon immédiate, afin de la traiter rapidement. La grille de douleur utilisée dans cette étude s'est révélée un outil de recherche efficace lors d'un essai clinique précédent⁷. Elle associe l'observation de quatre paramètres comportementaux et la mesure d'un paramètre physiologique, en donnant un coefficient plus important aux critères considérés comme les plus spécifiques de la douleur. Il s'agit du degré d'agitation de l'animal, de sa réaction à la palpation du membre opéré, et du pourcentage d'augmentation de la FC par rapport à sa valeur préopératoire⁶⁸.

L'inclusion dans cette étude sur l'analgésie d'un groupe contrôle de chiens en bonne santé, anesthésiés, et ne subissant pas de chirurgie a permis de valider ces critères⁴. En effet, ces chiens subissent le stress de l'anesthésie et des 12 heures d'évaluation postopératoire comme les autres, mais ne ressentent aucune douleur puisqu'ils n'ont pas été opérés. Confirmant les données d'autres études, aucune différence n'a été décelée entre les groupes contrôle et placebo quant aux mesures des

pressions artérielles^{7,46,49,63,64}. En revanche, le taux de cortisol s'avère un excellent indicateur de la présence de douleur. Alors qu'elles étaient équivalentes dans tous les groupes avant l'anesthésie, les concentrations de cortisol furent significativement inférieures à celles du groupe placebo pendant les huit heures suivant le réveil (figure 11, p.59).

Les résultats du score de douleur des chiens contrôles doivent être interprétés en tenant compte du fait que l'évaluation n'a pas pu être faite à l'aveugle. Il est donc possible que l'observateur ait eu tendance à minimiser les scores malgré sa volonté d'objectivité.

Dans cette étude, un animal était considéré comme en douleur, et recevait une injection d'oxymorphone, si son score atteignait la note de 7. Or, à aucun moment le score d'un chien du groupe contrôle n'a dépassé 6. De plus, la moyenne des scores du groupe contrôle était significativement inférieure à la moyenne du groupe placebo pendant les 12 heures suivant l'anesthésie, sauf entre 4 et 7 heures (figure 10, p.58). Il est difficile de savoir si le manque de significativité pendant cette période est dû à un manque de spécificité ou de sensibilité. Dans le premier cas, le score des chiens du groupe contrôle serait élevé, sans rapport avec la douleur (énervement ou agitation). Dans le second cas, la grille utilisée ne détecterait pas assez la douleur des chiens placebo.

Cette dernière hypothèse est la plus probable, et pourrait expliquer pourquoi le pourcentage de chiens du groupe placebo qui ont eu besoin d'analgésie supplémentaire est si faible (28%) (figure 9, p.57). Cela contraste avec une étude précédente où 41% d'un groupe de chiens ayant reçu de l'oxymorphone à la fin de la chirurgie ont nécessité l'injection d'une dose supplémentaire d'oxymorphone⁷. La même grille de douleur était utilisée, mais le score à partir duquel une analgésie supplémentaire était jugée nécessaire avait été fixé à 9. Il a été abaissé à 7 dans la présente étude en raison de l'inclusion d'un groupe placebo, ce qui aurait dû augmenter la proportion de chiens recevant un analgésique au cours des 12 heures suivant la chirurgie.

La baisse de sensibilité de la grille peut être due à la nature des chirurgies impliquées, qui diffèrent de l'essai clinique précédent. Ce dernier incluait, en plus des reconstructions de ligament croisé et des excisions de la tête et du col du fémur, des chirurgies réputées plus douloureuses, comme la prothèse de hanche, la triple ostéotomie du bassin, et la trochléoplastie avec transposition de la tubérosité tibiale. Une façon d'augmenter la sensibilité de la grille aurait été de diminuer encore le seuil d'intervention, en le fixant à 5 au lieu de 7 par exemple. Mais cela aurait diminué la spécificité, conduisant l'observateur à considérer certains chiens du groupe contrôle comme en douleur. Cette grille peut donc être considérée comme un compromis acceptable, qui permet une évaluation fiable de la douleur ressentie par les patients, en particulier dans les premières heures suivant le réveil d'anesthésie.

II. Efficacité de l'administration préopératoire de kétoprofène et de carprofène

Autant le kétoprofène que le carprofène, administrés avant une chirurgie orthopédique, se révèlent efficaces pour traiter la douleur postopératoire. En effet, significativement plus de chiens du groupe kétoprofène n'ont pas nécessité d'analgésie supplémentaire au cours des 12 heures suivant le réveil que ceux du groupe placebo (respectivement 85% et 72%) (figure 9, p.57). De même, le score de douleur des chiens ayant reçu l'un ou l'autre des deux AINS a été plus bas que le score du groupe placebo à plusieurs moments (figure 10, p.58). Les concentrations de cortisol sérique démontrent aussi l'efficacité du carprofène par rapport au placebo (figure 11, p.59).

Cependant, l'analgésie obtenue est loin d'être optimale, surtout pendant les trois premières heures suivant la chirurgie (figures 10 et 11, pp.58-59). Le pic de cortisol observé à la fin de l'anesthésie chez tous les animaux opérés montre que le stress

chirurgical, qui n'existe pas chez les chiens du groupe contrôle, n'a pas pu être significativement diminué par l'administration préopératoire de kétoprofène ou de carprofène. Ce résultat semble remettre en cause le concept d'analgésie préventive appliqué aux AINS, puisque la douleur apparaît à la fin de la chirurgie, et n'est soulagée efficacement que quelques heures plus tard. Cependant, il est impossible de conclure à ce sujet, puisque les deux AINS étaient administrés avant la chirurgie, sans comparaison avec une administration postopératoire. Jusqu'à présent, aucune étude comparant l'efficacité des AINS donnés avant ou après la chirurgie n'a pu confirmer la supériorité de l'administration préopératoire³⁶.

III. Comparaison de l'efficacité analgésique du kétoprofène et du carprofène

Aucune différence significative quant à l'efficacité de l'analgésie n'a pu être mise en évidence entre le kétoprofène et le carprofène, à aucun moment et pour aucun paramètre étudié. Le carprofène présente un léger avantage, mais qui n'est pas significatif, à l'analyse des scores de douleur et surtout des taux de cortisol (figures 10 et 11, pp58-59). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec précautions, car ils sont obtenus alors que 27% des chiens du groupe carprofène ont été exclus de l'analyse du score de douleur après avoir reçu une dose d'oxymorphone, contre 15% des chiens du groupe kétoprofène.

Il est donc impossible au vu de ces résultats de conclure à la supériorité analgésique de l'un ou l'autre de ces composés pour traiter la douleur postopératoire suite à une chirurgie orthopédique chez le chien.

IV. Comparaison des effets secondaires

Le carprofène n'a pas été associé à une augmentation significative des temps de saignement, contrairement au kétoprofène. Cette différence s'explique aisément par la différence d'inhibition de la COX-1 de ces deux AINS. Cependant, il est important de distinguer l'effet du kétoprofène sur les temps de saignement, et ses conséquences cliniques éventuellement nuisibles au patient. Le seul effet secondaire associé au kétoprofène au cours de cette étude fut un cas d'hématome au niveau du site chirurgical. Aucune corrélation entre le temps de saignement et les pertes de sang peropératoires évaluées par les chirurgiens n'a pu être mise en évidence. Cela confirme les résultats d'autres études⁹⁰⁻⁹². En effet, il n'a pas été prouvé que le saignement dû à une incision sur la peau ou sur la lèvre reflète le risque de saignement d'autres parties du corps. La mesure du temps de saignement est en fait un faible indicateur des risques d'hémorragie, et son utilisation de routine avant certaines chirurgies est remise en cause en médecine humaine⁹⁰.

L'administration de kétoprofène avant la chirurgie n'est donc pas forcément à prohiber, comme l'analyse des temps de saignement pouvait le laisser supposer. Cependant, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas au préalable des risques d'hémorragie (coagulopathie, site de chirurgie difficilement compressible en cas de saignement, ou autre traitement médicamenteux ayant des effets sur l'hémostase). Ces précautions doivent être respectées pour tout AINS, y compris le carprofène.

Bien qu'aucune manifestation de toxicité gastro-intestinale ou rénale n'ait été notée au cours de cette étude, les contre-indications à l'utilisation des AINS restent valables, notamment en ce qui concerne les risques d'insuffisance rénale lors d'hypotension, susceptible de se produire pendant une anesthésie⁷¹. Ces risques sont plus élevés pour le kétoprofène en raison de son fort pouvoir inhibiteur de la COX-1. Il ne peut être administré avant une chirurgie que si une surveillance continue de la pression artérielle du patient et un apport suffisant en fluides pendant toute la durée de l'anesthésie peuvent être assurés, comme cela a été le cas au cours de ce projet.

V. Conclusion et implications cliniques

Le kétoprofène et le carprofène ont un effet analgésique équivalent lorsqu'ils sont administrés avant une chirurgie orthopédique chez le chien. Tous deux permettent de soulager efficacement la douleur postopératoire, sauf dans les premières heures qui suivent le réveil de l'animal. De plus, le kétoprofène ayant été associé à des temps de saignement prolongés et étant susceptible de causer des lésions rénales lors d'hypotension, son utilisation préopératoire nécessite la plus grande vigilance quant au maintien de l'hémostase et des pressions artérielles pendant l'anesthésie. Il semble donc plus avantageux d'administrer le kétoprofène, et plus généralement les AINS, à la fin de la chirurgie pour compléter l'action d'autres analgésiques donnés en prémédication, comme les opioïdes. En effet, leur efficacité dans la prévention de la douleur et son contrôle pendant les premières heures postopératoires n'est plus à démontrer¹⁰, mais leur durée d'action est relativement courte^{7,9}. D'autres techniques comme l'administration épidurale ou intra-articulaire de morphiniques ou d'anesthésiques locaux peuvent également être associées à l'administration systémique d'AINS⁷¹.

De tels protocoles d'analgésie équilibrée permettront d'obtenir un effet synergique des différents produits utilisés, de diminuer les doses de chacun, et donc les risques d'effets secondaires¹¹⁶. Les combinaisons de plusieurs catégories d'analgésiques, les techniques d'analgésie loco-régionale, le développement d'AINS inhibant préférentiellement la COX-2 sont autant de voies à explorer et à étudier afin d'offrir aux animaux opérés les meilleures chances de récupération postopératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rollin B. Animal pain, scientific ideology, and the reappropriation of common sense. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191(10):1222-1226.
2. Hansen BD. Recognition and assessment of pain. *Proc 15th ACVIM forum* 1997;71-73.
3. Livingston A. Physiological basis for pain perception in animals. *J Vet Anaesth* 1994;21:73-77.
4. Flecknell P. Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. *J Vet Anaesth* 1994;21:98-105.
5. Dohoo SE, Dohoo IR. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996;37:546-551.
6. Dohoo SE, Dohoo IR. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996;37:552-556.
7. Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvelliez S, Planté J, Beauregard G, Bonneau NH, Bouffard J, Blais D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:438-444.
8. Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec* 1994;134:187-191.
9. Nolan A, Reid J. Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveratum in the dog. *Vet Rec* 1993;133:240-242.

10. Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia. Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-379.
11. Troncy E. *Le butorphanol en administration épidurale chez le chien: étude pharmacocinétique, analgésique, de certains effets cardiorespiratoires et secondaires.* Thèse, École Nationale Vétérinaire de Lyon 1995; 113 p.
12. Zimmermann M. Behavioural investigations of pain in animals. In: *Assessing pain in farm animals.* Duncan IJH, Molony V (Eds) Commission of the European Communities, Luxembourg 1986;30-35.
13. Dehen H. Lexique de la douleur. Les propositions du Comité de taxonomie de l'association internationale pour l'étude de la douleur. *La Presse Médicale* 1983;12:1459-1460.
14. Brugère H, Le Bars D. Avant-propos. *Rec Méd Vét* 1986;1267-1273.
15. Besson JM, Chaouch A, Chitour D. Voies, relais et centres d'intégration des messages nociceptifs. *Rec Méd Vét* 1986;162(12):1277-1296.
16. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971-978.
17. Nafe JP. A quantitative theory of feeling. *J Gen Psychol* 1929;2:199
18. Sosnowski M, Lebrun P, Fodderie L. Receptors, neuropathways and mechanisms. *Anesth Clin N Am* 1998;10(2):211-228.

19. Bowsher D. Pain pathways and mechanisms. In: *Relief of intractable pain*. Swerdlow M, Charlton JE (Eds) Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Amsterdam. 4th ed. 1989;1-23.
20. Cervero F. Visceral pain. *Proc Vth World Congress on Pain. Pain research and clinical management*. Dubner R, Gebhart GF, Bond MR (Eds) Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Amsterdam 1988;216-228.
21. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1952;96:415-495.
22. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:193-200.
23. Willis WD, Chung JM. Central mechanisms of pain. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191(10):1200-1202.
24. Carstens EE. Endogenous pain suppression mechanisms. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191(10):1203-1206.
25. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:125-131.
26. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain* 1978;101:1-18.
27. Le Bars D. Physiologie de la douleur. *Proc Cong CNVSPA*. Paris 1997;499-501
28. Stamford JA. Descending control of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:217-227.
29. Bandler R, Shipley MT. Columnar organisation of the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends in Neurosciences* 1994;17:379-389.

30. Duggan AW, Morton CR. Tonic descending inhibition and spinal nociceptive transmission. In: *Progress in brain research*. Fields HL, Besson J-M (Eds) Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Amsterdam.1988;193-208.
31. Collins JG. Discussion of the paper by A.W. Duggan and C.R. Morton, entitled "Tonic descending inhibition and spinal nociceptive transmission". In: *Progress in brain research*. Fields HL, Besson J-M (Eds) Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Amsterdam 1988;209-211.
32. Le Bars D. Les mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur. *Rec Méd Vét* 1986;162(12):1297-1309.
33. Woolf CJ. Somatic pain - pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995;75:169-176.
34. Lewis T. Pain. Macmillan, New York 1942.
35. Woolf CJ. A new strategy for the treatment of inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitization. *Drugs* 1994;Suppl 5:1-9.
36. Lee VC, Rowlingson JC. Pre-emptive analgesia: update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in anesthesia. *Adv Anesth* 1995;12:69-110.
37. Gogny M. Douleur et traitement de la douleur. *Point Vét* 1993;24(149):577-586.
38. Potthoff A, Carithers RW. Pain and analgesia in dogs and cats. *The Compendium-Small Animal* 1989;11(8):887-897.

39. Sanford J, Ewbank R, Molony V, Tavernor WD, Uvarov O. Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Vet Rec* 1986;118:334-338.
40. Cadoré JL. Comment reconnaître la douleur? *Point Vét* 1993;24(149):587-592.
41. Johnson JM. The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part I. *The Compendium* 1991;13(5):804-807.
42. Soma LR. Behavioral changes and the assessment of pain in animals. *Proc 2nd Intl Cong Vet Anaes* 1985;38-41.
43. Pibarot P, Grisneaux E. Conséquences physiopathologiques de la douleur chirurgicale. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1998;33:211-216.
44. Breazile JE. Physiologic basis and consequences of distress in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191(10):1212-1215.
45. Popilskis S, Kohn DF, Laurent L, Danilo P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. *J Vet Anaesth* 1993;20:21-25.
46. Hendrix PK, Raffe MR, Robinson EP, Felice LJ, Randall DA. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209(3):598-607.
47. Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Davis CA. Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. Effect of analgesics. *Vet Surg* 1991;20(3):222-225.
48. Smith JD, Allen SW, Quandt JE, Tackett RL. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 1996;209:1674-1678.

49. Hansen BD, Hardie EM, Carroll GS. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997;51:101-109.
50. Day TK, Pepper WT, Tobias TA, Flynn MF, Clarke KM. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet Surg* 1995;24:522-530.
51. Pibarot P, Grisneaux E. Importance de l'analgésie pour la récupération post-opératoire. *Proc Cong CNVSPA*. Paris 1997;513-516.
52. Page GG, Ben-Eliyahu S. The immune-suppressive nature of pain. *Semin Oncol Nurs* 1997;13(1):10-15.
53. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606-617.
54. Gentry SJ, Mann FA. Postoperative care of canine and feline orthopedic patients. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993;29:146-150.
55. Brown DL, Mackey DC. Management of postoperative pain: influence of anesthetic and analgesic choice. *Mayo Clin Proc* 1993;68:768-777.
56. Hardie EM, Hansen BD, Carroll GS. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997;51:111-128.
57. Mathews KA, Paley DM, Foster RA, Valliant AE, Young SS. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. *Can Vet J* 1996;37:557-567.

58. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:61-66.
59. Mbugua SW, Skoglund LA, Lokken P. Effects of phenylbutazone and indomethacin on the post-operative course following experimental orthopaedic surgery in dogs. *Acta Vet Scand* 1989;30:27-35.
60. Reid J, Nolan AM. A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. *J Sm Anim Pract* 1991;32:603-608.
61. Sammarco JL, Conzemius MG, Perkowski SZ, Weinstein MJ, Gregor TP, Smith GK. Postoperative analgesia for stifle surgery: a comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. *Vet Surg* 1996;25:59-69.
62. Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM. Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *Am J Vet Res* 1993;54(6):976-983.
63. Stobie D, Caywood DD, Rozanski EA, Bing DR, Dhokarikan P, Raffe MR, Kannan MS, King VL, Hegstad RL, Randall DA. Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostal thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally. *Am J Vet Res* 1995;56(8):1098-1109.
64. Rawlings CA, Tackett RL, Bjorling DE, Arnold TH. Cardiovascular function and serum catecholamine concentrations after anesthesia and surgery in the dog. *Vet Surg* 1989;18(4):255-260.

65. Conzemius MG, Brockman DJ, King LG, Perkowski SZ. Analgesia in dogs after intercostal thoracotomy: a clinical trial comparing intravenous buprenorphine and interpleural bupivacaine. *Vet Surg* 1994;23:291-298.
66. Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1619-1622.
67. Morton DB, Griffiths PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet Rec* 1985;116:431-436.
68. Pibarot P, Grisneaux E, Dupuis J, Blais D. Letter to the editor. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:977-978.
69. Cornick-Seahorn J. Le contrôle de la douleur chez les petits animaux: indications et thérapie. *Med Vét Québec* 1998;28(1):7-10.
70. Sackman JE. Pain. Part II. Control of pain in animals. *The Compendium* 1991;13(2):181-192.
71. Grisneaux E, Pibarot P. La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'analgésie postopératoire. *Méd Vét Québec* 1998;28:19-23.
72. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 1996;37:539-545.
73. Fox SM, Johnston SA. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1493-1498.

74. Dodman NH. Advantages and guidelines for using antiprostaglandins. *Vet Clin N Am (Sm Anim Pract)* 1992;22:367-369.
75. Hansen BD, Hardie EM. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1993;202(9):1485-1494.
76. Watson ADJ, Nicholson A, Church DB, Pearson MRB. Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Aust Vet J* 1996;74(3):203-210.
77. Lascelles BDX, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Sm Anim Pract* 1995;36:535-541.
78. Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, De Castro A. Ketoprofen, acetaminophen plus oxycodone, and acetaminophen in the relief of postoperative pain. *Clin Pharmacol Therap* 1993;54(5):546-555.
79. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996;52(Suppl. 5):13-23.
80. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 1971;231:232-235.
81. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996;25(Suppl 102):9-21.
82. Keck G. Les anti-inflammatoires dans le traitement de la douleur. *Point Vét* 1993;24(149):595-600.

83. Jouzeau J-Y, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997;53(4):563-582.
84. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Isakson P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12013-12017.
85. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 1994;47(Suppl. 5):28-45.
86. McCormack K, Brune K. Toward defining the analgesic role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute soft tissue injuries. *Clin J Sport Med* 1993;3:106-117.
87. Urquhart E. Central analgesic activity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in animal and human pain models. *Semin Arthr Rheum* 1993;23(3):198-205.
88. Jones RD, Baynes RE, Nimitz CT. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992;201(3):475-477.
89. Sandler DP, Burr R, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991;115:165-172.
90. Rodgers C, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Sem Thromb Hemost* 1990;16:1-20.
91. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-2552.

92. Amrein PC, Ellman L, Harris WH. Aspirin-induced prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *J Am Med Assoc* 1981;245:1825-1828.
93. Troncy E, Blais D, Cuvelliez S. La prémédication. *Point Vét* 1993;25:75-88.
94. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;90:11693-11697.
95. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxyde synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268(9):6610-6614.
96. McKellar QA, Pearson T, Bogan JA, Galbraith EA, Lees P, Ludwig B, Tiberghien MP. Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *J Sm Anim Pract* 1990;31:443-448.
97. Veys EM. 20 years'experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991;(Suppl. 90):3-44.
98. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1990;19(3):197-217.
99. Landoni MF, Soraci AL, Delatour P, Lees P. Enantioselective behaviour of drugs used in domestic animals. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20:1-16.
100. Gillet P, Lapique F, Loeuille D, Terlain B, Netter P. Propriétés antalgiques du kétoprofène. *Proc CNVSPA* 1997;508-511.

101. Populaire P, Terlain B, Pascal S. Comportement biologique: taux sérique, excrétion et biotransformation du kétoprofène chez l'animal et chez l'homme. *Ann Pharm Franc* 1973;31(12):735-749.
102. Kantor TG. Ketoprofen: A review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986;6:93-102.
103. Netter P, Lopicque F, Bannwarth B, Tamisier JN, Thomas P, Royer RJ. Diffusion of intramuscular ketoprofen into the cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:319-321.
104. DeBeaurepaire R, Suaudeau C, Chait A, Cimetière C. Anatomical mapping of brain sites involved in the antinociceptive effects of ketoprofen. *Brain Research* 1990;536:201-206
105. Willer JC, De Broucker T, Bussel B, Roby-Brami A, Harrewyn J-M. Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 1989;38:1-7.
106. Elhakim M. A comparison of intravenous ketoprofen with pethidine for postoperative pain relief following nasal surgery. *Acta Anaesth Scand* 1991;35:279-282.
107. Tai YMA, Baker R. Comparison of controlled-release ketoprofen and diclofenac in the control of post-surgical dental pain. *J Royal Soc Med* 1992;85:16-18.
108. Julou L, Guyonnet JC, Ducrot R, Pasquet J. Ketoprofen: main pharmacological properties, outline of toxicological and pharmacokinetic data. *Scand J Rheumatology* 1976;(Suppl. 14):33-44.

109. O'Brien WM, Bagby GF. Carprofen: a new nonsteroidal antiinflammatory drug. Pharmacology, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1987;7(1):16-24.
110. McKellar QA, Delatour P, Lees P. Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 1994;17:447-454.
111. Randall LO, Baruth H. Analgesic and anti-inflammatory activity of 6-chloro-alpha-methyl-carbazole-2-acetic acid (C-5720). *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976;220:94-114.
112. Strub KM, Aeppli L, Muller RKM. Pharmacological properties of carprofen. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1982;5:478-487.
113. Baruth H, Berger L, Bradshaw D, Cashin CH, Coffey JW, Gupta N, Konikoff J, Roberts NA, Wyler-Plaut R. Carprofen. In: *Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs. Vol II. Newer anti-inflammatory drugs*. K.D.Rainsford (Eds) C.R.C. Press Inc. Florida 1986;33-47.
114. Hope WC, Welton AF. Comparison of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A2. *Proc Fed Am Soc Exp Biol* 1983;42:875
115. MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CRL, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212(12):1895-1901.
116. Waterman-Pearson AE. Peri-operative analgesia. *Proc. 6th Int Cong Vet Anaesthesiol* Thessaloniki, Greece 1997;13-19.