

Université de Montréal

**DOULEUR PÉRI-OPÉRATOIRE CHEZ LE CHEVAL :
PROBLÉMATIQUE DE SON ÉVALUATION ET DE SON CONTRÔLE
À L'AIDE DES ANESTHÉSIES LOCORÉGIONALES**

par

Geneviève Bussièrès

Département de biomédecine vétérinaire

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 biomédecine

Octobre 2006

© Geneviève Bussièrès, 2006



SF

607

U54

2006

V.030

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

DOULEUR PÉRI-OPÉRATOIRE CHEZ LE CHEVAL : PROBLÉMATIQUE DE SON
ÉVALUATION ET DE SON CONTRÔLE À L'AIDE DES ANESTHÉSIES
LOCORÉGIONALES

présenté par :

Geneviève BUSSIÈRES, DMV

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Diane Frank, présidente-rapporteuse

Éric Troncy, directeur de recherche

Sophie Cuvelliez, co-directrice

Michèle Doucet, membre du jury

Résumé

La reconnaissance de la douleur et de sa gravité est essentielle pour orienter une décision clinique. Malheureusement, malgré l'avancement de la recherche scientifique dans ce domaine, encore trop peu d'études ont menés au développement de méthodes de cotation de la douleur chez le cheval, une espèce animale toutefois fréquemment affectée par des conditions orthopédiques douloureuses. Les objectifs de la présente étude étaient de développer une échelle de cotation numérique multiparamétrique (ECNM) orthopédique, pratique, spécifique, sensible et répétable et de comparer l'efficacité d'un traitement curatif unique à une analgésie multimodale préventive. Dix-huit chevaux ont été répartis en six groupes : trois contrôles recevant soit une sédation (C_0), sédation et épidurale de placebo (C_1), sédation et épidurale d'analgésiques (C_2); trois expérimentaux (E) subissant tous une injection intra articulaire tarso-crurale d'amphotéricine-B avec analgésie de type curatif : phénylbutazone IV (E_0), préventif : épidurale analgésique (E_1) ou une combinaison des analgésiques précédentes (E_2). Les chevaux étaient cotés à l'aide de l'ECNM et filmés chaque heure pour 24 h par un évaluateur à l'aveugle. La pression artérielle moyenne indirecte (PAMi), la cortisolémie et la glycémie étaient également mesurées. Les scores moyens totaux (SMT) de l'ECNM et chacun des paramètres ont été analysés pour déterminer la spécificité, la sensibilité et la répétitivité. La reproductibilité intra et inter observateur était bonne ($0.8 < K < 1$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes C pour le SMT ($P > 0.15$). Les SMT étaient significativement plus élevés pour le groupe E_0 par rapport à E_1 ($P < 0.03$) et E_2 ($P < 0.01$) de T_2 à T_7 . À T_6 , E_1 était significativement supérieur à E_2 ($P = 0.002$). Les paramètres spécifiques et sensibles retenus ont été « réponse à la palpation d'une zone douloureuse », « posture », « coup de pied à l'abdomen », « grattage au sol » et « position de la tête ». Une relation statistique intéressante a été observée entre les SMT de l'ECNM et la PAMi ($P < 0.0001$) et la cortisolémie ($P < 0.002$). Le traitement préventif multimodal a procuré la meilleure analgésie dans cette étude. La validation expérimentale de cette ECNM de douleur a permis de sélectionner les paramètres les plus appropriés pour composer une ECNM orthopédique équine finale nécessitant une validation dans des conditions cliniques. Cette étude confirme la supériorité de l'analgésie préventive et multimodale dans le traitement de la douleur orthopédique inflammatoire aiguë.

Mots-clés : cheval; douleur orthopédique aiguë; modèle expérimental; comportement; paramètres physiologiques; validation grille de douleur.

Abstract

The evaluation of pain presence and particularly its severity is important for clinical decision-making. Unfortunately, although scientific research has accomplished important developments in this area, studies have produced a paucity of scoring systems to assess pain in the horse, a species however frequently affected by orthopedic painful disorders. The objectives of this study were to develop a practical sensitive, specific and repeatable orthopedic composite pain scale (CPS) and to compare the efficacy of curative monotherapy *versus* multimodal pre-emptive analgesia. Eighteen horses were allocated to six groups: 3 control received either sedation alone (C_0), sedation and epidural placebo (C_1), sedation and epidural mixture (C_2); 3 experimental received an injection of amphotericin-B in the tarsocrural joint and analgesia was provided by either curative IV phenylbutazone (E_0), pre-emptive epidural mixture (E_1), or pre-emptive combination of the two precedent (E_2). Every hour for 24 hrs, horses were CPS-scored and videotaped by an assessor blinded to the groups. Indirect systemic arterial blood pressure, cortisolemia and glycemia were also recorded. Total CPS as well as separate parameters were analyzed to test their specificity, sensitivity and reproducibility. Inter- and intra-observer reproducibility was good ($0.8 < K < 1$). In between the three *C-groups*, for total CPS, there were no significant difference ($P > 0.15$). Between the *E-groups*, CPS values in E_0 were significantly higher than E_1 ($P < 0.03$) and E_2 ($P < 0.01$) for T_2 to T_7 . At T_6 , E_1 was significantly higher than E_2 ($P = 0.002$). The key-specific-and-sensitive behavioral indices were “response to palpation of the painful area”, “posture”, “kicking at abdomen”, “pawing on the floor” and “head movement”. Interesting statistical correlation was observed between CPS and both systemic arterial blood pressure ($P < 0.0001$) and blood cortisol ($P < 0.002$). Pre-emptive and multimodal treatment was shown to provide the best analgesia. The experimental evaluation of this proposed CPS allowed selecting the most appropriate parameters to compose a final improved scale which needs to be validated in clinical conditions. This study confirms the superiority of pre-emptive and multimodal analgesia in acute inflammatory orthopedic pain.

Keywords: horse; acute orthopedic pain; experimental model; behavior; physiological parameters; pain scale validation.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des sigles et abréviations	xi
Remerciements	xiii
Introduction	1
Chapitre I : Recension de la littérature	3
I.1 Évaluation de la douleur	3
I.1.1. Introduction	3
I.1.2 L'évaluation de la douleur chez l'espèce équine et ses limites	4
I.1.3 Les méthodes d'évaluation de la douleur	5
I.1.3.1. Les méthodes d'évaluation subjectives	6
I.1.3.1.1. <i>L'Échelle Visuelle Analogue (EVA)</i>	7
I.1.3.1.2. <i>L'Échelle de Cotation Numérique (ECN)</i>	8
I.1.3.1.3. <i>L'Échelle Descriptive Simple (EDS)</i>	9
I.1.3.1.4. <i>L'Échelle de Cotation Numérique Multiparamétrique (ECNM)</i>	10
I.1.3.2. Les méthodes d'évaluation objectives	13
I.1.3.2.1. <i>Les bio-marqueurs</i>	13
I.1.3.2.1.1. <i>Les beta-endorphines</i>	14
I.1.3.2.1.2. <i>Le cortisol</i>	15
I.1.3.2.1.3. <i>Les catécholamines</i>	16
I.1.3.2.2. <i>La mesure de l'activité locomotrice par télémétrie</i>	16
I.1.3.2.3. <i>La mesure de l'allure et du comportement par vidéo analyse</i>	17

I.1.3.2.4. <i>La caractérisation du comportement d'allure par mesure des forces en mouvement</i>	18
I.1.3.2.5. <i>L'analyse cinématique tridimensionnelle</i>	19
I.1.3.2.6. <i>La réponse à l'application d'une pression mesurée</i>	19
I.1.3.2.7. <i>La mesure de l'activité électrodermale ou réponse cutanée de Galvani</i>	20
I.1.3.2.8. <i>La mesure de l'activité électrique nerveuse périphérique et centrale</i>	21
I.1.3.3. <i>La réponse à l'administration d'analgésie</i>	22
I.1.4. <i>Conclusion</i>	23
I.2. <i>Contrôle de la douleur orthopédique péri-opératoire</i>	26
I.2.1. <i>Introduction</i>	26
I.2.2. <i>Les bénéfices de l'analgésie</i>	26
I.2.3. <i>Le contrôle de la douleur orthopédique</i>	27
I.2.4. <i>Les molécules disponibles pour procurer une analgésie orthopédique et leurs effets systémiques</i>	31
I.2.4.1. <i>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</i>	31
I.2.4.1.1. <i>La phénylbutazone</i>	31
I.2.4.1.2. <i>Le méglumine de flunixin</i>	32
I.2.4.1.3. <i>Le kétoprofène</i>	32
I.2.4.1.4. <i>Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)</i>	33
I.2.4.1.5. <i>Effets secondaires indésirables</i>	33
I.2.4.2. <i>Les alpha-deux agonistes</i>	34
I.2.4.2.1. <i>La xylazine, la romifidine et la détomidine</i>	34
I.2.4.2.1. <i>Effets secondaires indésirables</i>	35
I.2.4.3. <i>Les opioïdes</i>	36
I.2.4.3.1. <i>Le butophanol, la mépéridine, la morphine et le fentanyl</i>	36
I.2.4.3.2. <i>Effets secondaires indésirables</i>	38
I.2.4.4. <i>Les Anesthésiques locaux</i>	38
I.2.4.4.1. <i>Mécanisme d'action</i>	38
I.2.4.4.2. <i>La lidocaïne</i>	39
I.2.4.4.3. <i>La mépivacaïne</i>	39

I.2.4.4.4. <i>La bupivacaine</i>	39
I.2.4.4.5. <i>Utilisations cliniques</i>	40
I.2.4.4.6. <i>Effets secondaires indésirables</i>	40
I.2.5. Les techniques d'anesthésies locorégionales appliquées au contrôle de la douleur orthopédique	41
I.2.5.1. Les anesthésies intra-articulaires	41
I.2.5.1.1. <i>Mécanismes d'action</i>	41
I.2.5.1.2. <i>Effets secondaires indésirables</i>	41
I.2.5.1.3. <i>Utilisations cliniques</i>	41
I.2.5.1.4. <i>La bupivacaine et la morphine</i>	42
I.2.5.2. L'anesthésie épidurale	42
I.2.5.2.1. <i>Mécanisme d'action</i>	42
I.2.5.2.2. <i>Technique</i>	46
I.2.5.2.3. <i>Effets secondaires indésirables</i>	48
I.2.5.2.4. <i>Utilisations cliniques</i>	48
I.2.5.2.5. <i>Les anesthésiques locaux</i>	49
I.2.5.2.6. <i>Les alpha-2 agonistes</i>	49
I.2.5.2.7. <i>Les opioïdes</i>	50
I.2.5.2.8. <i>Les antagonistes NMDA</i>	50
I.2.6. Conclusion	51
Chapitre II: méthodologie : Article	53
II.1. Hypothèses et objectifs	54
II.2. Matériel et Méthode	55
II.3. Article	67
II.3.1. Summary	68
II.3.2. Introduction	69
II.3.3. Material and methods	70
II.3.3.1. Horses	70
II.3.3.2. Composite Pain Scale	70
II.3.3.3. Study Design	70
II.3.3.4. Procedures	71
II.3.3.5. Administration of analgesics	72

II.3.3.6. Statistical Analysis	72
II.3.4. Results	74
II.3.4.1. CPS (total and individual parameters) reproducibility	74
II.3.4.2. Total CPS specificity and sensitivity	74
II.3.4.3. CPS individual parameters specificity and sensitivity	74
II.3.4.4. Complementary physiological criteria	76
II.3.4.5. Analgesia efficacy	76
II.3.5. Discussion	77
II.3.6. Conclusion	81
II.3.7. Acknowledgement	81
II.3.8. Manufacturer's addresses	82
II.3.9. References	83
II.3.10. Tables' legend	86
II.3.11. Figures' legend	92
Chapitre III: Discussion	97
III.1. Introduction	97
III.2. Étude expérimentale sur le développement d'une ECNM	97
III.3. Études actuelles et à venir	110
III.3.1. Étude rétrospective	110
III.3.2. Étude prospective	111
III.3.3. Études <i>ex-vivo</i>	111
III.3.4. Validation clinique de l'ECNM	112
III.3.5. Les attitudes face à la douleur animale	113
Conclusion	116
Bibliographie	119

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I : Agents analgésiques par voie systémique chez le cheval

D'après : Troncy et al. 2003a

30

Tableau II : Revue des divers protocoles d'analgésie épidurale

D'après : Troncy *et al.* 2003c

44

Chapitre II

Tableau I : Échelle de douleur à cotation numérique multiparamétrique (ECNM)

63

Chapitre III

Tableau I : Proposition d'une nouvelle description pour le paramètre apparence

103

Tableau II : Nouvelle Échelle de Cotation Numérique Multiparamétrique (ECNM) d'évaluation de la douleur

107

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1 : Échelle Visuelle Analogue (EVA)	7
Figure 2 : Échelle de Cotation Numérique (ECN)	8
Figure 3 : Échelle Descriptive Simple (EDS)	9
Figure 4 : Les différentes molécules analgésiques chez le cheval et leurs sites d'action	29
Figure 5 : Technique de l'anesthésie épidurale D'après : Thurmon <i>et al.</i> 1996	47

Chapitre II

Figure 1 : Déroulement des procédures	65
Figure 2 : Méthodologie de l'analgésie de secours	66

Liste des sigles et abréviations

α	Alpha
ACVA	<i>American College of Veterinary Anaesthesia</i>
AE	Anesthésie Épidurale
AG	Anesthésie Générale
AINS	Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
AVMA	<i>American Veterinary Medical Association</i>
β	Beta
CAM	Concentration Alvéolaire Minimum
CHEOPS	<i>Children Hospital of Eastern Ontario Pain Score</i>
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire
Cm	Centimètre
COX	enzyme Cyclo-Oxygénase
COX-2	enzyme Cyclo-Oxygénase 2
CPS	Composite Pain Score
CV	Cardio-Vasculaire
Cy1	1 ^{ère} vertèbre coccygienne
Cy2	2 ^e vertèbre coccygienne
δ	Delta
ECD	Échelle Composée de Douleur
ECN	Échelle de Cotation Numérique
ECNM	Échelle de Cotation Numérique Multiparamétrique
EDS	Échelle Descriptive Simple
EEG	Électroencéphalogramme
EVA	Échelle Visuelle Analogue
FC	Fréquence Cardiaque
FR	Fréquence Respiratoire
GI	Gastro-Intestinale
H	Heure
IA	Intra-articulaire
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
i.e.	C'est-à-dire

IM	Intra-Musculaire
IV	Intra-Veineux (se)
IVAPM	<i>International Veterinary Academy of Pain Management</i>
κ	Kappa
Kg	Kilogramme
L3	3 ^e vertèbre Lombaire
L6	6 ^e vertèbre Lombaire
Mcg	Microgramme
Mg	Miligramme
Min	Minute
ml	Millilitre
mmHg	Millimètre de mercure
Ms	Miliseconde
NaCl	Chlorure de Sodium
NIBP	<i>Non Invasive Arterial Blood Pressure</i>
NMDA	N-Méthyle D-Aspartate
NO	Monoxyde d'Azote
O ₂	Oxygène
PAMi	Pression Artérielle Moyenne indirecte
PO	Per os
%	Pourcentage
RTI	Ralentissement du Transit Intestinal
γ	Sigma
SC	Sous-cutané
SDM	Score de Douleur Moyen
SMT	Score(s) Moyen(s) Total (aux)
SOP	<i>Standardization of Procedure</i> Normalisation des procédures
S1	1 ^{ère} vertèbre sacrée
S2	2 ^e vertèbre sacrée
S5	5 ^e vertèbre sacrée
T	Temps
UI	Unité Internationale

Remerciements

Dr Éric Troncy, directeur

Merci de m'avoir proposé un sujet aussi fascinant et de m'avoir transmis ta passion pour tout ce qui touche de près ou de loin la douleur animale! Pour ton aide si précieuse et considérable durant toute la réalisation de ce projet, de la conception à la rédaction. Sans ton implication professionnelle, ta disponibilité, ta patience, ton écoute, tes conseils, le résultat n'aurait pas été le même. Merci pour ton amitié.

Dr Sophie Cuveliez, co-directrice

Merci Sophie d'avoir accepté la codirection de ce projet. Très sincères remerciements pour ta gentillesse, ton écoute, ton support et ton aide dans la réalisation de ce mémoire et dans le travail de tous les jours.

Dr Diane Frank, présidente-rapporteuse

Toute ma reconnaissance pour avoir accepté de présider le jury d'évaluation de ce mémoire. J'espère avoir la chance de collaborer avec vous dans le futur.

Dr Michèle Doucet, membre du jury

Sincères remerciements pour avoir accepté de participer au jury d'évaluation de ce mémoire.

M. Guy Beauchamp

Un énorme merci pour votre disponibilité si appréciée, votre gentille collaboration et votre précieuse aide au sujet des analyses statistiques.

Dr Odette Hélie

Merci beaucoup de m'avoir si généreusement piloté lors de la construction du questionnaire épidémiologique de ce mémoire. Ce fut un plaisir de travailler avec vous!

A toute ma famille, mon frère, mes parents, pour votre amour, votre présence, votre support et votre confiance de tous les jours. A mon père, pour son éternel optimisme et à ma mère pour sa grande patience.

A Pierre-Yves, pour ton aide, ton écoute, ton support, ta présence, ta cuisine gastronomique, ton humour un peu lourd (ok...comique de répétition!!) et ton amour. À l'avenir et aux multiples projets qui nous attendent.

A toutes mes super copines, Josée, Stéphanie, Annabelle et Marie, vous que le travail m'a empêché de voir aussi souvent que souhaité mais qui êtes toujours là dans les difficultés comme dans les joies. Merci pour votre précieuse amitié. A Marie-Andrée, Aurore et Isabelle pour l'amitié, les sorties et la complicité.

A Marie Babkine, ma collègue de bureau préférée que j'aie très hâte de retrouver pour potiner et partager les frustrations de la clinique et manger des sushis!!

Introduction

L'évaluation et la gestion de la douleur chez les animaux et, en ce qui concerne le sujet principal de ce mémoire, chez l'espèce équine, demeure problématique. Les données scientifiques actuelles ne permettent pas assurément de juger de la présence ou de l'absence de douleur chez un cheval et plus particulièrement d'en mesurer l'intensité ou de la différencier du stress. Évaluer et traiter de façon empirique n'est qu'une option temporaire, en situation de manque de connaissances et est peu souhaitable à long terme. De si importantes zones grises au niveau de la caractérisation de la douleur équine peuvent s'expliquer par le caractère de l'animal et par le manque d'étude traitant de la douleur chez cette espèce. Dans un premier temps, il faut reconnaître que le cheval exprime sa douleur de façon peu démonstrative pour l'œil humain et qu'il prend rapidement la fuite lorsqu'il se sent menacé. Ce comportement rend son évaluation immédiate peu aisée et la différenciation entre stress et douleur perçus presque impossible. Enfin, bien que la douleur animale soit de plus en plus sujet d'étude, encore trop peu de recherches se sont penchées sur l'évaluation et le traitement de la douleur chez les grands animaux et spécifiquement le cheval, peut-être en raison de la taille des sujets à étudier et des coûts élevés y étant associés. Il en résulte un faible nombre de données scientifiques précises pouvant aider à mieux gérer la douleur équine.

Tel que mis en évidence par Ashley et coll. dans une publication récente (Ashley *et al.* 2005), un système idéal de cotation de douleur doit être linéaire, réfléchi, sensible au type de douleur perçue, spécifique pour la race et l'espèce, indépendant de l'observateur et ne laissant pas de place à une fausse interprétation. Par contre, il semble que peu de méthodes de quantification de la douleur aient été développées chez les chevaux (Robertson 1987, Robertson *et al.* 1990, McCarthy *et al.* 1993, Raekallio *et al.* 1997a, Hubbell 1999, Price *et al.* 2003), et que jusqu'ici aucune d'elles n'inclut à la fois des paramètres de type physiologique, comportemental et « réponse aux soins ». Ainsi, dans ce mémoire, qui traite entre autre de la problématique de l'évaluation de la douleur équine, les données actuelles disponibles sur l'évaluation de la douleur chez cette espèce seront d'abord présentées. L'accent sera mis sur les difficultés de l'évaluation de la douleur animale et principalement

chez le cheval et sur les différentes méthodes développées jusqu'à ce jour. Pour chacune de ces méthodes subjectives et objectives, les avantages et les limites seront mis en lumière.

Une fois que l'évaluation de la douleur chez les chevaux sera plus aisée, sa gestion le sera également. En effet, des études épidémiologiques sondant l'opinion des praticiens vétérinaires dans les domaines des petits animaux (Hugonnard *et al.* 2004) et des chevaux (Price *et al.* 2002), ont révélé que la principale raison expliquant la faible utilisation d'analgésiques est le manque de connaissances en algologie, plus particulièrement en pharmacologie et en quantification de douleur. Bon nombre de molécules analgésiques sont disponibles et sécuritaires et il existe de nombreuses techniques anesthésiques locorégionales simples à utiliser qui ont été éprouvées et développées chez l'espèce équine. Ainsi, dans un deuxième temps, cette revue de littérature portera sur les outils actuels de gestion de la douleur orthopédique chez le cheval.

Tel qu'indiqué précédemment, les connaissances sont insuffisantes à ce jour pour bien évaluer la douleur équine et ceci est relié au manque d'outils fiables et précis pour la quantifier. Le projet expérimental de ce mémoire porte sur le développement d'une échelle de cotation numérique multiparamétrique (ECNM) de la douleur orthopédique inflammatoire aiguë chez le cheval et sur la validation de l'efficacité d'un protocole d'analgésie multimodale et préventive incluant l'analgésie épidurale. Cette étude a permis de proposer une échelle d'évaluation de la douleur composée d'une série de paramètres sélectionnés de façon rigoureuse à l'aide d'un modèle expérimental, potentiellement hautement utile pour évaluer la douleur orthopédique équine.

Cette étude n'est toutefois que le premier maillon d'une chaîne de bien d'autres projets qui seront nécessaires pour compléter la validation de cette grille d'évaluation de la douleur et proposer ensuite d'autres traitements analgésiques efficaces et sécuritaires. En conclusion, une série de travaux de recherche en cours et à venir en relation avec le présent travail seront discutés; notamment une étude rétrospective, des études prospectives *in vitro* et cliniques.

Chapitre I : Recension de la littérature

I.1 Évaluation de la douleur

I.1.1 Introduction

La douleur humaine a été définie par l'IASP, l'« *International Association for the Study of Pain* » comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des dommages tissulaires actuels ou potentiels, ou décrite en ces termes. Cette définition a été adaptée aux espèces animales par Zimmerman (1984) qui a décrit la douleur animale comme une expérience sensorielle aversive qui déclenche des actions motrices protectrices, résultant en un comportement d'évitement acquis pouvant ainsi modifier les traits de comportement spécifiques à l'espèce incluant le comportement social. La douleur est donc une expérience sensorielle, ce qui suggère son caractère subjectif, émotif et individuel. Cet énoncé suggère également que chaque espèce animale expérimente et exprime la douleur de façon différente. Parvenir à identifier ces manifestations comportementales de la douleur est essentiel à la reconnaissance, à l'évaluation et à la quantification de la douleur. Ainsi, comme pour toutes les espèces animales, les incertitudes rencontrées dans la gestion de la douleur chez l'espèce équine proviennent des limites voire même de l'incapacité de son évaluation adéquate. La reconnaissance de la douleur animale par la communauté scientifique s'est effectuée au début des années 80 principalement lorsqu'une loi sur le bien-être des animaux de laboratoire fut adoptée en 1985 aux États-Unis sous la pression de l'opinion publique (Rollin 1987; 1997). Aujourd'hui, en médecine humaine, le niveau de douleur chez un patient est considéré comme le 5^e signe vital. Du côté de la médecine vétérinaire, pour qu'une institution de formation obtienne son accréditation, l'AVMA (« American Veterinary Medical Association »), l'organisme mandaté pour évaluer la qualité de la formation prodiguée, peut lui demander de posséder entre autre une méthode d'évaluation de la douleur animale. Cependant, malgré tous les progrès réalisés, les méthodes d'évaluation existantes présentement demeurent insuffisantes au niveau de leur accessibilité, de leur fiabilité, notamment en ce qui concerne la répétitivité des résultats, de

leur objectivité, de la qualification et de la quantification de la douleur présente chez le patient.

Ceci représente un problème important puisque seule une évaluation fiable et précise de la douleur permet de la gérer adéquatement. Ainsi, les conséquences de ces difficultés à évaluer la douleur entraînent des aberrations dans l'administration d'analgésiques (Dobromylskyj P *et al.* 2000). D'une part, faute d'être capable d'identifier la douleur, puisque le cheval ne s'exprime pas de façon à être entendu par un humain, les analgésiques ne sont pas administrés et la douleur n'est pas contrôlée. Et d'autre part, les analgésiques sont administrés d'office par anthropomorphisme puisque de toute façon, une procédure donnée est douloureuse lorsqu'elle est pratiquée chez un humain. La douleur, si réellement présente, est contrôlée mais de façon inadéquate, voir insuffisante, car le niveau de douleur n'est pas évalué. Cette dernière conséquence est peut-être moins néfaste et même bénéfique pour le patient si les analgésiques administrés ne comportent pas d'effets secondaires négatifs, mais elle relate tout autant un manque évident au niveau de l'évaluation de la douleur animale.

I.1.2 L'évaluation de la douleur chez l'espèce équine et ses limites

La douleur est par définition une notion subjective et individuelle, ce qui la rend si difficilement quantifiable (Taylor PM *et al.* 2002). Il faut d'abord savoir reconnaître ce qu'est un comportement douloureux pour une espèce avant de pouvoir identifier la présence de douleur. Présentement, il n'existe pas de « gold standard » pour évaluer objectivement la douleur animale (Morton & Griffiths 1985) donc nous devons encore faire appel à des mesures subjectives d'évaluation de la douleur avec les limites qu'elles comportent.

Il va de soi que l'évaluation de la douleur animale requiert un évaluateur externe au patient. L'évaluation de la douleur ainsi faite, est donc d'abord et avant tout une mesure subjective, qui laisse place à de l'interprétation. De plus, la présence de cet intermédiaire requis pour l'évaluation de la douleur chez l'animal met en évidence un problème fondamental, celui de la communication. Ainsi, dans le but d'aider l'évaluateur dans son travail, des moyens techniques standardisés ont été développés afin de le guider ajoutant par le fait même une composante d'« objectivité » ou de « semi-objectivité » (voire « semi-

subjectivité » selon l'approche de la technique utilisée) à l'évaluation. Certains appareils permettent dorénavant de déceler et de quantifier de façon tout à fait objective un paramètre comportemental ou physiologique afin de compléter l'évaluation de la douleur chez l'animal.

I.1.3 Les méthodes d'évaluation de la douleur

Les méthodes d'évaluation de la douleur se divisent de fait en méthodes subjectives et en méthodes objectives en passant par les méthodes intermédiaires. Dans les méthodes d'évaluation subjectives, on distingue celles qui sont totalement subjectives comme l'échelle visuelle analogue (EVA) et les méthodes semi-subjectives qui sont des méthodes psychométriques ou clini-métriques telles l'échelle descriptive simple (EDS), l'échelle de cotation numérique (ECN) et l'échelle de cotation numérique multiparamétrique (ECNM). Ces dernières sont dites semi-subjectives car dans leur utilisation, on guide l'évaluateur dans son travail de caractérisation de la douleur (grilles standardisées). Enfin, il y a les méthodes d'évaluation objectives qui peuvent être comportementales ou non-comportementales. Parmi les méthodes objectives comportementales, on retrouve : la mesure de l'activité locomotrice par puce télémétrique, la mesure de l'activité motrice et du comportement par « vidéo-analyse », la caractérisation du comportement d'allure par mesure des forces en mouvement (communément appelée « plaque de force ») et l'analyse cinématique tridimensionnelle. Les méthodes objectives non-comportementales sont entre autres : la réponse cutanée de Galvani (Pain Gauge®), le dosage sérique des bio-marqueurs, la mesure de la transmission nerveuse périphérique ou centrale (EEG).

Toutes les techniques précédemment décrites ont en commun l'évaluation de critères spontanés. Dans ce mémoire, les méthodes d'évaluation provoquée telles que la mesure des seuils de réponse à des stimuli thermique (« Hot Plate » « Tail Flick »), mécanique (*Analyseur de pression mécanique*), tactile (« VF011® Digi-tactile Force Meter » ou *Filament de Von Frey*), ou encore électrique (*Stimulation électrique crescendo transcutanée*) ne seront pas incluses. La mesure de ces seuils de réponse ne permet pas de quantifier la douleur mais plutôt l'état d'hyperalgésie (réponse augmentée en quantité ou en durée à un même stimulus nociceptif) ou d'allodynie (réaction nociceptive en réponse à un stimulus établi comme non-nocif en conditions normales). De plus, ces appareils sont

d'utilisation commune chez les petits animaux de laboratoire mais nous ne disposons pas des mêmes références sur leur utilisation chez le cheval. Simplement, un paragraphe traitera des réponses aux stimulations mécaniques apportées par exemple lors de palpation/manipulation de la zone douloureuse.

I.1.3.1. Les méthodes d'évaluation subjectives

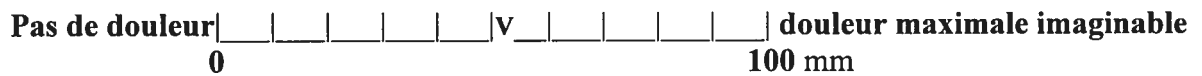
Les méthodes d'évaluation dites subjectives le sont en fait parce qu'elles laissent place à une interprétation de la part de l'évaluateur. Ce sont habituellement des échelles d'évaluation unidimensionnelles qui ne s'intéressent qu'à un seul paramètre de façon globale, comme par exemple l'intensité de la douleur, et qui ne permettent pas de décortiquer ce paramètre ou la douleur en ses différentes composantes (sensorielles, affectives, etc.) ou répercussions sur l'organisme. Lorsque les données à évaluer sont caractérisées par un adjectif seul, leur évaluation laisse place à beaucoup de subjectivité de la part de l'évaluateur tout dépendant de ce qu'évoque tel ou tel adjectif pour l'évaluateur. Dès que la définition d'un paramètre est clarifiée, cela lui confère un caractère plus objectif.

En général les méthodes d'évaluation subjectives ont l'avantage d'être simples, facilement interprétables et rapides à remplir, et demandent peu d'expérience. Cependant sur ce point, comme en médecine vétérinaire elles font appel à l'interprétation de l'évaluateur, l'expérience de ce dernier dans la reconnaissance de la douleur animale, son émotivité ou encore son attachement à l'animal qui peuvent interférer avec l'évaluation de la douleur et faire varier les résultats d'un évaluateur à l'autre. D'autres facteurs peuvent intervenir selon le type d'échelle utilisée. Ainsi on dénote de nombreuses preuves expérimentales ou cliniques des limites ou inconvénients de ces échelles subjectives : ce sont des échelles peu précises, difficilement reproductibles d'un évaluateur à l'autre ou dans le temps pour le même évaluateur, ce qui en font des outils peu fiables pour un évaluateur externe, alors que ce sont habituellement des méthodes très adéquates en médecine humaine où l'évaluateur est alors le patient qui ressent la douleur (auto-évaluateur). Là réside toute la différence dans l'utilisation de ces échelles pour évaluer la douleur chez l'homme *versus* chez l'animal.

1.1.3.1.1. L'Échelle Visuelle Analogue (EVA)

En médecine humaine, ce type d'échelle dit totalement subjectif a fait ses preuves. Cependant, chez l'humain, l'évaluation est faite par le patient lui-même, ce qui constitue une différence majeure avec son utilisation en médecine vétérinaire. Ainsi, lors de l'utilisation de ces échelles, l'adulte ou l'enfant fait une auto-évaluation de la douleur qu'il ressent. Il s'agit alors d'une appréciation subjective, certes, mais qui correspond fidèlement à ce que l'individu ressent et à ses besoins en analgésie. L'EVA est une ligne droite horizontale ou encore une réglette avec un curseur, de 100 mm dont les extrémités sont définies ainsi : 0 mm étant associé à une absence de douleur et 100 mm étant associé à une douleur insoutenable (Figure 1). C'est une échelle dite continue. L'évaluateur ou le patient lui-même place donc une marque sur cette ligne à l'endroit auquel il considère que la (sa) douleur correspond. La distance entre l'extrémité de l'échelle représentant l'absence de douleur et l'endroit où la marque est placée par le patient ou l'évaluateur, indique le score de douleur.

Figure 1 : Échelle Visuelle Analogue (EVA)



Aucune description quand à l'intensité de l'état douloureux du patient n'est fournie à l'évaluateur (patient); il s'agit d'une appréciation totalement subjective. En médecine humaine, plusieurs études sur la douleur ont démontré que l'EVA est une échelle facile à utiliser même chez les jeunes patients (Revill *et al.* 1976; Ohnhaus and Adler 1975; Seymour 1982; Scott *et al.* 1977). Selon certaines études, l'EVA serait plus sensible qu'une échelle semi-subjective comme l'EDS, car elle ne limite pas l'évaluation de la douleur à différentes catégories d'intensité, permettant ainsi d'identifier des variations plus subtiles. Cependant, son utilisation requiert une certaine expérience (Firth & Haldane 1999). D'autres études, en désaccord avec cette sensibilité plus élevée, mentionnent qu'un facteur comme l'acuité visuelle de l'évaluateur pourrait intervenir dans le placement de la marque sur la ligne graduée et diminuer la sensibilité de ce type d'échelle (Revill *et al.* 1976; Nyren *et al.* 1987). De plus, dans le cas d'un évaluateur externe, il existerait une

variabilité entre observateurs plus ou moins importante selon la fréquence à laquelle les observations sont réalisées ce qui en ferait une échelle donnant des résultats peu répétables. Cela met en exergue la critique majeure vis-à-vis des évaluations subjectives (et semi-subjectives), à savoir que la qualité (en précision, fiabilité et sensibilité) de l'évaluation est extrêmement dépendante de l'expérience de l'évaluateur face au type de douleur, de sa formation antérieure dans le domaine (Price *et al.* 2003). Enfin, on peut aussi remettre en question l'interprétation personnelle de l'échelle de douleur : en effet, si le zéro (0), qui correspond à l'absence de douleur, peut globalement être reproductible d'un évaluateur à un autre, il peut en être autrement pour le chiffre 100. En effet, le 100 qui suggère une douleur insoutenable ou potentiellement la plus atroce, est très subjectif et peut varier d'un individu à l'autre, particulièrement en fonction de ses expériences, de son seuil de tolérance et de sa propre mémoire à la douleur (Nyren *et al.* 1987). Par ailleurs, chez les équins, la qualité du réveil suite à une anesthésie générale a été évaluée à l'aide d'une EVA dans une des rares études qui incluait une évaluation de la douleur (Hubbell 1999). Le manque de sensibilité et l'importante subjectivité de l'évaluation sont rapportés par l'auteur.

I.1.3.1.2. *L'Échelle de Cotation Numérique (ECN)*

Dans la catégorie méthodes semi-subjectives, on retrouve d'abord l'ECN (Figure 2), une échelle ordinale, qui reprend le principe de l'EVA à la différence que l'évaluateur attribue un score numérique de 0-10 ou de 0-100 à une intensité de douleur observée plutôt que de placer une marque sur l'échelle (Holton *et al.* 1998a).

Figure 2 : Échelle de Cotation Numérique (ECN)

Pas de Douleur **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10** **Douleur maximale imaginable**

Afin d'aider l'évaluateur, à chaque note peut correspondre une variation du comportement évalué. Ce dernier est donc défini par plusieurs propositions selon leur modification et une valeur est attribuée à chacune de ces modifications. Le score obtenu détermine l'intensité de la douleur observée. L'ECN a été utilisée de façon importante en médecine humaine et semble à première vue un bon compromis entre le manque de sensibilité de l'EDS qui sera décrite plus loin et le manque de répétitivité de l'EVA

(Downie *et al.* 1978). De plus, utilisée en médecine vétérinaire par des vétérinaires chirurgiens pour évaluer la douleur clinique chez le chien, l'ECN s'est montrée comme étant tout aussi fiable et répétable que l'EVA et l'EDS (Holton *et al.* 1998a).

I.1.3.1.3. L'Échelle Descriptive Simple (EDS)

L'échelle descriptive simple (EDS) quant à elle, comporte 4 ou 5 degrés de douleur comme par exemple; absence de douleur, douleur légère, douleur modérée, douleur importante et douleur insoutenable (Figure 3). On peut alors également accorder à la douleur un score de 0 à 4 ou 5 établissant une relation linéaire entre le score attribué et le qualificatif donné à la douleur.

Figure 3 : Échelle Descriptive Simple (EDS)

	0	1	2	3	4
Douleur :	Absente	Légère	Modérée	Sévère	Insoutenable

En médecine équine, on s'inspire fortement de cette méthode par exemple pour quantifier et classifier une boiterie lors d'un examen (Stashak 1987; Prügner *et al.* 1991). Dans ces cas, le grade 0 correspond généralement à une absence de boiterie et le grade 4 à une suppression d'appui. Ce type d'évaluation pour décrire le niveau de boiterie est utilisé depuis si longtemps en médecine vétérinaire qu'un évaluateur vétérinaire sait habituellement à quoi correspond une boiterie de grade 2/4 ou 2/5, mais pour l'évaluation de la douleur clinique équine, ce type d'échelle n'a pas été validé. On a utilisé également l'EDS pour évaluer la sédation chez le cheval (Hamm & Jochle 1984; Jochle 1989; 1990; Hamm *et al.* 1995) ou pour l'évaluation de douleur post-opératoire arthroscopique (Johnson *et al.* 1993a; 1993b) où 0 peut, dans ce cas-ci, correspondre à une douleur importante, de la sudation profuse, de la tachypnée et de l'agitation et le chiffre 4, à l'absence de ces symptômes et à un appétit normal (échelle inversée). En médecine vétérinaire, l'EDS est considérée comme la plus simple mais aussi la moins sensible des échelles d'évaluation de la douleur. En effet, elle propose un nombre limité de choix et ne permet pas de détecter des changements subtils de comportement. De ce fait, elle surestimerait l'effet des analgésiques (Ohnhaus & Alder 1975; Holton *et al.* 1998a). Elle peut également manquer

de spécificité si les descripteurs utilisés ne sont pas suffisamment spécifiques à la douleur mais peuvent s'appliquer aussi à un comportement de stress par exemple. Elle peut aussi laisser place à l'interprétation subjective des éléments descriptifs par les évaluateurs. Ces écueils peuvent être évités uniquement si l'EDS dessinée a été validée, ce qui malheureusement ne s'est jamais rencontré jusqu'à date en douleur équine.

I.1.3.1.4. L'Échelle de Cotation Numérique Multiparamétrique (ECNM)

L'échelle de cotation numérique multiparamétrique (ECNM), plus complète encore que les échelles présentées précédemment, est un système de cotation composé d'un certain nombre d'échelles descriptives simples portant sur différents paramètres ou comportements pouvant être associés à de la douleur (Dobromylskyj *et al.* 2000). Comme il n'existe pas de bio-marqueur spécifique à lui seul de la douleur, plusieurs critères doivent être observés pour évaluer la douleur (Hansen *et al.* 1997; Booker 1996) ce qui peut résulter en une échelle longue, complexe et difficile à interpréter. Ce type d'échelle vise à obtenir une méthode d'évaluation plus complète, sensible et spécifique de la douleur et dont les résultats sont répétables d'un évaluateur à l'autre. En médecine humaine, lorsqu'on doit évaluer la douleur chez des bébés ou de jeunes enfants qui n'ont pas encore appris à parler, on fait face à une situation de non-communication verbale ou écrite et l'approche utilisée dans ces situations peut servir d'inspiration pour développer une grille d'évaluation de la douleur chez les animaux. Dans ces cas, chez les humains, les techniques les plus utilisées se basent sur des paramètres tels les pleurs, l'expression faciale, la posture et le comportement (Mc Grath & Unruh 1989). Un exemple de ce type d'échelle d'évaluation de la douleur chez les enfants est la CHEOPS (*Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Score*) (Mc Grath *et al.* 1985). Des grilles d'évaluation de la douleur animale se sont inspirées de ce type de grille notamment chez le mouton et chez le chien (Welsh *et al.* 1993; Firth & Haldane 1999). De même, chez l'espèce bovine, des paramètres comportementaux multiples ont été utilisés pour quantifier la douleur suite à l'écornage et valider des protocoles analgésiques (Grondahl-Nielsen *et al.* 1999). Puisqu'il n'y pas de marqueur spécifique de la douleur chez le cheval comme chez d'autres espèces (Hansen *et al.* 1997; Booker 1996), il est important d'inclure plusieurs catégories de critères dans ces grilles pour avoir les informations suffisantes pour évaluer la douleur adéquatement. Ainsi, les grilles comprendront habituellement une catégorie de critères physiologiques, bien que

peu d'études aient démontré leur corrélation spécifique avec la douleur (Holton *et al.* 1998b) chez les autres espèces et que ceci reste à démontrer chez le cheval. De plus, les paramètres physiologiques utilisés seuls comme indicateurs de douleur ne reflètent pas forcément la sévérité de la douleur car ils peuvent être influencés par de nombreux autres facteurs comme le stress (Dobromylskyj *et al.* 2000). Pour palier à ce problème, les grilles devront inclure également une catégorie de critères comportementaux, la difficulté résidant dans l'identification et la sélection de ces paramètres chez le cheval puisqu'il s'agit d'une espèce qui ne démontre pas toujours de façon évidente sa perception de la douleur (Dobromylskyj *et al.* 2000).

De façon générale, les échelles d'évaluation de la douleur, qu'elles soient complètement subjectives ou qu'on leur ait ajouté un caractère objectif, comportent des limites communes. En fait, l'élaboration d'une échelle de douleur constitue elle-même un facteur limitant car il est difficile de choisir les comportements associés à la douleur du fait de leur manque de spécificité (Flecknell 1997). Tout d'abord afin de pouvoir identifier un comportement douloureux il faut connaître et être capable d'identifier un comportement normal non-douloureux chez une espèce donnée. Il faut également connaître les manifestations comportementales reliées à la douleur propres à cette espèce. Ensuite, les résultats obtenus avec la grille doivent être répétables au niveau intra et inter individuel (Welsh *et al.* 1993). De plus, les évaluateurs doivent avoir l'occasion de se familiariser avec la grille et avec l'espèce animale qu'ils évalueront. Certains animaux peuvent demander une plus grande discrétion de la part de l'évaluateur et une période d'adaptation plus longue car ils peuvent être gênés par la présence d'humains. Et enfin, la grille de douleur doit avoir été validée de façon expérimentale et clinique au niveau de sa spécificité et de sa sensibilité à la douleur avant de pouvoir être considérée comme un outil efficace d'évaluation de la douleur chez une espèce donnée. Ce dernier point demande la présence d'un (ou plusieurs) groupe(s) contrôle positif lors des études expérimentales, ce qui peut poser problème au point de vue de l'éthique ou de la construction du modèle de l'étude (Dobromylskyj *et al.* 2000; Flecknell 1997).

Dans cette optique, afin de choisir les différentes catégories de paramètres qui peuvent composer une grille, une bonne quantité de manifestations comportementales et physiologiques que cette espèce exhibe en présence de douleur ont été identifiées

préalablement à l'aide d'observations cliniques (Taylor *et al.* 2002; Dobromylskyj *et al.* 2000; Silver 1985). Il existe ainsi toute une série de comportements qui sont plus ou moins spécifiques à la douleur. Par exemple, une douleur aiguë et soudaine provoque habituellement un réflexe d'échappement, tel une fuite au galop ou une réaction d'attaque telle la ruade ou la morsure. Si toutefois l'animal est confiné en un lieu restreint, il peut être extrêmement agité et inapprochable (Dobromylskyj *et al.* 2000). En présence de douleur violente et continue, les paramètres physiologiques tels la fréquence cardiaque et respiratoire ou la pression artérielle seront modifiés et on observera de la sudation importante, des postures particulières ou des comportements alimentaires modifiés (Dobromylskyj *et al.* 2000). On connaît également des manifestations comportementales qui peuvent indiquer la localisation de la douleur, par exemple à l'abdomen ou à un membre. On reconnaîtra donc qu'un animal qui se roule de façon intense et continue peut souffrir de lésions intestinales sévères telles les étranglements et obstructions (Jochle 1998). D'autres comportements également associés à la douleur abdominale sont les coups de pied à l'abdomen, les regards lancés au flanc, les étirements et le flehmen (Taylor *et al.* 2002). Pour la douleur d'un membre ou du pied, il y a toute une série de comportements reconnus, les douleurs du système locomoteur étant la plus fréquente source de douleur chez le cheval (Dyson & Marks 2003). Ainsi, on retrouve la posture caractéristique d'une fourbure ou d'un abcès de pied par exemple lorsque le cheval tente de redistribuer son poids autrement, de même que la position pointée du pied, la boiterie, le non-appui ou le retrait du membre, le dandinement ou encore tout simplement le refus de se déplacer. Dans le cas de douleur à la tête ou aux dents, des indicateurs de douleurs sont le secouement de la tête, les troubles de mastication et d'alimentation ainsi que l'anorexie (Ashley *et al.* 2005). On peut donc se servir de ces comportements qui nous sont familiers pour débiter l'élaboration d'une grille multifactorielle d'évaluation de la douleur. Pour la catégorie physiologique, on inclut habituellement des paramètres tels la fréquence cardiaque ou respiratoire, la température corporelle, la pression artérielle ou encore l'activité digestive et pour la catégorie comportementale, des paramètres tels la posture, les coups de pied à l'abdomen, l'appétit, etc. Ce type d'échelle pour évaluer la douleur a été utilisé dans bien peu d'études chez le cheval jusqu'à maintenant (Raekallio *et al.* 1997a; 1997b; Hubbell 1997; Johnson *et al.* 1993b).

Cependant, ces échelles n'incluent pas d'évaluation du patient à l'aide de comportement interactif. Pourtant ces comportements peuvent ajouter de la valeur à une grille. Par comportements interactifs on entend une réaction à l'entrée de l'évaluateur dans le box ou une réponse à la manipulation de la région douloureuse sur le patient. Cette catégorie de comportement est déjà utilisée pour l'évaluation de la douleur chez les petits animaux (Grisneaux *et al.* 1999; Holton *et al.* 1998b; Cambridge *et al.* 2000; Hansen 1997) mais n'a pas encore été mis à profit chez les équins (Price *et al.* 2003). Pourtant, le cheval, tout comme le chat et le chien, peut faire montre d'interaction avec l'humain en présence de douleur. En effet, on peut observer chez cette espèce, en situation de confinement et de confrontation à une potentielle source de douleur, des réactions interactives d'évitement, de défense ou d'agressivité, voire d'attaque (Ashley & Waterman-Pearson 2005). Chez l'âne, cette interaction peut se traduire par un refus à être manipulé ou à bouger (Matthews & Van Dijk 2004), et bien que la signification de ce comportement reste à établir, il pourrait s'agir en effet d'un signe de douleur. En tant que cliniciens, nous pouvons utiliser ces réactions aux manipulations et à la pression de différentes zones corporelles pour tenter d'identifier la source de douleur, sa localisation et même sa gravité, tout en tenant compte des autres facteurs pouvant influencer la réaction de l'animal tels son âge et son expérience à avoir été manipulé antérieurement.

I.1.3.2. Les méthodes d'évaluation objectives

La communauté scientifique et les praticiens cherchent constamment à objectiver et à simplifier leur approche dans l'évaluation de la douleur. Beaucoup de techniques objectives ont été développées pour tenter compléter l'évaluation de la douleur. Les méthodes d'évaluation dites objectives permettent ainsi de mesurer ou de quantifier différents signes pouvant se rapporter à l'expression d'un comportement douloureux chez une espèce donnée.

I.1.3.2.1. Les bio-marqueurs

Dans les mesures objectives d'évaluation de la douleur, on retrouve d'abord les *bio-marqueurs* ou paramètres biologiques. Au cours des années, plusieurs chercheurs ont tenté de relier la douleur animale à des modifications et élévations du taux de cortisol, de β -

endorphines, de glycémie ou encore des catécholamines. Pour plusieurs de ces marqueurs (cortisol, β -endorphines, catécholamines), à moins d'une méthode d'analyse rapide, les résultats ne peuvent être obtenus immédiatement suite au prélèvement et donc sont de peu d'utilité dans un contexte d'évaluation de la douleur clinique. Leur utilisation demeure pour le moment réservée aux études expérimentales de validation de médicament analgésique ou encore de méthode d'évaluation de la douleur où on peut par exemple ainsi tenter d'établir rétrospectivement une corrélation entre un score de douleur obtenu et le dosage des biomarqueurs.

De plus, dans le cas de bien des bio-marqueurs chez l'espèce équine, il est difficile de déterminer si leur élévation plasmatique est reliée spécifiquement à la douleur ou à la présence de stress ou d'un stimulus particulier.

I.1.3.2.1.1. *Les beta-endorphines*

Les beta-endorphines, ou plutôt leurs concentrations plasmatiques, peuvent servir d'indicateur de stress chez le cheval pour diverses conditions mais leur utilité clinique en présence de conditions pathologiques spécifiques n'est pas bien connue (McCarthy *et al.* 1993). Parmi ces conditions stressantes mais pas toujours douloureuses, un long transport aérien (McCarthy *et al.* 1993), l'application d'un tord-nez (McCarthy *et al.* 1993), l'exercice intense (course, galop, trot) (Li & Chen 1987) et l'endotoxémie (Taylor 1989) semblent provoquer une augmentation des beta-endorphines plasmatiques. Certaines études ont montré une élévation passagère, i.e. durant une période de deux heures, des beta-endorphines suite à une arthroscopie chez les chevaux du groupe placebo (Raekallio *et al.* 1997b) alors que lors d'autres études (Robertson *et al.* 1990), les beta-endorphines étaient revenues à leur valeur normale avant la fin de la procédure. Toutefois, lors de douleur plus intense telle celle provoquée par les coliques abdominales violentes (McCarthy *et al.* 1993) ou les chirurgies orthopédiques majeures (Raekallio *et al.* 1997a), la concentration plasmatique des beta-endorphines était augmentée de façon plus importante et plus longtemps. Ainsi, on a pu noter une augmentation des beta-endorphines entre 6 et 12 heures en phase post-opératoire chez les chevaux opérés pour fractures graves avec complications telles les myopathies, mais on a également observé d'importantes variations dans les concentrations de chaque individu (Raekallio *et al.* 1997a). Ces résultats semblent indiquer

que même si la mesure des beta-endorphines peut aider à différencier des conditions extrêmement douloureuses, les variations de ce paramètre sont également non spécifiques à la douleur seule et les résultats, peu reproductibles vues les importantes variations individuelles possibles. D'après ces observations, même si un test permettant l'analyse immédiate des concentrations de beta-endorphines était disponible, son utilisation comme méthode objective d'identification de la douleur chez le cheval serait limitée (Taylor *et al.* 2002).

I.1.3.2.1.2. *Le cortisol*

Chez le chien et le chat, le taux de cortisol sérique est reconnu comme le critère le plus objectif pour évaluer la douleur (Smith *et al.* 1996; Hansen *et al.* 1997). Plusieurs études se sont d'ailleurs servies du cortisol pour valider une grille de douleur notamment chez le chien (Grisneaux *et al.* 1999). Chez le cheval, la cortisolémie varie en fonction d'un rythme diurne, présentant une élévation le matin et une valeur minimale le soir (Zolovick *et al.* 1966, Hoffsis *et al.* 1970, Evans *et al.* 1977, Larson *et al.* 1979). Certaines études ont démontré que chez cette espèce, des douleurs graves et aiguës ainsi que des procédures chirurgicales arthroscopiques et d'autres plus invasives telles les laparotomies (Robertson *et al.* 1990; Taylor 1985; 1998) semblent induire une augmentation de cortisol, suggérant ainsi un lien entre la gravité de la procédure et l'élévation du cortisol sérique puisque des procédures chirurgicales mineures ne semblent produire aucune élévation de la cortisolémie (Robertson 1987, Robertson *et al.* 1990). Cependant, d'autres recherches n'ont pas permis d'établir de corrélation entre le cortisol, les beta-endorphines et la douleur post-opératoire (Raekallio *et al.* 1997a; 1997b) concluant ainsi qu'il ne s'agit pas d'un bon indicateur de ce type de douleur chez le cheval. De plus, la douleur chronique ne semble pas provoquer une élévation significative de cortisol (Mills *et al.* 1997) mais le stress influencerait la cortisolémie (Levine 1985). De façon générale, le cortisol ne semble pas être un biomarqueur fiable de la douleur chez le cheval puisque plusieurs facteurs autres que la douleur peuvent le faire varier (Taylor *et al.* 2002).

I.1.3.2.1.3. Les catécholamines

Le dosage des catécholamines, noradrénaline et adrénaline, en relation avec des procédures chirurgicales orthopédiques (Raekallio *et al.* 1997a; 1997b) et avec la douleur chez des chevaux souffrant de fourbure a été étudié. Selon ces études, de nombreuses variations individuelles ont été observées et aucune corrélation entre les dosages des différentes catécholamines entre elles (dopamine, noradrénaline et adrénaline) et les autres variables indicatives de douleur n'a pu être observée. Les chirurgies orthopédiques ne provoquent pas de changements significatifs dans le taux de catécholamines plasmatiques (Raekallio *et al.* 1997a) et chez des chevaux atteints de fourbure, une tendance a pu être observée suggérant que la noradrénaline serait peut-être plus spécifique de la douleur que l'adrénaline (Rietmann *et al.* 2004) mais aucune autre conclusion n'a pu être tirée vu le manque de significativité des résultats. Les catécholamines plasmatiques ne semblent pas être de fidèles indicateurs de la douleur chez le cheval (Raekallio *et al.* 1997a).

I.1.3.2.2. La mesure de l'activité locomotrice par télémétrie

La télémétrie peut être utilisée pour enregistrer à distance et de façon continue une variété de données physiologiques, notamment l'activité électro cardiographique et électro encéphalique ou encore la pression artérielle systémique. Elle permet une capture des données à distance du patient en mode continu sur de longues périodes de temps sans que l'évaluateur n'ait à intervenir pour la prise de mesures ponctuelles. Elle est également d'utilité pour mesurer l'activité locomotrice d'un patient par accélérométrie. La mesure par télémétrie de l'activité locomotrice peut se faire à l'aide d'un petit dispositif de poids très léger que porte le patient et qui capte les mouvements qui sont enregistrés puis transférés et analysés à l'aide de logiciels informatiques. Elle a été utilisée chez les primates pour enregistrer leur activité locomotrice (Mann *et al.* 2005; Munoz-Delgado *et al.* 2004). Chez le cheval cette technologie a beaucoup été utilisée pour tester le potentiel sportif d'un futur athlète (Biau *et al.* 2002; Leleu *et al.* 2002; Barrey *et al.* 2002) mais également pour compléter l'évaluation des boiteries (Barrey & Desbrosse 1996; Barrey 1997). Cette technique, qui mesure les accélérations de mouvement dans les trois directions, fournit des informations sur l'amplitude, la propulsion, la symétrie et la régularité des mouvements. C'est une analyse dynamique qui peut servir à l'évaluation de boiterie ou de modifications

d'allure causées par une douleur d'origine orthopédique ou autre, ou tout simplement à la mesure de l'activité locomotrice globale, puisque la douleur peut pousser un animal à l'immobilité ou à une modification de son comportement ambulateur (Price *et al.* 2003). Elle offre l'avantage de diminuer l'interférence que pourrait provoquer la présence humaine sur certains paramètres lors de l'évaluation l'activité motrice pouvant être reliée à la présence de douleur chez un patient.

I.1.3.2.3. La mesure de l'allure et du comportement par vidéo analyse

La mesure de l'allure et du comportement par vidéo analyse est une méthode objective qui permet de quantifier et de qualifier le comportement et les déplacements du patient. Cette technique utilise un logiciel informatique (exemple: TheObserver® de Noldus Technology Inc.) qui permet de comptabiliser de façon automatique ou manuelle, les mouvements et les déplacements de l'animal observé et de déterminer à quelle fréquence et à quel pourcentage du temps total observé ils se produisent chez le patient. On doit d'abord connaître le comportement normal d'un animal afin de pouvoir le différencier d'un comportement anormal pouvant se développer en présence de douleur. Cette évaluation demande habituellement de confiner le cheval dans un endroit restreint où il sera observé durant une période déterminée (exemple: 24 heures) à l'aide d'une caméra vidéo fixée au-dessus de l'espace de confinement. Les données filmées sont habituellement enregistrées directement sur un ordinateur et par la suite analysées par l'évaluateur à l'aide du logiciel informatique. Cette technique demande au préalable la mise en place d'une banque de comportements regroupés par catégorie et susceptibles de se produire chez le cheval durant la période observée. Par exemple la catégorie « temps passé en position de décubitus » pourra être subdivisée en sous-catégories comportementales « décubitus latéral » et « décubitus dorsal ». Le temps passé dans chaque catégorie sera répertorié et analysé en terme de fréquence et de pourcentage du temps total passé dans chacune des catégories et finalement on pourra tenter d'interpréter ces données et d'associer un comportement à une présence ou une absence de douleur et possiblement découvrir également des comportements non-identifiés jusqu'à présent. Cette méthode permet de détailler le comportement de l'animal autant que souhaité par l'observateur. Il s'agit d'une mesure quantitative très objective de l'incidence et de la fréquence d'un comportement en

présence de douleur. Toutefois une partie d'interprétation est nécessaire afin d'associer ou non un comportement à une composante douloureuse.

Ces techniques d'évaluation des déplacements et du comportement par vidéo analyse ont été éprouvées chez plusieurs espèces depuis quelques années (Hardie *et al.* 1997, Liles & Flecknell 1991, Molony *et al.* 1993, 2002, Molony & Kent 1997, Robertson *et al.* 1994) ainsi que récemment chez l'espèce équine (Price *et al.* 2003) et ont permis d'identifier dans plusieurs cas des comportements douloureux jusque là non-suspectés. Elle permet également, après identification des comportements douloureux, de créer ou valider des grilles d'évaluation de la douleur adaptées à chaque espèce.

1.1.3.2.4. La caractérisation du comportement d'allure par mesure des forces en mouvement (« Ground Reaction Forces »).

En se basant sur l'évidence qu'un cheval qui présente de la douleur à un (ou plusieurs) membre(s) présentera normalement une boiterie correspondant au niveau de douleur qu'il éprouve, la mesure des forces de réaction au sol en mouvement peut aider à mesurer objectivement le degré de boiterie d'un cheval. Cette méthode mesure les forces appliquées au sol par chaque membre à différentes vitesses de mouvement. Elle utilise soit une plaque (Schoonover *et al.* 2005) sur laquelle on fait marcher et/ou courir le patient et qui mesure alors la force appliquée par chaque membre durant une quantité restreinte de foulées, soit un tapis roulant (Weishaupt *et al.* 2002) qui repose sur un système de capteurs qui mesurent tour à tour la pression appliquée par les membres. Cette dernière technique a l'avantage de permettre l'observation simultanée des 4 membres et de les comparer entre eux durant toute une succession de pas (plusieurs foulées). Enfin, un système de mesure des forces appliquées au sol peut être intégré à même le fer (Judy *et al.* 2001; Roland 2005) permettant ainsi d'évaluer efficacement et précisément le patient en mouvement avec l'usage d'un tapis roulant ou encore à même son box. Cette dernière option offre l'avantage de ne pas avoir à mobiliser le cheval, ce qui peut être particulièrement intéressant en période postopératoire où le patient est souvent mis au repos et restreint dans ses mouvements (Taylor *et al.* 2002).

I.1.3.2.5. L'analyse cinématique tridimensionnelle.

L'analyse cinématique tridimensionnelle ou analyse de l'allure permet à l'évaluateur de décortiquer et de mesurer les différentes composantes du mouvement de façon objective. Cette technique a l'avantage de s'appliquer à plusieurs espèces, et a été utilisée entre autres chez le poulet pour déterminer sa démarche normale et ainsi mieux caractériser les boiteries rencontrées (Corr *et al.* 1998). Chez l'espèce équine, elle permet d'obtenir des données quantitatives sur la vitesse, l'amplitude et le déplacement des différentes parties du corps (Flecknell 1994). Aujourd'hui, l'analyse cinématique tridimensionnelle est assistée par ordinateur, à l'aide de logiciels (exemple : TrackEye® de Image System AB), ce qui permet d'automatiser l'analyse des résultats obtenus (Kelmer *et al.* 2005). Cette technique requiert l'utilisation de marqueurs collés sur le cheval à différents emplacements stratégiques. Ces marqueurs peuvent soit réfléchir une lumière rouge visible émise puis captée par des caméras détectrices (Kelmer *et al.* 2005), soit être équipés de diodes photo actifs reliés à un ordinateur et détectant des faisceaux lumineux émis par des sources. Toutefois, cette technique requiert l'utilisation de matériel dispendieux et sophistiqué et l'emplacement des marqueurs doit être standardisé pour permettre une comparaison des résultats lors de l'utilisation de la technologie d'analyse automatisée (Taylor *et al.* 2002). Cette technique pourrait aussi permettre d'analyser et de quantifier objectivement une boiterie chez un cheval dans le cadre d'un examen biomécanique (Clayton *et al.* 2000; Kelmer *et al.* 2005).

I.1.3.2.6. La réponse à l'application d'une pression mesurée

L'application d'une force d'intensité quantifiée à une partie du corps pour en déterminer le seuil de douleur est un exemple de méthode pratique et objective pour évaluer la douleur clinique et l'analgésie chez le cheval (Taylor *et al.* 2002). La tricoise est un exemple de pression utilisée de façon non-quantifiée. Lorsque appliquée au niveau de la sole et du sabot du cheval, elle permet de tester le réflexe de retrait pouvant être associé à la présence de douleur reliée à un phénomène de fourbure par exemple ou encore à un abcès de pied. Ainsi, des techniques permettant de mesurer l'intensité de cette force appliquée ont été développées notamment en clinique pour évaluer la fourbure (Owens *et al.* 1995; 1996) et expérimentalement pour les douleurs thoraco-lombaires chez le cheval (Haussler & Erb

2006) ainsi que chez les petits animaux pour tester différents protocoles analgésiques dans le cas d'arthroscopies et d'ovariohystérectomies (Sammarco *et al.* 1996; Lascelles *et al.* 1997).

La quantification de la réponse à la palpation n'est pas sans rappeler la détermination du seuil de retrait. Le test de seuil de retrait nociceptif a été et demeure une méthode courante pour déterminer les changements de sensibilité de différents tissus en réponse à des stimuli nociceptifs ou pas (hyperalgésie ou allodynie) mais également pour évaluer l'efficacité d'agent analgésique. Le développement et la valeur potentielle d'une méthode répétable et quantifiable pour déterminer le réflexe de retrait nociceptif a aussi été rapporté chez le cheval (Pippi & Lumb 1979; Kamerling *et al.* 1985a; 1985b; Chambers *et al.* 1993, 1994; Spadavecchia *et al.* 2003). Des recherches supplémentaires sont requises pour permettre de déterminer l'utilité future des tests de seuil de retrait nociceptif dans l'identification des syndromes de douleur pathologique chez le cheval. Cependant, il existe tout de même certaines évidences suggérant que le processus pathophysiologique responsable de l'instauration de syndromes de douleur pathologique soit universel à tous les mammifères. On pourrait donc émettre l'hypothèse que la réponse à la palpation/manipulation de la zone douloureuse, tout comme ce fut démontré chez d'autres espèces, puisse être un moyen fiable et quantifiable de la douleur chez le cheval.

I.1.3.2.7. La mesure de l'activité électrodermale ou réponse cutanée de Galvani (PainGauge®)

La mesure de l'activité électrodermale ou de réponse cutanée galvanique détecte le niveau d'activité du système nerveux autonome en mesurant la résistance électrique du trajet tissulaire situé entre deux électrodes appliquées au niveau de la peau. Cette technique se base sur le fait qu'un stimulus douloureux induit une réponse autonome qui se traduit par une manifestation au niveau de l'activité électrodermale (Dowling 1983). La lecture ne prend qu'une seconde et l'appareil mesure l'intensité du stress ou de la douleur qui est représenté par un affichage à diodes numériques, une valeur de 0 étant interprétée comme une absence de douleur/animal calme et de 9,9 comme une douleur sévère/animal tendu. Cet appareil est sensible et permet une gradation du niveau de la douleur/du stress observés.

Ainsi on pourra interpréter comme suivent les différents résultats obtenus :

0-3=calme/peu ou pas de douleur

3-5= stress léger à modéré/douleur minimale

5-7=stress modéré à extrême/douleur importante et incommode

7-10=extrêmement tendu/douleur atroce

Il s'agit donc d'une mesure objective de la douleur qui a jusqu'à maintenant été utilisée en médecine humaine mais également chez les animaux de laboratoire, au niveau expérimental (Dowling 1982; Hata *et al.* 1981). Cependant, bien que la technique en elle-même soit non-douloureuse, il est important, comme pour toute autre mesure non-invasive, que l'approche et les manipulations de contention soient réalisées avec le moins de stress possible afin de ne pas influencer les résultats obtenus puisque le stress, la colère, l'anxiété et la peur peuvent démontrer des réponses similaires à celles provoquées par la douleur. Ainsi, dans ce sens, une analyse et un jugement clinique sont nécessaires dans l'interprétation des résultats (Benford & Dannemiller 2004). Cette technique ne peut donc être le seul instrument de mesure de la douleur et doit être couplée à une autre méthode. Cette technique n'a pas encore été étudiée chez le cheval et des études expérimentales et cliniques sont nécessaires afin d'évaluer sa validité chez l'espèce équine.

I.1.3.2.8. *Mesure de l'activité électrique nerveuse périphérique et centrale*

Cette technique a été utilisée au niveau expérimental afin de mesurer directement l'activité électrique du système nerveux périphérique ou central durant une procédure chirurgicale. Elle a été expérimentée chez des agneaux subissant une castration et une caudectomie où une augmentation significative de l'activité neurale dans les fibres nerveuses nociceptives des testicules et de la queue a pu être notée (Cottrell & Molony 1995). De façon similaire, l'effet de la coupe de bec chez le poulet a été étudié (Breward & Gentle 1985). L'utilisation de l'activité électromyographique qui mesure l'activité nerveuse périphérique a également été utilisée chez le cheval dans de nombreuses études portant sur l'efficacité analgésique de certaines molécules lors de l'application d'un stimulus douloureux à des chevaux conscients (Spadavecchia *et al.* 2005; 2004; 2003; 2002). Cette

technique a l'avantage de pouvoir être réalisée sur des animaux éveillés et non-tranquillisés afin de vérifier l'efficacité analgésique d'une molécule.

La mesure de l'activité nerveuse ne se limite pas à la périphérie. L'électro-encéphalographie est la mesure de l'activité du système nerveux central et a fait l'objet de plusieurs études chez plusieurs espèces et également chez le cheval afin de déterminer les effets analgésiques potentiels de plusieurs molécules sur l'EEG de chevaux anesthésiés subissant ou pas des stimulations chirurgicales (Murrell *et al.* 2005; 2003; Johnson *et al.* 1999; Johnson & Taylor 1997; Otto *et al.* 1996; Miller *et al.* 1995). Ces techniques fournissent des renseignements intéressants sur la présence de fibres nerveuses sensibles chez l'animal indiquant qu'il perçoit la douleur, et sur le trajet emprunté par cette information douloureuse à travers le système nerveux et les comportements démontrés en réaction à la douleur. Cependant, leur utilisation est présentement limitée au niveau expérimental car l'appareillage nécessaire présente peu d'application en situation clinique.

Malheureusement, pour le moment, la plupart des techniques biomécaniques d'analyse du mouvement et/ou du comportement sont utilisées quasi-exclusivement en recherche pour évaluer les effets potentiels d'une nouvelle technique d'analgésie et/ou d'un nouveau médicament et trop peu pour l'évaluation clinique de la douleur ou de la progression des cas cliniques (Dobromylskyj *et al.* 2000). De plus, elles ne servent dans certains cas (analyse cinématique et mesure des forces de réaction au sol) qu'à l'évaluation de douleur localisée aux membres. Toutefois elles peuvent aider à définir et valider des méthodes d'évaluation de la douleur clinique telles les échelles de douleur.

I.1.3.3. La réponse à l'administration d'analgésie

Sans nécessiter l'utilisation de grille ou d'appareillage technique, il est clair que les observations cliniques viennent influencer l'évaluation de la douleur chez un patient équin. Mais au delà de la simple observation clinique qui demeure très subjective selon les éléments sur lesquels on se base (paramètres physiologiques ou comportementaux), un autre élément important peut s'ajouter à la liste des méthodes d'évaluation de la douleur et venir compléter l'évaluation, il s'agit de la réponse du patient à l'administration d'analgésie (Ashley *et al.* 2005). Après avoir identifié la présence de douleur à l'aide d'évaluation

comportementale et/ou physiologique ou d'utilisation d'un appareillage, une réévaluation du patient dans l'heure suivant l'administration d'analgésique, peut aider à confirmer et à quantifier l'état douloureux du patient. En effet, si un comportement disparaît (réapparaît), un paramètre s'atténue (s'accroît) ou une mesure objective est modifiée à la baisse (hausse) suite à l'administration d'un analgésique, on peut conclure que le patient était en état de souffrance et que l'analgésique est efficace. On peut aussi se servir du dit critère pour quantifier et réévaluer le niveau de douleur du patient. L'administration d'analgésie appropriée au type de douleur et l'évaluation de la réponse du patient à cette administration devient alors par elle-même une façon d'identifier rétrospectivement que le patient était souffrant. Cette méthode est par ailleurs également utilisée cliniquement pour tenter de déterminer la nécessité d'une chirurgie lors de douleur abdominale chez le cheval (Jochle 1989).

I.1.4. Conclusion

Au vu et au su des différentes techniques exposées précédemment, il apparaît clairement que la méthode idéale d'évaluation de la douleur équine n'a pas encore été développée. Toutefois, l'intérêt de la communauté scientifique pour l'évaluation et le contrôle de la douleur chez l'espèce équine comme en témoigne le nombre d'article ici cités est grandissant et encourageant bien qu'insuffisant. Bien sûr, beaucoup de notions ont été acquises par l'extrapolation de résultats obtenus lors de travaux réalisés chez d'autres espèces comme les petits animaux ou les animaux de laboratoire, mais il y a un besoin évident pour des études spécifiques à l'espèce équine car elle a des comportements et réactions physiologiques bien différents des autres espèces. Bien que la douleur soit une notion subjective, il apparaît évident qu'une méthode d'évaluation, d'autant plus qu'elle est réalisée par un intermédiaire en médecine animale, doit inclure le plus d'objectivité possible.

Un système d'évaluation de la douleur vouée à un usage dans un contexte clinique par un vétérinaire traitant, un technicien ou un propriétaire à la maison doit être simple et rapide à utiliser et les résultats obtenus doivent être répétables et immédiats afin de mesurer le plus fidèlement possible la douleur perçue par le patient. Cette méthode doit également générer le moins de stress et de douleur possible, et permettre un suivi de l'évolution du

patient. Il est important de mettre en priorité ces aspects lorsque l'on cherche à développer des méthodes et des grilles pour l'évaluation de la douleur et de se rappeler que l'objectif premier de la reconnaissance de la douleur est sa gestion donc son traitement rapide et adéquat. Une évaluation appropriée de la douleur chez l'animal repose à la fois sur l'utilisation de mesures objectives et subjectives. Les méthodes objectives permettent certes de quantifier plus aisément et précisément la douleur et sont plus facilement reproductibles mais les méthodes subjectives sont souvent nécessaires pour replacer en contexte les mesures qui sont prises objectivement et faire la différence par exemple entre une situation de stress et la présence de douleur.

Les bio-marqueurs, la télémétrie et la vidéo analyse ne permettent pas à ce jour, l'obtention de résultats immédiats. Ils demandent une analyse ultérieure qui occasionne un délai plus ou moins long dans l'obtention des résultats finaux et ainsi, dans la gestion de la douleur. De plus, les bio-marqueurs sont en général peu spécifiques de la douleur chez l'espèce équine. Toutefois, la vidéo analyse et la télémétrie demeurent des techniques intéressantes pouvant servir à identifier et découvrir les comportements normaux et anormaux, c'est-à-dire douloureux et la fréquence de l'occurrence de ces comportements. Elles peuvent ainsi être utiles pour valider des systèmes de cotation de la douleur. L'analyse cinématique tridimensionnelle, la mesure des forces appliquées au sol à l'aide de plaques ainsi que celle de l'activité nerveuse périphérique et centrale permettent l'obtention de résultats rapides mais requièrent un équipement dispendieux et sophistiqué et sont donc peu applicables dans la pratique de tous les jours. La réponse cutanée de Galvani, la réponse à l'application d'une force mesurée et la mesure des forces appliquées au sol à l'aide d'un système de mesure intégré à chaque fer demeurent des outils peu invasifs qui ont un aspect pratique et permettent l'obtention d'une réponse spontanée. Leur réelle utilité dans un contexte clinique pour l'évaluation de la douleur demande des investigations supplémentaires pour certains, notamment pour la réponse cutanée de Galvani, non-utilisée encore chez le cheval.

Toutes les techniques citées précédemment, bien qu'elles comportent certains désavantages dans un environnement clinique d'évaluation de la douleur chez l'espèce équine ont leur place en milieu expérimental. Ainsi, dans ce contexte, la vidéo analyse sur période de 24 à 48 heures est un des outils les plus efficaces pour conduire à l'élaboration

d'un système de cotation numérique multiparamétrique d'évaluation de la douleur chez l'espèce équine, car elle permet d'observer, découvrir, identifier, caractériser les comportements douloureux à inclure lors de l'élaboration d'un outil d'évaluation de la douleur utile cliniquement tel une grille d'évaluation de la douleur. En tant que système de d'évaluation de la douleur, les échelles de cotation semblent un choix évident car elles demeurent des outils pratiques, simples et rapides d'utilisation, peu dispendieux et permettant une interprétation immédiate. Les résultats obtenus doivent toutefois être répétables et l'échelle doit être sensible et spécifique à la douleur. Le type de grille correspondant le plus à ces critères est l'échelle de cotation numérique multiparamétrique devant inclure plusieurs catégories de données à évaluer notamment des paramètres physiologiques, comportementaux et interactifs. Elle doit de cette façon être complète sans comporter une liste exhaustive de critères à évaluer la rendant compliquée et inutilisable. L'expérience de l'évaluateur ou encore ses notions sur la douleur ont quelques fois été mises en cause comme facteur influençant les résultats obtenus avec des échelles d'évaluation de la douleur (Ashley et al. 2005). Pour palier à cette inexpérience, une éducation précoce auprès des étudiants et des différents intervenants dans l'évaluation de la douleur animale devrait être préconisée. Malgré tout, cet outil demeure partiellement subjectif. Il doit donc avoir été validé expérimentalement et cliniquement de façon répétitive, à l'aide d'autres outils servant à sa validation et lui ajoutant un complément d'objectivité. Ainsi, pour sa validation et utilisation clinique, la grille pourrait être combinée à la mesure de la réponse cutanée de Galvani, de la pression artérielle systémique, de la pression des forces appliquées au sol à l'aide d'un système intégré à un fer s'il s'agit d'une douleur à un membre ou encore à la mesure de la force appliquée sur la zone douloureuse. Ces outils complémenteraient bien l'usage d'une ECNM de la douleur en lui donnant une dimension plus objective tout en étant d'utilisation pratique, simple et permettant l'obtention rapide de résultats. Enfin, l'évaluation de la douleur animale et de l'efficacité du traitement conséquemment appliqué seraient bonifiées par la prise en compte de la réévaluation de l'état du patient suite à l'administration des analgésiques.

I.2. Le contrôle de la douleur orthopédique péri-opératoire

I.2.1 Introduction

Identifier la douleur, son origine, son intensité et ses répercussions sur l'animal de façon appropriée est la première étape de la prise en charge de la douleur chez l'espèce équine comme chez toute espèce. Une fois reconnue adéquatement, la douleur peut être contrôlée. Aujourd'hui, plusieurs molécules antalgiques et de nombreuses techniques permettant l'application de l'analgésie localement sont à la portée des vétérinaires. Le contrôle de la douleur péri opératoire chez le cheval peut s'effectuer à toutes les périodes entourant la procédure chirurgicale afin de prévenir l'installation de la douleur pour la contrôler plus efficacement.

I.2.2. Les bénéfices de l'analgésie

Il existe deux types de douleur qu'il faut savoir différencier. Tout d'abord, il y a la douleur physiologique, qui en quelques sortes est bénéfique puisqu'elle permet à l'animal de se soustraire à un danger. Puis il y a la douleur dite opératoire ou pathologique, qui est créée en milieu clinique et qui, elle, n'a aucun rôle, aucune fonction de protection de l'animal. En médecine humaine, le contrôle de la douleur en phase post-opératoire est devenu une préoccupation de premier ordre dans les 20 dernières années (Jaureguito *et al.* 1995). Dans un contexte hospitalier, on se doit de procurer à l'animal analgésie et confort suffisants dans la période entourant l'intervention chirurgicale. La douleur engendrée par une procédure chirurgicale ou une procédure diagnostique invasive doit être contrôlée car lorsqu'elle ne l'est pas, elle peut agir de façon négative sur l'animal à plusieurs niveaux (Pibarot & Grisneaux 1997). Elle peut entre autre engendrer des complications cardiorespiratoire, digestive, immunitaire, myoarthrosquelettique et métabolique. Non-gérée, elle peut également favoriser les infections et entraîner un retard de guérison (Taylor *et al.* 2002). En effet, pour assurer une bonne guérison, il faut éviter que tout processus catabolique se mette en place car ceci peut retarder la guérison et favoriser le développement d'infection (Pibarot & Grisneaux 1998). L'effet de la douleur sur la diminution de l'appétit chez cheval est bien connu (Taylor *et al.* 2002) en pratique équine,

et donc si l'animal développe de l'anorexie et ne s'alimente ou ne boit pas durant la phase post-opératoire, cela pourrait nuire au transit intestinal, assécher le fumier et favoriser les impactions du système digestif. Les effets secondaires de la douleur en phase post-opératoire peuvent ainsi s'additionner aux effets secondaires engendrés par l'anesthésie et le stress qui peuvent eux-mêmes provoquer un iléus.

I.2.3. Le contrôle de la douleur orthopédique

Le contrôle de la douleur péri opératoire est une partie essentielle de la chirurgie orthopédique chez le cheval (Baller & Hendrickson 2002). Par le passé, plusieurs raisons ont été invoquées pour empêcher l'utilisation d'analgésiques chez le cheval afin de maintenir les réflexes de protection et d'éviter ainsi les blessures supplémentaires, faisant référence au soit-disant effet protecteur de la douleur (Taylor *et al.* 2002). On sait maintenant que certains réflexes protecteurs sont toujours présents (Flecknell 2002), qu'il n'est donc pas nécessaire ou souhaité de ne fournir aucune analgésie et qu'il faut simplement être prudent et éviter les drogues pouvant causer de l'ataxie ou une perte de proprioception trop importantes (Baller & Hendrickson 2002). Au contraire, un cheval a bien plus de chance de se blesser si sa douleur n'est pas modérée et qu'il s'agite avec un membre fracturé que si on lui procure une bonne analgésie et un bon support au membre et qu'il est ainsi calme et relaxé (Taylor *et al.* 2002). Une analgésie insuffisante peut ainsi conduire à un réveil d'anesthésie de qualité médiocre (Taylor 1989). En effet, une partie des tremblements musculaires et de l'agitation quelquefois observés au réveil de l'animal peuvent être reliés à la présence de douleur (Horn *et al.* 1990). Des tremblements excessifs peuvent engendrer une dépense d'énergie et une consommation augmentée d'oxygène en phase de récupération (Bicer *et al.* 2006) ce qui peut conduire à l'hypoxémie chez un patient atteint de problème pulmonaire ou ne se ventilant pas suffisamment en raison d'une dépression anesthésique encore trop profonde. Contrôler la douleur au réveil du cheval peut permettre de diminuer l'agitation et les tremblements et de diminuer les risques en augmentant la qualité du réveil de l'animal et son lever (Taylor *et al.* 2002). Enfin, en phase de rétablissement postopératoire, le trauma chirurgical peut augmenter de façon importante les besoins en énergie du patient en raison du stress engendré et du besoin pour la guérison tissulaire. Si ces besoins sont non-comblés, une perte de poids et une balance énergétique

négative peuvent se développer. Une bonne analgésie peut aider à renverser ce phénomène et à favoriser un prompt rétablissement de l'animal (Taylor *et al.* 2002).

Bien d'autres effets positifs vont en faveur de l'usage d'analgésiques en phase péri opératoire, notamment une diminution du niveau d'anesthésie générale volatile requis pour la réalisation de la procédure chirurgicale avec en corollaire, une diminution des effets secondaires potentiels de l'anesthésique utilisé, une récupération et guérison plus rapide et une diminution des incidences morbides et du stress post-opératoires (Taylor *et al.* 2002). La crainte de certains effets secondaires reliés à l'usage d'agents analgésiques est facilement surmontée quand les effets bénéfiques d'une molécule antalgique dépassent ses effets potentiellement négatifs (Hugonnard *et al.* 2004). Enfin, l'usage d'analgésie peut être modéré lorsqu'il risque d'affecter l'évolution d'une condition mais seulement dans les cas d'infection, par exemple, des articulations ou des gaines tendineuses (Troncy *et al.* 2003a). Plusieurs molécules sont ainsi disponibles pour le contrôle de la douleur chez le cheval, notamment les AINS, les anesthésiques locaux, les opioïdes et les alpha-2 agonistes administrés de façon systémique ou locale selon l'application (Figure 4). Les différents dosages sont résumés dans le tableau I.

Figure 4 : Les différentes molécules analgésiques chez le cheval et leurs sites d'action

Cerveau : Perception

Inhibition de la sensibilisation centrale

Anesthésiques volatils
Opioides
Alpha-2 agonistes

Moelle épinière : Modulation

Inhibition de la sensibilisation centrale :

Anesthésiques locaux
Opioides
Alpha-2 agonistes
Antagonistes NMDA
AINS

Nerfs afférents : Transmission

Inhibition de la sensibilisation périphérique

Anesthésiques locaux
AINS

Terminaisons nerveuses : Transduction

Inhibition de la sensibilisation périphérique

Anesthésiques locaux
Opioides
AINS

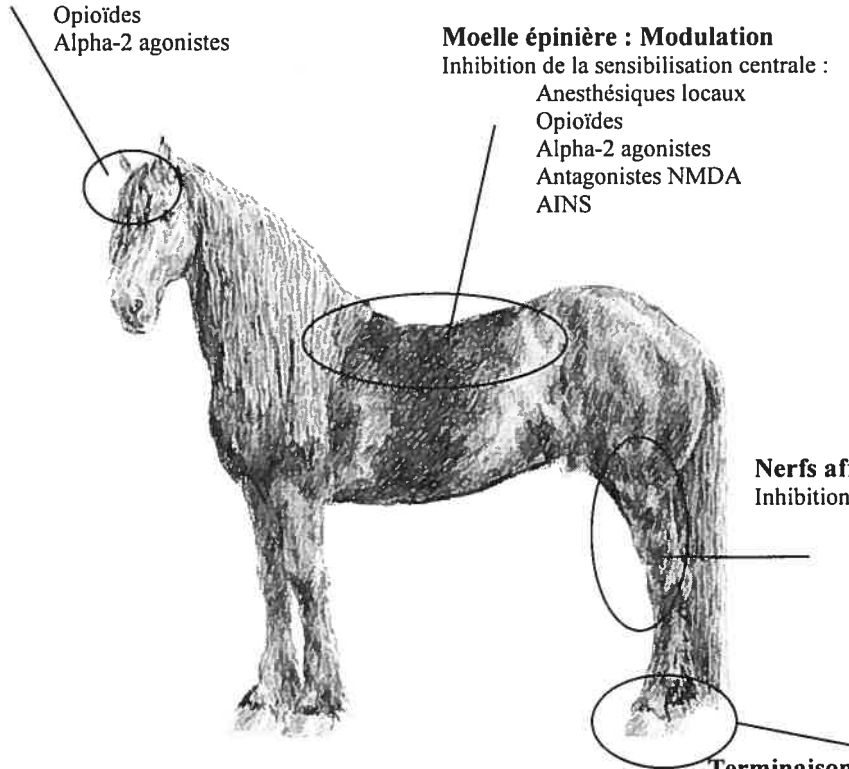


Tableau I : Agents analgésiques par voie systémique chez le cheval

D'après : Troncy et al. 2003a

Agent	Dose IV mg/kg	Utilité clinique	Effets secondaires indésirables
AINS			
Phénylbutazone	2,2-4,4	Anti-inflammatoire Analgésique	Potentiellement ulcérations GI et toxicité rénale
Flunixin de méglumine	0,25-1,1	Anti-inflammatoire Analgésique	Potentiellement ulcérations GI et toxicité rénale
Kétoprofène	1,1-2,2	Anti-inflammatoire Analgésique	Potentiellement ulcérations GI et toxicité rénale
Carprofène	0,7	Anti-inflammatoire Analgésique	Potentiellement ulcérations GI et toxicité rénale
Opioides			
Butorphanol	0,01-0,4	Analgésique	Potentiel pour ataxie et désorientation
Morphine	0,1-0,3	Analgésique	Potentiel pour excitation et activité locomotrice augmentée
Méperidine	0,2-2 (IM)	Analgésique	Potentiel pour excitation et activité locomotrice augmentée
Fentanyl	0,1-0,2	Analgésique	Potentiel pour excitation et activité locomotrice augmentée
Alpha-2 agonistes			
Xylazine	0,4-1,1	Sédatif, analgésique, myorelaxant	Potentiel pour trouble CV, hypoventilation et ataxie
Détomidine	0,005-0,02	Sédatif, analgésique, myorelaxant	Potentiel pour trouble CV, hypoventilation et ataxie
Romifidine	0,04-0,1	Sédatif, analgésique, myorelaxant	Potentiel pour trouble CV, hypoventilation et ataxie

G.-I. = gastro-intestinale ; *Le fentanyl est disponible sous forme de patch transdermique dont la posologie est indiquée dans le texte ; C.V. = cardiovasculaire

I.2.4. Les molécules disponibles pour procurer une analgésie orthopédique et leurs effets systémiques

I.2.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont parmi les molécules analgésiques les plus couramment utilisées en pratique équine (Baller & Hendrickson 2002). Chez l'espèce équine, les AINS, c'est-à-dire tout autant la phénylbutazone que le méglumine de flunixin, sont utilisés depuis plusieurs années afin de procurer une analgésie postopératoire efficace (Dobromylskyj *et al.* 2000b) et sont ainsi administrés avant ou pendant l'anesthésie afin que leur action se prolonge aussi bien durant la chirurgie que lors de la phase de réveil et postopératoire immédiate. Par leur effet inhibiteur sur la production de prostaglandines (Owens & Clark 1999), molécules reconnues comme facteurs amplifiants de la sensation douloureuse nociceptive (Moses & Bertone 2002, Troncy *et al.* 2003a), les AINS diminuent l'inflammation et procurent également un effet analgésique. Ils peuvent ainsi atténuer la douleur articulaire en diminuant la synovite et la destruction progressive du cartilage (Troncy *et al.* 2003a). Les AINS ne peuvent donc produire leur efficacité qu'en présence de processus inflammatoire. Ils produisent leur action analgésique au niveau tissulaire (périphérique) en inhibant l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) empêchant ainsi la formation de prostaglandines et un certain nombre d'entre eux présenteraient même une action analgésique (via la COX ?) au niveau du système nerveux central (Troncy *et al.* 2003a).

Leurs indications sont multiples en pratique équine tant pour les affections touchant les tissus mous comme les myosites, les tendinites ou la fourbure que pour les conditions osseuses telles les processus ostéo-articulaires inflammatoires ou septiques, les arthrodèses ou les fractures, par exemple. Les AINS les plus couramment utilisés pour contrôler la douleur orthopédique équine de nos jours sont la phénylbutazone, le méglumine de flunixin et le kétoprofène.

I.2.4.1.1. La phénylbutazone

Présentement, la phénylbutazone demeure l'AINS le plus utilisé dans le milieu équin, surtout pour les problèmes myo-arthro-squelettiques, probablement en raison de son

faible coût, de ses multiples formulations disponibles et de sa relative sécurité d'utilisation à faible dose. Par ailleurs, son intérêt pour les conditions orthopédiques expérimentales (Owens *et al.* 1996a) et cliniques (Raekallio *et al.* 1997b) a été démontré. Ce serait une molécule plus efficace pour contrôler la douleur d'origine musculo-squelettique que la flunixin de méglumine qui elle aurait un effet plus ciblé sur les douleurs d'origine viscérale (McMurphy 1998). En raison de potentielle toxicité, la dose maximale de phénylbutazone à être administrée est de 4,4 mg/kg par voie intraveineuse toutes les douze heures (McAllister *et al.* 1993).

1.2.4.1.2. Le méglumine de flunixin

Le méglumine de flunixin est ici la deuxième molécule anti-inflammatoire non-stéroïdienne la plus couramment utilisée dans le traitement de la douleur et de l'inflammation chez les équins. Cet AINS serait d'efficacité supérieure pour le contrôle de la douleur viscérale et diminuer les risque de choc endotoxémique chez le cheval (Baller & Hendrickson 2002). Elle peut être administrée par voie IV, IM et orale à dose allant de 0,25 mg/kg une à six fois par jour (IV, traitement de l'endotoxémie) à 1,1 mg/kg une à deux fois par jour (Troncy *et al.* 2003a).

1.2.4.1.3. Le Kétoprofène

L'usage du kétoprofène en pratique équine augmente depuis les 15 dernières années mais sa popularité reste moindre par rapport aux précédents AINS énumérés (Baller & Hendrickson 2002). Le kétoprofène a montré une efficacité analgésique au moins similaire au méglumine de flunixin dans les cas de douleur myosquelettique (Malone & Graham 2002) lorsqu'il est administré à la dose de 2,2 mg/kg par voie IV ou IM. Des doses plus élevées ont été suggérées pour les cas de boiterie (Owens & Clark 1999). Une activité anti-endotoxine a également été démontrée (Malone & Graham 2002). Le kétoprofène possède par ailleurs une bonne marge thérapeutique chez le cheval et sur la seule étude disponible, il est doté de moins d'effets secondaires que le méglumine de flunixin et la phénylbutazone (en particulier, moins ulcérogène (McAllister *et al.* 1993)). Son utilisation relativement limitée peut donc sembler injustifiée.

1.2.4.1.4. Les inhibiteurs de la Cyclo-oxygénase-2 (COX-2)

D'autres AINS ont été évalués pour leurs propriétés analgésiques chez le cheval. Parmi ceux-ci, se pose l'intérêt des AINS COX-2 (inductible) préférentiels et spécifiques. Les inhibiteurs de la COX-2 ont été récemment introduits en médecine vétérinaire, sont déjà assez populaires chez les animaux de compagnie et sont également présentement utilisés en médecine humaine. On retrouve entre autre le carprofène, méloxicam et védaprofène. Le principal avantage des inhibiteurs de la COX-2 est que ces agents diminueraient grandement les risques d'ulcères gastro-intestinaux chez l'homme de même que chez les petits animaux (Reimer *et al.* 1999) par rapport aux AINS traditionnels. Toutefois, ces produits requièrent encore la réalisation d'études cliniques afin de documenter, à l'instar de ce qui a été réalisé chez l'homme, leur efficacité clinique et leur innocuité chez le cheval (Troncy *et al.* 2003a). En effet, la sélectivité COX-2 varie grandement selon les espèces (le carprofène par exemple ne serait pas COX-2 préférentiel chez le cheval), (Brideau *et al.* 2001) et le concept même, COX-2 "mauvaise", COX-1 (constitutive) "bonne" est remis en question. Pour le moment présent, en raison de ce manque de données publiées, les AINS traditionnels comme la phénylbutazone et le méglumine de flunixin demeurent souvent la première option chez l'espèce équine en raison de leur disponibilité, leur efficacité déjà prouvée et leur moindre coût (Baller & Hendrickson 2002, Moses & Bertone 2002).

1.2.4.1.5. Effets secondaires indésirables

La toxicité des AINS est reliée à l'inhibition de la COX-1 ce qui a des répercussions cliniques principalement sur les systèmes gastro-intestinal et rénal. Parmi les effets secondaires gastro-intestinaux rencontrés avec les AINS, on peut citer l'ulcération et la nécrose orale, gastrique, duodénale ou colonique, l'œdème du petit intestin, les entéropathies avec fuite protéique et l'altération de la cicatrisation de la muqueuse (Moses & Bertone 2002, Geiser 1990). Les poulains semblent particulièrement sensibles au développement de diarrhée et autres effets secondaires induits par la phénylbutazone (Troncy *et al.* 2003a). A cet effet, il a été démontré que le potentiel toxique de la phénylbutazone était supérieur à celui du méglumine de flunixin ou du kétoprofène (McAllister *et al.* 1993). Des répercussions hémodynamiques rénales sont également

possibles, surtout en conditions hypovolémiques, où les AINS entraînent une diminution du flot sanguin rénal ce qui peut conduire à de la nécrose papillaire rénale (Baller & Hendrickson 2002). Cependant ces complications semblent moins fréquentes que chez les carnivores domestiques. Ceci explique que l'utilisation des AINS en analgésie préventive chirurgicale est quasi-systématique pour tous les chevaux, d'autant que leur longue durée d'action facilite la période post-opératoire immédiate. Une fluidothérapie per-opératoire permet d'éviter ces effets secondaires rénaux (Moses & Bertone 2002). Par contre, une utilisation per-opératoire des AINS sans fluidothérapie est forcément plus à risque. Enfin, des altérations de la lignée sanguine sont également possibles, notamment avec la phénylbutazone (Moses & Bertone 2002).

I.2.4.2. Les alpha-deux agonistes

I.2.4.2.1. *La xylazine, la romifidine et la détomidine*

Les agents de cette classe sont fréquemment utilisés chez l'espèce équine pour produire une bonne sédation et une analgésie efficace autant avant la chirurgie que durant la phase de réveil (Troncy *et al.* 2003a). Ils produisent leurs effets en se combinant et en stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques situés au niveau du système nerveux central et périphérique et en altérant la synthèse de prostaglandines (Daunt & Steffey 2002). Leur délai (généralement de 3 à 5 minutes après une injection IV) mais aussi leur durée d'action sont nettement plus courts que ceux des AINS (Troncy *et al.* 2003a). La sédation et l'analgésie, actions anti-adrénergiques, sont dose-dépendantes. Ceci a été démontré en conditions expérimentales et de terrain pour :

- ✓ la xylazine : 1,1 mg/kg par voie IV procure une analgésie de 10 à 40 minutes selon le degré de douleur initial (Hoffman 1974);
- ✓ la détomidine (0,02 à 0,04 mg/kg par voie IV procure une analgésie de 45 à 80 minutes (Lowe & Hilfiger 1986).

La sédation dure 1,5 fois plus longtemps que l'analgésie, toutefois cette dernière est tout de même très puissante, encore plus pour la détomidine que pour la xylazine (Lowe & Hilfiger 1986). La romifidine est un α_2 -agoniste dont les effets se rapprochent plus de ceux de la détomidine que de la xylazine.

Les α_2 -agonistes peuvent être utilisés seuls ou combinés à un morphinique. Cette association est pratique courante en médecine équine car elle produit un effet synergique très intéressant augmentant ainsi la profondeur de la sédation et de l'analgésie, ce qui permet la réalisation de procédures chirurgicales sur cheval debout avec plus de sécurité et de confort (Daunt & Steffey 2002). Ceci explique l'extrême popularité d'association xylazine (0,1 à 1,1 mg/kg par voie IV) [ou détomidine (0,01 à 0,04 mg/kg par voie IV), ou romifidine (0,03 à 0,08 mg/kg par voie IV)] – butorphanol (0,02 à 0,1 mg/kg par voie IV) en neuroleptanalgie ou "anesthésie debout" chez le cheval. En prémédication anesthésique, ils sont très utiles car ils diminuent fortement (jusqu'à 55 %) (Dunlop *et al.* 1991) les besoins subséquents en agent volatil.

1.2.4.2.1. Effets secondaires indésirables

Ces agents ont des répercussions marquées sur le système cardiovasculaire : à la vasoconstriction initiale, responsable de la pâleur des muqueuses, fait suite une dépression cardiaque importante, engendrant une baisse du débit cardiaque de l'ordre de 50 %. Ces deux effets s'annihilent et, au bout de 20 minutes, la pression artérielle systémique semble proche de la normale (voire même à diminuer avec la romifidine), mais en fait la perfusion tissulaire est altérée (Wagner *et al.* 1991). Lorsqu'utilisés en prémédication, il est important de combattre cette source de complications majeures chez le cheval anesthésié (myopathies, ischémie viscérale, etc.) à l'aide d'une fluidothérapie agressive et d'agents inotropes (dobutamine), si nécessaire. Les alpha-2 agonistes induisent une apparition fréquente de blocs atrio-ventriculaires du second degré (Wagner *et al.* 1991). Les conséquences néfastes semblent toutefois largement moins fréquentes chez le cheval que chez les carnivores domestiques mais plusieurs cas de mortalité par défaillance cardiaque suite à ces agents sont rapportés dans la littérature équine. De plus, ces effets se retrouvent quelle que soit la dose utilisée, mais l'expression est d'autant plus marquée que la dose augmente. Le développement d'énantiomère sélectif de ces agents ou spécifiques à des sous-types de récepteurs α_2 -adrénergiques, dépourvus d'effets secondaires cardiovasculaires, est prometteur pour une utilisation sédative sur les chevaux en coliques dont la fonction cardiovasculaire est déficiente.

Par ailleurs, tous ces composés ont des répercussions directes (baisse de la motilité) ou indirectes (baisse de la perfusion) sur le tractus digestif, particulièrement lors d'utilisation répétée. Il est difficile, à l'heure actuelle, de trancher si les actions digestives de ces agents ont plus de conséquences que leurs effets analgésique et spasmolytique sur des animaux en état de choc (Jochle *et al.* 1989). Les effets respiratoires ne sont pas prépondérants. Il convient également de garder en mémoire l'hyperglycémie et la diurèse induites par tous les α_2 agonistes ; cette dernière, surtout stimulée par la détomidine et la romifidine, est à prendre en considération dans la gestion des chevaux en choc lors de coliques.

I.2.4.3. Les opioïdes

Chez de nombreuses espèces animales autres que le cheval, les opioïdes sont fréquemment utilisés pour minimiser la perception de la douleur lors de la période entourant la procédure chirurgicale. Ils font ainsi souvent partie d'un protocole d'analgésie balancée puisqu'ils permettent de réduire les besoins en anesthésiques volatiles (Steffey *et al.* 1994) minimisant ainsi leurs effets secondaires indésirables. Cependant, ils ne semblent pas avoir le même effet chez le cheval, n'affectant pas la CAM (concentration alvéolaire minimum) de façon significative ou l'augmentant légèrement (Steffey *et al.* 2003). Ils produisent certainement un effet analgésique chez cette espèce comme l'on démontré de nombreuses études (Kamerling *et al.* 1985c, 1988) mais les résultats obtenus ne sont pas toujours constants ou dépourvus d'effets secondaires indésirables, tels l'excitation et l'agitation (Kalpravidh *et al.* 1984).

I.2.4.3.1. Le butorphanol, la mépéridine, la morphine et le fentanyl

De nombreux morphiniques (ou opioïdes) ont été testés chez le cheval. Le plus souvent, les agents de cette classe sont combinés à un α_2 -agoniste (tel que décrit plus haut) pour leurs effets synergiques en intensité et en durée analgésiques, voire à un tranquillisant comme l'acépromazine pour inhiber leurs effets secondaires excitateurs. Les opioïdes, par leur mécanisme d'action spécifique sur les récepteurs morphiniques ont une action analgésique propre lorsqu'ils sont utilisés seuls. Ces récepteurs sont distribués en périphérie

au niveau tissulaire, au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière où ils participent à la modulation du message nociceptif, ou au niveau central où ils sont présents dans les noyaux responsables des messages inhibiteurs descendants vis à vis du message douloureux (Troncy *et al.* 2003a). En raison de leurs effets excitateurs chez le cheval, il convient toutefois de les associer systématiquement à un agent sédatif, même si cet effet excitateur est largement diminué en présence de douleur intense (Dobromylskyj *et al.* 2000b).

Pour des procédures particulièrement douloureuses, le butorphanol peut être administré aux doses de 0,05 à 0,1 mg/kg par voie IV (Baller & Hendrickson 2002). Il induit une bonne analgésie pour une faible durée (45 à 90 minutes) avec des effets variables selon le modèle de douleur (d'une absence d'effet jusqu'à une durée de 4 heures). La mépéridine (ou péthidine), ne doit pas être administrée par voie IV sous peine de choc vasogénique suite à une libération massive d'histamine. En revanche, aux doses de 1 à 3 mg/kg par voie IM, elle induit une bonne analgésie avec une sédation légère pour une à deux heures (Taylor & Larke 1999). La morphine, moins populaire en raison de ses potentiels effets secondaires digestifs et comportementaux observés chez le cheval, présente également un intérêt potentiel pour contrôler la douleur (Mircica *et al.* 2003, Clark *et al.* 2005). Aux doses de 0,1-0,2 mg/kg, elle induit une analgésie d'une durée d'environ 4 heures et son administration par voie IM plutôt qu'IV réduirait l'incidence d'effets excitateurs (Dobromylskyj *et al.* 2000b). Dans l'éventualité d'une prise en charge des douleurs sur une période plus longue, deux nouvelles techniques ont donné des résultats encourageants :

- ✓ une perfusion continue de butorphanol (0,02 mg/kg/h) après une dose de charge de 0,02 mg/kg par voie IV a permis une concentration plasmatique théoriquement analgésique et non associée à des troubles comportementaux (Sellon *et al.* 2001);
- ✓ les patchs de fentanyl (2 patchs de 100 mcg/hr pour un cheval de 380 kg, 3 pour des chevaux plus lourds), offrent également des concentrations plasmatiques, qui se sont révélées analgésiques chez l'homme, dès quatre heures après leur pose transdermique (Maxwell *et al.* 2003).

I.2.4.3.2. Effets secondaires indésirables

L'augmentation d'activité locomotrice (Kamerling *et al.* 1989) générée peut être dangereuse et impose une utilisation systématique de ces agents en présence de tranquillisant (α_2 -agoniste ou acépromazine). Également, il convient de retenir que ces composés sont susceptibles de réduire la vidange gastrique, la motilité intestinale et d'induire de la constipation lors d'utilisation chronique par voie systémique. Ceci est particulièrement vrai avec la morphine IM qui, si elle est associée avec la xylazine pour contrer ses effets comportementaux, peut aller jusqu'à provoquer un iléus (Kohn & Muir 1988). L'incidence de ralentissement du transit intestinal relié à l'administration de morphine chez le cheval augmente également avec la chronicité du traitement (Dobromylskyj *et al.* 2000b). Les résultats sont moins tangibles en ce qui concerne le butorphanol ou le fentanyl mais la prudence et le suivi de l'activité intestinale doivent être de mise lors de leur utilisation. En cas de besoin, une réversion de ces agents à l'aide de naloxone est possible. Quant aux patches de fentanyl, leur utilisation pourrait croître dans le futur.

I.2.4.4. Les Anesthésiques locaux

I.2.4.4.1. Mécanisme d'action

Les anesthésiques locaux sont des agents qui bloquent la conduction nerveuse par inhibition spécifique des canaux sodiques. Les fibres myélinisées sollicitant au moins 3 nœuds de Ranvier successifs pour être désensibilisées, les anesthésiques locaux vont préférentiellement bloquer les fibres amyélinisées dans un premier temps, soit les nerfs du système nerveux autonome, les fibres nociceptives C puis A δ , suivies ensuite des fibres sensorielles tactiles, proprioceptives et enfin les nerfs moteurs (Troncy *et al.* 2003a). Plus l'anesthésique local est puissant (bupivacaïne), plus forte sera donc sa propension à entraîner un bloc moteur. En fait, un certain nombre de facteurs sont responsables des effets pharmacodynamiques et cinétiques de ces agents : leur liposolubilité, le pH des tissus environnants au site d'injection, la perfusion tissulaire à ce niveau et le degré de fixation sur les protéines plasmatiques (Baller & Hendrickson 2002). En utilisant des agents

vasoconstricteurs comme l'adrénaline, la capture systémique de l'anesthésique local est diminuée et l'exposition des tissus nerveux à l'agent est donc prolongée. Cette technique est largement utilisée pour la lidocaïne qui présente un pourcentage relativement faible (60 %) de fixation aux protéines. La bupivacaïne se fixant à 90 % aux protéines plasmatiques, les études ont montré qu'ajouter de l'adrénaline ne prolongeait pas de manière significative la durée du bloc (Troncy *et al.* 2003a).

I.2.4.4.2. La lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local de courte durée d'action (une heure et demie à deux heures) avec un délai d'action court (cinq à dix minutes) (Nolan 2000). De faible puissance, elle est essentiellement utilisée pour les blocs de nerfs périphériques et les épidurales chez le cheval. La dose maximale recommandée est de 4 mg/kg chez toutes les espèces mammifères et chez certains chevaux, des effets secondaires ont été observés dès la dose de 0,5 mg/kg (Nolan 2000).

I.2.4.4.3. La mépivacaïne

La mépivacaïne est probablement l'anesthésique local le plus largement utilisé en pratique équine (Baller & Hendrickson 2002). Sa durée d'action est similaire à celle de la lidocaïne mais elle aurait moins d'effet vasodilatateur et causerait moins d'œdème tissulaire local (Nixon 1996). Elle est principalement utilisée pour les blocs nerveux, IA et les anesthésies épidurales.

I.2.4.4.4. La bupivacaïne

La bupivacaïne est le plus puissant des anesthésiques locaux. Elle a tendance à avoir un début d'action plus lent (15 à 20 minutes) et une durée plus longue (trois à huit heures) (Nixon 1996). Ainsi, considérant les caractéristiques cinétiques de chacun, on peut associer deux anesthésiques locaux en diminuant leurs doses respectives pour profiter des avantages de chacun. La dose maximale recommandée est de 1 mg/kg chez le cheval.

I.2.4.4.5. Utilisations cliniques

Les utilisations cliniques de ces agents sont nombreuses. Outre les deux techniques détaillées par la suite (anesthésie intra-articulaire et épidurale), les anesthésiques locaux peuvent être utilisés en anesthésie de surface (la crème Emla[®] est très efficace mais elle demande 20 minutes pour agir), d'infiltration topique ou d'injection périneurale. Leur utilisation en pré- ou per-opératoire est très avantageuse car ils sont très efficaces pour diminuer la réponse aux stimuli douloureux chirurgicaux et ainsi les répercussions physiologiques (hypertension, tachycardie, troubles du rythme) et diminuent la quantité d'anesthésique général nécessaire à la réalisation de la procédure. De plus, la phase de réveil est facilitée par l'analgésie produite. L'anesthésie périneurale est fréquemment utilisée lors de cas orthopédiques comme l'arthrodèse du boulet ou la réparation d'une fracture comminutive (Troncy *et al.* 2003a). Par contre, elle doit être restreinte à l'innervation distale pour éviter les déficits de proprioception au réveil.

I.2.4.4.6. Effets secondaires indésirables

Outre la possibilité de certaines réactions locales de nature allergique, la toxicité des anesthésiques locaux est directement liée à la concentration plasmatique obtenue après injection. Il faudra donc être vigilant à éviter tout surdosage et qu'aux doses prévues pour les injections d'infiltration ou épidurale, elles soient toujours avasculaires. Les répercussions observées sont dose-dépendantes et également puissance-dépendantes : avec la lidocaïne, on fera attention en premier lieu aux atteintes nerveuses (excitation allant jusqu'aux convulsions, fasciculations, coma et arrêt respiratoire) puis plus rarement cardiovasculaires, alors qu'avec la bupivacaïne, outre les signes nerveux, on observera des atteintes cardiaques (diminution de la contractilité et de l'excitabilité, entraînant troubles du rythme et hypotension) (Nolan 2000). Enfin, si les anesthésiques locaux peuvent être utilisés pour la gestion de la douleur orthopédique, on n'oubliera pas qu'eux seuls possèdent la propriété unique d'induire une perte de sensation totale. Dès lors un déficit proprioceptif sur un cheval au réveil peut être une source de complication majeure.

I.2.5. Les techniques d'anesthésies locorégionales appliquées au contrôle de la douleur orthopédique

I.2.5.1. Les anesthésies intra-articulaires

I.2.5.1.1. Mécanismes d'action

L'administration intra-articulaire (IA) d'agents analgésiques est une technique commune en chirurgie orthopédique équine. Elle permet de contrôler la douleur directement au niveau de la transduction du message nociceptif et présente l'énorme avantage de ne pas induire de perte de proprioception comme possible avec les anesthésiques locaux en injection périmébrale (Schumacher 2000). Les agents les plus couramment injectés à ce niveau sont les opioïdes et les anesthésiques locaux. Ces derniers ont au niveau articulaire le même mécanisme d'action que décrit précédemment. Quant aux opioïdes, leur utilisation est appuyée par la démonstration de récepteurs morphiniques synoviaux au sein d'articulation saine ou enflammée et on sait maintenant que leur expression est décuplée au niveau des terminaisons nerveuses lors d'inflammation (Baller & Hendrickson 2002).

I.2.5.1.2. Effets secondaires indésirables

Contrairement aux effets secondaires et toxiques décrits précédemment pour ces deux classes d'analgésiques, l'administration IA de bupivacaïne ou de morphine chez le cheval n'a jamais été associée avec l'expression de ces effets secondaires systémiques. Ceci a été corroboré avec les faibles concentrations plasmatiques de ces agents relevés après IA (Nixon 1996). Ceci fait que cette voie d'administration est particulièrement sûre.

I.2.5.1.3. Utilisations cliniques

Chez le cheval, à l'heure actuelle, aucune étude clinique n'existe, démontrant l'efficacité et l'innocuité des administrations IA, même s'il est de pratique courante d'injecter des analgésiques au niveau IA post-arthroscopie, afin de faciliter le réveil et de fournir une « analgésie » postopératoire.

Toutefois, en se basant sur les données obtenues chez l'homme et le chien, il apparaît opportun de considérer leur utilisation lors d'arthroscopie ou d'arthrotomie. En effet, chez le chien, l'administration de morphine et de bupivacaïne en IA, suite à une chirurgie de reconstruction de ligament croisé crânial, a fourni une analgésie supérieure à la saline IA et a permis de diminuer le besoin d'administration supplémentaire de médicaments par voie systémique pouvant entraîner des effets secondaires (Sammarco *et al.* 1996).

I.2.5.1.4. La bupivacaïne et la morphine

La bupivacaïne semble incontournable dans cette voie d'administration alors que la morphine apparaît plus comme un complément de cette dernière. Si les études comparant l'efficacité de ces deux agents en IA présentent des résultats contradictoires, un consensus semble établi sur l'intérêt d'utiliser les deux ensemble : bupivacaïne (0,5 %) 20 à 40 ml et morphine 5 mg (Troncy *et al.* 2003a). Ainsi, lors de procédures arthroscopiques, ces deux agents sont administrés au niveau IA dans le but de fournir une analgésie supplémentaire en phase postopératoire, de diminuer les coûts anesthésiques, le délai de sortie des patients hospitalisés et la quantité d'analgésiques (morphiniques ou anti-inflammatoires non-stéroïdiens) nécessaires par voie systémique en phase postopératoire (Weiker *et al.* 1991). Les essais cliniques chez l'homme ont montré que de faibles doses de morphine (0,5 à 6 mg, dose totale IA) produisaient une analgésie de longue durée (jusqu'à 24 heures) chez les patients après chirurgie orthopédique. Il reste aussi à préciser à quel moment l'injection IA est la plus indiquée : en préopératoire, postopératoire ou les deux ?

I.2.5.2. L'anesthésie épidurale

I.2.5.2.1. Mécanisme d'action

L'anesthésie péridurale est obtenue par injection de produits anesthésiques et/ou analgésiques dans l'espace situé entre les parois du canal rachidien et la dure-mère (Troncy *et al.* 2003b). Chez le cheval, une analgésie satisfaisante au niveau des membres postérieurs peut ainsi être obtenue (Sysel *et al.* 1996). La mise en place d'un cathéter épidural permet l'administration répétée et prolongée d'agents analgésiques au niveau épidural et peut offrir

une alternative intéressante à l'usage des AINS à long terme tout en diminuant les risques associés aux potentiels effets toxiques des AINS (Sysel *et al.* 1996, 1997). Outre les molécules présentées individuellement ci-bas, différentes combinaisons d'analgésiques sont possibles au niveau épidural et elles sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Revue des divers protocoles d'analgésie épidurale
D'après : Troncy *et al.* 2003c

MOLÉCULES	DOSE (MG/KG)	DÉLAI D'ACTION	DURÉE D'ANALGÉSIE	EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES MAIS RARES
Anesthésique local				
Lidocaïne 2% [14]	0,22	4,3'	87,2'	Ataxie, décubitus (à haute dose, > 0,3 mg/kg), troubles cardiaques
Ropivacaïne ⁽³⁾ 0.5% [29]	8,3 ± 1,3 mL / 500 kg	26' ± 15'	157' ± 44'	Sédation, ataxie et répercussions cardio-respiratoires minimales
Mépipivacaïne ⁽¹⁾ 2% [29]	0,196 mg/kg ± 0,034	8,2'	102,1'	
α₂-agoniste				
Xylazine 2% [20, 33]	0,17 0,25	10-40' 15-30'	2,5-4 h 3-5 h	Œdème et sudation périnéales, ataxie (à dose > 0,2 mg/kg)
Détomidine 1% [31]	0,06	10-20'	2-3 h	Sédation, ataxie, répercussions cardio-respiratoires importantes
Opioides				
Morphine ⁽¹⁾ 1% [25]	0,05-0,1	4-6 h	8-18 h	
Butorphanol ⁽²⁾ 1% [25]	0,05-0,08	----	----	
Morphine Alfentanil ⁽³⁾	0,1 0,08	4 h ----	6-18 h ----	Effets analgésiques
Tramadol ⁽¹⁾ U50488H ⁽²⁾ [23]	1 0,08 (20 mL)	30' ----	8-12 h ----	peu probants pour le butorphanol, l'alfentanil et le U50488H
Antagoniste NMDA				
Kétamine [10]	0.5-2,0	5-10'	60 à 105'	Sédation légère, ataxie à haute dose, répercussions cardio-vasculaires minimales

Combinaison Lidocaïne 2% Xylazine 1% [14]	0,22 0,17	5-15'	5,5 h	Ataxie, décubitus, sudation périnéale
Combinaison Lidocaïne 2% Butorphanol 1% [5]	0,25 0,04	<10'	2,5 h	Pas de sédation, Ni répercussion cardio-respiratoire
Combinaison Morphine Détomidine [11, 33, 34]	0,1-0,2 0,01-0,03	20-30'	20-24 h	Sédation, ataxie
Combinaison Morphine Kétamine [25]	0,1 1	10-30'	12-18 h	Sédation, ataxie légère
Combinaison Kétamine Xylazine [16]	1 0,5	5-9'	>2h	Sédation et effets cardio-respiratoires modérés

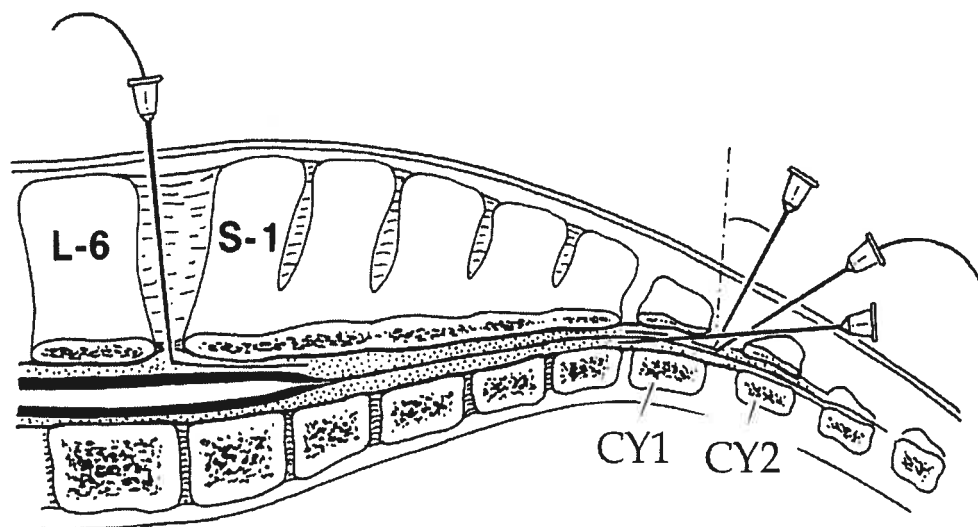
I.2.5.2.2. Technique

L'application de la technique d'anesthésie épidurale requiert une bonne connaissance de l'anatomie et des particularités d'espèce. Le canal rachidien, formé par la continuité des canaux vertébraux, se termine en général chez le cheval au niveau de la 6^{ème} vertèbre coccygienne. L'accès à ce canal n'est possible qu'en avant ou en arrière du sacrum : espaces L6-S1, S5-Cy1 et Cy1-Cy2, ce dernier étant le plus accessible. Le canal rachidien contient la moelle épinière entourée de ces enveloppes : dure-mère, arachnoïde et pie-mère. Chez le cheval, la moelle épinière se termine en regard de S1. L'enveloppe la plus externe, la dure-mère se termine par le *filum durae* qui cloisonne partiellement et longitudinalement l'espace péri-dural. Ce dernier est rempli d'un tissu conjonctif graisseux. Son plancher est parcouru par un plexus veineux qui peut être ponctionné accidentellement. Il est traversé par les nerfs rachidiens qui émergent du canal par des foramens, qui peuvent également laisser échapper une partie des produits injectés. Une bonne connaissance anatomique des nerfs du plexus lombosacré et des effets cliniques de leur anesthésie permet au praticien de choisir les volumes à injecter afin d'obtenir l'anesthésie escomptée, tout en limitant les risques de bloc moteur. La technique standard pour réaliser une injection épidurale sur un cheval adulte est de recourir à une aiguille spinale stérile (18-gauge, 7,5 cm) avec stylet, même si des aiguilles hypodermiques (20-gauge, 3,75 cm) ont déjà été utilisées (Robinson & Natalini 2002). Le cheval étant placé d'aplomb dans un travail, le site d'injection est repéré par palpation des processus épineux de S5, Cy1 et Cy2 en levant et abaissant successivement la queue (Green & Cooper 1984).

Après la tonte et la préparation chirurgicale du site d'injection Cy1 – Cy2, ce site est anesthésié par injection sous-cutanée d'1 à 3 mL d'une solution de lidocaïne à 2 % à l'aide d'une aiguille hypodermique (25 gauge, 1,6 cm). L'aiguille spinale est insérée perpendiculairement à la peau, le biseau dirigé vers l'avant. Elle progresse dans le plan médian vers le centre de la queue jusqu'à ce qu'une sensation de « pop » se fasse sentir à la traversée du ligament jaune. Ce « pop » caractéristique peut même être accompagné d'un bruit strident. On peut également déposer, à l'extrémité proximale de l'aiguille spinale (le « hub » de l'aiguille), quelques gouttes de liquide physiologique ou d'eau stérile. La goutte qui fait saillie va disparaître dans l'aiguille à l'entrée de son extrémité distale dans le canal vertébral. C'est la technique dite de « la goutte pendante ».

Si l'aiguille est insérée trop profondément dans le plancher osseux du canal vertébral, elle devra être retirée de 0,5 cm pour éviter toute injection dans le disque intervertébral. Avant l'injection, on peut vérifier son positionnement correct dans l'espace épidural par la goutte pendante et la résistance minimale à l'injection d'air ou d'eau stérile dans le canal vertébral. Également, une aspiration est toujours de mise pour s'assurer qu'un sinus veineux n'a pas été pénétré. Enfin, particulièrement si le cheval a déjà reçu des injections épidurales caudales dans le passé, on pourra recourir à une angulation ventro-crâniale (de 10 à 30° par rapport à la croupe) d'une aiguille spinale plus longue pour aboutir à un véritable cathétérisme du canal vertébral à l'aiguille, l'extrémité distale de celle-ci se retrouvant en aplomb de l'articulation S5 – Cy1. Ces différentes techniques d'insertion de l'aiguille par voie épidurale sont illustrées à la figure 5 et de plus amples explications peuvent être retrouvées dans une revue de littérature sur le sujet par Troncy et coll. (Troncy *et al.* 2003c).

Figure 5 : Technique de l'anesthésie épidurale



D'après : Thurmon *et al.* 1996

1.2.5.2.3. Effets secondaires indésirables

Les anesthésies épidurales sont utilisées de façon sécuritaire depuis plusieurs années en médecine vétérinaire (Baller & Hendrickson 2002) et la technique a été décrite pour la première fois sur un chien en 1885 (Corning 1885). Le risque de perte de contrôle des membres postérieurs voire de bloc moteur complet constitue un obstacle majeur à l'utilisation courante de l'anesthésie épidurale caudale chez le cheval et est habituellement relié à l'usage d'anesthésiques locaux. Les facteurs responsables de ce problème sont certes d'ordre pharmacologique mais également d'ordre anatomique avec notamment un chevauchement partiel des dermatomes expliquant en grande partie l'apparition de ces troubles (Troncy *et al.* 2003c). L'utilisation épidurale d'agent comme les alpha-₂ agonistes est associée à des effets similaires à leur administration systémique (sédation, bradycardie, diminution du débit cardiaque et de la motilité digestive) chez le cheval (Baller & Hendrickson 2002). L'usage de morphine par voie épidurale ne provoque pas autant d'effet systémique. En fait, les effets secondaires rencontrés sont souvent reliés au type d'agent utilisé. Chez le cheval, les risques de traumatismes de la moelle épinière lors d'une injection épidurale caudale haute (S5-Cy1) ou basse (Cy1-Cy2) sont extrêmement limités du fait de la terminaison de l'axe nerveux en regard de l'interligne S1-S2 (Corning 1885). Par contre, les racines de la queue de cheval sont susceptibles d'être traumatisées à l'occasion d'une ponction.

1.2.5.2.4. Utilisations cliniques

L'anesthésie épidurale peut être utilisée pour procurer de l'analgésie avant, pendant et après tout type de chirurgie ou trauma impliquant les membres postérieurs (lacérations tendineuses, fractures, plaies, arthroscopies, etc.) (Baller & Hendrickson 2002, Goodrich *et al.* 2002). Son application peut également se faire à long terme et constituer une alternative sécuritaire et efficace à l'usage chronique d'AINS qui a été associé à plusieurs complications (Sysel *et al.* 1996) ou encore à l'utilisation parentérale d'agents comme la morphine qui lorsqu'administrée par voie systémique peut avoir des effets indésirables sur le comportement et le système digestif par exemple (Natalini & Robinson 2000).

1.2.5.2.5. Les anesthésiques locaux

Historiquement, les anesthésiques locaux (lidocaïne et mépivacaïne) ont été les premiers agents analgésiques à être injectés par voie épidurale chez le cheval. Présentant une bonne sécurité d'emploi (Skarda & Muir 1983*a*, 1983*b*) et susceptibles de produire une analgésie profonde et de durée variable en fonction de la nature de la molécule, ils ont été utilisés avec succès pour faciliter certaines manœuvres obstétricales lors de dystocie ou bien lors de lacérations rectales. En dépit d'une efficacité certaine, leurs effets demeurent dose-dépendants, peu prévisibles et non-spécifiques, cette absence de spécificité pouvant conduire à une ataxie ou bien plus gravement à un bloc moteur complet (Grosenbaugh *et al.* 1999). Les anesthésiques locaux sont susceptibles d'induire à la fois une inhibition sensitive mais aussi un bloc moteur lorsqu'ils sont administrés en épidurale. Du coup, de faibles volumes d'anesthésiques locaux sont injectés en sacro-coccygien pour éviter une remontée crâniale trop importante du produit et une inhibition des nerfs sciatiques, mais il est possible de rencontrer une légère ataxie même avec des doses aussi faibles de lidocaïne que 0,22 mg/kg (Grubb *et al.* 1992). De plus, l'émergence d'anesthésiques locaux, comme la ropivacaïne, plus spécifiques à la perte de sensibilité qu'aux nerfs moteurs n'a pas porté fruit jusqu'à présent chez le cheval. La démonstration d'un mélange épidural d'analgésiques efficace sur la nociception et sans effet sur l'activité motrice permettrait de vulgariser cette technique facilement apprise. La lidocaïne est l'anesthésique local le plus couramment utilisé chez l'espèce équine par voie épidurale (Baller & Hendrickson 2002). Son délai d'action est court et similaire à celui de la mépivacaïne, soit de 10 à 15 minutes, pour une durée d'action de 90 à 120 minutes. La ropivacaïne, moins fréquemment utilisée, produit une analgésie prolongée de 2,5 à 4 h en un délai de 5 à 15 minutes.

1.2.5.2.6. Les alpha-2 agonistes

L'absence de sélectivité de blocage des fibres nerveuses et le risque de bloc moteur ont conduit les praticiens à délaissier les anesthésiques locaux pour utiliser les agonistes α 2-adrénergiques. Parmi cette classe d'analgésiques, la xylazine injectée par voie épidurale a été largement étudiée chez le cheval (Leblanc *et al.* 1988, Sysel *et al.* 1996) de même que la détomidine (Sysel *et al.* 1996). Administrées par voie épidurale, la xylazine (0,17 mg/kg) et la détomidine (0,02-0,04 mg/kg) induisent une analgésie profonde et durable (Grosenbaugh

et al. 1999) associée une ataxie d'intensité réduite. Toutefois, l'analgésie peut être variable ou déficiente et le risque de bloc moteur complet est toujours présent chez certains chevaux individuels, surtout si l'on excède les doses recommandées et principalement avec la xylazine (Wittern *et al.* 1998). Tout effet secondaire systémique d'un alpha-2 agoniste administré en épidurale peut être contré par des antagonistes comme l'atipamézole (0,04 mg/kg IV) ou la yohimbine (0,05 mg/kg IV).

1.2.5.2.7. Les opioïdes

Largement utilisés seuls chez l'homme et le chien, les opioïdes n'ont été que peu utilisés chez le cheval alors qu'ils semblent pouvoir offrir un bénéfice notable lors de manœuvres chirurgicales ou de gestion d'une douleur au long cours intéressant les régions postérieures (Valverde *et al.* 1990). Seules deux études ont été menées sur les épidurales de morphine seule chez le cheval (Natalini & Robinson 2000, Robinson & Natalini 2002). Ces auteurs soulignent l'analgésie de qualité chirurgicale produite par l'administration épidurale de morphine et l'absence d'effets secondaires majeurs. Avec une sédation modérée, des répercussions cardio-respiratoires mineures et une absence d'ataxie, la morphine (0,1 mg/kg) administrée par voie épidurale semble sûre (longue durée d'action et migration crâniale associée à une extension des dermatomes analgésiés) d'autant plus que le cortège d'effets secondaires rencontré chez l'homme et plus rarement chez le chien n'est apparemment pas ou très peu (prurit) constaté chez le cheval (Valverde *et al.* 1990).

Outre la morphine, le butorphanol, le tramadol, l'alfentanil et le U50488H ont également été administrés par voie épidurale chez le cheval : sans répercussion systémique majeure, il semble que seul le tramadol présente un réel intérêt analgésique (Natalini & Robinson 2000). Les autres morphinomimétiques se révèlent incapables de relever le seuil de sensibilité cutanée aux *stimuli* mécaniques et électriques.

1.2.5.2.8. Les antagonistes NMDA

Cette classe d'agent comprend entre autre la kétamine. Cette molécule est un antagoniste non-compétitif des récepteurs NMDA et ainsi, produirait ses effets analgésiques principalement par ce mécanisme. Elle serait par ce fait plus utile pour

prévenir le phénomène d'hyperalgésie secondaire susceptible de survenir dans les cas de douleurs chroniques comme la fourbure ou autre affectation orthopédique (Robinson & Natalini 2002). La kétamine a été administrée seule par voie épidurale chez le cheval et semble produire une analgésie de courte durée allant de 30 à 90 minutes avec une légère sédation et aucun effet cardiovasculaire (Gomez de Segura *et al.* 1998) lors de stimulations musculaires superficielles et profondes de la région périnéale et de la partie supérieure des membres postérieurs. Il a également été démontré que la kétamine par voie épidurale aux doses de 0,8 à 1,2 mg/kg permettait une réduction de la CAM de l'halothane lors de stimulations des membres pelviens (Doherty *et al.* 1997). Elle peut également être combinée notamment avec la morphine ou la xylazine pour augmenter son potentiel analgésique et sa durée d'action (Robinson & Natalini 2002). Des études supplémentaires sont requises pour déterminer son intérêt analgésique lors de réelles interventions chirurgicales orthopédiques.

1.2.6. Conclusion

La douleur péri-opératoire orthopédique peut et doit donc être prise en charge et ce à toutes les étapes entourant l'intervention chirurgicale. Pour ce faire, lors de la détermination d'un protocole d'analgésie péri opératoire chez le cheval, il est important de respecter 3 grands principes (Dobromylskyj *et al.* 2000). Tout d'abord ; 1) administrer un analgésique le plus tôt possible, c'est-à-dire avant le début de l'insulte douloureuse, ensuite, 2) utiliser plus d'une classe d'agent analgésique agissant à différents niveaux de la voie de transmission de la douleur, puis 3) associer les doses et la durée d'action des analgésiques choisis à l'intensité anticipée du traumatisme à être engendré par la procédure. Afin de répondre à ces exigences, les concepts d'analgésie préventive et multimodale doivent être appliqués.

La notion d'analgésie **préventive** fait référence à l'administration d'agents analgésiques par voie systémique ou locale avant même que la procédure douloureuse ne soit débutée, donc juste avant que le stimulus nociceptif douloureux ne soit appliqué et provoque des changements néfastes au niveau du système nerveux central. Ainsi, pour satisfaire ce principe, l'analgésie est souvent appliquée durant la phase pré-anesthésique/pré opératoire au moment de la prémédication ou encore juste avant le début de la chirurgie. À

la lumière des agents analgésiques et de leur caractéristiques énumérés ci-haut, le choix d'un protocole devra bien sûr tenir compte du délai d'action de cet agent, qui peut varier en plus en fonction de la voie d'administration, localisée ou systémique, afin que son effet analgésique soit atteint avant que la douleur ne soit provoquée (Dobromylskyj *et al.* 2000b).

L'analgésie **multimodale ou balancée** quant à elle, consiste en l'administration systémique d'un ou plusieurs agents analgésiques souvent de classes différentes agissant à divers niveaux dans la voie de la transmission de la douleur et peut être renforcée par l'utilisation d'une ou plusieurs techniques/protocoles d'analgésie locale ci-haut énumérées afin d'avoir en plus une action plus localisée sur l'un ou l'autre des trajets nerveux (Dobromylskyj *et al.* 2000b). Ce principe permet l'obtention d'un traitement anti-douleur optimal et la diminution de l'intensité des effets secondaires des agents utilisés puisqu'ils sont combinés et généralement utilisés chacun en moindre quantité (Brearley *et al.* 2000). Chez l'humain, le contrôle de la douleur de façon préventive et multimodale procure ainsi une analgésie post-opératoire supérieure et permet même une meilleure mobilité post-chirurgicale (Capdevila *et al.* 1999, Singelyn *et al.* 1998).

En conclusion, la reconnaissance et le contrôle efficace de la douleur péri opératoire sont d'une très grande importance chez l'espèce équine. Bien gérer la douleur péri opératoire chez le cheval vise à favoriser une anesthésie plus sécuritaire. Pour ce faire, il faut d'abord reconnaître que la douleur peut être présente à toute étape entourant la phase opératoire. Deuxièmement, que cette douleur peut avoir un impact immédiat ou long terme plus ou moins sévère selon l'intensité de la douleur présente et que cette douleur accroît les risques entourant l'anesthésie et la procédure chirurgicale.

Chapitre II : Article

Présentation sous forme d'article

Article soumis à la revue « Equine Veterinary Journal »

Le 30 Avril 2006

et présenté au "8th World Congress of Veterinary Anesthesia"

Sept. 16-20, 2003

The University of Tennessee

Knoxville, Tennessee, USA

II.1 Hypothèses et objectifs

Le développement d'une méthode d'évaluation de la douleur passe d'abord par l'utilisation de modèles expérimentaux de douleur et d'analgésie. Ces modèles doivent reproduire une entité douloureuse rencontrée chez l'espèce étudiée et l'application d'une analgésie dont les barèmes sont clairement définis. Ce modèle de douleur doit être validé, très rigoureux, reproductible d'un animal à l'autre et les procédures expérimentales doivent être constantes et précises. Nous avons choisi pour cette étude un modèle expérimental de douleur inflammatoire orthopédique aiguë, soit l'induction chimique d'une synovite par injection IA d'amphotéricine-B, modulée par des traitements analgésiques systémiques et locaux réalisables en situation clinique. Notre hypothèse était que ce modèle de douleur nous permettrait de 1) valider en condition expérimentales une échelle d'évaluation de la douleur orthopédique inflammatoire aiguë chez le cheval et 2) d'évaluer les efficacités différentes des protocoles analgésiques testés. Nous postulions également que la thérapie analgésique la plus efficace serait préventive et multimodale.

Pour valider cette hypothèse, nos objectifs étaient donc de 1) construire une grille d'évaluation de la douleur composée de paramètres physiologiques et comportementaux décrivant potentiellement la douleur orthopédique, 2) d'appliquer cette grille au modèle de douleur expérimental afin de tester la répétitivité, la spécificité et la sensibilité de ces paramètres à la douleur orthopédique inflammatoire aiguë et enfin de 3) comparer l'efficacité de la monothérapie analgésique curative à la thérapie analgésie multimodale et préventive.

II.2. Matériel et méthode

Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité Éthique (#03-09) de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon. Afin d'être un outil efficace d'évaluation de la douleur, une échelle de douleur doit être rapide à utiliser, inclure des paramètres permettant une évaluation répétable d'un évaluateur à l'autre et ainsi procurer une constance dans les résultats obtenus. Les paramètres utilisés doivent aussi fournir une évaluation spécifique de la présence ou de l'absence de douleur et donner la possibilité à l'évaluateur de différencier aussi précisément que possible le niveau de douleur perçu par le patient malgré l'absence de communication verbale avec l'animal.

Afin de répondre à ces objectifs, une approche scientifique rigoureuse basée sur la normalisation des procédures a été favorisée. Cette normalisation a touché 1) l'utilisation de l'ECNM (assurant ainsi une évaluation répétable intra- et inter-observateurs) et 2) le modèle expérimental utilisé dans cette étude permettant son homogénéité (sélection de sujets similaires, normalisation des procédures à être répétées aux mêmes séquences et à la même période de la journée et modèle d'induction de la douleur identique chez tous les chevaux).

Chevaux

18 chevaux Standardbred (10 juments et 8 hongres), de 5 à 10 ans (médiane 6,9 ans) et pesant de 450 à 530 kg (médiane 488kg) ont été inclus dans cette étude. Les chevaux ont été déclarés sains suite à un examen physique et une évaluation comportementale.

Échelle composée de douleur

La grille d'évaluation de la douleur développée dans cette étude est une modification de différentes grilles utilisées dans de précédentes études expérimentales (pour une revue de ces grilles, voir Ashley et al. 2005). La présente grille (Tableau 1) est une échelle de douleur composée à cotation numérique multiparamétrique (ECNM) incluant des paramètres physiologiques (fréquences cardiaque et respiratoire, bruits digestifs, température rectale), « réponse aux soins » (comportement interactif et réponse à la palpation) et comportementaux (apparence, sudation, coups de pied, piaffer/piétiner,

posture, position de la tête et appétit) considérés comme pouvant caractériser le plus adéquatement la douleur orthopédique. Toutes les mesures étaient graduées de façon identique soit de 0 à 3, 0 correspondant à la normalité et à aucune modification du paramètre en absence de douleur et 3 correspondant à sa plus importante modification en présence de douleur ou à une douleur extrême. Le score de douleur maximal total de l'ECNM pouvant être atteint avec cette échelle était de 39.

Modèle de l'étude

Cette étude a été réalisée en double aveugle et tous les chevaux ont été répartis au hasard dans six groupes, contenant chacun trois chevaux. Trois groupes contrôle, sans induction de douleur (négatifs à la douleur), ont été utilisés pour vérifier la spécificité des paramètres de l'ECNM à la douleur; tandis que trois groupes expérimentaux, dans lesquels il y a eu induction de douleur (positifs à la douleur), ont été utilisés pour évaluer la sensibilité des paramètres de l'ECNM à la douleur. Le même modèle de douleur articulaire inflammatoire a été appliqué aux neuf chevaux de ces groupes, et pour chaque groupe positif (n=3), la douleur a été modulée par l'application de trois différents protocoles d'analgésie créant ainsi indirectement trois niveaux d'intensité dans la douleur perçue par les animaux.

Le modèle de douleur utilisé dans cette étude était une synovite chimiquement induite par l'injection d'amphotéricine-B (Fungisone)¹ dans l'articulation tarsocrurale unilatéralement (Peloso *et al.* 1993 ; Sysel *et al.* 1996). Suite à son injection IA, l'amphotéricine-B produit une stimulation inflammatoire chimique qui provoque rapidement des répercussions sur l'allure (boiterie), un phénomène de sensibilisation au niveau de l'articulation affectée et un impact systémique (découlant de réponses du système nerveux autonome).

Les groupes contrôles négatifs ont été définis comme suit :

- C₀ : sédation seulement
- C₁ : sédation et placebo en épidurale
- C₂ : sédation et analgésie épidurale

Les groupes positifs expérimentaux ont tous subi une induction de douleur et étaient définis comme suit :

- E₀ : sédation et analgésie curative uni modale
- E₁ : sédation et analgésie épidurale préventive
- E₂ : sédation et AINS IV + analgésie épidurale préventifs

Procédures (Figure 1)

Pour tous les chevaux, des valeurs de base de glycémie et cortisolémie ont été obtenues 24 heures avant T₀ (T₋₂₄). Le jour de l'étude, les paramètres physiologiques, « réponse aux soins » et comportementaux ont été évalués avant la sédation. A T₋₂, les chevaux ont reçu une sédation à l'aide d'acépromazine (Vétranquil)², (0,03 mg/kg) par voie intra-veineuse (IV) pour faciliter la pose d'un cathéter 14 G (Angiocath)³ dans une des veines jugulaires, ce après quoi les chevaux ont été remis au box au calme pour 20 minutes. Après ce temps, chaque cheval a été transféré dans un travail et un cathéter épidural a été aseptiquement inséré dans le premier espace inter coccygien (Sysel *et al.* 1997, Grosenbaugh *et al.* 1999, Lainay 2001). A T₋₁, les chevaux ont été tranquilisés à l'aide de romifidine (Sédivet)⁴ (0,04 mg/kg) IV et à T_{-0.75}, une évaluation de la sédation a été réalisée en utilisant une échelle à cotation numérique suivant une progression linéaire avec interprétation subjective des éléments descriptifs (3=absente, 2= légère, 1=modérée, 0=profonde).

À T_{-0.5}, les chevaux appartenant aux *groupes C₂, E₁ et E₂* ont reçu une combinaison d'agents analgésiques par voie épidurale via le cathéter mis en place précédemment. Ce mélange analgésique contenait : de la ropivacaine (Naropein)⁵ (0,15 mg/kg), de la détomidine (Domosedan)⁶ (0,02 mg/kg), de la morphine (Morphine Lavoisier)⁷ (0,05 mg/kg) et de la kétamine (Imalgene 1000)⁸ (0,5 mg/kg). Le volume de la solution épidurale ainsi constituée a été complété jusqu'à un volume total de 0,023 ml/kg avec de la saline stérile physiologique. L'innocuité et l'efficacité analgésique de cette solution ont été vérifiées dans une étude précédente (Lainay 2001). Les chevaux des *groupes C₁ et E₀* ont reçu le même volume total de solution épidurale, remplacée dans ces cas par de la saline stérile physiologique seulement en tant que placebo. Les chevaux du *groupe C₀* avaient un cathéter épidural mais n'y ont reçu aucune injection. Au même moment, les chevaux du

groupe E₂ seulement ont reçu une injection IV de phénylbutazone (Phénylarthrite)⁹ (2,2 mg/kg bid) qui a été répétée à T₁₂. Les chevaux de tous les autres groupes ont reçu à ce moment une injection IV du même volume de saline stérile comme placebo. À T_{0.25}, chez tous les chevaux des *groupes E*, 25 mg d'Amphotéricine-B dans 5 ml d'eau stérile fut injecté dans l'articulation tarso-crurale.

Pour tous les groupes, le suivi de l'étude a débuté à T₀ et a été réalisé sur 24 heures, les évaluations étant faites :

- ✓ À chaque heure jusqu'à T₁₂ puis à chaque 6 heures jusqu'à T₂₄ pour les chevaux des *groupes C*
- ✓ À chaque heure jusqu'à T₂₄ pour les chevaux des *groupes E*

Les chevaux des *groupes E* et *C* ont respectivement été euthanasiés à T₂₄ et T₇₂. Pour ce faire, les chevaux ont été tranquilisés avec une injection IV de xylazine (Rompum)¹⁰ (1,1 mg/kg) puis ils ont reçu une injection IV d'embitramide et d'iodide de mebezonium (T61)¹¹ (100ml par cheval).

À chaque temps d'évaluation, l'évaluateur direct (CJ) a réalisé à l'aveugle :

- ✓ L'attribution d'un score à chaque cheval en utilisant l'ECNM (Tableau 1)
- ✓ Un court enregistrement vidéo (2 à 8 minutes) tandis que le cheval était au calme dans son box (filmé à son insu) puis un autre alors que le cheval subissait une palpation de la région tarsocrurale.
- ✓ La mesure la pression artérielle indirecte (diastolique, moyen, systolique) à l'aide d'un dispositif oscillométrique (Siemens Sirecust 402)¹².

Les enregistrements vidéo ont été visualisés par deux évaluateurs externes (JLC, ET) expérimentés dans le comportement animal, et ces derniers ont attribués une note à chaque cheval pour les catégories « réponse aux soins » et comportement.

Des échantillons de sang veineux ont été prélevés de la veine jugulaire munie d'un cathéter. Pour l'analyse du cortisol, le sang a été recueilli dans les tubes Héparine à T₋₂₄, 0, 4, 8 et 24 pour les *groupes C* et en plus à T₁₆ pour les *groupes E* et centrifugé à 1500 x g pour 10 minutes. Le plasma ainsi obtenu a été congelé à -20°C pour 1-4 heures et à -70°C jusqu'à analyse du cortisol plasmatique environ 1 mois plus tard. Ce dosage a été réalisé à

l'aide d'une technique de radio-immunodosage (Amerlex RIA)¹⁴ par compétition (Rossdale *et al.* 1982). Pour cette méthode, le cortisol total de l'échantillon entre en compétition avec le cortisol marqué à l'¹²⁵I pour se fixer sur un nombre limité de sites de liaison des anticorps de mouton anti-cortisol liés aux particules de polymères. La séparation du complexe lié à l'anticorps s'effectue par centrifugation suivie de la décantation du surnageant. La quantité du traceur lié est inversement proportionnelle à la concentration du cortisol présent. La glycémie a été mesurée sur sang entier à l'aide d'un glucomètre (Glucotrend)¹⁵ à T₂₄, 0, 2, 4, 6, 8, 12 et 24 pour les *groupes C* et en plus à T₁₆ pour les *groupes E*.

Administration de l'analgésie

Les besoins en analgésie de secours dans les *groupes E* ont été basés sur le score total de l'ECNM atteint par le cheval durant la période de son évaluation dans l'étude. Lorsque le score total atteignait un niveau intermédiaire de douleur, soit 13/39 ou le tiers du score total maximal dans l'ECNM, le cheval recevait une injection épidurale de solution saline-placebo pour le *groupe E₀* ou de la solution composée analgésique pour les *groupes E₁* et *E₂* de façon à assurer un maintien idéal de l'analgésie préventive induite (Figure 2). Quand le score de l'ECNM atteignait 20/39 (soit la moitié du score total maximal), le cheval recevait une injection IV de phénylbutazone (2,2 mg/kg bid) dans un but éthique afin qu'un niveau plus élevé de douleur ne soit pas atteint (Figure 2). L'évolution du score de l'ECNM aux différents temps, la quantité totale d'analgésie de secours requise par chaque cheval et le délai toléré entre les injections de cette analgésie indiqueraient l'efficacité du traitement analgésique appliqué sur chaque groupe différent et permettrait la création de 3 niveaux différents de douleur. Pour s'assurer du caractère aveugle de l'étude, les individus du *groupe E₀* ont reçu une injection IV de solution saline physiologique stérile à T₀ et T₁₂ et une injection épidurale d'un placebo (solution saline physiologique stérile) quand le score total de l'ECNM atteignait ou dépassait 13/39. Dans un même ordre d'idée, les individus du *groupe E₁* ont reçu une injection IV de solution saline stérile physiologique à T₀ et T₁₂.

Analyses statistiques

La comparaison des résultats obtenus pour l'ECNM entre les différents groupes a été restreinte à la période où seulement un nombre très limité de chevaux avait reçu une réelle (l'injection épidurale de saline du *groupe E₀* n'a pas été considérée - voir figure 2) analgésie de secours, c'est-à-dire jusqu'à T₇. Les séries de données recueillies pour les 18

chevaux inclusivement ont été utilisées pour comparer les scores totaux de l'ECNM, ainsi que les scores obtenus entre les groupes pour chaque paramètre. Les analyses statistiques effectuées avaient pour but de répondre à cinq objectifs :

1] La reproductibilité (fiabilité) inter- et intra-observateurs :

Le coefficient d'accord Kappa (κ) a été utilisé pour déterminer le degré de reproductibilité des mesures faites par les 3 évaluateurs (répétitivité inter-observateurs) pour leur évaluation du score total de l'ECNM et de chaque paramètre dans les catégories « réponse aux soins » et comportements (n=9 paramètres). Le coefficient « κ » pour chaque pair d'évaluateur a été calculé à l'aide d'une table de contingence.

Les valeurs intra-groupe obtenues pour les *groupes* C_0 et C_1 à T₈, 12, 18, 24 ont été comparées en utilisant le coefficient « κ », pour déterminer la reproductibilité intra-observateur.

2] La spécificité de l'ECNM et la précision (validité) :

Le pourcentage d'expression (c'est-à-dire toute valeur différente de 0) d'un paramètre dans les groupes C a servi à déterminer sa spécificité en présence de douleur; plus faible était le pourcentage d'expression, meilleure était la spécificité d'un paramètre. Par exemple, si moins de 5% des chevaux du groupe contrôle démontraient des modifications du paramètre « coup de pied à l'abdomen », ce comportement était ainsi considéré comme ayant une excellente spécificité à la douleur. Les pourcentages suivants ont été sélectionnés comme directives :

- 0-4.9 % : Spécificité excellente
- 5-14.9 % : Bonne spécificité
- 15-29.9 % : Spécificité modérée
- $\geq 30\%$: Aucune spécificité

3] La sensibilité de l'ECNM (réceptivité) :

Tout d'abord, afin d'établir la validité de ce modèle expérimental de douleur chez le cheval, il a fallu mettre en évidence que l'évolution du score de l'ECNM dans le temps était différente pour chaque *groupe* E, permettant ainsi de distinguer trois niveaux de douleur

perçue par les chevaux, du plus bas au plus haut niveau et allant comme suit : $E_2 < E_1 < E_0$ pour l'intensité de la douleur.

Deuxièmement, la sensibilité de chaque paramètre a été déterminée dans chaque *groupe E*; un paramètre a été considéré comme extrêmement sensible s'il a permis de distinguer les trois *groupes E*, modérément sensible quand un *groupe E* a pu être distingué des deux autres, et non sensible si le paramètre n'a pas permis de distinguer aucun *groupe E*.

4] Les critères physiologiques complémentaires :

La pression sanguine artérielle moyenne et les bio-marqueurs sanguins (cortisolémie et glycémie) ont été utilisés comme paramètres physiologiques comparatifs.

L'analyse de toutes ces variables dépendantes continues a été effectuée avec un modèle linéaire mixte pour les mesures répétées, avec le temps comme facteur intra-sujet et le groupe comme facteur entre les sujets, grâce à l'utilisation du logiciel SAS¹⁶. Un modèle similaire a été utilisé pour le score total de l'ECNM puisque la plupart des sujets ont montrés au moins cinq valeurs de scores distinctes. Un modèle de régression logistique multinomiale pour les variables spécifiques mesurées sur échelle ordinale a été adopté. Le seuil significatif a été fixé à 0,05 et les résultats sont présentés comme la moyenne \pm l'écart-type. A priori, l'analyse des contrastes a été réalisée afin de comparer différents niveaux de variables indépendantes à différents temps.

5] L'efficacité analgésique :

La quantité totale d'injections épidurales et IV a été considérée comme le critère d'évaluation primaire et comparée entre les trois *groupes E*. La période de temps précédant le début de l'analgésie de secours a aussi été retenue dans l'analyse, de même que l'intervalle de temps toléré entre deux injections successives d'analgésie de secours. Des tests non-paramétriques ont été choisis pour analyser ces paramètres étant donné la petite taille des échantillons et la distribution non-Gaussienne. La comparaison entre les *groupes E* a été réalisée en utilisant le test de Kruskal-Wallis avec analyse de variance post-hoc pour mesures appariées. Le seuil significatif a été aussi fixé à 0.05 avant la correction et les données sont présentées comme moyennes \pm l'écart-type.

Adresses des manufacturiers

- ¹50 mg, Bristol-Myers Squibb, Paris, France
- ²1%, Sanofi Santé Nutrition Animale, Libourne, France
- ³Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, UT, USA
- ⁴0.876%, Boehringer Ingelheim, Paris, France
- ⁵1%, Laboratoire Astra France, Groupe pharmaceutique Astra Suède, Nanterre, France
- ⁶1%, Pfizer Santé Animale, Orsay, France
- ⁷1%, Laboratoire Chaix et Du Marais, Paris, France
- ⁸10%, Merial SAS, Lyon, France
- ⁹2%, Laboratoire Vétoquinol SA, Lure, France
- ¹⁰2%, Bayer Pharma, Division Santé Animale, Puteaux, France
- ¹¹Hoechst Roussel Vet, Pantin, France
- ¹²Normed, St-Thibeault des Vignes, France
- ¹³Ortho-Clinical, Issy-Les-Moulineaux, France
- ¹⁴Roche Diagnostics, Meylan, France
- ¹⁵SAS version 9.0, Cary, NC, USA.

Tableau I : Échelle de douleur à cotation numérique multiparamétrique (ECNM)

DONNÉES PHYSIOLOGIQUES	DESCRIPTION	Score
Fréquence Cardiaque	Normale par rapport à l'examen initial (augmentation < 10 %)	0
	11-30 % d'augmentation	1
	31-50 % d'augmentation	2
	> 50 % d'augmentation	3
Fréquence respiratoire	Normale par rapport à l'examen initial (augmentation < 10 %)	0
	11-30 % d'augmentation	1
	31-50 % d'augmentation	2
	> 50 % d'augmentation	3
Motilité Digestive	Motilité normale	0
	Motilité Diminuée	1
	Absence de motilité	2
	Hyper motilité	3
Température Rectale	Normale (variation < 0,5 ° C)	0
	Variation < or = 1 ° C	1
	Variation < or = 1,5 ° C	2
	Variation > or = 2 ° C	3
RÉPONSE AU TRAITEMENT	DESCRIPTION	Score
Comportement interactif	Réaction normale, attentif à l'arrivée du soignant	0
	Réaction brusque, réponse exagérée aux bruits et à l'appel	1
	Réaction excessive aux bruits et à l'appel, voire agressive	2
	Stupeur, prostration, ne réagit pas à l'arrivée du soignant	3
Réponse à la manipulation d'une zone douloureuse	Aucune réaction à la palpation	0
	Peu de réaction à la palpation	1
	Résistance à la palpation	2
	Réaction violente à la palpation	3
COMPORTEMENT	DESCRIPTION	Score
Apparence	Calme, tête et oreilles baissées	0 1 2 3
	Calme et alerte, mouvements occasionnels de la tête	
	Agité, oreilles dressées, grimaces faciales, mydriase	
	Excité, mouvements continuels, grimaces faciales	
Sudation	Absence de sudation	0
	Peau humide, moite au toucher	1
	Mouillé au toucher	2
	Sudation excessive (gouttes tombent sur le sol)	3

COMPORTEMENT	DESCRIPTION	Score
Coups de pieds à l'abdomen	Calme, pas de coup de pied	0
	Coups de pieds occasionnels (1-2 fois/5 min.)	1
	Coups de pieds fréquents (3-4 fois/5 min.)	2
	Violent, coups de pieds très fréquents (>5 fois/5 min.), tente de se coucher, de se rouler	3
Grattage au sol	Calme, ne piétine pas	0
	Piétine occasionnellement (1-2 fois/5 min.)	1
	Piétine fréquemment, (3-4 fois/5 min.)	2
	Piétine très fréquemment, (> 5 épisodes/5 min.)	3
Posture	Calme, d'aplomb ou marche normalement	0
	Report d'appui occasionnel, tremblements musculaires modérés	1
	Suppression d'appui, tremblements musculaires intenses	2
	Tente de se soulager en adoptant une position antalgique (campé, tente d'uriner), prostré, tremblements musculaires	3
Position de la Tête	Pas d'inconfort, la tête reste droite la plupart du temps	0
	Mouvements intermittents de la tête latéralement ou verticalement, auto-auscultation abdominale occasionnelle (1-2 fois/5 min.), Flehmen (1-2 fois/5 min.)	1
	Mouvements intermittents et rapides de la tête latéralement ou verticalement, auto-auscultation fréquente (3-4 fois/min.), Flehmen (3-4 fois/5 min)	2
	Secoue la tête continuellement latéralement ou verticalement, se regarde les flancs (>5 fois/5 min.), Flehmen (>5 fois/5 min.), faciès très tendu	3
Appétit	Mange du foin et/ou du mash volontiers	0
	Hésite à manger du foin et/ou mash	1
	Démontre un peu d'intérêt pour le foin/mash, mange très peu ou en prend mais ne le mastique pas, ni ne l'avale	2
	Aucun intérêt pour le foin/mash, ne mange pas	3
Score total		/ 39

Figure 1: Déroulement des procédures

T-24	T-2	T-1	T-0,75	T-0,5	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9-T11	T12	T13-T15*	T16*	T17*	T18	T19-T23*	T24	T72
BC/BG	Ace/Cath	Romi	Eval.	Q	BC/BG	BG	BG	BG	BC/BG	BC/BG	BG	BG	BC/BG	BC/BG	BG		*BC/BG				BC/BG	

Q: Administration d'un mélange analgésique via le cathéter épidural (Groups C₂, E₁ et E₂) ou de placebo via le cathéter épidural (Groups C₁ and E₀);
 Injection IV de phénybutazone (Group E₂); injection IV de placebo (Groups C₀, C₁, C₂, E₀ et E₁);
 Injection tarso crurale d'Amphotericin-B (Groups E₀, E₁ and E₂)

BG: Glucose sanguin; BC: d'échantillon) Évaluation de la
 Cortisol sanguine (collecte Eval: sédation
 d'échantillon) Mise en place d'un

Ace: Sédation acépromazine; Cath: cathéter IV; Romi: Sédation romifidine
 Suivi * Groupes-E seulement

Figure 1: Déroulement des procédures

T-24	T-2	T-1	T-0,75	T-0,5	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9-T11	T12	T13-T15*	T16*	T17*	T18	T19-T23*	T24	T72
------	-----	-----	--------	-------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	--------	-----	----------	------	------	-----	----------	-----	-----

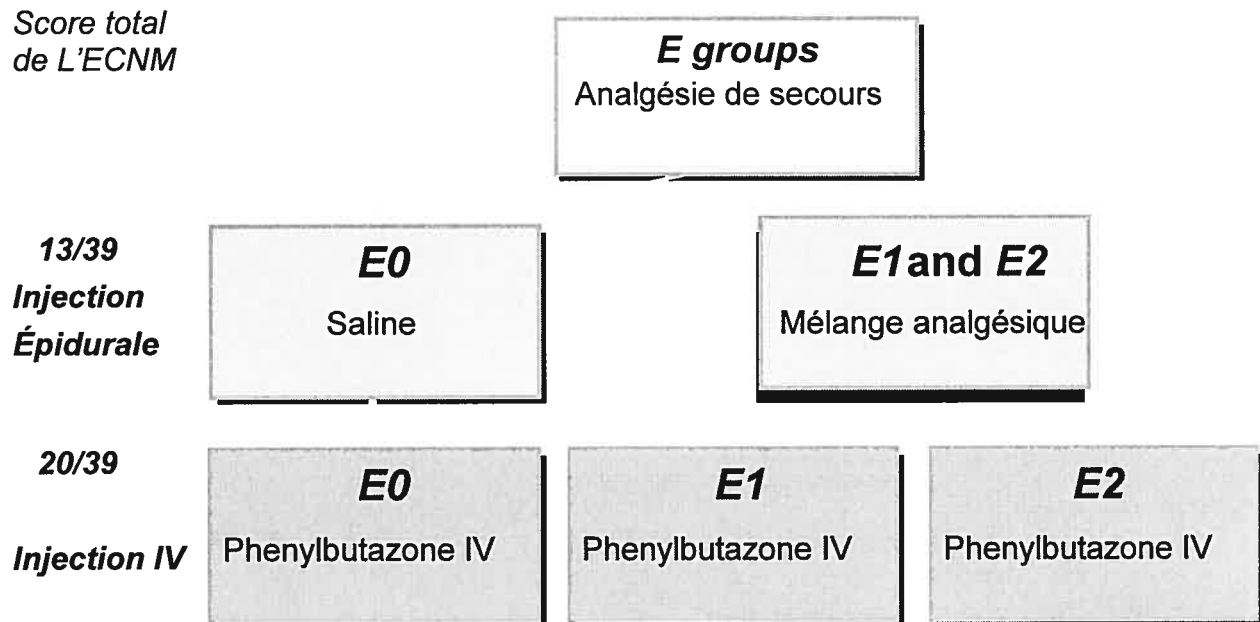
BC/BG Ace/Cath Romi Eval. **α** BC/BG BG BC/BG BG BC/BG BG BC/BG BG BC/BG *BC/BG BC/BG

α: Administration d'un mélange analgésique via le cathéter épidural (Groups C₂, E₁ et E₂) ou de placebo via le cathéter épidural (Groups C₁ and E₀);
 Injection IV de phénylbutazone (Group E₂); injection IV de placebo (Groups C₀, C₁, C₂, E₀ et E₁);
 Injection tarso crurale d'Amphotericin-B (Groups E₀, E₁ and E₂)

BG: Glucose sanguin; BC: d'échantillon) Évaluation de la
 Cortisol sanguine (collecte) sédation

Ace: Sédation acépromazine; Cath: cathéter IV; Romi: Sédation romifidine
 Suivi * Groupes-E seulement

☐

Figure 2 : Méthodologie de l'analgésie de secours

1 II.3. Article

4 Development of a Composite Orthopaedic Pain Scale in Horses.

7 G. Bussi eres, C. Jacques, O. Lainay, G. Beauchamp, A. Leblond, J.-L. Cador e,
8 L.-M. Desmaizi eres, S.G. Cuvellez and E. Troncy*

11 *Equine Department (CJ, OL, AL, JLC, LMD),  cole Nationale Vétérinaire de Lyon, Marcy-*
12 *L' toile, France and Anesthesiology/Pharmacology Unit (GBu, GBe, SGC, ET), Faculty of*
13 *Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada*

17 **Keywords:** horse; acute orthopaedic pain; experimental model; behaviour; physiological
18 parameters; pain scale validation

24 *Author to whom correspondence should be addressed:

25 Eric Troncy, D.V., M.Sc., *Ph.D.*, D.Un.

26 Associate Professor of Pharmacology

27 Department of Veterinary Biomedicine

28 Faculty of Veterinary Medicine

29 Université de Montréal

30 C.P. 5000

31 Saint-Hyacinthe, QC

32 Canada J2S 7C6

33 Tel: (450) 773-8521 #18399

34 Fax: (450) 778-8102

41 Funding: Unrestricted operating grant (ET) from the Scientific Council of  cole Nationale
42 Vétérinaire de Lyon and restricted graduate program operating grant (SGC) from Fonds du
43 Centenaire of the Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal.

44 II.3.1. Summary

45

46 *Reasons for performing the study:* Much development has taken place in other species,
47 including humans, for the evaluation of pain, but equine research has a paucity of scoring
48 systems to assess pain severity. Painful orthopaedic disorders occur frequently in horses,
49 and this study addresses the validation of a composite multifactorial pain scale (CPS) in an
50 experimental equine model of acute orthopaedic pain.

51 *Objectives:* To develop a sensitive, specific, repeatable and clinical orthopaedic CPS and to
52 compare the efficacy of monotherapeutic curative *versus* multimodal pre-emptive analgesia.

53 *Methods:* Eighteen horses were allocated to 6 groups: 3 control groups received either
54 sedation alone (C_0), sedation and epidural placebo (C_1), or sedation and epidural mixture
55 (C_2); 3 experimental groups received an injection of amphotericin-B in the tarsocrural joint
56 and analgesia: IV curative phenylbutazone (E_0), pre-emptive epidural mixture (E_1), or a pre-
57 emptive combination of the 2 (E_2). Every hour for a 24-hour period, the horses were CPS-
58 scored and videotaped by an assessor blinded to the groups. Non-invasive systemic arterial
59 blood pressure (NIBP) was recorded. Blood cortisol and glucose were measured. Total CPS
60 and separate parameters were analyzed to test specificity and sensitivity. Two external
61 observers blindly scored the videos to test the reproducibility of the results.

62 *Results:* Inter- and intra-observer reproducibility was good ($0.8 < K < 1$). There was no
63 significant difference between the *C groups* for total CPS ($P > 0.15$). In the *E groups*, CPS
64 values in E_0 were significantly higher than in E_1 ($P < 0.03$) and E_2 ($P < 0.01$) from T_2 to T_7 .
65 CPS values for E_1 were significantly higher than in E_2 at T_6 ($P = 0.002$). The key specific and
66 sensitive behavioural indices were **response to palpation of the painful area, posture,**
67 and, of lesser value, **kicking at abdomen, pawing on the floor and head movement.** Of
68 particular interest was the statistical correlation observed between the CPS and both **NIBP**
69 ($P < 0.0001$) and **blood cortisol** ($P < 0.002$). Pre-emptive and multimodal analgesia was
70 shown to provide better analgesia.

71 *Conclusions:* The experimental evaluation of the proposed CPS allowed to select the most
72 appropriate parameters, including NIBP and (in certain conditions) blood cortisol to
73 subsequently validate a strong, improved scale in clinical conditions. It confirmed the better
74 performance of pre-emptive and multimodal analgesia in acute inflammatory orthopaedic
75 pain.

76 *Potential relevance:* The CPS developed in this experimental study appears to be a reliable
77 and simple tool to evaluate orthopaedic pain in horses and should facilitate pain assessment
78 in this species.

79 **WORD COUNT: 395 words (Summary)**

80 **6901 words (Manuscript)**

81 II.3.2. Introduction

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

Pain is a complex multidimensional sensory experience normally generated by the activation of high-threshold pain receptors (nociceptors). These receptors send electrical signals from the periphery to the spinal cord and brain *via* multiple parallel neuro-anatomical pathways, producing responses that warn and protect the host from impending tissue damage, thereby helping to maintain bodily integrity and survival (Craig 2003; Muir 2005).

The evaluation of pain severity is particularly important for clinical decision-making. Because direct measurement of a subjective experience is not possible, pain assessment is a value judgment relying on behavioural and physiological indices to provide indirect evidence of mental state (Hansen 1997; Molony and Kent 1997). Pain assessment should involve all of its dimensions, including intensity, frequency, duration and quality, although this is not an exhaustive list (Ashley *et al.* 2005).

Pain experience and expression are influenced by many factors such as racial, species and individual variations, environmental characteristics, drugs, etc. (Flecknell 2000a). For instance, the instinctive response of horses to aversive stimuli is “flight”. Horses have a tendency to escape from an unpleasant event, whether its source is stress or pain. However, once confined, the only possible response may be an aggressive behavioural attack at the pain source or threat (Casey 2004). Aggression has been strongly associated with pain in horses (Ashley *et al.* 2005), as a genuine pain response to palpation, as a fear response in anticipation of the pain-related stimulus, or through learned association, such as linking their own offspring with parturition pain (Juarbe-Diaz *et al.* 1998). This can make the interpretation of their behaviour more difficult, not being clearly able to differentiate true pain from an unpleasant situation (Flecknell 2000b). There is a paucity of scientific research on equine pain behaviour despite the clinical importance placed on a horse’s demeanour.

As highlighted in a recent review (Ashley *et al.* 2005), an ideal pain scoring system needs to be linear, weighted, sensitive to pain-type, breed- and species-specific, less dependent on the observer and closed to misinterpretation. However, few methods of pain evaluation/quantification have been developed in horses, and to date, to our knowledge, none of them includes physiological and behavioural responses as well as responses to care parameters. The accent has been placed on metabolic and hormonal changes associated with peri-operative pain (Robertson 1987, Robertson *et al.* 1990, McCarthy *et al.* 1993, Raekallio *et al.* 1997, Hubbell 1999, Price *et al.* 2003) and a few studies have evaluated behavioural indicators (Raekallio *et al.* 1997, Hubbell 1999, Goodrich *et al.* 2002, Price *et al.* 2003, Pritchett *et al.* 2003; Rietmann *et al.* 2004). The authors used subjective numerical rating scales (discontinuous, ordinal scale) with (Goodrich *et al.* 2002, Pritchett *et al.* 2003) or without (Hubbell 1999, Pritchett *et al.* 2003) video recordings, composite multifactorial scales (complex and multidimensional elements) (Raekallio *et al.* 1997) or automated video systems (Price *et al.* 2003, Rietmann *et al.* 2004). Mainly based on the own clinical experience of the authors, such scales could not be extended to other practices due to lack of validation and the use of automated video-analysis is expensive and time-consuming.

The purpose of this study was to complete the validation of a composite pain scale (CPS), based on physiological and behavioural criteria, by determining if it could be 1) sensitive, specific and repeatable on an inflammatory, orthopaedic, experimental equine model; and 2) suitably applied to evaluate the quantitative and qualitative effects of

130 painkiller therapy in the same experimental setting. To attain these objectives, a blinded and
131 randomized study was done to compare non-painful appropriate controls with chemically-
132 induced acute articular pain groups submitted to monotherapeutic, curative or multimodal,
133 pre-emptive analgesic protocols. For this purpose, we used an intravenous (IV) non-
134 steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), an epidural analgesic mixture, or a combination
135 of both. Behavioural indicators of abdominal disease and limb/foot pain are most
136 commonly cited in the literature, reflecting the frequency with which these disorders occur
137 in the domestic equine population (Ashley *et al.* 2005). The model of amphotericin-B
138 synovitis was chosen with regards to previous publications in the literature (Peloso *et al.*
139 1993; Sysel *et al.* 1996), and to the possibility of a standardization of procedure (SOP) for
140 the nociceptive model increasing the capacity to standardize the method of orthopaedic pain
141 assessment.

142

143 **II.3.3. Materials and methods**

144

145 The study protocol was approved by the Ethics Committee (#03-09) of the École
146 Nationale Vétérinaire de Lyon. To be an efficient pain evaluation tool, a pain scale must be
147 easy to use, include parameters that give repeatable interpretation from one evaluator to
148 another and provide constancy in the results obtained. Parameters are also required to give
149 an evaluation specific to the presence or absence of pain and allow the observer to
150 differentiate as precisely as possible the degree of pain encountered by the patient despite
151 the absence of verbal communication with the animal.

152 To succeed in these objectives, we favoured a rigorous scientific approach based on
153 SOP to: 1) use the CPS (assuring repeatable intra- and inter-observer assessment) and 2)
154 assure the homogeneity of our experimental model: similar horses were selected,
155 procedures were standardized to be repeated in the same sequence and at the same time of
156 the day, with pain induction identical in all horses.

157

158 **II.3.3.1. Horses**

159 Eighteen standard-bred horses (10 mares, 8 geldings), 5 to 10 years old (median 6.9
160 years) and weighing from 450 to 530 kg (median 488 kg), were included in the study. The
161 horses were deemed healthy after physical examination and behavioural evaluation.

162

163 **II.3.3.2. Composite pain scale**

164 The pain scale developed in this study is a modification of existing scales (for
165 review, see Ashley *et al.* 2005). It is a multifactorial numerical rating composite pain scale
166 (CPS). It incorporates physiologic (heart and respiratory rates, digestive sounds, rectal
167 temperature), response to care (interactive behaviour and response to palpation of the
168 painful area) and behavioural (appearance, sweating, kicking, pawing, posture, head
169 movements, appetite) data which were believed to best identify orthopaedic pain (Table 1).
170 All measurements were rated from 0 to 3, with 0 corresponding to normality and no
171 modification in the absence of pain, and 3 corresponding to the most significant
172 modification in the presence of pain. The maximum total pain score (total CPS) that can be
173 achieved with this scale is 39.

174

175 **II.3.3.3. Study design**

176 This study was double-blinded, and all horses were randomly assigned to 6 groups,
177 each containing 3 horses. Three control groups, without pain induction, were used to verify
178 the specificity of the CPS parameters to pain, whereas 3 experimental groups, in which we

179 induced synovitis pain, served to assess the sensitivity of the CPS parameters to pain: the
 180 same model of inflammatory synovitis pain was induced in each of the 9 horses, and these
 181 were further subdivided into groups of 3, each of which received different analgesics in
 182 order to produce different levels of pain.

183

184 The pain model in this study was a chemically-induced synovitis by injection of
 185 amphotericin-B (Fungisone)¹ in a single tarsocrural joint (Peloso *et al.* 1993; Sysel *et al.*
 186 1996). Rapidly after the intra-articular administration, this chemical inflammatory
 187 stimulation leads to gait repercussion (lameness), sensitization at the level of the affected
 188 articulation and systemic repercussions (responses of the autonomic nervous system).

189

190 The negative control groups were defined as follows:

191

192

193

194

- C₀: sedation only.
- C₁: sedation and epidural placebo.
- C₂: sedation and epidural analgesia.

195

196

The positive experimental groups were all pain-induced and were distributed as follows:

197

198

199

200

- E₀: sedation and curative IV NSAID monotherapy.
- E₁: sedation and pre-emptive epidural analgesia.
- E₂: sedation and pre-emptive IV NSAID with epidural analgesia.

201

II.3.3.4. Procedures (Fig 1)

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

Baseline values of blood cortisol and blood glucose were recorded 24 hours before T₀ (T₋₂₄). On the day of the experiment, physiological, response to treatment and behavioural data were recorded prior to sedation. At T₋₂, the horses were sedated with acepromazine (Vétranquil)², (0.03 mg/kg body weight (bwt)) IV to facilitate sterile placement of a 14-gauge catheter (Angiocath)³ in one of the jugular veins, 10 minutes later, and then returned to a quiet area for the next 20 minutes. Afterward, all the horses were moved into stocks, and epidural catheters were placed aseptically in the first coccygeal interspace (Lainay 2001). At T₋₁, the horses were sedated with romifidine (Sédivet)⁴ (0.04 mg/kg bwt) IV and sedation and physiological parameters (heart rate, respiratory rate, digestive sounds and temperature) were evaluated at T_{-0.75}, according to a numerical rating scale following a linear progression, with subjective interpretation of descriptors (absent=3, light=2, moderate=1 and heavy=0 sedation).

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

At T_{-0.5}, horses belonging to *Groups C₂, E₁ and E₂* were administered an analgesic mixture through the epidural catheter. This analgesic mixture combined: ropivacaine (Naropéine)⁵ (0.15 mg/kg bwt), detomidine (Domosedan)⁶ (0.02 mg/kg bwt), morphine (Morphine Lavoisier)⁷ (0.05 mg/kg bwt) and ketamine (Imalgene 1000)⁸ (0.50 mg/kg). The solution was completed to a total volume of 0.023 mL/kg bwt with sterile physiological saline. The innocuity and analgesic efficacy of this epidural solution were tested in a previous study (Lainay 2001). Horses belonging to *Groups C₁ and E₀* were epidurally administered the same total volume of sterile saline as a placebo. Horses from *Group C₀* underwent epidural catheter placement without injection. Only *Group E₂* received an IV injection of phenylbutazone (Phenylarthrite)⁹ (2.20 mg/kg bwt BID) that was repeated at T₁₂. Horses from all other groups received a placebo IV injection of sterile physiological saline. At T_{-0.25}, *E-groups* horses were injected with 25 mg of amphotericin-B in 5 mL of sterile water in the tarsocrural joint.

228 For all groups, experimental follow-up began at T_0 . It was performed over a period
 229 of 24 hours with evaluation:
 230 ✓ Every hour up to T_{12} and every 6 hours up to T_{24} for the *C groups*.
 231 ✓ Every hour up to T_{24} for the *E groups*.
 232 ✓ Horses from the *E groups* and *C groups* were euthanized at T_{24} , and T_{72}
 233 respectively. At this time, the horses received IV sedation with xylazine (Rompun)¹⁰
 234 (1.1 mg/kg bwt) followed by IV injection of an embutramide and mebezonium
 235 iodide solution (T61)¹¹ (100 mL per horse).
 236

237 For each time-point, the real-time blinded assessor (CJ):

238 ✓ Scored each horse for signs of pain using the CPS (Table I).
 239 ✓ Made 2 short video recordings with a video digital camcorder (2 to 8 minutes), first
 240 while the horse was left undisturbed in the box (and unaware of the video
 241 realization) and, second, while the horse underwent palpation of the tarsocrural area.
 242 ✓ Recorded indirect, non-invasive systemic arterial blood pressure (NIBP, diastolic,
 243 mean, and systolic) with an oscillometric device (Siemens Sirecust 402)¹².
 244 ✓ The video recordings were viewed by 2 external assessors (JLC, ET) with
 245 experience in scoring animal behaviour, to assess each horse in the response to
 246 treatment and behavioural categories.
 247

248 Venous blood samples were obtained from the catheterized jugular vein. For cortisol
 249 analysis, 3 mL of blood was collected in heparinized tubes at T_{-24} , 0, 4, 8, and 24 for all *C*
 250 *groups* and additionally at T_{16} for all *E groups*. Blood was then centrifuged at 1,500 x g for
 251 10 minutes. Plasma was collected and frozen at -20°C for 1 to 4 hours and at -70°C until
 252 further analysis (1 month later) of plasma cortisol by radioimmunoassay (Amerlex RIA)¹³.
 253 Glucose was measured in whole blood with a glucometer (Glucotrend)¹⁴ at T_{-24} , 0, 2, 4, 6, 8, 12
 254 and 24 for the *C groups* and additionally at T_{16} for the *E groups*.
 255

256 II.3.3.5. Administration of analgesics

257 The administration of rescue analgesia in the *E groups* was based on the total CPS
 258 score reached by the horse during its evaluation as a function of time. When the total CPS
 259 score reached a moderate level of pain, such as 13/39 on the CPS (third of the total), the
 260 horses received an epidural injection of saline-placebo in *Group E₀* (no analgesia) or an
 261 epidural injection of analgesic mixture in *Groups E₁* and *E₂* to ensure better maintenance of
 262 the induced pre-emptive analgesia (Fig 2). When the total CPS score reached 20/39 (half of
 263 the total), the horses of any group received an IV injection of phenylbutazone (2.20 mg/kg
 264 bwt BID) for ethical purposes to prevent a higher level of pain (Fig 2). Different evolutions
 265 with time on the CPS, the amount of rescue analgesia needed and the time required between
 266 injections indicated the efficacy of analgesic treatment in each group and allowed the
 267 classification of 3 different pain levels. To assure the blindness of the study (in comparison
 268 to *Group E₂*), horses in *Group E₀* received an IV injection of sterile physiological saline at
 269 T_0 and T_{12} and an epidural placebo when $\text{CPS} \geq 13/39$. In the same manner, horses from
 270 *Group E₁* received an IV injection of sterile physiological saline at T_0 and T_{12} .
 271

272 II.3.3.6. Statistical analysis

273 We restricted comparison of the CPS between groups to the period where only a
 274 limited number of horses had received real (saline epidural injection in *Group E₀* was not
 275 considered – see Figure 2) rescue analgesia, *i.e.* up to T_7 . Data sets from all 18 horses

276 served to compare total CPS scores and individual parameter scores among all groups.
 277 Statistical analysis focused on 5 objectives:

278

279 1] Inter- and intra-observer reproducibility (reliability)

280 The K-coefficient of agreement was used to determine the degree of reproducibility
 281 of measurements among the 3 assessors (inter-observer repeatability) for their evaluation of
 282 the total CPS and for each parameter in the response to treatment and behavioural
 283 categories (n=9 parameters). The K-coefficient for each pair of assessors was calculated
 284 with a contingency table.

285

286 The intra-group values obtained for *Groups C₀* and *C₁* at T₈, 12, 18, and 24 were
 287 compared by K-coefficient of agreement to assess intra-observer reproducibility.

288

289 2] CPS specificity and precision (validity)

290 The percentage of expression (considered as any value different from 0) of a
 291 parameter in the *C groups* determines its specificity to the presence of pain; the lower the
 292 percentage of expression, the more specific is a parameter. If fewer than 5% of control
 293 horses exhibited for example kicking, this behaviour was then stated as having excellent
 294 specificity. As guidelines, we selected the following percentages:

295

- 0-4.9%: Excellent specificity

296

- 5-14.9%: Good specificity

297

- 15-29.9%: Moderate specificity

298

- $\geq 30\%$: No specificity

299

300 3] CPS sensitivity (responsiveness)

301

302 To first establish the validity of the experimental nociceptive model in horses, we
 303 needed to verify that the responsiveness of the CPS with time was different for each *E*
 304 *group*, allowing to distinguish 3 pain levels perceived from the lowest to the highest level
 305 by horses where $E_2 < E_1 < E_0$ intensity of pain.

305

306 Secondly, the sensitivity of each parameter was determined in each *E group*; a
 307 parameter was considered as highly sensitive if it could distinguish between the 3 *E groups*,
 308 as moderately sensitive when 1 *E group* distinguished itself from the 2 others, and as not
 309 sensitive if it was unable to distinguish any *E group*.

310

311 4] Complementary physiological criteria

312

313 Mean NIBP and blood biomarkers (cortisol and glucose) were comparative
 314 physiological parameters.

314

315 All continuous dependent variables were analyzed with a linear mixed model for
 316 repeated measures with time as the intra-subject factor, and group as the between-subject
 317 factor, using SAS software¹⁵. A similar model was tested for total CPS scores since most of
 318 the horses showed at least 5 distinct score values. A multinomial logistic regression model
 319 for specific variables measured on an ordinal scale was adopted. The significance level was
 320 set at 0.05 throughout, and the results presented as mean \pm standard deviation. *A priori*
 321 contrasts were performed to compare different levels of the independent variables at
 322 different time-points.

322

323 5] Analgesia efficacy

324 The total amount of epidural and IV injections was considered as a primary endpoint
 325 and compared between all *E groups*. We also considered for analysis the latency to first use
 326 of rescue analgesia, as well as the interval of time required between 2 successive rescue
 327 analgesia injections. Non-parametric tests were used to analyze these parameters because of
 328 the small sample size and non-Gaussian distribution. The *E groups* were compared by the
 329 Kruskal-Wallis test with pair-wise post-hoc contrasts. The level of statistical significance
 330 was also set at 0.05, and the data presented as mean \pm standard deviation.

331

332 II.3.4. Results

333

334 Sedation with romifidine evaluated with the numerical rating scale, showed minimal
 335 differences between groups ($P=0.68$). Physiological parameters changes caused by sedation
 336 with romifidine IV were minimal (diminution of heart rate, respiratory rate, digestive
 337 sounds and temperature) and normalized at T_0 (heart rate, respiratory rate, digestive sounds)
 338 or T_1 (temperature).

339

340 The results on reproducibility, specificity and sensitivity are summarized in Table II.

341

342 II.3.4.1. CPS (total and individual parameter) reproducibility

343

344 High inter-observer repeatability was obtained, with all K values ranging between
 345 0.8 and 1 for the CPS and each of the response to treatment or behavioural parameters.
 346 Consequently, the unique values used for subsequent analyses were values obtained by the
 347 real-time observer (CJ). There was also high intra-observer reproducibility in the values
 348 obtained for each observer when comparing *Groups C₀* and *C₁* at times $T_{8, 12, 18}$ and 24 .

348

349 II.3.4.2. Total CPS specificity and sensitivity (Fig 2)

350

351 Time ($P=0.0003$) and group ($P<0.0001$) influenced the total CPS. In the *C groups*,
 352 for the total CPS, no significant difference ($P>0.15$) was evident between the 3 groups,
 353 indicating no effect of the epidural injection (either saline = *C₁*, or analgesic mixture = *C₂*)
 354 on the CPS, and, globally, the specificity of the CPS to pain was good.

354

355 *A priori* contrasts showed that the *E groups* were all different from the *C groups*
 356 except for *Groups E₂* and *C₂* where no difference ($P>0.09$) was observed at any time-point.
 357 Between the *E groups*, CPS values in *Group E₀* were significantly higher than in *Groups E₁*
 358 ($P<0.03$) and *E₂* ($P<0.01$) from T_2 to T_7 . A statistically significant ($P=0.002$) difference was
 359 also observed between *Groups E₂* and *E₁* at T_6 , and the difference was marginally non-
 360 significant at T_4 and T_5 ($0.05<P<0.07$). The total CPS was able to distinguish 3 pain levels
 361 in the *E groups*, but the presence of only 1 significant time-point between *Groups E₂* and *E₁*
 362 did not allow us to classify the sensitivity of the CPS as excellent.

363

364 II.3.4.3. CPS individual parameters specificity and sensitivity

365

366 a) Physiological responses- **Heart rate** specificity was considered moderate: it
 367 showed expression values different from 0 in *Groups C₀* (21.5%), *C₁* (11.1%), and *C₂*
 368 (5.7%). Heart rate was classified as having moderate sensitivity to pain: *Group E₀* values
 369 were significantly different from *Group E₁* ($P<0.0001$) and *Group E₂* ($P=0.003$). However,
 370 odds were similar between *Groups E₁* and *E₂* ($P=0.33$).

371 **Respiratory rate** presented moderate specificity with modification of 11.1% in
372 *Group C₀*, 5.7% in *Group C₁*, and 17.5% in *Group C₂*, the epidural analgesic mixture
373 inducing a mild increase in the respiratory rate. Respiratory rate was classified as having
374 moderate sensitivity to pain.

375

376 **Digestive sounds** were deemed to have good specificity, with values strongly
377 modified from normality in *Group C₂* (48.2% during the first 8 hours, and 15.8% for the
378 whole period), and no effect in *Groups C₀* and *C₁*, which suggests an effect of the epidural
379 analgesic mixture on gastrointestinal transit/motility. This parameter was not sensitive
380 (weak prevalence of 7.3% in *Group E₀* alone; no analysis done).

381

382 **Rectal temperature** was not considered specific to pain in this study: it was highly
383 responsive in *Groups C₀* (25.9%), *C₁* (40.7%) and *C₂* (48.2%). It was also not a sensitive
384 parameter: Odds were similar between groups except that they decreased by a factor of 15
385 in *Group E₁* compared to *Group E₂* (P=0.01).

386

387 **b) Behavioural responses- Appearance** was non-specific, with very high
388 modification from what was considered normal behaviour. All 3 *C groups* showed high
389 expression of the parameter: *Group C₀*, 92.6%; *Group C₁*, 92.6%; and *Group C₂*, 74.1%.
390 Appearance was a moderately sensitive parameter.

391

392 **Posture** was highly specific with little expression in *Groups C₁* (7.4%) and *C₂*
393 (3.7%). It was also very sensitive. Three pain levels were identified in the *E groups* (*E₀*,
394 70.4%; *E₁*, 51.85%; *E₂*, 7.3%).

395

396 **Sweating** had good specificity with little expression in *Groups C₀* (3.4%), *C₁*
397 (3.4%) and *C₂* (14.8 %). In particular, *Group C₂* responded more strongly, indicating that
398 the epidural analgesic mixture could have a stimulating influence. Sweating was not a
399 sensitive parameter: weak prevalence of 11.1% in *Group E₁*, 7.3% in *Group E₂*, and 0% in
400 *Group E₀* (no analysis done).

401

402 **Head movement** showed moderate specificity of expression in *Groups C₁* (11.1%)
403 and *C₂* (40.2%) with a possible effect of the epidural analgesic mixture from T₃ to T₁₂. It
404 was very sensitive as well (*Group E₀*, 59.3%; *Group E₁*, 29.6%; *Group E₂*, 3.7%).

405

406 **Kicking at the abdomen** was highly specific and was only lightly expressed in
407 *Group C₂* (3.7%). Expression percentages in the *E groups* (*E₀*, 18.5%; *E₁*, 3.7%; and *E₂*,
408 0%) were too low for analysis.

409

410 **Appetite** presented good specificity with little expression in *Groups C₁* (7.4%) and
411 *C₂* (14.8%) but weak sensitivity, allowing the differentiation of *Group E₀* from *Group E₂*
412 only.

413

414 **Pawing on the floor** showed good specificity with values other than 0 only present
415 in *Group C₂* (18.8%), suggesting a slight effect of the epidural analgesic mixture. Pawing
416 was very sensitive since it could differentiate all 3 *E groups* (*E₀*, 77.8%; *E₁*, 33.3%; *E₂*,
417 3.7%).

418

419 c) Responses to Treatment- Interactive behaviour was found to be moderately
 420 specific, with a slight modification from normal behaviour only in *Group C₁* (9%), but it
 421 was not a sensitive parameter: weak prevalence of 24% in *Group E₀* alone (no analysis
 422 done).

423

424 The **response to palpation of the painful area** appeared to be very specific with no
 425 expression (no values other than 0) in the *C groups* and expression >37% in the *E groups*. It
 426 was also very sensitive, allowing all 3 *E groups* to be distinguished from each other.

427

428 II.3.4.4. *Complementary physiological criteria*

429

430 **Non-invasive systemic arterial blood pressure** did not change with time for the *C*
 431 *groups* ($P>0.2$), which were not statistically different from each other. In the *E groups*, only
 432 *E₀* values varied significantly with time ($P=0.01$). Values in this group were significantly
 433 higher than in *Group E₁* at $T_{2,3}$ and T_8 , and *Group E₂* at $T_{2,3,5-8}$. In *Group E₂*, mean NIBP
 434 was significantly lower than in *Group E₁* at T_{4-6} , and there was no difference between
 435 *Group E₂* and the *C groups* ($P>0.27$). While there was no variation with time for all groups
 436 except *E₀*, the average values (in mmHg) of mean NIBP were for each group: *C₀*, 79 ± 9.1 ;
 437 *C₁*, 86.5 ± 9.4 ; *C₂*, 79.7 ± 10.4 ; *E₀*, 118.1 ± 11.6 ; *E₁*, 97.2 ± 10.5 ; *E₂*, 84.7 ± 8.8 . Also, this
 438 parameter allowed to statistically differentiate the 3 *E groups* between each other at many
 439 time-points. Finally, there was a high positive and significant association ($P<0.0001$)
 440 between the total CPS and mean NIBP: for each increment of 1 unit in NIBP, the CPS
 441 increased by 0.18 units. Mean NIBP was a very specific and sensitive parameter of
 442 orthopaedic pain.

443

444 Mean values for **blood glucose** were significantly higher in *Group C₂* than in *Group*
 445 *C₀* at $T_{0,2,4}$ and *Group C₁* at T_0 . There was no significant difference with time and between
 446 the *E groups*. This suggested that the marker was neither specific nor sensitive. It also
 447 suggested an effect of the epidural analgesic mixture on blood glucose.

448

449 **Blood cortisol** did not vary as a function of time or group in the *C groups* ($P>0.46$),
 450 but showed variation in the *E groups*. Significant change occurred with time in *Group E₀*,
 451 and values reached a maximum at T_8 , which was also the case for the total CPS in this
 452 group. There was a positive and significant association ($P<0.002$) between total CPS and
 453 blood cortisol: for each increment of 1 unit in blood cortisol, the CPS increased by 0.095
 454 units. Moreover, blood cortisol in *Group E₂* was significantly lower than in *Group E₀* at T_8
 455 ($P<0.0001$) and *Group E₁* at $T_{0,4}$ and T_8 ($P<0.007$). While there was no variation with time
 456 for all groups except *Group E₀*, the average values (in nmol/L) of blood cortisol were for
 457 each group: *C₀*, 82 ± 21.1 ; *C₁*, 112.7 ± 30.4 ; *C₂*, 101.7 ± 27.8 ; *E₀*, 106 ± 16.8 ; *E₁*, 140.6 ± 33.5 ;
 458 *E₂*, 69.7 ± 18.8 . Blood cortisol was specific and moderately sensitive to orthopaedic pain in
 459 our experimental model.

460

461 II.3.4.5. *Analgesia efficacy (Fig 2 and Fig 3)*

462

463 The average number of epidural injections (saline for *Group E₀*, analgesic mixture
 464 for *Groups E₁* and *E₂*) varied greatly between the 3 groups: *E₀*, 10.7 ± 2.3 ; *E₁*, 3 ± 2.6 with 1
 465 horse requiring 6 injections; *E₂*, 1 ± 1 . This difference was statistically significant ($P=0.048$).
 466 All 3 horses in *Group E₀* required an IV phenylbutazone injection 6.3 ± 2.1 hours after T_0 ,
 467 but none in *Groups E₁* or *E₂* did.

468

469 Looking more precisely at the scores obtained in *Group E₀* between the analgesic
 470 injections, we can see that after a first injection of phenylbutazone ($CPS\geq 20/39$) at $T_{4,7}$ and
 471 T_8 , the CPS decreased (respectively reaching, 14 in 6 hours, 16 in 4 hours, and 15 within the

468 hour), meaning analgesia improved, but the CPS stayed high and did not go below the
469 intermediate level of pain (13/39) before T₁₈, T₁₉ and T₁₆, respectively.

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

II.3.5. Discussion

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

The first studies evaluated the metabolic and endocrine repercussions of general anaesthesia and surgery in horses (Robertson 1987, Robertson *et al.* 1990, McCarthy *et al.* 1993). Raekallio *et al.* (1997) used a CPS for evaluating post-arthroscopy pain in a placebo (n=10) and a pre-emptive phenylbutazone (n=15) group. The authors highlighted the poor correlation between subjective and objective behavioural measurement of pain. In a subsequent identical arthroscopy study evaluating pre-emptive epidural of morphine-detomidine (n=4) and placebo (n=4) efficacy, Goodrich *et al.* (2002) found acceptable within- but poor between-observers agreement, using subjective numerical rating on video recording. Pritchett *et al.* (2003) used a subjective numerical rating scale to evaluate physiological and behavioural indicators of pain in a control group (n=10), a non-painful anaesthesia group (n=10) as well as a surgical correction of gastro-intestinal disorder group using pre-emptive flunixin administration (n=7). From these studies, it has been recognised that, in absence of any validated scale, the efficacy of subjective equine pain scales is heavily influenced by the ability of the observer to recognise pain. Particularly, it could be very difficult to extend their use to other practitioners with regards to the personal experience in pain evaluation influencing the development and use of each scale.

Finally, using direct observation at set time-points and time lapse video recording to produce activity budgets, Price *et al.* (2003) determined some abnormal behaviours between surgery (arthroscopy under multimodal analgesia and general anaesthesia, n=6) and control (non-painful general anaesthesia, n=6) groups. However, as for the study of Pritchett *et al.* (2003), the effects of any surgery and general anaesthesia on behaviour were still unclear and could not be accounted for, thereby reducing the reliability of these findings as specific indicators of postoperative limb or abdominal, pain. Rietmann *et al.* (2004) also performed automated behavioural video-analysis, but their study was based on stress response quantified by comparing horses heart rate variability between rest and exercise activity.

The current study combines various methods of pain evaluation to construct a pain scale as reliable and precise as possible. Constant and repeated evaluations by multiple observers of the behavioural parameters allowed us to reproduce multiple evaluations of the same parameter. Results were identical, thereby confirming the reproducibility of each parameter. To add an objective dimension to the evaluation, video analysis permitted infallible data recording. It also allowed repeated visualization of sequences, giving more precision to the evaluation of the parameters studied. This video analysis permitted non-direct evaluation of horses without the presence or intervention of humans. We believe that this element could allow future discovery of animal behaviours different from those

517 expressed in the presence of humans. Video analysis has been shown to be more than useful
518 in the characterization of painful behaviour, as seen in the studies of Flecknell and Karas
519 (2004) in laboratory animals and Price *et al.* (2003), even if its application will probably be
520 limited to research.

521

522 The current study first revealed that behavioural parameters of the CPS were all
523 repeatable among observers in a good to excellent way. *Groups C₀* and *C₁* were selected for
524 intra-observer evaluation as they were considered exempt from any drug effect so that
525 observer consistency could be properly assessed.

526

527 From the viewpoint of specificity, further analysis including a series of 3 negative
528 control groups, has allowed to determine (i) the effect of sedation with acepromazine and
529 romifidine on the CPS; (ii) the local and systemic actions of an epidural mixture composed
530 of ropivacaine, detomidine, ketamine and morphine as well as their effects on the
531 parameters; and (iii) the specificity of the 13 parameters of the original CPS proposed in
532 this study.

533

534 All groups were homogenous in their degree of response to sedation, and we could
535 reasonably consider that it did not influence the results. Statistical analysis of the *C groups*
536 allowed suspecting some specific effects of the epidural analgesic mixture: slight increase
537 in respiratory rate, clear depression of the gastrointestinal transit/motility, stimulation of
538 pawing on the floor (possible ropivacaine effect), stimulation of sweating, blood glucose,
539 and head lowering. For the 3 latter effects, we suspect a major role of detomidine with
540 regards to such recognized systemic actions (Lerche *et al.* 1993) correlated with the
541 pharmacokinetic data available for this drug after its epidural administration (Sysel *et al.*
542 1996). To be considered specific, a parameter must not be modified of more than 30% from
543 its original value. As mentioned previously, not all parameters fulfilled this requirement.

544

545 **Digestive sounds, interactive behaviour, response to palpation of the painful**
546 **area, sweating, kicking at abdomen, pawing on the floor, posture, and appetite** had
547 good to excellent specificity to pain. As previously stated, **digestive sounds** and **head**
548 **movement** were probably highly affected by epidural detomidine. **Rectal temperature** was
549 highly modified in the absence of pain in all *C groups*. It was particularly evident in *Groups*
550 *C₁* (40.7%) and *C₂* (48.2%), suggesting an effect of the injection itself. In the case of *Group*
551 *C₂*, it could easily be attributed to relaxation of the anal sphincter by the epidural analgesic
552 mixture, more specifically the action of the local anaesthetic ropivacaine. However, the
553 high expression found in both *Groups C₀* and *C₁* also argues for other interference related to
554 epidural catheter placement. The specificity of **appearance** was extremely poor, with very
555 high expression in all 3 negative *C groups*. This can only be explained by a wrong
556 description of the parameter in the first place. To increase its specificity and sensitivity, its
557 description would have to be modified and it would necessitate a re-validation in another
558 similar study. Yet, we have proposed a new description for this parameter, as demonstrated
559 in Table III.

560

561 To identify the presence of pain in an animal is already a major achievement.
562 However, we ask more from a pain scale. With it, one wishes to be able to differentiate the
563 severity of pain encountered by patients in the most accurate way possible. The inclusion of
564 positive *E groups*, where pain was induced and then modulated by 3 different intensities of
565 analgesic treatment, had the purpose of (i) creating 3 different pain intensities perceived by

566 the horses; and (ii) assessing the sensitivity of the CPS and of its components to these
567 different pain levels to test their ability to differentiate them.

568

569 Statistical analysis of the results obtained with the CPS indicates that its global
570 sensitivity was good. This is important, since it represents a validation of the experimental
571 approach and model in designing 3 different pain intensities. Moreover, each CPS
572 component did not have the same sensitivity. The most sensitive parameters were **response**
573 **to palpation of the painful area, pawing on the floor, posture and head movement**. All
574 these parameters were also cited in the review by Ashley *et al.* (2005) who clearly
575 demonstrated their interest in behavioural orthopaedic pain quantification in horses. Indeed,
576 from various equine painful syndromes, there is widespread agreement on behavioural
577 indicators for recognition purposes, and complex scoring systems exist to describe and
578 analyze lameness (Ashley *et al.* 2005). The most commonly cited behavioural signs of acute
579 limb/foot pain are altered weight distribution and altered limb loading/position (Stashak
580 2002; Price *et al.* 2003). These were included in the parameters **posture** and **pawing on the**
581 **floor**. A significant increase in lowered head carriage was also observed in post-
582 arthroscopic studies (Price *et al.* 2003). Animals experiencing pain have increased
583 sensitivity to aversive stimuli and, consequently, a lowered threshold to subsequent
584 stimulation (hypersensitization). Nociceptive withdrawal threshold testing has been and
585 remains a common method of determining changes in the sensitivity of various tissues to
586 noxious and non-noxious stimuli in addition to the evaluation of analgesic drug efficacy.
587 The results obtained with the **response to palpation of the painful area** in this study and
588 others (Wolf 2002) corroborate the hypothesis that a mechanical device could be developed
589 in the future for precise quantification. Therefore, it was not surprising to find these
590 parameters as most sensitive.

591

592 **Heart and respiratory rates**, defined **appearance, appetite and interactive**
593 **behaviour** had moderate sensitivity, as they were able to differentiate 2 levels of pain.
594 **Appearance**, as defined originally, was found unsatisfactory for specificity and sensitivity.
595 With regards to its high occurrence in the literature as a potentially useful parameter, we
596 suspect its description was non-valuable in the first place. **Interactive behaviour** was also
597 disappointing, particularly in relation to promising initial results (Price *et al.* 2003).
598 **Appetite** was definitively modified in the presence of pain, but it might be difficult to
599 graduate its variation. On the other hand, it is usually simple to identify when the animal
600 does not eat at all. Observation of animal behaviour to obtain a better description of this
601 parameter might help to increase its sensitivity. No significant difference in equine heart
602 rate has been found between pain and control groups in wound sensitivity (Redua *et al.*
603 2002) or peri-operative analgesia studies (Raekallio *et al.* 1997; Dzikiti *et al.* 2003; Price *et*
604 *al.* 2003). As other studies in horse (Price *et al.* 2003) and dog (Holton *et al.* 1998), we
605 observed that **heart and respiratory rate** changes could not predict the pain level. This is
606 important as these physiological factors were reported by equine practitioners as main
607 indicators of the presence of clinical pain (Price *et al.* 2002).

608

609 For the first time, to our knowledge, **NIBP** was evaluated and was shown to be an
610 excellent parameter to assess equine orthopaedic pain because of its good specificity and
611 high sensitivity. We believe it would add great value to a pain scale, assuming the necessary
612 material is available.

613

614 Of particular interest is the statistical correlation observed between the CPS and
615 both **NIBP** and **blood cortisol**. Pritchett *et al.* (2003) found **heart rate** and **blood cortisol**
616 to be significantly higher in post-operative exploratory celiotomy cases compared to
617 controls throughout a 30-hour period. These parameters were also associated (as in our
618 study) with the significant differences in pain scores between case and control groups,
619 although no correlation was established. Intrinsic changes (diurnal variations) are very
620 important in the horse (Hillyer *et al.* 1992; Dybdal *et al.* 1994; Sojka & Levy 1995; Beech
621 1999; Levy *et al.* 1999), but **blood cortisol** can help to identify painful situations if frequent
622 measurements are taken during follow-up. More frequent measurements might be needed to
623 make it a useful parameter to validate a pain scale or to assess pain experimentally, but the
624 delay between sampling and the results makes this parameter unacceptable for practical
625 pain scale use. The clinical relevance of these 2 criteria need confirmation with regards to
626 the present results got on an experimental orthopaedic pain model. Their specificity and
627 sensitivity to various levels of clinical pain need to be validated. Their main limitation will
628 be the availability and access to such measures and as such, NIBP looks more promising.

629

630 **Blood glucose** was the least sensitive of all markers, and its specificity was poor. In
631 all groups, an increase in blood glucose was reported after IV administration of romifidine.
632 In the horse, this is thought to be the result of α -2 adrenoreceptor-mediated depression of
633 insulin release from β -cells (Greene *et al.* 1987). Cortisol may play a permissive role in the
634 hyperglycaemic response in humans (Traynor & Hall 1981; Lacoumenta *et al.* 1987). The
635 absence of hyperglycaemia in the present study may be a result of the limited plasma
636 cortisol elevation. **Blood glucose** is definitively not a good parameter to precisely assess
637 pain in horses.

638

639 In this study, key specific and sensitive behavioural indices relating to the **response**
640 **to palpation of the painful area, posture**, and to a lesser value **kicking at abdomen**,
641 **pawing on the floor** and **head movement** were identified as potentially most useful for
642 inclusion in a composite pain scale for the assessment of equine acute orthopaedic pain.
643 The parameter **appearance** would need to be re-evaluated after modification of its
644 description (Table III). It is established that physiological criteria are of low interest for pain
645 evaluation in horses, except for **NIBP**.

646

647 Following our second objective, this study stated without any doubt that the most
648 efficient analgesic protocol was multimodal and pre-emptive (*Group E₂*). Its degree of
649 response was about 3 times more powerful (requiring 3 times less rescue analgesia) and of
650 longer duration than pre-emptive monotherapy (*Group E₁*). Finally, in the current study, the
651 curative approach, based on a unique NSAID, corroborated its efficacy found in clinical
652 evidence of inflammatory pain syndromes. However, this efficacy takes time to establish
653 and cannot be compared with the other protocols tested in this study. Research in humans
654 has established the superior efficacy of multimodal and pre-emptive analgesia; It is now
655 appreciable to have reproduced such clear evidence in horses. First, pain therapy must be
656 tailored to the individual animal. Second, the therapeutic modality must be selected based
657 upon suspected mechanisms and an assessment of the severity and type of pain (superficial,
658 deep or visceral) being treated. Severe pain originating from a peripheral site and the
659 development of central sensitization, as suggested by secondary hyperalgesia, require the
660 administration of more potent analgesics or combinations of analgesic drugs (multimodal
661 therapy) that act by different mechanisms of action (Muir 2005). The administration of a
662 single analgesic drug should not be expected to provide adequate pain relief in all instances.

663 Third, the treatment of pain and the administration of analgesic drugs should be anticipated
664 in all surgical and emergency patients. This implies that analgesic drugs should be
665 administered before the pain-producing event (pre-emptively) whenever possible. Pre-
666 emptive analgesic therapy helps to suppress stress-related consequences of acute pain and
667 decreases the likelihood of developing central sensitization, which can contribute to the
668 development of chronic pain states. Fourth, analgesic therapy should be continued for as
669 long as required; administration of a single dose of an analgesic drug is unlikely to produce
670 adequate long-term analgesic effects and does not provide adequate effects on the sustained
671 pain associated with post-traumatic or surgical events. Analgesic drugs should be
672 administered for a minimum of 3 days after routine elective surgical procedures (Muir
673 2005).

674

675 **II.3.6. Conclusion**

676

677 The evaluation of pain severity is particularly important for clinical decision-
678 making. If we do not assess how much pain is present, we cannot decide if: our choice of
679 analgesic (*e.g.* an opioid or NSAID) is appropriate; the dose given is effective; the dose
680 should be repeated – and at what interval; therapy can be discontinued. Inclusion of the pain
681 level has allowed the adaptation of analgesic treatment to the pain perceived by the animal.
682 Such a scale should be adapted to other pain models such as colic or the immediate post-
683 operative period because the categories that have been chosen here should correspond to
684 most of the pains in horses.

685 Despite the small number of study subjects, we have been able to describe the
686 specificity and sensitivity of many parameters and to identify 3 levels of pain. Such an
687 approach could potentially be reproduced with other pain models and in other species. This
688 study confirmed that the physiological parameters are not valid for evaluating orthopaedic
689 pain in horses, even if **heart rate** could be indicative in some circumstances (*e.g.* moderate
690 to intense acute pain). Moreover, one promising finding of the study is the high potential as
691 specific and sensitive parameter of **NIBP**. In the behavioural parameters to be included in a
692 CPS for orthopaedic pain in horses, **posture** is the first one, followed by **pawing on the**
693 **floor, head movement** and possibly kicking abdomen and appearance. Inclusion of a
694 response to care category, as already done for small animals and other species, reveals to be
695 an interesting tool to evaluate pain in horses (Price *et al.* 2003). In this category, **response**
696 **to palpation of the painful area** was found to be very specific and sensitive in our study.
697 The validation of all these behavioural parameters has led to the establishment of a strong,
698 reliable CPS. The next step would be a comparison to objective three-dimensional
699 kinematic gait analysis and/or ground reaction forces (force plate) analysis in clinical
700 setting.

701

702

703 **II.3.7. Acknowledgements**

704

705 The authors thank the Equine Department of École Nationale Vétérinaire de Lyon,
706 especially Dr. Catherine Fleury, Director, and Dr. Jean-François Chary, Dean, for their
707 permanent support in the realization of the study, as well as Mrs. Dominique Gauvin, Mr.
708 Ovid Da Silva and Stéphanie Keroack for their help in preparing and editing the
709 manuscript.

710

711 II.3.8. Manufacturer's addresses

712

713 ¹50 mg, Bristol-Myers Squibb, Paris, France714 ²1%, Sanofi Santé Nutrition Animale, Libourne, France715 ³Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, UT, USA716 ⁴0.876%, Boehringer Ingelheim, Paris, France717 ⁵1%, Laboratoire Astra France, Groupe pharmaceutique Astra Suède, Nanterre, France718 ⁶1%, Pfizer Santé Animale, Orsay, France719 ⁷1%, Laboratoire Chaix et Du Marais, Paris, France720 ⁸10%, Merial SAS, Lyon, France721 ⁹2%, Laboratoire Vétoquinol SA, Lure, France722 ¹⁰2%, Bayer Pharma, Division Santé Animale, Puteaux, France723 ¹¹Hoechst Roussel Vet, Pantin, France724 ¹²Normed, St-Thibault des Vignes, France725 ¹³Ortho-Clinical, Issy-Les-Moulineaux, France726 ¹⁴Roche Diagnostics, Meylan, France727 ¹⁵SAS version 9.0, Cary, NC, USA.

728

729 **II.3.9. References**

730

731 Ashley, F.H., Waterman-Pearson, A.E. and Whay H.R. (2005) Behavioural assessment of
732 pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. *Equine Vet. J.*
733 **37**, 565-575.

734

735 Beech, J. (1999) Disease of the pituitary gland. In: *Equine medicine and surgery*, 5th edn.
736 Ed: P.T. Colahan, A. M. Merrit, J. N. Moore, I. G. Mayhew and J. N. Moore, Mosby, St-
737 Louis. Vol. II: pp 1951-1956.

738

739 Casey, R.A. (2004) Clinical problems associated with the intensive management of
740 performance horses. In: *The Welfare of Horses*, Ed: N. Waran, Kluwer Academic
741 Publishers, Dordrecht. pp 19-44.

742

743 Craig, A.D. (2003) Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central
744 processing. *Annu. Rev. Neurosci.* **26**, 1-30

745

746 Dybdal, N.O., Hargreaves, K.M., Madigan, J.E., Gribble, D.H., Kennedy, P.C. and
747 Stabenfeldt, G. H. (1994) Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in
748 horses. *J. Am. Vet. Med. Ass.* **204**, 627-632.

749

750 Dzikiti, T.B., Hellebrekers, L.J. and Von-Dijk, P. (2003) Effects of intravenous lidocaine
751 on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-
752 related hormones in horses undergoing surgery. *J. Vet. Med.* **50**, 190-195.

753

754 Flecknell, P. (2000a) Animal pain – An introduction. In: *Pain management in animals*, Ed:
755 P.A. Flecknell and A. Waterman-Pearson, W.B. Saunders co, Philadelphia: p1-7.

756

757 Flecknell, P. (2000b) Pain assessment. In: *Pain management in animals*, Ed: P.A. Flecknell
758 and A. Waterman-Pearson, W.B. Saunders co, Philadelphia: p65.

759

760 Flecknell, P. and Karas, A. (2004) Assessing and managing pain and distress for ethics
761 committees. *ATLA* **32**, 265-266.

762

763 Greene, S.A., Thurmon, W.J. and Benson, G.J. (1987) Effect of yohimbine on xylazine-
764 induced hypoinsulinemia and hyperglycemia in mares. *Am. J. Vet. Res.* **48**, 676-678.

765

766 Goodrich, L.R., Nixon, A.J., Fubini, S.L., Ducharme N.G., Fortier, L.A., Warnick, L.D. and
767 Ludders, J.W. (2002) Epidural morphine and detomidine decreased postoperative hindlimb
768 lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. *Vet. Surg.* **31**, 232-239.

769

770 Hansen, B. (1997) Through a glass darkly: using behavior to assess pain. *Semin. Vet. Med.*
771 *Surg.* **12**, 61-74.

772

773 Hillyer, M.H., Taylor, F.G.R., Mair, T.S., Murphy, D., Watson, T.D.G. and Love, S. (1992)
774 Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine Vet. Educ.* **43**, 131-134.

775

- 776 Holton, L.L., Scott, E.M., Nolan, A.M., Reid, J. and Welsh, E. (1998) Relationship between
777 physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J.*
778 *Small Anim. Pract.* **39**, 469-474.
779
- 780 Hubbell, J.A.E. (1999) Recovery from anaesthesia in horses. *Equine Vet. Educ.* **11**, 160-
781 167.
782
- 783 Juarbe-Diaz, S.V., Houpt, K.A. and Kusunose, R. (1998) Prevalence and characteristics of
784 foal rejection in Arabian mares. *Equine Vet. J.* **30**, 424-428.
785
- 786 Lacoumenta, S., Yeo, T.H., Burrin, J.M. and Hall, G.M. (1987) The effects of cortisol
787 supplementation on the metabolic and hormonal response to surgery. *Clin. Physiol.* **7**, 455-
788 464.
789
- 790 Lainay, O. (2001) Systemic and local effects of an epidural analgesic protocol of dispersed
791 toxicity in the horse [French]. *Thèse de médecine vétérinaire*. Lyon : 225p.
792
- 793 Lerche, E., Blais, D., Cuvellez, S. and Pibarot, P. (1993) Two alpha 2 adrenergic receptor
794 agonists (xylazine and detomidine) in the horse. *Le Point Vétérinaire* **25**, 63-68.
795
- 796 Levy, M., Sojka, J.E. and Dybdal, N.O. (1999) Diagnosis and treatment of equine Cushing's
797 disease. *Compend. Contin. Educ. Prac. Vet.* **21**, 766-769.
798
- 799 McCarthy, R.N., Jeffcott, L.B. and Clarke, I.J. (1993) Preliminary studies on the use of
800 plasma beta-endorphin in horses as an indicator of stress and pain. *J. Equine Vet. Sci.* **13**,
801 216-219.
802
- 803 Molony, V. and Kent, J.E. (1997) Assessment of acute and chronic pain in farm animals
804 using behavioural and physiological measurements. *J. Anim. Sci.* **75**, 266-272.
805
- 806 Muir, W.W. (2005) Pain therapy in horses. *Equine Vet. J.* **37**, 98-100.
807
- 808 Peloso, J.G., Stick, J.A., Caron, J.P., Peloso, P.M. and Soutas-Little, R.W. (1993) Effects of
809 hylan on amphotericin-induced carpal lameness in equids. *Am. J. Vet. Res.* **54**, 1527-1534.
810
- 811 Price, J., Marques, J.M.S., Welsh, E.M., and Waran, N.K. (2002) Attitudes towards pain in
812 horses – a pilot epidemiological survey. *Vet. Record* **151**, 57-0-575.
813
- 814 Price, J., Catriona, S., Welsh, E.M. and Waran, N.K. (2003) Preliminary evaluation of post-
815 operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Vet. Anaesth. Analg.* **30**, 124-137.
816
- 817 Pritchett, L.C., Ulibarri, C., Roberts, M.C., Schneider, R.K. and Sellon, D.C. (2003)
818 Identification of potential physiological and behavioural indicators of postoperative pain in
819 horses after exploratory celiotomy for colic. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **80**, 31-43.
820
- 821 Raekallio, M., Taylor, P.M. and Bennet, R.C. (1997) Preliminary investigations of pain and
822 analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic
823 surgery. *Vet. Surg.* **26**, 150-155.
824

- 825 Redua, M.A., Valadao, C.A., Duque, J.C. and Balestrero, L.T. (2002) The preemptive effect
826 of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by Von Frey filaments. *Vet.*
827 *Anaesth. Analg.* **29**, 200-206.
- 828
- 829 Rietmann, T.R., Stauffacher, M., Bernasconi, P., Auer, J.A. and Weishaupt, M.A. (2004)
830 The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain
831 measures in horses suffering from laminitis. *J. Vet. Med. Ass.* **51**, 218-225.
- 832
- 833 Robertson, S.A. (1987) Some metabolic and hormonal changes associated with general
834 anaesthesia and surgery in the horse. *Equine Vet. J.* **19**, 288-294.
- 835
- 836 Robertson, S.A., Steele, C.J. and Chen, C.L. (1990) Metabolic and hormonal changes
837 associated with arthroscopic surgery in the horse. *Equine Vet. J.* **22**, 313-316.
- 838
- 839 Sojka, J.E. and Levy, M. (1995). Evaluation of endocrine function. *Vet. Clin. N. Am.:*
840 *Equine Pract.* **11**, 415-435.
- 841
- 842 Stashak, T.S. (2002) Examination for lameness. In: *Adams' Lameness in Horses*, 5th edn.,
843 Ed: T.S. Stashak, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. pp 113-183.
- 844
- 845 Sysel, A.M., Pleasant, R.S., Jacobson, J.D., Moll, H.D., Warnick, L.D., Sponenberg, D.P.
846 and Eyre, P. (1996) Efficacy of an epidural combination of morphine and detomidine in
847 alleviating experimentally induced hind limb lameness in horses. *Vet. Surg.* **25**, 511-518.
- 848
- 849 Traynor, C. and Hall, G.M. (1981) Endocrine and metabolic changes during surgery:
850 anaesthetic implications. *Br. J. Anaesth.* **53**, 153-160.
- 851
- 852 Wolf, L. (2002) The role of complementary techniques in managing musculoskeletal pain in
853 performance horses. *Vet. Clin. N. Am.: Equine Pract.* **18**, 107-115.

854 **II.3.10. Table legends**

855

856 **Table I**

857 Multifactorial numerical rating composite pain scale (CPS)

858

859 **Table II**

860 Summary of evaluation of reproducibility, specificity and sensitivity for the CPS and
861 individual parameters of the CPS as well as complementary physiological criteria

862

863 **Table III**

864 Proposition of new descriptors for the **Appearance** parameter

865 **TABLE I: Multifactorial numerical rating composite pain scale (CPS)**

866

867

PHYSIOLOGIC DATA	Criteria	Score / 12
Heart rate	Normal compared to initial value (increase <10%)	0
	11-30% increase	1
	31-50% increase	2
	> 50 %increase	3
Respiratory rate	Normal compared to initial value (increase <10%)	0
	11-30% increase	1
	31-50% increase	2
	> 50% increase	3
Digestive sounds (bowel movements)	Normal motility	0
	Decreased motility	1
	No motility	2
	Hypermotility	3
Rectal temperature	Normal compared to initial value (variation < 0.5°C)	0
	Variation < or = 1°C	1
	Variation < or = 1,5°C	2
	Variation > or = 2°C	3
RESPONSE TO TREATMENT	Criteria	Score / 06
Interactive behaviour	Pays attention to people	0
	Exaggerated response to auditory stimulus	1
	Excessive-to-aggressive response to auditory stimulus	2
	Stupor, prostration, no response to auditory stimulus	3
Response to palpation of the painful area	No reaction to palpation	0
	Mild reaction to palpation	1
	Resistance to palpation	2
	Violent reaction to palpation	3
BEHAVIOUR	Criteria	Score / 21
Appearance (reluctance to move, restlessness, agitation and anxiety)	Bright, lowered head and ears, no reluctance to move	0
	Bright and alert, occasional head movements, no reluctance to move	1
	Restlessness, pricked up ears, abnormal facial expressions, dilated pupils	2
	Excited, continuous body movements, abnormal facial expression	3
Sweating	No obvious signs of sweat	0
	Damp to the touch	1
	Wet to the touch, beads of sweat are apparent over the horse's body	2
	Excessive sweating, beads of water running off the animal	3

868

869

870

871
872

BEHAVIOUR	Criteria	Score
Kicking at abdomen	Quietly standing, no kicking	0
	Occasional kicking at abdomen (1-2 times/5 min.)	1
	Frequent kicking at abdomen (3-4 times/5 min.)	2
	Excessive kicking at abdomen (>5 times/5 min.), intermittent attempts to lie down and roll	3
Pawing on the floor (pointing, hanging limbs)	Quietly standing, no pawing	0
	Occasional pawing (1-2 times/5 min.)	1
	Frequent pawing (3-4 times/5 min.)	2
	Excessive pawing (>5 times/5 min.)	3
Posture (weight distribution, comfort)	Stands quietly, normal walk	0
	Occasional weight shift, slight muscle tremors	1
	Non-weight bearing, abnormal weight distribution	2
	Analgesic posture (attempts to urinate), prostration, muscle tremors)	3
Head movement	No evidence of discomfort, head straight ahead for the most part	0
	Intermittent head movements laterally or vertically, occasional looking at flanks (1-2 times/5 min.), lip curling (1-2 times/5 min.)	1
	Intermittent and rapid head movements laterally or vertically, frequent looking at flank (3-4 times/5 min.), lip curling (3-4 times/5 min.)	2
	Continuous head movements, excessively looking at flank (>5 times/5 min.), lip curling (>5 times/5 min.)	3
Appetite	Eats hay readily	0
	Hesitates to eat hay	1
	Shows little interest in hay, eats very little or takes hay in mouth but does not chew or swallow	2
	Neither shows interest in nor eats hay	3
TOTAL CPS		/ 39

873
874

875 **TABLE II: Summary of evaluation of reproducibility, specificity and sensitivity for**
 876 **the CPS and individual parameters of the CPS as well as complementary physiological**
 877 **criteria.**
 878

	Reproducibility*	Specificity†	Sensitivity‡	Odds ratio for sensitivity¥ <i>E₀ vs. E₁ / E₀ vs. E₂ // E₁ vs. E₂</i>
Total CPS	Good	Good	Good to excellent	
Individual parameters:				
Physiological parameters				
Heart rate		Moderate	Moderate	29.4 (P<0.0001) / 13.8 (P=0.003) // P=0.33
Respiratory rate		Moderate	Moderate	112 (P=0.0003) / 118 (P<0.0001) // P=0.97
Digestive sounds		Good	Null	No analysis
Rectal temperature		Null	Null to moderate	P=0.35 / P=0.18 // 0.067 (P=0.01)
Behavioural parameters				
Appearance	Good	Null	Moderate	43.7 (P<0.0001) / 33.4 (P=0.0003) // P=0.32
Posture	Good to excellent	Excellent	Excellent	3.7 (P=0.04) / 38.7 (P=0.0003) // 12.5 (P=0.009)
Sweating	Excellent	Good	Null	No analysis
Head movement	Good to excellent	Moderate	Excellent	3.4 (P=0.009) / 29.3 (P=0.0004) // 11.7 (P=0.0047)
Kicking at abdomen	Excellent	Excellent	Excellent?	No analysis
Appetite	Good to excellent	Good	Null to moderate	P=0.12 / 4.2 (P=0.015) // P=0.84
Pawing on the floor	Good	Good	Excellent	4.8 (P=0.0002) / 66.8 (P<0.0001) // 13.8 (P=0.003)
Response to care				
Interactive behaviour	Excellent	Excellent	Null to moderate	No analysis
Response to palpation of the painful area	Good to excellent	Excellent	Excellent	2.7 (P=0.002) / 9.3 (P<0.0001) // 3.4 (P=0.0003)
Complementary physiological criteria:				
Mean systemic arterial blood pressure		Good	Excellent	

Blood glucose	Null	Null
Blood cortisol	Good	Moderate

879

880 *Inter-observer reproducibility was tested with the K-coefficient of agreement and was
881 considered as excellent with $1 < K < 0.9$, and good with $0.9 < K < 0.8$.

882 †Specificity was tested with the percentage of occurrence of the parameter in the *C groups*
883 as different from 0. With an occurrence of 0-4.9%, specificity was considered as excellent,
884 5-14.9% as good, 15-29.9% as moderate, $\geq 30\%$ as null.

885 ‡Sensitivity was tested with the possibility of distinguishing between the *E groups*. If the
886 parameter distinguished the 3 groups from each other, then sensitivity was considered as
887 excellent; only 1 group from the 2 others, then sensitivity was considered as moderate; and
888 not distinguishing any group, then sensitivity was considered as null.

889 ¥The odds ratio was calculated for sensitivity when comparing *E groups* one to another. For
890 each comparison (when statistically possible), the odds ratio is presented as well as the P-
891 value of the comparison. No analysis was done when the prevalence of the parameter in
892 each group was too low (see text for more details).

893 ? is present when weak prevalence of the parameter did not allow statistical confirmation of
894 descriptive data.

895

896

897

TABLE III: Proposition of new descriptors of the Appearance parameter

Appearance	Bright and alert, head straight ahead for the most part	0
	Restless, pricked up ears, frequent head movement	1
	Excited, continuous body movements, abnormal facial expressions, dilated pupils	2
	Prostration, fixed stare	3

898

899 II.3.11. Figure legends

900

901 **Figure 1**

902 Time line of events

903

904 **Figure 2**

905 Methodology of rescue analgesia use

906

907 **Figure 3**

908 Evolution with time of the total composite pain scale (CPS)

909

910 *The control groups (C groups) were followed hourly from T₀ to T₁₂ and then at T₁₈ and T₂₄.*

911 *C₀ = sedation + epidural sham; C₁ = sedation + epidural saline; C₂ = sedation + epidural analgesics.*

913 *The experimental groups (E groups) were followed hourly during the whole 24-hour period.*

915 *E₀ = curative IV phenylbutazone + epidural saline; E₁ = pre-emptive IV saline + epidural analgesics; E₂ = pre-emptive IV phenylbutazone + epidural analgesics.*

917 *The grey arrows with a diamond indicate, for each horse, the first injection of IV phenylbutazone, either curative (head down, Group E₀, when CPS \geq 20/39) or pre-emptive (head up, Group E₂). The black arrows with a diamond indicate, for each horse, the first injection of epidural saline (Group E₀, when CPS \geq 13/39). The shaded arrows indicate, for each horse, the first injection of epidural analgesics (head down, Group E₁; head up, Group E₂) required when CPS \geq 13/39.*

923

924 **Figure 4**

925 Average number and delay for epidural re-injections in each E group.

926

927 *The average number of epidural re-injections (either saline in Group E₀, or analgesics mixture in Groups E₁ and E₂) is represented in association with the average delay for such injection required in each E group when CPS \geq 13/39. Different letters indicate significant differences between groups for each parameter.*

931

933 *Fig 1: Time line of events*
 934
 935

T-24	T-2		T-1	T-0,75	T-0,5	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9- T11	T12	T13-T15*	T16*	T17*	T18	T19-T23*	T24	T72
------	-----	--	-----	--------	-------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	------------	-----	----------	------	------	-----	----------	-----	-----

BC/BG Ace/Cath Romi Eval. α BC/BG BG BC/BG BG BC/BG BG BC/BG BG BC/BG *BC/BG BC/BG

α : Administration of: Analgesic mixture via epidural catheter (Groups C₂, E₁ and E₂) or Placebo via epidural catheter (Groups C₁ and E₀);
 Phenylbutazone IV injection (Group E₂); Placebo IV injection (Groups C₀, C₁, C₂, E₀ and E₁);
 Amphotericin-B tarsocrural injection (Groups E₀, E₁ and E₂)

BG: Blood glucose; BC: Blood cortisol (sampling); Eval: Evaluation of sedation
 IV catheter

Ace: Acepromazine sedation; Cath: placement; Romi: Romifidine sedation
 Follow-up * E-Groups only



935 *Fig 2: Methodology of rescue analgesia use*

936

937

938

939

940

941 *Total Composite Pain*942 *Score*

943

944 **Total CPS**

945

946

947

948 **13/39**
949 **Epidural**
950 **injection**

951

952

953

954

955 **20/39**
956 **IV**
957 **injection**

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

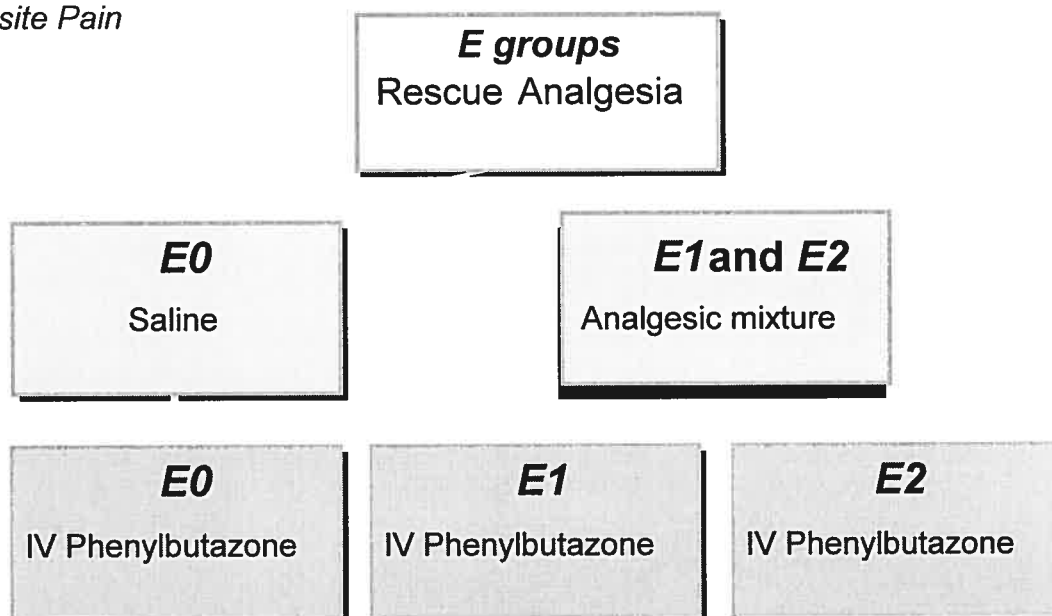
979

980

981

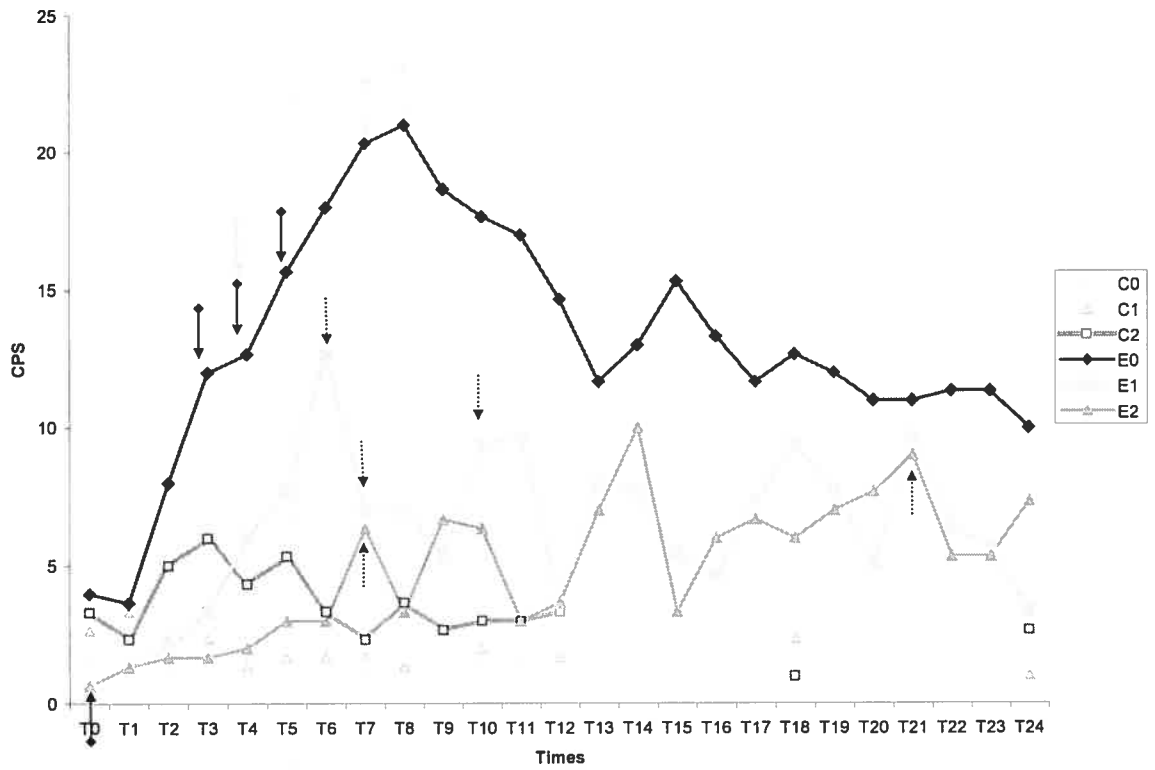
982

983



984
985

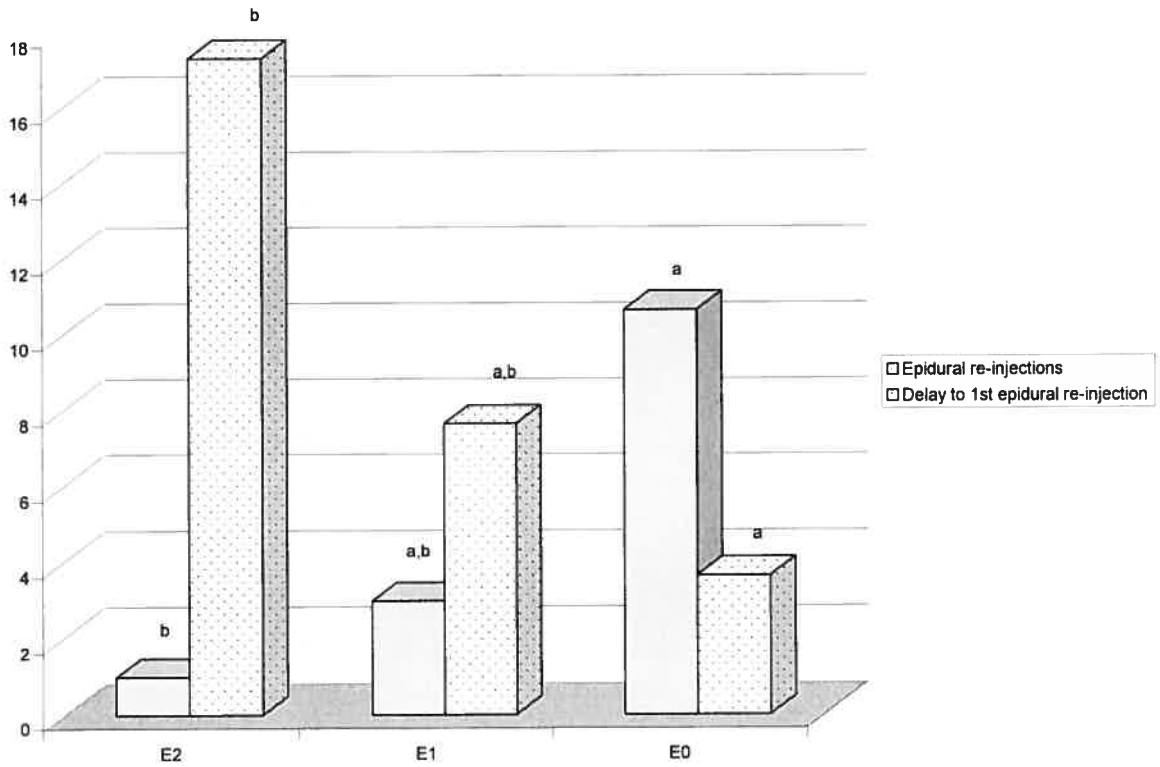
Fig 3: Evolution with time of the total composite pain scale (CPS)



986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003

1004
1005
1006

Fig 4: Average number and delay for epidural re-injections in each E group.



1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016

Chapitre III : Discussion

III.1. Introduction

Beaucoup de chemin a été réalisé depuis qu'il a été accepté que la douleur telle qu'expérimentée en milieu hospitalier n'a pas de fonctions physiologiques de survie et qu'il est plus que bénéfique de la contrôler (Capdevila *et al.* 1999). Il faut toutefois reconnaître que, malgré cette reconnaissance, la recherche sur la douleur équine et ses manifestations et par le fait même son évaluation, se retrouve bien derrière ce que l'on retrouve en médecine humaine et chez d'autres espèces où le nombre d'études est plus important.

Pourtant, le cheval peut être affecté par de nombreuses conditions et maladies engendrant de la douleur. Les traumatismes osseux, les infections des structures articulaires et les coliques en sont de très bons exemples (Taylor *et al.* 2002). Mais ce sont les conditions orthopédiques qui sont la source la plus fréquente de douleur chez le cheval (Dyson & Mark 2003). Ainsi, de l'abcès de pied aux fractures des os longs, il y a toute une variété de conditions orthopédiques pour lesquelles le cheval est susceptible de présenter de la douleur. Notamment, les conditions articulaires sont rencontrées fréquemment, avec la population de chevaux de course et de sport qui fréquente notre institution. Ainsi, pour toutes les applications que la recherche pourrait alors rencontrer au niveau de la population équine, il est apparu logique de débiter ces travaux en tentant le développement d'un outil de travail, c'est-à-dire une échelle, permettant l'évaluation adéquate de la douleur équine et ce en utilisant un modèle de douleur orthopédique inflammatoire et plus particulièrement de douleur articulaire.

III.2. Étude expérimentale sur le développement d'une ECNM

L'étude présentée dans ce mémoire est de type expérimental. Elle avait pour but de développer une échelle d'évaluation de la douleur orthopédique équine et de vérifier l'efficacité d'un protocole analgésique multimodal et préventif. Il a été décidé de construire

une échelle de type cotation numérique multiparamétrique (ECNM) basée sur les données actuellement connues sur les manifestations de la douleur chez le cheval, pour déterminer les paramètres qui la constitueraient.

Les systèmes d'évaluation de douleur basés sur des réponses objectives composées, comportementales et physiologiques associées avec la douleur ont été considérablement utilisés chez les bébés et les enfants d'âge préverbal (Anand & Craig 1996), les animaux de laboratoire (Roughan & Flecknell 2000; 2001) et les animaux de ferme (Kent *et al.* 1993; Molony & Kent 1997; Molony *et al.* 1997). Les études existantes sur l'évaluation de la douleur équine ont utilisé des systèmes de cotation principalement subjectifs sans aucune validation des échelles ainsi proposées (Robertson 1987; Robertson *et al.* 1990; McCarthy *et al.* 1993; Raekallio *et al.* 1997b; Hubbell 1999). Par opposition, l'utilité des échelles subjectives développées pour l'évaluation de la douleur chez les animaux de compagnie (Conzemius *et al.* 1997 ; Holton *et al.* 1998 ; Cambridge *et al.* 2000) et les animaux de ferme (Molony *et al.* 2002) a été validé.

Price et coll. (2003) ont démontré le développement d'une méthode d'évaluation objective de la douleur faisant usage d'un enregistrement vidéo continu ainsi que d'une observation directe. La présente étude a combiné plusieurs méthodes d'évaluation de la douleur afin de construire une grille de douleur aussi fiable et précise que possible. Des évaluations répétées, constantes et par multiples observateurs pour les paramètres comportementaux ont permis de produire plusieurs évaluations d'un même paramètre dont les résultats se sont révélés identiques confirmant ainsi la répétitivité de chacun. Pour ajouter au caractère objectif de l'évaluation, l'utilisation de la vidéo analyse a permis un enregistrement précis des données, permettant aussi le visionnement répété des séquences allouant plus de précision à la qualification des comportements observés. Cette vidéo analyse a également permis une observation à distance des sujets sans la présence et l'intervention de l'évaluateur et cela pourrait permettre dans l'avenir de découvrir des comportements autres que ceux exprimés en présence de l'humain et tout aussi représentatifs de la douleur surtout pour les animaux de type proie (ruminants) plus susceptibles de cacher leur douleur. La vidéo analyse s'est montré plus qu'utile dans la caractérisation des comportements douloureux comme en témoigne les travaux de Flecknell et Karas (2004) chez les animaux de laboratoire et Price et coll. (2003) chez les chevaux

même si son application se limitera très probablement au seul domaine de recherche. Particulièrement pour la douleur abdominale chez le rat, il a été démontré que les 3 signes comportementaux validés pour évaluer la sévérité de la douleur, n'étaient pas spécifiques d'espèce, de sexe, de la molécule ou encore de la procédure chirurgicale (Flecknell *et al.* 2004). La présente étude a donc permis une fois de plus de démontrer l'utilité de la vidéo-analyse dans l'étude comportementale de la douleur animale. Ces résultats devraient avoir un impact important au niveau de la communauté scientifique en renforçant l'utilité et la nécessité d'un tel outil d'observation comportementale et en facilitant l'obtention de données sur ce sujet, non seulement pour les plus petites espèces animale comme les animaux de laboratoire ou de compagnie mais également pour les espèces de plus grande taille telles les chevaux et les grands ruminants.

Une échelle de cotation, afin d'être un outil efficace dans l'évaluation de douleur, doit être facile à utiliser, inclure des paramètres qui permettent une interprétation qui peut se répéter d'un évaluateur à l'autre, fournissant ainsi une constance dans les résultats obtenus. Bien évidemment, les paramètres doivent aussi donner une évaluation spécifique à la présence ou l'absence de douleur et permettre à l'observateur de différencier aussi précisément que possible, malgré l'absence de communication verbale avec le patient animal, le degré de douleur rencontrée par celui-ci.

Afin d'atteindre ces objectifs, une approche scientifique rigoureuse a été favorisée. Ainsi, elle a été basée sur une normalisation des procédures (SOP) quant à : 1) l'usage de l'ECNM (assurant ainsi la répétitivité des évaluations inter et intra-observateurs) et 2) l'homogénéité du modèle avec standardisation et validation du modèle expérimental : sélection similaire des chevaux, uniformisation des procédures répétées dans le même ordre et aux mêmes heures de la journée et induction de la douleur identique pour tous les chevaux concernés (*groupes E*).

Cette étude comporte toutefois certaines limites tel que présenté dans les portions discussion et conclusion de l'article. Tout d'abord, des limites principalement reliées au petit nombre de cas qui ont pu être inclus dans l'étude. Pour des questions éthiques et monétaires, il est toujours difficile de travailler avec un nombre important d'animaux de grande taille. Les budgets devant être obtenus pour procéder à des études expérimentales

sur les grandes espèces peuvent être considérables et c'est une des raisons pour laquelle si peu d'études expérimentales sur des chevaux sont réalisées alors qu'on préfère souvent en recherche travailler sur des modèles canins, félins, ovins ou encore sur des rongeurs avec lesquels de nombreuses études sur la douleur sont réalisées chaque année. Cependant, la douleur est hautement spécifique d'espèce au niveau du seuil de tolérance (Pibarot *et al.* 1997) et au niveau des manifestations comportementales s'y référant (Dobromylskyj *et al.* 2000). Ainsi, les échelles de douleur déjà développées pour une espèce donnée ne sont pas universelles, mais elles peuvent servir de point de départ pour l'élaboration d'une nouvelle grille de douleur pour une espèce animale différente. Malgré son petit nombre de sujet, cette étude a permis d'obtenir des résultats répétables et de décrire la sensibilité et la spécificité à la douleur des paramètres de cette grille. Toutefois, il est clair que ce petit nombre de sujet n'a peut-être pas permis d'obtenir la puissance souhaitée pour l'échelle de douleur ainsi développée. En raison de l'originalité de la démarche adoptée ici, il fut impossible de procéder à une analyse de puissance souhaitable avant toute expérimentation. C'est pourquoi il a fallu se placer dans un contexte d'étude « preuve de concept » et que le nombre de sujets par groupe a été fixé au strict minimum de $n=3$. L'inclusion de groupe positifs, pourtant essentiels à ce type d'étude, pose un problème d'éthique lorsque le travail se fait sur modèle vivant et implique l'induction de douleur. Un nombre de sujet potentiellement plus important dans chaque groupe aurait pu être obtenu en utilisant les mêmes animaux pour les groupes contrôles positifs et négatifs. La période sans douleur et celle avec induction de douleur auraient alors été entrecoupées d'une période de repos suffisamment longue pour éliminer toute interférence entre les deux événements. De cette façon, chaque cheval aurait été son propre contrôle, permettant de doubler le nombre d'individus inclus dans l'étude. Toutefois, cette méthode aurait évidemment prolongé la durée des travaux de recherche et augmenter la quantité de manipulations réalisées sur le même animal.

Une autre limite de cette étude est le modèle de douleur utilisé, qui représente seulement une entité, c'est-à-dire un seul volet de tout ce que peut être la douleur inflammatoire orthopédique aiguë chez le cheval. Il est clair qu'il s'agit d'un protocole qui bien que réalisé « *in vivo* », est également expérimental et que les résultats obtenus sont insuffisants pour une application clinique directe. Cependant, l'avantage d'une telle étude de niveau expérimental est qu'elle a permis d'obtenir un protocole très standardisé et

d'évaluer la grille de douleur en diminuant voir même en éliminant les variations autres que celles qu'il était souhaité d'inclure. Afin de permettre la validation finale de l'échelle ici développée expérimentalement, une étude clinique devra être effectuée.

L'analyse des paramètres de l'étude a premièrement révélé que les paramètres comportementaux de l'ECNM étaient tous répétables parmi les observateurs et ce de manière bonne à excellente. Pour analyser la constance « intra-observateur », les *Groupes C₀* et *C₁* ont été choisis puisqu'ils ont été considérés exempts de tout effet relié aux agents anesthésiques et/ou analgésiques.

La spécificité à la douleur de chacun des paramètres de l'ECNM a ensuite été étudiée en comparant les scores obtenus pour chacun d'eux dans les *groupes C* tel que précisé dans la section matériel et méthode de l'article. Moins le paramètre était exprimé ou modifié en l'absence de douleur de sa valeur ou sa description normale, plus il était considéré spécifique. Quant à l'évaluation de la sensibilité des paramètres de l'ECNM à la douleur, c.-à-d. leur capacité à différencier les trois niveaux de douleur modulée ici par trois différents degrés d'analgésie, elle a été réalisée en comparant les données obtenues dans les *groupes E*.

Concernant plus particulièrement la spécificité, de plus amples analyses incluant la série des 3 groupes de contrôle négatifs (*C*), nous ont permis de déterminer :

- L'effet de la sédation avec acépromazine et romifidine sur les paramètres de l'échelle.
- La spécificité des 13 paramètres de l'ECNM originalement proposée dans cette étude.
- Les effets locaux et systémiques d'un mélange épidural composé de ropivacaïne, détomidine, kétamine et morphine de même que leur effet sur les paramètres de l'échelle.

Tous les groupes ont présenté un niveau de réponse homogène à la sédation. Il a été ainsi conclu que cette tranquillisation n'a pas influencé les résultats. Dans cette étude, les paramètres « bruits digestifs », « comportement interactif », « réponse à la palpation de la

zone douloureuse », « sudation », « coup de pied à l'abdomen », « grattage au sol », « posture » et « appétit » ont montré une spécificité à la douleur bonne à excellente. L'étude a donc permis de décrire la spécificité de ces paramètres face à la douleur de façon expérimentale avec des résultats statistiquement significatifs. Pour qu'un paramètre soit considéré spécifique, il ne doit pas être modifié de plus de 30% de sa valeur originale. Cependant, tel que présenté dans les résultats, les paramètres « fréquence cardiaque et respiratoire », « position de la tête », « température rectale » et « apparence » ainsi que la glycémie, n'ont pas démontré de spécificité adéquate à la douleur. Toutefois, le modèle de l'étude est potentiellement en cause et il serait plus juste de dire que cette recherche n'a pas permis de décrire la spécificité à la douleur de ces paramètres. L'analyse statistique des résultats obtenus dans les *groupes C* a permis de soupçonner un certain effet du mélange analgésique épidural sur: la fréquence respiratoire (légère augmentation); la motilité ou le transit gastro-intestinal (dépression évidente), le mouvement de grattage au sol (stimulation); la sudation (augmentation), la glycémie (augmentation) et la position de la tête (baisse). En effet, l'usage de détomidine, incluse dans le mélange analgésique administré par voie épidurale, peut expliquer la modification de ces paramètres. Les données de pharmacocinétique disponibles pour cette molécule suite à son administration épidurale démontrent qu'elle est absorbée par voie systémique (Sysel *et al.* 1996) et que les effets obtenus sont comparables à une administration parentérale du produit dans les premières 12 heures du suivi. Les effets systémiques de cette molécule dont entre autre l'hyperglycémie, la sudation, le ralentissement du transit digestif et l'abaissement de la position de la tête produisant un appui caractéristique en 5 points, ont été reconnus (Lerche *et al.* 1993). Le paramètre « température rectale » a été extrêmement modifié dans tous les *groupes C*. Cette modification était particulièrement mise en évidence dans les *groupes C₁* (40.7 %) et *C₂* (48.2%), suggérant ici aussi un effet de l'injection épidurale du mélange analgésique. Dans le cas du *groupe C₂*, cette modification pourrait être facilement attribuée à la relaxation du sphincter anal par le mélange analgésique épidural, en outre par l'action de l'anesthésique local ropivacaïne. Mais l'importante expression du paramètre retrouvée également dans les *groupes C₀* et *C₁* suggère une possible interférence liée à l'insertion du cathéter épidural.

La spécificité du paramètre « apparence » était extrêmement pauvre avec son importante expression dans les trois *groupes C*. Ceci peut être uniquement expliqué par une

description inappropriée à prime abord de ce paramètre dans l'échelle. Afin d'évaluer (ou augmenter) sa spécificité et sa sensibilité, il faudrait modifier sa description et le revalider avec une autre étude du même type. Néanmoins, une nouvelle description pour ce paramètre a été proposée (Tableau I).

Tableau I: Proposition d'une nouvelle description pour le paramètre « apparence ».

Apparence	Alerte, tête en avant pour la plupart du temps.	0
	Agité, oreilles dressées, mouvements fréquents de la tête.	1
	Excité, mouvements continuels du corps, faciès anormal, mydriase.	2
	Prostré, regard fixe	3

Si les résultats obtenus ont démontré que plusieurs paramètres utilisés dans l'échelle de douleur ici développée ont permis par leur description l'identification de la présence de douleur chez un animal souffrant, ils devaient pour être d'une réelle efficacité faciliter également l'identification précise du degré de douleur perçue. Ils devaient donc être décrits comme sensibles à la douleur. Cette démonstration a été rendue possible par l'inclusion dans l'étude de *groupes E* positifs, où la douleur a été induite et par la suite modulée par trois intensités différentes de traitement analgésique. Cela a donc permis :

- De créer trois différents niveaux de douleur perçue par les chevaux
- D'évaluer la sensibilité de l'ECNM et de ses paramètres à ces différents degrés de douleur, afin de tester leur capacité à les différencier.

La sensibilité globale de l'ECNM semble être bonne selon cette étude. Ces résultats permettent ainsi de valider l'approche et le modèle expérimental de ce protocole conçu pour obtenir trois intensités différentes de douleur. Les analyses statistiques ont toutefois montré que chaque paramètre de l'ECNM n'avait pas la même sensibilité.

Les plus sensibles ont été : « réponse à la palpation de la zone douloureuse », « grattage au sol », « posture » et « position de la tête ». Tous ces paramètres ont également été suggérés dans l'article d'Ashley et coll. (2005) qui démontre clairement leur intérêt

dans la quantification de douleur orthopédique comportementale chez les chevaux. En effet, pour certains syndromes douloureux rencontrés chez les équins, il existe déjà un accord répandu sur les indicateurs comportementaux de ces syndromes (Ashley *et al.* 2005), permettant ainsi de les reconnaître. L'analyse des boiteries chez le cheval en est un bon exemple (Ashley *et al.* 2005). Les signes comportementaux de douleur aiguë du membre ou du pied les plus fréquemment cités sont le transfert de poids d'un membre à l'autre et les changements de position du pied ou du membre (Stashak 2002 ; Price *et al.* 2003) et ils ont été inclus dans la description des paramètres « posture » et « grattage au sol ». Une importante modification du paramètre « position de la tête » soit un abaissement du port de la tête a aussi été observée dans des études portant sur la période post-arthroscopique (Price *et al.* 2003). Enfin, les animaux éprouvant de la douleur ont une sensibilité augmentée aux stimuli aversifs et, par conséquent, un seuil abaissé à des stimulations subséquentes (hypersensibilisation). La mesure du seuil de retrait à un stimulus nociceptif a été et demeure une méthode fréquemment utilisée pour déterminer les changements dans la sensibilité de divers tissus aux stimuli nocifs et non-nocifs en plus de servir à évaluer l'efficacité de drogue analgésique. Les résultats obtenus avec le paramètre « réponse à la palpation de la zone douloureuse » dans la présente étude et celle de Woolf (2002) confirment l'hypothèse qu'un appareil mécanique pourrait être développé dans l'avenir pour une quantification précise de la douleur. Ainsi, il n'est pas surprenant que ces paramètres se soient montrés comme étant les plus sensibles.

Les paramètres « fréquence cardiaque », « fréquence respiratoire », « apparence », « appétit » et « comportement interactif » ont obtenu une sensibilité modérée puisqu'ils ne pouvaient différencier que deux niveaux de douleur. Le paramètre « apparence » tel que défini en premier lieu a obtenu des résultats décevants dans l'évaluation de sa spécificité et de sa sensibilité. Puisque dans la littérature ce paramètre est cité comme potentiellement utile pour évaluer la douleur équine, la première description qui lui fut attribuée dans cette étude était probablement inadéquate. Le paramètre « comportement interactif » s'est avéré également peu sensible à la douleur alors que les résultats initiaux d'une autre étude le qualifiaient de prometteur pour l'évaluation de la douleur (Price *et al.* 2003). L'« appétit » est définitivement modifié en la présence de douleur mais il est probablement encore difficile de graduer la variation de l'appétit chez le cheval pour détecter les subtilités de la faim, tandis qu'il est habituellement assez facile d'identifier quand l'animal ne mange pas

du tout. L'observation du comportement animal pourrait permettre d'obtenir une meilleure description de ce paramètre ce qui pourrait aider à en augmenter la sensibilité. Aucune différence significative dans la fréquence cardiaque équine n'a pu être trouvée entre les groupes de douleur et contrôle dans des études portant sur la sensibilité des plaies (Redua *et al.* 2002) ou sur l'analgésie péri-opératoire (Raekallio *et al.* 1997b ; Dziki *et al.* 2003 ; Price *et al.* 2003). Tout comme dans les autres études chez le cheval (Price *et al.* 2003) et le chien (Holton *et al.* 1998), il a été observé ici que les variations de « fréquences cardiaque et respiratoire » ne peuvent pas prédire adéquatement le niveau de douleur.

À ce jour, cette étude est la première à évaluer et à démontrer que la « pression sanguine artérielle systémique indirecte » est un excellent paramètre d'évaluation de la douleur orthopédique équine tel que le prouve ici sa bonne spécificité et sa haute sensibilité. Ce paramètre ajouterait une valeur appréciable à une échelle de douleur en supposant que le matériel de mesure soit disponible. De plus, tel qu'indiqué dans la présente étude, un bon accord a pu être observé entre les mesures directe et indirecte de pression sanguine artérielle systémique. Il s'agit donc d'une avancée très intéressante au niveau de la recherche mais également au niveau de la médecine vétérinaire clinique pour le suivi de la douleur au quotidien car cette dernière technique offre l'avantage considérable de permettre l'obtention de résultats immédiats sans utiliser de méthode invasive.

Il est particulièrement intéressant de remarquer dans cette étude la corrélation statistique entre l'ECNM et tous deux la « pression artérielle systémique » et la « cortisolémie ». Pritchett et coll. (2003) ont démontré que la « fréquence cardiaque » et la « cortisolémie » pouvaient être significativement plus élevées en phase postopératoire dans les cas de laparotomies exploratoires lorsque comparés aux groupes contrôles sur une période de 30 heures. Ces élévations ont aussi été associées, comme dans la présente étude, avec des différences significatives dans les scores de douleur obtenus entre les groupes de cas et de contrôle, bien qu'ils n'aient pas été capables d'établir une quelconque corrélation. Les variations intrinsèques (variations diurnes) sont très importantes chez le cheval (Hillyer *et al.* 1992 ; Dybdal *et al.* 1994 ; Sojka *et al.* 1995 ; Beech 1999 ; Levy *et al.* 1999), mais la « cortisolémie » peut aider à identifier des situations pénibles si de fréquentes mesures sont faites durant le suivi et que des précautions sont prises pour coordonner les prélèvements afin d'éviter l'influence des variations diurnes du cortisol. En effet, des mesures plus

fréquentes pourraient être nécessaires pour en faire un paramètre utile pour valider une échelle de douleur ou pour évaluer la douleur expérimentalement, mais tel que précisé dans la revue de littérature de ce mémoire, le délai entre la prise de l'échantillon et l'obtention des résultats rend ce paramètre non-utilisable dans une échelle de douleur pratique.

La « glycémie » s'est avéré ici le moins sensible des bio-marqueurs, et sa spécificité était également pauvre dans cette étude. Pour tous les groupes, une augmentation de la glycémie a été notée suite à l'administration IV de romifidine. Chez le cheval, ce phénomène a été expliqué comme pouvant être un résultat de la diminution de la relâche d'insuline par les cellules β pancréatiques causée par l'action des agents agonistes α -2, en l'occurrence la romifidine, sur les récepteurs α -2 adrénergiques (Greene *et al.* 1987). Le cortisol peut jouer un rôle permissif dans la réponse hyperglycémique chez l'homme (Traynor *et al.* 1981 ; Lacoumenta *et al.* 1987). L'absence d'hyperglycémie dans la présente étude peut être le résultat de l'élévation limitée du cortisol plasmatique. Définitivement, malgré l'intérêt qu'elle présente pour l'obtention rapide de résultats, étant donnée l'utilisation fréquente d'agents agonistes α -2 chez l'espèce équine pour la sédation ou le contrôle de la douleur, la « glycémie » ne peut être utile comme paramètre pour évaluer précisément la douleur chez les chevaux.

Dans cette étude, des paramètres comportementaux spécifiques et sensibles à la douleur tels « réponse à la palpation de la zone douloureuse », « posture », « coup de pied à l'abdomen », « grattage au sol » et « position de la tête » ont été identifiés comme des éléments clé utiles à inclure dans une ECNM (Tableau II) pour l'évaluation de la douleur équine orthopédique aiguë. Pour ce qui est du paramètre « apparence », il devra, tel qu'indiqué précédemment, subir une modification (Tableau I) de sa description originale et être validé à nouveau avant de déterminer si il peut être utile dans une ECNM de la douleur orthopédique équine. Il a pu être établi que les critères physiologiques sont de faible intérêt pour l'évaluation de la douleur chez le cheval, mis à part le prometteur « pression sanguine artérielle systémique indirecte ».

Tableau II : Nouvelle Échelle de Cotation Numérique Multiparamétrique (ECNM) d'évaluation de la douleur

RÉPONSE AU TRAITEMENT	DESCRIPTION	Note
Réponse à la manipulation d'une zone douloureuse	Aucune réaction à la palpation	0
	Peu de réaction à la palpation	1
	Résistance à la palpation	2
	Réaction violente à la palpation	3
COMPORTEMENT	DESCRIPTION	Note
Posture, confort	Calme, d'aplomb ou marche normalement	0
	Report d'appui occasionnel, tremblements musculaires modérés	1
	Suppression d'appui, tremblements musculaires	2
	Tente de se soulager en adoptant une position antalgique (campé, tente d'uriner), prostré, tremblements musculaires intenses	3
Grattage au sol	Calme, ne piétine pas	0
	Piétine, gratte occasionnellement (1-2 fois/5 min.)	1
	Piétine, gratte fréquemment (3-4 fois/5 min.)	2
	Piétine, gratte très fréquemment (> 5 fois/5 min.)	3
Mouvements de la tête	Pas évidence d'inconfort, tête haute la plupart du temps	0
	Mouvements de têtes latéraux et verticaux intermittents, regarde ses flancs (1-2 fois/5 min.), Flehmen occasionnel (1-2 fois/5 min.)	1
	Rapides/furtifs mouvements de têtes lat. et vert. intermittents, regarde ses flancs (3-4 fois/5 min.), Flehmen fréquent (3-4 fois/5 min.)	2
	Mouvements de têtes lat. et vert. continuels, regarde ses flancs (> fois/5 min.), Flehmen excessif (>5 fois/min.), faciès très tendu	3
Coups de pieds à l'abdomen	Calme, pas de coup de pied	0
	Coups de pieds occasionnels (1-2 fois/5 min.)	1
	Coups de pieds fréquents (3-4 fois/5 min.)	2
	Violent, coups de pieds très fréquents (>5 fois/5 min.), tente de se coucher, de se rouler	3

Concernant le deuxième objectif de ce mémoire, cette étude statue sans aucun doute sur l'efficacité supérieure d'un protocole analgésique multimodal et préventif. De plus, le modèle de cette étude a permis de quantifier le degré de réponse à ces différents protocoles analgésiques et de constater que l'analgésie multimodale et préventive (*Groupe E₂*) s'est avérée environ 3 fois plus puissante (requérant 3 fois moins d'analgésie de secours) et de

plus longue action que l'analgésie unique préventive (*Groupe E₁*). Finalement, l'efficacité de l'approche thérapeutique curative basée sur l'administration d'un AINS uniquement correspond dans cette étude à celle retrouvée lors de son utilisation clinique sur des syndromes inflammatoires de douleur aiguë. Mais il a été noté dans la présente étude que cette efficacité met du temps à s'établir et n'est d'aucune comparaison avec les autres protocoles testés ici.

Les résultats obtenus ici soutiennent fortement l'approche analgésique multimodale et préventive dans la douleur orthopédique. Donc, si la recherche chez les humains a pu établir une telle position, il est très appréciable d'avoir pu reproduire si clairement cette même évidence chez les chevaux. Premièrement, le traitement de la douleur doit être adapté à chaque animal individuellement. Deuxièmement, les modalités thérapeutiques choisies doivent être basées sur les mécanismes présumés et sur une évaluation de la sévérité et du type de douleur (superficiel, profond ou viscéral) traitée. La douleur sévère provenant d'un site périphérique et le développement conséquent de sensibilisation centrale tel que suggéré par l'hyperalgésie secondaire, exigent l'administration d'analgésiques ou la combinaison de drogues analgésiques plus puissantes (thérapie multimodale) agissant par différents mécanismes d'action (Muir 2005). L'administration d'une drogue analgésique seule ne devrait pas être considérée comme suffisante pour fournir le soulagement de la douleur dans tous les cas. Troisièmement, le traitement de douleur et l'administration de drogues analgésiques devraient être prévus chez tout patient subissant une intervention chirurgicale ou présenté en situation d'urgence, ce qui implique que l'analgésie devrait être appliquée avant que la douleur s'installe (de façon préventive) lorsque possible. La thérapie analgésique préventive aide à éliminer les conséquences de douleur aiguë apparentées au stress et diminue la probabilité de développement de sensibilisation centrale, qui peut contribuer au développement de la chronicité des états douloureux (Dobromylskyj *et al.* 2000b). Quatrièmement, la thérapie analgésique devrait être continuée pour aussi longtemps que nécessaire; l'administration d'une dose seule d'une drogue analgésique est peu susceptible de produire les effets analgésiques escomptés et suffisants à long terme et ne produit pas un effet adéquat suffisant pour soulager la douleur continue associée aux événements post-traumatiques ou chirurgicaux. Les drogues d'analgésiques devraient être administrées pour au moins 3 jours suivant les procédures chirurgicales électives (Muir 2005).

Dans la prise en charge de la douleur, la combinaison d'AINS administrés par voie systémique et d'une technique d'anesthésie locorégionale comme l'anesthésie épidurale utilisée dans cette étude est un très bon exemple d'analgésie multimodale. Tout dépendant des agents administrés par cette voie locale, les répercussions systémiques peuvent être très minimales tout en permettant de circonscrire la douleur surtout en ce qui a trait aux affections orthopédiques touchant l'arrière-train (Sysel *et al.* 1996), ce qui peut être un énorme avantage surtout sur un patient débilité. L'avantage clinique d'une telle association est considérable puisque lorsque appliquée en phase post-opératoire, elle peut permettre une récupération de l'animal définitivement plus rapide, c'est-à-dire, appétit, fonction digestive normalisée, mobilité normale du membre, guérison des tissus, grâce à l'évitement d'une phase catabolique (Pibarot & Grisneaux 1997, Taylor *et al.* 2002). Ces résultats positifs devraient encourager l'usage de telles associations de protocoles au niveau clinique.

Toutefois, en clinique dans le bloc opératoire, l'utilisation des techniques d'anesthésie locorégionale est présentement encore hésitante et plus particulièrement en ce qui touche l'anesthésie épidurale alors que cette dernière est pratique courante chez l'homme et les carnivores domestiques. Pourtant, étant donné le grand nombre d'études actuelles portant sur cette technique chez plusieurs espèces (Dadure *et al.* 2006; Weinbroum 2005; Natalini and Linardi 2006; Goodrich *et al.* 2002; Novello and Corletto 2006), il semble bien qu'il s'agit d'une technique prometteuse. Le manque de popularité de cette technique chez le cheval ne peut être dû à la difficulté de la technique qui est relativement simple à effectuer tel que cité en première partie de ce mémoire. Cependant il est possible qu'il soit relié à l'incertitude d'obtenir l'effet analgésique pleinement escompté sans effet secondaire imprévisible comme l'ataxie par exemple et il est alors vraisemblable de penser qu'une fois les protocoles adaptés et affinés chez le cheval, l'utilisation de l'analgésie épidurale rentrera dans les mœurs.

Tel que statué en préambule, cette étude de validation d'une ECNM constitue donc la première étape indispensable d'un axe de recherche dédié à la douleur orthopédique chez le cheval et à son traitement. Cependant, des interrogations subsistent quant aux effets systémiques et gastro-intestinaux de l'anesthésie épidurale, à la validité clinique de l'échelle de la douleur ici développée et la gestion actuelle incomplète de la douleur chez le cheval.

III.3. Études actuelles et à venir

III.3.1. Étude rétrospective

Heureusement, la technique d'analgésie locorégionale qu'est l'épidurale a été, malgré les réticences, déjà utilisée dans notre institution en phase pré-opératoire pour le contrôle de la douleur orthopédique depuis une dizaine d'année. La molécule principalement administrée par voie épidurale est la morphine aux doses de 0,02 mg/kg. Tuvache et coll. (2006) ont réalisé une étude rétrospective portant sur l'évaluation de la relation entre l'administration épidurale de morphine préopératoire et le ralentissement du transit intestinal (RTI) chez le cheval. Pour ce faire, des cas ayant subi des anesthésies épidurales au CHUV de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal ont été répertoriés et les dossiers ont été examinés afin de noter tout effet secondaire étant survenu et pouvant être relié ou pas à l'anesthésie épidurale. Cette étude avait également pour but de cibler les points entourant l'anesthésie épidurale chez le cheval et sur lesquels il serait intéressant de s'attarder. Elle tente donc de faire la lumière sur le manque de connaissances en cette matière, ce qui est en aucun doute relié à l'impopularité de l'anesthésie épidurale chez le cheval.

Cependant, cette étude n'a pas permis l'obtention d'une quelconque association significative, en l'état actuel des connaissances, entre l'administration épidurale de morphine pré-opératoire et l'incidence de RTI en phase postopératoire chez le cheval. Il est possible que l'absence de résultats significatifs soit lié au trop petit nombre de cas faisant partie du groupe ayant reçu des épidurales et à la variabilité des conditions pour chaque traitement clinique. L'obtention de résultats significatifs impose probablement un nombre élevé d'échantillons et sans doute cela ne pourrait-il se faire que par une étude multicentrique, randomisée et prospective dans laquelle une normalisation des procédures aiderait à limiter la variabilité. Fait intéressant, dans cette étude, les auteurs concluent que les complications associées au RTI rencontré actuellement, sont réversibles et facilement gérables et que l'administration épidurale de morphine est sécuritaire et judicieuse.

III.3.2. Étude prospective

Ainsi, pour faire suite à cette étude, il serait donc logique de procéder à une étude prospective clinique à l'aveugle avec groupe contrôle sur les effets potentiels de la morphine administrée par voie épidurale caudale en phase pré-opératoire sur le système digestif de chevaux anesthésiés pour procédure chirurgicale arthroscopique. Car, même si de façon expérimentale, aucune complication digestive liée à l'administration de morphine par voie épidurale n'a pu être mise en évidence tant dans l'étude présentée dans ce mémoire sur le « développement d'une grille multiparamétrique d'évaluation de la douleur orthopédique chez le cheval » que dans d'autres études (Sysel *et al.* 1997), les réticences liées à l'application au quotidien d'une anesthésie épidurale de morphine démontrent bien la nécessité d'une étude en situation clinique. L'hypothèse à réfuter serait que la morphine administrée par voie épidurale en phase préopératoire cause des problèmes digestifs tels que décrits ci-haut chez les chevaux devant subir des procédures arthroscopiques des membres postérieurs. La normalisation des procédures (protocole anesthésique, durée de chirurgie, de réveil, etc.) permettrait l'usage d'un plus petit échantillon.

S'il s'avère qu'il y a réellement une association entre les administrations épidurales caudales de morphine en phase pré-opératoire et le RTI, plusieurs questions se poseraient par la suite. Tout d'abord, à savoir si la morphine produit ses effets sur le transit digestif de façon dose-dépendante ou encore si les effets digestifs diminuent lorsque la morphine est associée à d'autres molécules comme, par exemple, les anesthésiques locaux tels que cela semble être le cas chez les humains (Barzoi *et al.* 2000; Leon-Casasola *et al.* 1996). Et surtout, il serait important d'en déterminer le mécanisme.

III.3.3. Études *ex-vivo*

Afin de déterminer les effets potentiels des morphiniques directement au niveau intestinal, des études *ex-vivo*, à l'aide de segments intestinaux peuvent potentiellement apporter des réponses. Giovannini et coll. (2006) a effectué déjà plusieurs travaux en relation avec l'action de différents agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sur l'activité motrice intestinale longitudinale et circulaire. Cette étude a permis de préciser le

mode d'action de la motilité intestinale et le rôle potentiel des AINS. De façon similaire, il serait très intéressant de vérifier les effets de différents agonistes et antagonistes morphiniques ou alpha-2 adrénergiques sur l'activité de différents segments intestinaux ainsi que certains groupes d'étude s'y sont déjà intéressés (Van Hoogmoed & Boscan 2005). Il serait également intéressant de tester les combinaisons d'agents analgésiques. Cela permettrait d'éclaircir les données sur les effets directs causés par ces différents agents quant à la question du RTI et les mécanismes d'action possibles.

III.3.4. Validation clinique de l'ECNM

Tel que déjà précisé, la prochaine étape dans le développement de l'échelle de cotation numérique multifactorielle (ECNM) d'évaluation de la douleur est une validation clinique. Tel que souligné par Price (Price *et al.* 2002), quelque soit le sujet, même si des données expérimentales existent, tant qu'elles n'ont pas été démontrées cliniquement, des interrogations et une mauvaise compréhension peuvent subsister chez les vétérinaires praticiens. Pour cette validation, il serait justifié d'effectuer une étude prospective à l'aveugle avec groupe contrôle et pour modèle de douleur inflammatoire orthopédique aiguë, l'arthroscopie d'un ou plusieurs membres. L'analgésie utilisée serait multimodale et préventive, soit une combinaison d'analgésie intra-articulaire et d'AINS systémique. Cette étude permettrait de rendre compte de l'efficacité de l'ECNM ici développée pour quantifier la douleur clinique équine. L'hypothèse émise serait que cette ECNM est un outil simple, répétable, fiable, spécifique et sensible pour évaluer la douleur orthopédique inflammatoire aiguë chez le cheval, qu'elle soit utilisée en milieu hospitalier ou en pratique privée.

Selon les résultats qui seront obtenus par la validation clinique de cette ECNM et si il s'avère que cette ECNM a un bon potentiel d'évaluation de la douleur orthopédique, des ECNM similaires mais plus adaptées à la douleur abdominale et éventuellement d'autres types de douleur pourraient être développées. Ainsi plusieurs types d'ECNM pourraient être disponibles pour les vétérinaires équins en milieu académique ou en pratique privée dans le but de les aider à mieux évaluer la douleur équine.

III.3.5. Les attitudes face à la douleur animale

Ce type d'étude portant sur l'évaluation de la douleur et son contrôle est important en anesthésie équine et encore trop peu présent. Toutefois, il faut reconnaître que l'avenir est encourageant. La communauté scientifique et les vétérinaires praticiens font des progrès dans la reconnaissance et dans l'évaluation de la douleur. De plus en plus d'études se font sur de nouveaux protocoles analgésiques chez cette espèce (Symonds *et al.* 2006; Natalini & Linardi 2006; Holm *et al.* 2006; Haussler & Erb 2006; Robertson 2006). Les étudiants finissants de médecine vétérinaire terminent aujourd'hui leurs études avec beaucoup de connaissances en cette matière. La douleur animale, son évaluation et son contrôle sont des notions présentes de façon de plus en plus importante dans leur enseignement. Ils ont d'une part un bagage plus complet de connaissances et d'autre part ces notions ne sont plus abstraites et ne leur font pas peur. De par ce fait ils sont beaucoup plus sensibilisés à ce problème.

Cet enseignement s'est-il bien répandu à tous les pays? Cela reste à vérifier. Cependant, il est possible de constater que les étudiants côtoyés sont de façon générale bien sensibilisés à la douleur animale. Cette notion semble malheureusement dans quelques cas s'estomper à mesure que les années de pratique s'accumulent. Bien que l'analgésie relève de la discipline de l'anesthésie, il est de l'avis de l'auteur que l'enseignement de l'analgésie doit se poursuivre au delà du diplôme de grade vétérinaire quelque soit la voie professionnelle ou la spécialité empruntée par l'étudiant. Cela assurerait probablement une meilleure compréhension de la douleur équine et une meilleure évaluation par les diplômés d'autres spécialités que l'anesthésie et faciliterait les échanges entre spécialistes ainsi que la collaboration dans ce domaine.

Chez les animaux de compagnie, la douleur est une notion relativement bien comprise et acceptée. C'est peut-être parce que la communauté scientifique vétérinaire s'est attardée à la douleur chez ces espèces depuis plus longtemps. C'est peut-être également parce que ces espèces sont plus proches de l'homme en ce sens qu'il est de ce fait plus impliqué au niveau émotif dans leur bien-être. Ce ne sont pas des animaux de production et dans certains cas, leur confort influe assez directement sur celui de l'humain. Pour les grandes espèces, il est plus difficile de faire état de douleur face à un cas clinique. Les

signes de douleur sont moins évidents et n'ont pas tous été reconnus par l'homme. De façon très générale, on a longtemps considéré les grandes espèces comme souffrant moins, peut-être simplement parce qu'elles ne s'expriment pas dans un langage corporel qui nous rejoint autant que les petites espèces dites de compagnie et qu'on pense ainsi qu'elles sont plus résistantes à la douleur que nous, alors qu'elles sont aussi évoluées physiologiquement pour percevoir la douleur. L'argument économique est aussi souvent avancé bien qu'il ait déjà été démontré en pratique des petits animaux que l'analgésie était un argument économique positif dans une pratique (Gaynor 1999).

Plusieurs raisons peuvent expliquer une gérance inadéquate de la douleur chez l'espèce équine. Une étude préliminaire portant sur les opinions et les pratiques courantes envers la gestion de la douleur équine a été réalisée par Price et collaborateurs en 2002 (Price *et al.* 2002) au Royaume-Uni auprès d'un échantillon de la profession vétérinaire. Avec un taux de participation de 25 %, le questionnaire a permis d'obtenir des informations sur la disponibilité et les prescriptions de drogues analgésiques, les facteurs influençant la sélection des analgésiques et leur administration et des estimations de la sévérité de la douleur associées à des conditions cliniques sélectionnées. Cette étude a permis de noter qu'il y a plusieurs variations dans les différentes pratiques quant à la gestion de la douleur chez le cheval par les vétérinaires, impliquant qu'on semble rencontrer dans la pratique équine les mêmes obstacles que chez d'autres espèces.

Certaines études ont relevé entre autre un manque de connaissances ou des connaissances inexactes vis-à-vis les opioïdes et une peur de leurs effets secondaires (Hugonnard *et al.* 2004; Armitage *et al.* 2005), justifiant leur non-usage par les praticiens. Les vétérinaires semblent se baser sur la puissance d'un analgésique donné pour effectuer leur choix plus que sur le coût uniquement faisant référence ici au modeste prix de la phénylbutazone. Cependant, beaucoup de décisions relèvent encore d'un choix personnel et sont basées sur l'expérience clinique bien plus que sur des évidences scientifiques. Par exemple, il existe une appréhension bien connue envers l'utilisation d'opioïdes quant aux effets secondaires potentiels comportementaux chez le cheval et ce même s'il a été démontré expérimentalement que ces effets sur le comportement étaient minimes lorsque administrés à des chevaux en absence de douleur (Muir *et al.* 1978) et non-observés chez des chevaux subissant une anesthésie générale pour une chirurgie élektive (Taylor 1986;

Johnson *et al.* 1993b; Mircica *et al.* 2003). À ce sujet, des études cliniques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des opioïdes en pratique équine.

De façon générale, les critères pour déterminer l'intensité de la douleur équine utilisés par les vétérinaires sont également peu spécifiques et il n'y a pas vraiment de consentement quant à la sévérité de la douleur engendrée par différentes procédures comme par exemple la castration. Il y a donc un réel besoin d'études supplémentaires afin de mieux comprendre les facteurs prédominants qui influencent les praticiens dans leur gestion de la douleur équine en pratique vétérinaire.

Conclusion

La douleur en général est un sujet très vaste pour lequel il reste beaucoup à découvrir tant au niveau de son évaluation que de sa gestion, ce qui en fait un sujet passionnant. La douleur animale est une notion plus récente si on la compare à la douleur humaine, mais elle est toute aussi présente et complexe. En effet, le seuil de perception de la douleur est identique chez toutes les espèces animales incluant l'humain et l'équin et les voies nociceptives chez l'animal sont très similaires à celles de l'homme. Seul le seuil de tolérance à la douleur diffère d'une espèce à l'autre (Pibarot *et al.* 1997). Il peut donc paraître logique d'utiliser nos propres expériences sur la douleur comme point de départ pour déceler la douleur animale.

Le cheval est un animal à l'origine sauvage qui a été domestiqué par l'homme mais qui a gardé des caractéristiques comportementales bien particulières qui font qu'il réagit à la douleur ou au stress bien différemment d'un chien par exemple. Devant le danger, le cheval, lorsqu'il en a la possibilité, prend peur et fuit. Un comportement d'évitement qui rend bien difficile notre approche de cette animal pour commencer et qui est un facteur contribuant à notre manque de connaissance en la matière. En situation de confinement, comme c'est souvent le cas en situation d'hospitalisation par exemple, cet animal développe en présence de douleur des comportements que nous devons apprendre à reconnaître pour mieux évaluer cette souffrance dans un contexte clinique.

Dans ce mémoire, nous avons d'abord passé en revue les méthodes d'évaluation et de gestion contemporaines de la douleur chez l'espèce équine tout en en identifiant les limites actuelles. Puis, nous y avons présenté une étude principale selon un modèle expérimental, qui constitue selon nous de ce fait le premier échelon d'une série de travaux à venir, pour tenter de répondre à cette problématique de l'évaluation et de la gestion de la douleur bien présente dans le travail quotidien du praticien vétérinaire équin. Cette étude avait pour but de développer une grille à cotation numérique multifactorielle d'évaluation de la douleur chez le cheval et d'évaluer l'efficacité analgésique d'un protocole multimodal et préventif en s'attardant sur l'analgésie administrée par voie épidurale. Nous sommes très heureux des résultats que nous avons pu obtenir dans cette étude. Plus particulièrement, la

rigueur et homogénéité des résultats, par rapport aux paramètres que nous avons sélectionnés, résultent en l'obtention d'un outil d'évaluation de la douleur soit une ECNM modifiée, spécifique et sensible à la douleur inflammatoire orthopédique équine (Chapitre III, Tableau 2). Nous avons très hâte de voir l'application qu'elle pourra avoir dans des situations cliniques. Nous sommes également très satisfaits du protocole analgésique développé pour contrôler ce type de douleur. Il s'agit d'un protocole d'analgésie multimodale préventive et son efficacité supérieure à un protocole curatif et uni modal a pu être démontrée. Il mérite encore une fois une validation clinique avant de pouvoir être appliqué comme tel.

Cette étude doit permettre d'ouvrir des portes pour des recherches plus nombreuses et variées sur l'analgésie équine. Nous tenons à souligner plusieurs points importants selon nous afin que ce travail aboutisse à des résultats efficaces. Tout d'abord, il y a un réel besoin pour plus de protocoles expérimentaux de ce type afin de mieux connaître les mécanismes impliqués dans la douleur chez le cheval. Ceci devrait enfin permettre d'être à mieux d'évaluer et de contrôler la souffrance équine pour la soulager; but ultime à tous ces travaux. Il ne faut pas hésiter à combiner et à comparer différentes méthodes d'évaluation de la douleur et de ses manifestations et avoir recours à la technologie la plus récente.

Deuxièmement, des études *in vitro* sont requises afin de mieux identifier et comprendre les mécanismes et conséquences physiologiques des différentes molécules impliquées dans le traitement de la douleur chez le cheval et également afin de développer de nouvelles molécules. Ce type d'étude est essentiel pour tenter de répondre à différentes problématiques pouvant se poser dans le traitement de la douleur, comme par exemple celle se rapportant à l'utilisation de morphine par voie épidurale caudale et ses conséquences possibles sur le système digestif.

Enfin, plusieurs études prospectives seront nécessaires afin de confirmer et de valider les données obtenues dans les études expérimentales « *in vivo* » et « *in vitro* » dans des situations cliniques, tel que ce mémoire en fait état précédemment dans la section discussion.

Nous réalisons que de grandes améliorations au niveau de la prise de conscience face à la douleur chez les grandes espèces et plus particulièrement l'espèce équine sont survenues dans la dernière décennie et que cela a mené à un intérêt grandissant de la communauté scientifique pour le déploiement de recherches sur l'analgésie équine. Toutefois, nous sommes également convaincus que le processus pour arriver au développement de méthodes d'évaluation et de contrôle de la douleur équine doit être fait consciencieusement, étape par étape et que cela implique un long cheminement.

Bibliographie

Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 67(1):3-6; discussion 209-11.

Armitage E.A., Wetmore L.A., Chan D.L., Lindsey J.C. Evaluation of compliance among nursing staff in administration of prescribed analgesic drugs to critically ill dogs and cats. *J Am Vet Med Ass* 2005; 227(3): 425-429.

Ashley F.H., Waterman-Pearson A.E., Whay H.R. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys : application to clinical practice and future studies. *Equine Vet J* 2005; 37(6): 565-575.

Baller LS, Hendrikson DA. Management of equine orthopedic pain. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2002, 18:117-131.

Barrey E., Desliens F., Poirel D., Biau S., Lemaire S., Rivero J.L., Langlois B. Early evaluation of dressage ability in different breeds. *Equine Vet J Suppl.* 2002; (34):319-24.

Barrey E. Un nouvel examen complémentaire des boiteries. 1997. *EquiNews*, n° 3

Barrey E., Desbrosse F. Measurements of gait asymmetry in lame horses using an accelerometric device. *Third International Workshop on Animal Locomotion*, Saumur, France, May 20-22, 1996, 65.

Barzoi G., Carluccio S., Bianchi B., Vassia S., Colucci G., Mangiante G.L. Morphine plus bupivacaine vs. morphine peridural analgesia in abdominal surgery: the effects on postoperative course in major hepatobiliary surgery. *HPB Surg* 2000; 11(6): 393-9.

Beech J. Disease of the pituitary gland. In: *Equine medicine and surgery*. Colahan P.T., Mayhew I. G., Merrit A. M., Moore J. N. Goleta, *American veterinary publication*. 1999 Vol. II: 1951-1956.

E. Giovannini, C. Pozzoli, E. Poli, M. Marchese, A. Menozzi, S. Bertini. Motor effects of different nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on the equine ileum *in vitro*. *Thèse de Phd, Université de Parme*, abstract présenté à Turin, 2006.

Benford SM, Dannemiller S. Use of Electrodremal Activity for Assessment of Pain/Stress in Laboratory Animals. *Animal Lab News*. March/April 2004.

Biau S., Couve O., Lemaire S., Barrey E. The effect of reins on kinetic variables of locomotion. *Equine Vet J Suppl*. 2002 Sep; (34): 359-62.

Bicer C, Esmoğlu A, Akin A, Boyacı A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *European journal of Anaesthesiology*. 2006; 23:149-153

Booker P.D. Assessment and treatment of pain in the neonate. *J Vet Anaesth* 1996; 23:30.

Brearley JC et coll., Chronic pain in animals in : *Pain management in small animals*, 2000, Saunders, Flecknell, p 156

Breward J, Gentle MJ. Neuroma formation and abnormal afferent nerve discharges after partial beak amputation (beak trimming) in poultry. *Experientia*. 1985 15; 41(9): 1132-4.

Brideau C., Van Staden C., Chan C.C. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res*, 2001;62:1755-1760.

Cambridge A., Tobias K.M., Newberry R.C., Sarkar D.K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2000; 217:685-690.

Capdevila X., Barthelet Y., Biboulet P., Ryckwaert Y. Rubenovitch J., d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91:8-15.

Chambers J.P., Livingston A., Waterman A.E., Goodship A.E. Analgesic effects of detomidine in thoroughbred horses with chronic tendon injury. *Res Vet Sci* 1993;54: 52-56.

Chambers J.P., Waterman A.E., Livingston A. Further development of equipment to measure nociceptive thresholds in large animals. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1994; 21, 66-72.

Clark L., Clutton R.E., Blissitt K.J., Chase-Topping M.E. Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. *Vet Anaesthesia and Analgesia*. 2005; 32: 10-15.

Clarke KW., Paton B.S. Combined used of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet J*. 1998; 7: 111-6.

Clayton H.M., Schamhardt H.C., Willemen M.A., Lanovaz J.L., Colborne G.R. Kinematics and ground reaction forces in horses with superficial digital flexor tendonitis. *Am J Vet Res* 2000;61:191-196.

Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210(11):1619-22.

Corning J.L. Spinal anaesthesia and local medication of the spinal cord. *New York medical J*. 1885:483.

Corr SA, McCorquodale CC, Gentle MJ. Gait analysis of poultry. *Res Vet Sci*. 1998; 65(3): 233-8.

Cottrell D.F., Molony V. Afferent activity in the superior spermatic nerve of lambs : the effects of application of rubber castration rings. *Vet Res Commun* 1995; 19(6): 503-15.

Dadure C., Bringuier S., Nicolas F., Bromilow L., Raux O., Rochette A., Capdevila X. Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major podiatric surgery in children: a prospective, comparative randomized study. *Anesth Analg*. 2006; 102(3): 744-9.

Daunt D.A., Steffey E.P. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 2002; 18:39-46.

Dobromylskyj P., Flecknell P.A., Lascelles B.D., Livingston A., Taylor P., Waterman-Pearson A.. *Pain Assessment*. In: Pain Management in Animals, Flecknell P et Waterman-Pearson A. (ed), Saunders, London, UK. 2000a; 53-79.

Dobromylskyj P., Flecknell P.A., Lascelles B.D., Pascoe P.J., Taylor P., Waterman-Pearson A. *Management of postoperative and other acute pain*. In: Pain Management in Animals, Flecknell P et Waterman-Pearson A. (ed), Saunders, London, UK. 2000b; 81-145.

Doherty T.J., Geiser D.R., Rochrbach B.W. Effects of high volume epidural morphine, ketamine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Eq Vet J*. 1997; 29: 370-3.

Donaldson L.L., Dunlop G.S., Holland M.S., Burton B.A. The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Vet Surg* 2000; 29: 92-101.

Dowling J. Autonomic measures and behavioural indices of pain sensitivity. *Pain* 1983; 16, 193-200.

Dowling J. Autonomic indices and reactive pain reports on the McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1982;14 :4, 387-392.

Downie W.W., Leatham P.A., Rhind V.M., Wright V., Branco J.A., Anderson J.A. Studies with pain rating scales. *Annals of Rheumatic Diseases* 1978; 37, 378-381.

Dunlop C.I., Daunt D.A., Chapman P.L., Wagner A.E., Cluet L.H., Vakkuri O., *et al.* Anesthetic potency of 3 steady-state plasma levels of detomidine in halothane-anesthetized horses. *Proceedings of the Fourth International Congress of Veterinary Anesthesia*.1991;7.

Dybdal N.O., Hargreaves K.M., Madigan J.E., Gribble D.H., Kennedy P.C., Stabenfeldt G. H. Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1994;204(4), 627-632.

Dyson S., Marks D. Foot pain and the elusive diagnosis. *Vet Clin N Am : Equine Pract.* 2003; 19 : 531-565.

Dzikiti, T.B., Hellebrekers, L.J. and Von-Dijk, P. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J. vet. med. Ass.* 2003; 50: 190-195

Evans JW, Winget CM and Pollack EJ. Rhythmic cortisol secretion in the equine: Analysis and physiological mechanisms. *J. Interdiscip. Cyc. Res.* 1977; 8:111-121.

Firth A. Haldane S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214(5):651-659.

Flecknell PA. Refinement of animal use - assessment and alleviation of pain and distress. *Lab Anim* 1994; 28 :222-231.

Flecknell P. Évaluation de la douleur chez les animaux. Forum douleur animale. Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, *congrès CNVSPA*, Paris:33-37.

Flecknell PA. Animal pain- an introduction. In: *Pain Management in Animals*, Flecknell P et Waterman-Pearson A. (ed), Saunders, London, UK. 2000; 1-7.

Flecknell, P. Karas, A. Assessing and managing pain and distress for ethics committees. *ATLA, Alternatives to Laboratory Animals* 2004; 32, 265-266.

Gaynor, J.S. Pain management: ensuring a fair profit from a valuable service. *Veterinary Medicine*. 1999; 94(4) : 358-362.

Geiser DR. Chemical restraint and analgesia in the horse. *Vet Clinic North Am Equine Pract* 1990; 6: 495-512.

Gomez de Segura I.A., De rossi R., Santos M., San-Roman J.L., Tendillo F.J. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet Surg*. 1998; 27: 384-91.

Goodrich L.R., Nixon A.J., Fubini S.L., Ducharme N.G., Fortier L.A., Warnick L.D., Ludders J.W. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. *Vet Surg* 2002 May-Jun;31(3): 232-9.

Green E.M., Cooper R.C. Continuous caudal epidural anesthesia in the horse. *J Am Vet Med Assoc*. 1984;184:971-974.

Greene S.A., Thurmon W.J., Benson G.J. Effect of yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia and hyperglycemia in mares. *Am. J. Vet. Res.* 1987; 48 : 676-678.

Grisneaux E., Pibarot P., Dupuis J., Blais D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J AM Vet Med Assoc*. 1999; 215:1105-1110.

Grondahl-Nielsen C., Simonsen H.B., Lund J.D., Hesselholt M. Behavioural, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia. *Vet J* 1999; 158 :14-20.

Grosenbaugh D.A., Skarda R.T., Muir W.W. Caudal regional anesthesia in horses. *Equine Vet Educ*. 1999; 11:98-105.

Grubb T.L., Riebold T.W., Huber M.J. Comparison of lidocaine, xylazine, and xylazine /lidocaine for caudal epidural analgesia in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201:1187-1190.

Hamm D., Jochle W. sedation and analgesia in horses treated with various doses of domosedan : blind studies on efficacy and duration of effects. *Proc Am Ass Equine Practnr* 1984: 235-242.

Hamm D., Turchi P., Jochle W. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet Rec*, 1995; 136 (13): 324-327.

Hansen B.D., Hardie E.M., Carroll G.S. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997; 51: 101-109.

Hardie E.M., Hansen B.D., Carroll G.S. Behaviour after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997; 51, 111-128.

Hata T., Kita T., Yoneda R., Yanada S. Effects of exogenous stimuli and centrally acting drugs on galvanic skin responses in rats. *Jpn J Pharmacol* 1981; 31:1, 23-31.

Haussler K.K., Erb H.N. Pressure algometry for the detection of induced back pain in horses: a preliminary study. *Equine Vet J* 2006; 37 (1): 76-81.

Hillyer, M.H., Taylor, F.G.R., Mair, T.S., Murphy, D., Watson T.D.G., Love S. Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine Vet Educ* 1992; 4(3): 131-134.

Hoffman P.E. Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1974;164:42-45.

Hoffsis G., Murdick P., Tharp V.L., Ault K. Plasma concentrations of Cortisol and Corticosterone in the Normal Horse. *Am J Vet Res.* 1970;31;1379-1387.

Holm K.R., Wennerstrand J., Lagerquist U., Eksell R., Johnston C. Effect of local analgesia on movement of the equine back. *Equine Vet J* 2006; 38(1): 65-9.

Holton L.L., Scott E.M., Nolan A.M., Reid J., Welsh E., Flaherty D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *JAM Vet Med Assoc* 1998a; 212: 61-66.

Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *Journal of Small Animal Practice*. 1998b;39,469-474.

Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, von dem Busche K, Schulte am Esch J. Postoperative Pain Facilitates Nonthermoregulatory Tremor. *Anesthesiology*, 1999; 91: 979-984

Hubbell J.A. Recovery from anaesthesia in horses. *Equine Vet Educ*.1999; 11 (3):160-167.

Hugonnard M., Leblond A., Keroack S., Cadoré J.L., Troncy E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesthesia and Analgesia* 2004; 31: 154-163.

Jaureguito J.W., Wilcox J.F., Cohn S.J. et al.: A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient knee arthroscopy. *The American Journal of Sports Medicine*.1995;23: 350-353.

Jochle W. Field trial evaluation of detomidine as a sedative and analgesic in horses with colic. *Equine Vet J Suppl* 1989 (7): 117-120.

Jochle W., Moore J.N., Brown J., et coll. Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Vet J*, 1989;7:111-116.

Johnson C.B., Bloomfield M., Taylor P.M. Effects of ketamine on the equine electroencephalogram during anesthesia with halothane in oxygen. *Vet Surg* 1999; 28(5): 380-5.

Johnson C.B., Taylor P.M. Effects of alfentanil on the equine electroencephalogram during anaesthesia with halothane in oxygen. *Res Vet Sci* 1997; 62 (2): 159-63.

Johnson C.B., Taylor P.M., Brealey J.C., Young S.S. Comparison of phenylbutazone, flunixin and carprofen for the provision of postoperative analgesia in equine surgery. *J Vet Anesthesia*. 1993a; 20: 38-39.

Johnson C.B., Taylor P.M., Young S.S., Brearley J.C. Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses. *Vet Rec*. 1993b; 133(14): 336-338.

Judy CE, Galuppo LD, Snyder JR, Willits N.H. Evaluation of an in-shoe pressure measurement system in horses. *Am J Vet Res*. 2001; 62:23-28.

Kalpravidh M Lumb WV, Wright M, Heath RB. Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. *Am J Vet Res* 1984; 45:211-217.

Kamerling S.G., Weckman T.J., DeQuick D.J., Tobin T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. *J Pharmacol Methods* 1985a; 13(3): 267-74.

Kamerling S.G., DeQuick D.J., Weckman T.J., Tobin T. Dose-related effects of fentanyl on autonomic and behavioral responses in performance horses. *Gen Pharmacol*. 1985b; 16(3): 253-8.

Kamerling S.G., DeQuick D.J., Weckman T.J., Tobin T. Dose-related effects of ethylketazocine on nociception, behaviour and autonomic response in the horse. *J. Pharm. Pharmacol*. 1985c; 38: 40-45.

Kamerling S.G., Weckman T., Donahoe J., Tobin T. Dose related effects of the kappa agonist U-50, 488H on behaviour, nociception and autonomic response in the horse. *Equine Vet. J*. 1988; 20: 114-118.

Kamerling S.G., Wood T., Weckman T. et al. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. *Equine Vet J*. 1989; 21: 4-12.

Kelmer G, Keegan KG, Kramer J, Wilson DA, Pai FP, Singh P. Computer-assisted kinematic evaluation of induced compensatory movements resembling lameness in horses trotting on a treadmill. *Am J Vet Res* 2005; 66: 646-655.

Kent J.E., Molony V., Robertson I.S. Changes in plasma cortisol concentration in lambs of three ages after three methods of castration and tail docking. *Res Vet Sci* 1993; 55(2): 246-51.

Kohn C.W., Muir W.W. Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *J Vet Intern Med.* 1988;2:85-91.

Lainay O. Systemic and local effects of an epidural analgesic protocole of dispersed toxicity in the horse [French]. *Thèse de médecine vétérinaire.* Lyon 2001 : 225p.

Larson M, Edquist LE, Ekman L and Persson S. Plasma cortisol in the horse, diurnal rhythm and effects of exogenous ACTH. *Acta Vet. Scand.* 1979; 20: 16-24.

Lascalles B.D., Cripps P.J., Jones A., Waterman A.E. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain* 1997; 73: 461-471.

LeBlanc P.H., Caron J.P., Patterson J.S., et coll. Epidural injection of xylazine for perineal analgesia in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193:1405-1408.

Leleu C., Gloria E., Renault G., Barrey E. Analysis of trotter gait on the track by accelerometry and image analysis. *Equine Vet J Suppl.* 2002; Sept (34):344-8.

Leon-Casasola O.A., Karabella D., Lema M.J. Bowel function recovery after radical hysterectomies: thoracic epidural bupivacaine-morphine versus intravenous patient-controlled analgesia with morphine: a pilot study. *J Clin Anesth* 1996; 8(2): 87-92.

Lerche E., Blais D., Cuvelliez S., Pibarot P. Two alpha 2 adrenergic receptor agonists (xylazine and detomidine) in the horse. [French] *LePoint Veterinaire* 1993; 25: 151, 63-68.

Levine S. A definition of stress? In: *Animal Stress*. Ed GP Moberg, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1985, p 51-69.

Levy M., Sojka J.E., Dybdal N.O. Diagnosis and treatment of equine cushing's disease. [Journal article] *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1999; 21,(8) :766-769.

Li WI, Chen CL. Running and shipping elevate plasma levels of beta-endorphin-like substance (B-END-LI) in thoroughbred horses. *Life Sciences* 1987; 40, 1411-1421.

Liles J.H., Flecknell P.A. The effect of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on locomotor activity and food and water consumption in rats. *Lab Anim* 1991; 25, 50-60.

Lowe J.E., Hilfiger J. Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using I.V. and I.M. routes of administration. *Acta Vet Scand*, 1986;82:85-95.

Luna S.P.L. Equine opioid, endocrine and metabolic responses to anaesthesia, exercise, transport and acupuncture. *Cambridge: University of Cambridge*; 1993; 197-215.

Malone E., Graham L. Management of gastrointestinal pain. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2002;18:133-158.

Mann T.M., Williams K.E., Pearce P.C., Scott E.A. A novel method for activity monitoring in small non-human primates. *Lab Anim*. 2005; 39 (2):169-77.

Martin C.A., Kerr C.L., Pearce S.G., Lansdowne J.L., Boure L.P. Outcome of epidural catheterization for delivery of analgesics in horses: 43 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc*. 2003; 222(10): 1394-8.

Matthews N.S., Van Dijk P. Anaesthesia and analgesia for donkeys. In: *Veterinary Care for Donkeys*, Eds : NS Matthews and TS Taylor, International Veterinary Information Services, Ithaca, 2004. (www.ivis.org Document No A2902.0904).

Mattson S., Boure L., Pearce S., Kerr C., Mattson S. Clinical observation: bilateral upward fixation of the patella following epidural administration of morphine. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219(3): 298-9.

Maxwell L.K., Thomasy S.M., Slovis N., Kollias-Baker C. Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses. *Equine Vet J*. 2003; 35: 484-90.

McAllister C.G., Morgan S.J., Borne A.T., Pollett R.A. Comparison of the adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1993;202:71-77.

McCarthy R.N., Jeffcott L.B., Clarke I.J. Preliminary studies on the use of plasma beta-endorphin in horses as an indicator of stress and pain. *J Equine Vet Sci* 1993; 13:216-219.

Mc Grath & Unruh. *Pain in Children and Adolescents*. Elsevier, Amsterdam 1989.

Mc Grath P.J., Johnson G., Goodman J.T. CHEOPS : A behavioural scale for rating postoperative pain in children. *Advances in Pain Research and Therapeutics* 1985; 95-402.

McMurphy R.M. Providing analgesia. In: White NA, MooreJM, ed. *Current techniques in equine surgery and lameness*. Philadelphia:WB Saunders; 1998, p2-5.

Miller S.M., Short C.E., Ekstrom P.M. Quantitative electroencephalographic evaluation to determine the quality of analgesia during anesthesia of horses for arthroscopic surgery. *Am J Vet Res* 1995; 56 (3): 374-9.

Mills P.C., Ng J.C., Kramer H., Auer D.E. Stress response to chronic inflammation in the horse. *Equine Vet J* 1997; 29: 483-483.

Mircica, E. Clutton, R. E. Kyles, K. W. Blissitt, K. J. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2003; 30 (3) : 147-155.

Molony V., Kent J.E. Assessment of acute and chronic pain in farm animals using behavioural and physiological measurements. *J Anim Sci* 1997; 75, 266-272.

Molony V., Kent J.E., Robertson I.S. Behavioural responses of lambs of three ages in the first 3 hours after three methods of castration and tail docking. *Res Vet Sci* 1993; 55, 236-245.

Molony V, Kent JE, Hosie BD, Graham MJ. Reduction in pain suffered by lambs at castration. *Vet J* 1997; 153(2):205-13.

Molony V., Kent J.E., McKendrick I.J. Validation of a method for assessment of an acute pain in lambs. *Appl Anim Behav Sci* 2002; 76, 215-238.

Morton D.B., Griffiths P.H.M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and a hypothesis for assessment. *Veterinary Record*.1985; 116, 431-436.

Moses V.S., Bertone A.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2002; 18:121-37.

Muir W.W., Skarda R.T., Sheehan W.C. Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in horses. *Am J Vet Res* 1978; 38: 1632-1635.

Muir W.W. Pain therapy in horses. *Equine Vet J* 2005;37(2): 98-100.

Munoz-Delgado J., Corsi-Cabrera M., Canales-Espinosa D., Santillan-Doherty A.M., Erkert H.G. Astronomical and meteorological parameters and rest-activity rhythm in the spider monkey *Ateles geoffroyi*. *Physiol Behav* 2004; 30; 83 (1):107-17.

Murrell J.C., White K.L., Johnson C.B., Taylor P.M., Doherty T.J., Waterman-Pearson A.E. Investigation of the EEG effects of intravenous lidocaine during halothane anaesthesia in ponies. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32(4): 212-21.

Murrell J.C., Johnson C.B., White K.L., Taylor P.M., Haberham Z.L., Waterman-Pearson A.E. Changes in the EEG during castration in horses and ponies anaesthetized with halothane. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30(3): 138-46.

Natalini C.C., Robinson E.P. Comparative evaluation of the analgesic effects of epidural morphine, alfentanil, butorphanol and U50488H in horses. *Vet Anaesth Analg*. 2000;27:109 (Abstract).

Natalini C.C., Linardi R.L. Analgesic effects of epidural administration of hydromorphone in horses. *Am J Vet Res*. 2006; 67(1): 11-5.

Nixon A.J. Perioperative considerations. In: Nixon AJ, ed. Equine fracture repair. Philadelphia:WB Saunders;1996. p43-51.

Nolan A.M. Pharmacology of analgesic drugs. In: Flecknell P, Waterman-Pearson A, ed. *Pain management in animals*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p 21-52.

Novello L., Corletto F. Combined spinal-epidural anesthesia in a dog. *Vet Surg* 2006; 35(2): 191-7.

Nyren O., Adami H.O., Bates S., Bergstrom R., Gustavsson S., Loof L., Sjoden P.O. Self-rating of pain in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 408-414.

Ohnhaus E.E., Adler R. Methodological problems in the measurement of pain :a comparison between the verbal rating scale and visual analogue scale. *Pain* 1975; 1: 379-384.

Otto K.A., Voight S., Piepenbrock S., Deegen E., Short C.E. Differences in quantitated electroencephalographic variables during surgical stimulation of horses anesthetized with isoflurane. *Vet Surg* 1996; 25 (3): 249-55.

Owens J.G., Kamerling S.G., Stanton S.R., Keowen M.L. Effects of ketoprofen and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in the horse. *Equine Vet J.* 1995; 27: 296-300.

Owens J.G., Kamerling S.G., Stanton S.R., et coll. Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally-induced synovitis in horses. *Am J Vet Res*, 1996a; 57:866-874.

Owens J.G., Kamerling S.G., Stanton S.R., Kewoen M.L. Evaluation of detomidine-induced analgesia in horses with chronic hoof pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996b; 278: 179-84.

Owens J., Clark T.P. Analgesia. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1999, 15: 705-23.

Peloso J.G., Stick J.A., Caron J.P., Peloso P.M., Soutas-Little R.W. Effects of hylan on amphotericin-induced carpal lameness in equids. *Am J Vet Res.* 1993; 54(9):1527-34.

Pibarot P., Grisneaux E. Importance de l'analgésie dans la récupération postopératoire. Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, *congrès CNVSPA*, Paris : 57-62.

Pibarot P et Grisneaux E. Conséquences physiopathologiques de la douleur chirurgicale, *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 1998; 33 :211-216.

Pippi N.L., Lumb W.V. Objective tests of analgesic drugs in ponies. *Am J Vet Res* 1979; 40(8): 1082-6.

Price J., Catriona S., Welsh E.M., Waran N.K. Preliminary evaluation of a behavior-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2003; 30, 124-137.

Price J., Marques J.M., Welsh E.M., Waran N.K. Pilot Epidemiological study of attitudes towards pain in horses. *Veterinary Record* 2002; 151: 570-575.

Pritchett, L.C., Ulibarri, C., Roberts, M.C., Schneider, R.K. and Sellon, D.C. Identification of potential physiological and behavioural indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Appl. anim. behav. Sci.* 2003; 80: 31-43.

Prügner W., Huber R., Lühmann R. Eltenac, a new anti-inflammatory and analgesic drug for horses; clinical aspects. *J Vet Pharmacol Ther*, 1991, 14 (2):193-199.

Raekallio M., Taylor P.M., Bloomfield M. A comparison of methods for evaluation of pain and distress after orthopaedic surgery in horses. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1997a; 24:17-20.

Raekallio M., Taylor P.M., Bennett R.C. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses given phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. *Vet Surg* 1997b; 26: 150-155.

Redua, M.A., Valadao, C.A., Duque, J.C. and Balestrero, L.T. The preemptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by Von Frey filaments. *Vet. Anaesth. Analg.* 2002; 29: 200-206.

Reimer M.E., Johnston S.A., Leib M.S., Duncan R.B., Reimer D.C., Marini M., et al. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 1999; 13: 472-7.

Revill S.I., Robinson J.O., Rosen M., Hogg M.I. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesiology* 1976; 31:1191-1198.

Rietmann TR, Stauffacher M, Bernasconi P, Auer JA and Weishaupt MA. The association between heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis. *J. Vet. Med A.* 2004; 51: 218-225

Robertson S.A. Some metabolic and hormonal changes associated with general anaesthesia and surgery in the horse. *Equine Vet. J* 1987; 19 (4), 288-294.

Robertson S.A., Steele C.J., Chen C.L. Metabolic and hormonal changes associated with arthroscopic surgery in the horse. *Equine Vet J*, 1990; 22(5): 313-316.

Robertson I.S., Kent J.E., Molony V. Effects of different methods of castration on behaviour and plasma cortisol in calves of three ages. *Res Vet Sci* 1994; 56, 8-17.

Robertson S. The importance of assessing pain in horses and donkeys. *Equine Vet J* 2006; 38 (1): 5-6.

Robinson E.P., Natalini C.C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2002;18:61-82.

Roland E.S., Hull M.L., Stover S.M. Design and demonstration of a dynamometric horseshoe for measuring ground reaction loads of horses during racing conditions. *Journal of Biomechanics*. 2005; 38, 2102-2112.

Rollin B.E. Animal pain, scientific ideology, and the reappropriation of common sense. *J Am Med Assoc*. 1987; 191 (10):1222-1226.

Rollin B.E. Pain and ideology in human and veterinary medicine. *Semin Vet Med Surg*. 1997; 12 (2): 56-60.

Rossdale P.D., Silver M., Ellis L., Frauenfelder H. Response of the adrenal cortex to tetracosactrin (ACTH1-24) in the premature and full-term foal. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*. 1982; 32: 545-53.

Roughan JV, Flecknell PA. Effects of surgery and analgesic administration on spontaneous behaviour in singly housed rats. *Res Vet Sci*. 2000;69(3):283-8.

Roughan JV, Flecknell PA. Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. *Pain*. 2001;90(1-2):65-74.

Sammarco J.L., Conzemius M.G., Perkowski S.Z., Weinstein M.J., Gregor T.P., Smith G.K. Post-operative analgesia for stifle surgery: a comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. *Vet Surg.* 1996; 25: 59-69.

Schoonover M.J., Jann H.W., Blaik M.A. Quantitative comparison of three commonly used treatments for navicular syndrome in horses. *Am J Vet Res* 2005; 66:1247-1251.

Schumacher J. Effects of analgesia for of the distal interphalangeal joint or palmar digital nerves on lameness caused by solar pain in horses. *Vet Surg.* 2000; 29:54-8.

Scott J., Ansell B.M., Huskisson E.C. The measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 186-187.

Sellon D.C., Monroe V.L., Roberts M.C., et coll. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. *Am J Vet Res.* 2001;62:183-189.

Seymour R.A. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 441-444.

Silver I.A. Clinical assessment of pain, distress and discomfort in horses. In: Gibson.TE, editor. The detection and relief of pain in animals, British Veterinary Association Animal Welfare Foundation Symposia, 2nd edition. London: British Veterinary Association;1985: 82-84.

Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on post-operative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;87:88-92

Skarda R.T., Muir W.W. Segmental epidural and subarachnoid analgesia in conscious horses: a comparative study. *Am J Vet Res.* 1983a;44:1870-1876.

Skarda R.T., Muir W.W. Continuous caudal epidural and subarachnoid anesthesia in mares: a comparative study. *Am J Vet Res.* 1983b;44:2290-2298.

Smith J.D., Allen S.W., Quandt J.E., Tackett R.L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 1996;57:1674-1678.

Sojka J.E., Levy M. Evaluation of endocrine function. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1995; 11(3): 415-435.

Spadavecchia C, Arendt-Nielsen L, Andersen OK, Spadavecchia L, Schatzmann U. Effect of romifidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in conscious horses. *Am J Vet Res.* 2005 Nov; 66 (11):1992-8

Spadavecchia C., Andersen O.K., Arendt-Nielsen L., Spadavecchia L., Doherr M., Schatzmann U. Investigation of the facilitation of the nociceptive withdrawal reflex evoked by repeated transcutaneous electrical stimulations as a measure of temporal summation in conscious horses. *Am J Vet Res.* 2004 Jul; 65 (7):901-8.

Spadavecchia C., Arendt-Nielsen L., Andersen O.K., Spadavecchia L., Doherr M., Schatzmann U. Comparison of nociceptive withdrawal reflexes and recruitment curves between the forelimbs and hind limbs in conscious horses. *Am J Vet Res.* 2003 Jun; 64(6):700-7.

Spadavecchia C., Spadavecchia L., Andersen O.K., Arendt-Nielsen L., Leandri M., Schatzmann U. Quantitative assessment of nociception in horses by use of the nociceptive withdrawal reflex evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Am J Vet Res.* 2002 Nov; 63 (11):1551-6.

Stashak T.A. Diagnosis of lameness. In : *Adam's Lameness in Horses*, Stashak TA, William & Wilkins, 4th ed, Philadelphia, USA, 1987 : 100-156.

Steffey EP., Baggot JD., Eisele JH., Willits N., Woliner MJ., Jarvis KA. Et al. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkey. *J. Vet Pharmacol Therap.* 1994; 17 :202-210.

Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD. Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am J Vet Res.* 2003;64(2):166-75.

Symonds K.D., MacAllister C.G., Erkert R.S., Payton M.E. Use of force plate analysis to assess the analgesic effects of etodolac in horses with navicular syndrome. *Am J Vet Res* 2006; 67(4): 557-61.

Sysel A.M., Pleasant R.S., Jacobson J.D., et coll. Efficacy of epidural combination of morphine and detomidine in alleviating experimentally-induced hindlimb lameness in horses. *Vet Surg.* 1996;25:511-518.

Sysel AM, Pleasant RS, Jacobson JD, Moll D.H., Warnick L.D., Sponenberg D.P., Eyre P. Systemic and local effects associated with long-term epidural catheterization and morphine-detomidine administration in horses. *Vet Surg* 1997; 26: 141-149.

Taylor P.M. Changes in plasma cortisol concentrations in response to anaesthesia in the horse. *Proc 2nd Intl. Cong. Vet. Anesth* 1985, 165-166.

Taylor P.M. Effects of postoperative pethidine on the anaesthetic recovery period in the horse. *Equine Vet J* 1986; 18: 70-72.

Taylor P.M. Equine stress response to anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989; 63:702-9.

Taylor P.M. Effects of surgery on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in horses and ponies. *Res Vet Sci* 1998; 64:133-140.

Taylor P.M., Larke K.W. Handbook of Equine Anaesthesia. London: WB Saunders, 1999:194 pages.

Taylor PM, Luna SPL, Dye A. Beta-endorphine immunoreactivity during anaesthesia in equidae. *Vet Anaesth Analg* 2000; 27: 27-35.

Taylor P.M., Pascoe P.J., Mama K.R. Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2002; 18:1-19.

Thörn SE, Wattwil M, Näslund I. Postoperative epidural morphine, but not epidural bupivacaine, delays gastric emptying on the first day after cholecystectomy. *Reg Anesth* 1992; 17: 91-4.

Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. Local anesthetic and analgesic techniques : horses. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia, 3^{ème} édn. Eds Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Baltimore: Lea & Febiger, 1996: 448-78.

Troncy E., Bussièrès G., Doucet M. L'analgésie péri-opératoire chez le cheval : gestion des douleurs gastro-intestinale et orthopédique. *PVE.* 2003a; 140 :7-18.

Troncy E., Lainay O., Bussièrès G. L'anesthésie et l'analgésie épidurale chez le cheval : Rappels anatomiques. *PVE.* 2003b; 35 (numéro spécial) :75-79.

Troncy E., Lainay O., Bussièrès G. L'anesthésie et l'analgésie épidurale chez le cheval : Indications et mise en œuvre. *PVE.* 2003c; 35 (numéro spécial) :80-88.

Tuvache, N. Kona-Boun, J. J. Bussièrès, G. Marcoux, M. Administration de morphine par voie épidurale chez le cheval et ralentissement du transit intestinal. *PVE.* 2006; 38: 150, 59-63.

Valverde A., Little C.B., Dyson D.H., Motter C.H. Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. *Can Vet J.* 1990;31:211-212.

Van Hoogmoed L.M., Boscan P.L. In vitro evaluation of the effect of the opioid antagonist N-methylnaltrexone on motility of the equine jejunum and pelvic flexure). *Equine Vet J* 2005; 37(4): 325-8.

Wagner A.E., Muir W.W., Hinchcliff K.W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res.* 1991; 52: 651-7.

Wattwil M, Thorén T, Hennerdal S, Garvill JE. Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. *Anesth Analg* 1989; 68: 353–8.

Weishaupt MA, Hogg HP, Wiestner T, Denoth J, Stussi E, Auer JA. Instrumented treadmill for measuring vertical ground reaction forces in horses. *Am J Vet Res* 2002; 63: 520-527.

Weinbroum A.A. Superiority of postoperative epidural over intravenous patient-controlled analgesia in orthopedic oncologic patients. *Surgery.* 2005; 138(5): 869-76.

Welsh E.M., Gettinby G., Nolan A.M. 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: 976-983.

Wittern C., Hendrickson D.A., Trumble T., Wagner A. Complications associated with administration of detomidine into the caudal epidural space in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213:516-518.

Wolf, L. The role of complementary techniques in managing musculoskeletal pain in performance horses. *Vet. Clin. N. Am.: Equine Pract.* 2002; 18, 107-115.

Zimmerman M. Ethical considerations in relation to pain in animal experimentation. In : *Biomedical Research Involving Animals*, eds :Z Bankowski and N Howard-Jones, Council for International Organisations of Medical Sciences, Geneva, 1984. 132-139.

Zolovick A, Upson DW and Eleftheriou BE. Diurnal variation in plasma glucocorticoid levels in the horse (*equus caballus*). *J. Endocr.* 1966; 35: 249-253.

ACCORD ET PERMISSION DES COAUTEURS D'UN ARTICLE¹

IDENTIFICATION DE L'ÉTUDIANT

Nom de l'étudiant Geneviève Bussières		
Sigle du programme M.Sc.	Titre du programme Sciences vétérinaires	Option Biomédecine

DESCRIPTION DE L'ARTICLE

Auteurs G. Bussières, C. Jacques, O. Lainay, G. Beauchamp, J.-L. Cadoré, L.-M. Desmaizières, S.G. Cuvelliez and E. Troncy	
Titre Development of a composite pain scale in horses	
Revue Equine Veterinary Journal	Date de publication (soumis)

DÉCLARATION DES COAUTEURS

Déclaration <i>À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise le microfilmage du mémoire et je suis d'accord que Geneviève Bussières inclut cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : Douleur Péri-opératoire chez le cheval : Problématique de son évaluation et de son contrôle à l'aide des anesthésies locorégionales.</i>	
Coauteur Caroline Jacques	Date 28/4/06
Coauteur Olivier Lainay	Date 28/4/06
Coauteur Guy Beauchamp	Date 5/05/06
Coauteur Jean-Luc Cadoré	Date 28/4/06
Coauteur L.-M. Desmaizières	Date 28/4/06
Coauteur Sophie Cuvelliez	Date 28/4/06
Coauteur Éric Troncy	Date 28/4/06
Coauteur	Date

