



HAL
open science

Comparaison de l'efficacité du grapiprant avec celle du méloxicam dans la prise en charge de la douleur articulaire post-opératoire chez le chien

Anaëlle Cassemiche

► To cite this version:

Anaëlle Cassemiche. Comparaison de l'efficacité du grapiprant avec celle du méloxicam dans la prise en charge de la douleur articulaire post-opératoire chez le chien. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. <dumas-03975882>

HAL Id: dumas-03975882

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03975882v1>

Submitted on 6 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Année 2022

**COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DU GRAPIPRANT AVEC
CELLE DU MÉLOXICAM DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA
DOULEUR ARTICULAIRE POST-OPÉRATOIRE CHEZ LE
CHIEN**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 10 octobre 2022

par

Anaëlle CASSEMICHE

sous la direction de
Matthias KOHLHAUER

JURY

Présidente du jury :	Mme Fanny PILOT-STORCK	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Mathieu MANASSERO	Professeur à l'EnvA

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

REMERCIEMENTS

À la présidente du Jury, Professeur Fanny Pilot-Storck, Professeur à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Au Professeur Matthias Kohlhauer, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse ainsi que pour votre aide dans le déroulement de l'étude expérimentale. Pour votre disponibilité, vos conseils et le temps consacré à la correction de ce manuscrit. Très sincères remerciements.

Au Professeur Mathieu Manassero, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être l'examineur de mon jury de thèse. Pour votre aide et vos conseils dans la conception de l'étude expérimentale.

À tout le service de chirurgie pour m'avoir permis de réaliser cette étude expérimentale.

À mes parents et à mon frère, merci de votre soutien sans faille.

À mon groupe de clinique du Chuva, pour cette belle amitié et les nombreuses rigolades.

À mes amis, merci de m'offrir des souvenirs inoubliables.

À Dylan, merci pour ton aide précieuse en toutes circonstances !

À Blizzard, pour ta compagnie, ta fidélité et ton amour.

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Liste des annexes	7
Liste des abréviations	9
Introduction	11
Première partie : bibliographie	13
1. La douleur : définition, classification et physiologie simplifiée	13
A. <i>Définition de la douleur</i>	13
B. <i>Classification de la douleur</i>	13
C. <i>Physiologie de la douleur</i>	14
a. Les voies de la douleur	14
b. Modulation et mécanismes de contrôle de la douleur	18
c. Mécanismes impliqués dans la douleur pathologique	20
2. Reconnaissance de la douleur pathologique chez le chien.....	23
A. <i>Expression clinique et physiologique de la douleur</i>	23
B. <i>Expression comportementale de la douleur</i>	24
C. <i>Evaluation de la douleur chez le chien</i>	25
a. Les échelles unidimensionnelles.....	25
b. Les échelles multidimensionnelles	27
c. Le Canine Brief Pain Inventory (CBPI).....	27
3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	31
A. <i>Généralités</i>	31
B. <i>Les cyclo-oxygénases (COX)</i>	32
C. <i>Classification des AINS</i>	33
a. Mécanisme d'action	33
b. Sélectivité COX1/COX2 des AINS	34
D. <i>Activité pharmacologique et indications thérapeutiques des AINS</i>	36
a. Action anti-inflammatoire.....	36
b. Action analgésique.....	36
c. Action antipyrétique.....	37
d. Action anti-cancéreuse.....	37
E. <i>Effets indésirables des AINS</i>	37
a. Action gastro-intestinale	37
b. Action rénale	38
c. Action sur la coagulation plasmatique	38
d. Autres effets	38
e. Contre-indications des AINS.....	38
F. <i>Le méloxicam</i>	39
a. Indications et posologie.....	39
b. Propriétés pharmacocinétiques	40
c. Principaux effets indésirables	40
G. <i>Le grapiprant</i>	40
a. Mécanisme d'action	41
b. Propriétés pharmacocinétiques.....	42
c. Efficacité et sécurité d'emploi du grapiprant.....	43
Deuxième partie : étude expérimentale	45

1. Introduction	45
2. Matériel et méthodes	45
A. Critères d'inclusion des animaux	45
B. Critères d'exclusion des animaux	45
C. Intervention chirurgicale	46
D. Déroulement de l'étude	47
a. Inclusion des animaux et instructions aux propriétaires	47
b. Temps opératoire	48
c. Randomisation et traitement administré	48
d. Evaluation de la douleur	48
e. Score orthopédique	49
f. Effectifs et analyse statistique	51
3. Résultats	51
A. Données sur les chiens inclus dans l'étude	51
a. Caractéristiques des chiens inclus	51
b. Gestion post-opératoire	54
B. Evaluation du CBPI	54
a. Score de douleur	54
b. Score de récupération fonctionnelle	55
c. Score total	56
C. Evaluation du score orthopédique	57
D. Evaluation des effets indésirables	58
4. Discussion	59
A. Objectifs atteints	59
B. Forces et limites de l'étude	60
a. Puissance statistique	60
b. Recrutement des chiens	60
c. Limites des méthodes de mesure	60
C. Bilan et comparaison avec les données de la littérature	62
Conclusion	65
Liste des références bibliographiques	67
Annexes	75

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de la douleur (Egger et al., 2014)	14
Figure 2 : Schéma d'un neurone périphérique responsable de la transmission d'un signal nociceptif (Baron et al., 2010 ; Bernard et Villanueva, 2009)	16
Figure 3 : Structures corticales stimulées par des informations nociceptives (Sol et al., 2009) .	17
Figure 4 : Mécanisme du « gate control » dans la corne dorsale de la moelle épinière (Bruyas., 2015 ; Sol et al., 2009)	19
Figure 5 : Systèmes descendants inhibiteurs d'origine supra-spinale (Pilot-Storck, 2019)	20
Figure 6 : Représentation schématique de l'hyperalgésie et de l'allodynie (Lamont et al., 2000)	21
Figure 7 : Représentation schématique de l'hyperalgésie primaire et secondaire (Le Bars et Willer, 1991).....	22
Figure 8 : Echelle descriptive simple de la douleur (Junot et Touzot-Jourde ,2015).....	26
Figure 9 : Echelle numérique de la douleur (Junot et Touzot-Jourde 2015)	26
Figure 10 : Echelle visuelle analogique de la douleur (Junot et Touzot-Jourde, 2015).....	27
Figure 11 : Traduction française de la grille <i>Canine Brief Pain Inventory</i> (CBPI).....	29
Figure 12 : Cascade de l'acide arachidonique simplifiée avec les principaux sites d'action des AINS (Rao et al., 2008)	32
Figure 13 : Mécanisme d'action des AINS sélectifs des COX-1 (A) et COX-2 (B) (Mallem et al., 2014).....	35
Figure 14 : Structure chimique du méloxicam (Khalil et Aldosari, 2020)	39
Figure 15 : Structure chimique du grapiprant (Sartini et Giorgi, 2021)	40
Figure 16 : Mécanismes d'action comparés du grapiprant et des AINS classiques (Sartini et Giorgi, 2021)	41
Figure 17 : Rôle de la PGE2 et du récepteur EP4 sur le mécanisme de la nociception (Sartini et Giorgi, 2021)	42
Figure 18 : Modification de la pente tibiale et des forces s'appliquant sur l'articulation fémoro-tibiale lors de la TPLO (Comte, 2013 ; Muir, 2017)	47
Figure 19 : Score orthopédique réalisé au 15 ^{ème} jour post-opératoire	50
Figure 20 : Comparaison entre les scores de douleur du CBPI du groupe « méloxicam » et du groupe « grapiprant » en fonction du temps.	55

Figure 21 : Comparaison entre les scores de qualité de vie du CBPI du groupe « méloxicam » et du groupe « grapiprant » en fonction du temps..... 56

Figure 22 : Comparaison entre les scores totaux du CBPI du groupe « méloxicam » et le groupe « grapiprant » en fonction du temps. 57

Liste des tableaux

Tableau 1 : Evaluation comportementale de la douleur aiguë et chronique chez le chien selon les recommandations 2014 de la WSAVA sur la reconnaissance, l'évaluation et le traitement de la douleur (Mathews et al. 2014)	25
Tableau 2 : Principales propriétés des prostanoïdes (Fox, 2014)	33
Tableau 3 : Races des chiens recrutés	52
Tableau 4 : Age des chiens recrutés.....	52
Tableau 5 : Sexe des chiens recrutés.....	53
Tableau 6 : Sévérité de l'arthrose pré-opératoire des chiens recrutés	53
Tableau 7 : Atteinte méniscale des chiens recrutés	54
Tableau 8 : Effets indésirables décrits chez les chiens recrutés	58

Liste des annexes

Annexe 1 : Données générales des chiens de l'étude

Annexe 2 : Scores de douleur du CBPI des chiens de l'étude en fonction du temps

Annexe 3 : Scores de qualité de vie du CBPI des chiens de l'étude en fonction du temps

Annexe 4 : Scores totaux du CBPI des chiens de l'étude en fonction du temps

Annexe 5 : Scores orthopédiques des chiens de l'étude au 15^{ème} jour post-opératoire

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate

ANOVA : analyse de variance à mesures répétées

ASIC : canaux ioniques à détection d'acides

4AVet : Association vétérinaire pour l'anesthésie et l'analgésie animales

CBPI : *Canine Brief Pain Inventory*

C_{max} : concentration sérique maximale

CIDN : contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive

COX : enzyme cyclo-oxygénase

EN : échelle numérique

EVA : échelle visuelle analogique

H⁺ : proton

IASP: *International Association for the Study of Pain*

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène

K⁺ : ion potassium

Na⁺ : ion sodium

NEC : note d'état corporel

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

PGE₂ : prostaglandine E₂

PGF_{2 α} : prostaglandine 2 α

PGH₂ : prostaglandine H₂

PGI₂ : prostacycline

RLCCr : LCCr : rupture du ligament croisé crânial

SD : score de douleur

SDS : échelle descriptive simple

SGPA : substance grise péri-aqueducule

SQV : score de qualité de vie

TPLO : *tibial plateau leveling osteotomy*

TRP : *transcient receptor potential*

TXA2 : thromboxane A2

Introduction

La douleur est une sensation désagréable partagée par tous les mammifères. Elle est responsable d'un ensemble de conséquences néfastes pour l'organisme et d'une récupération post-opératoire altérée lors d'intervention chirurgicale. Avec l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie de la douleur et le développement d'innovations thérapeutiques ces dernières années, sa prise en charge devient désormais une priorité pour la médecine vétérinaire.

Cette évolution fait suite à une plus grande considération des propriétaires vis-à-vis de la douleur ressentie par leurs animaux de compagnie. En effet, les deux principales inquiétudes ressenties par les propriétaires lorsque leur animal subit une intervention chirurgicale sont l'anxiété de l'animal au cours de l'hospitalisation et la gestion de la douleur post-opératoire (Hugonnard *et al.*, 2004).

La gestion de la douleur d'intensité légère à modérée est aujourd'hui majoritairement prise en charge par la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les carnivores domestiques. Ces molécules sont notamment très employées pour la gestion de l'arthrose, de la douleur post-opératoire, ou lors d'une douleur associée à une composante inflammatoire. Les AINS présentent un effet anti-inflammatoire grâce à l'inhibition des cyclooxygénases (COX) responsables de la production des prostaglandines intervenant dans la mise en place de l'inflammation et de la potentialisation de la nociception. Néanmoins, les AINS classiques entraînent aussi une inhibition du rôle constitutif des prostaglandines qui possèdent notamment des fonctions protectrices de la physiologie digestive et rénale. Ces molécules sont donc fréquemment associées à des effets indésirables occasionnant des troubles gastro-intestinaux ou rénaux.

Pour limiter l'apparition de ces effets indésirables, de nouvelles classes d'AINS ont été développées, notamment les piprants. Leur mode d'action original repose sur un antagonisme sélectif du récepteur à la prostaglandine E2 (PGE 2), le récepteur EP4, impliqué dans la mise en place de la nociception. En 2018, le chef de file de cette famille, le grapiprant, a été commercialisé par le laboratoire Elanco sous l'appellation Galliprant®. Cette molécule est aujourd'hui indiquée dans le traitement de la douleur arthrosique d'intensité légère à modérée chez le chien.

Les preuves cliniques de l'effet de cette molécule restent cependant assez peu nombreuses. Un essai clinique a évalué l'efficacité analgésique du grapiprant dans la gestion de la douleur arthrosique. Les résultats ont montré une nette diminution du score de douleur chez les chiens ayant reçu le grapiprant par rapport aux chiens du groupe placebo (Rausch-Derra *et al.*, 2016). Néanmoins, à l'heure actuelle, aucune étude n'a comparé l'efficacité analgésique et les effets indésirables des AINS classiques et du grapiprant. L'objectif de notre travail a donc été de réaliser une étude comparant les bénéfices du grapiprant et du méloxicam dans la prise en charge de la douleur post-opératoire chez le chien.

La première partie sera consacrée à l'étude bibliographique sur la physiopathologie de la douleur, l'évaluation de la douleur chez le chien puis la place des AINS dans la prise en charge de la douleur en médecine vétérinaire.

La deuxième partie portera sur l'évaluation de l'efficacité analgésique et la tolérance comparées du méloxicam et du grapiprant dans la gestion de la douleur articulaire post-opératoire chez le chien.

Première partie : bibliographie

1. La douleur : définition, classification et physiologie simplifiée

A. Définition de la douleur

En 1979, la douleur a été définie par l'Association Internationale d'Étude et de Traitement de la douleur (*International Association for the Study of Pain*, IASP) comme étant « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable causée par une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes* ». Cette définition a été adaptée en 2018 afin de préciser qu'elle n'est pas seulement une perception sensorielle et n'implique pas obligatoirement une lésion tissulaire avérée (Raja *et al.*, 2020).

La douleur est l'intégration corticale subjective de l'information nociceptive, c'est-à-dire de la perception des stimuli nocifs, et inclut des composantes sensibles, émotionnelles, cognitives et comportementales. En effet, elle dépend de l'expérience personnelle de l'individu et est influée par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Ainsi, pour un stimulus nociceptif donné, le ressenti et les conséquences fonctionnelles de la douleur seront différents d'un individu à l'autre (Eschallier *et al.*, 2021).

Dans sa nouvelle définition, l'IASP précise dans une note que différents comportements, autres que la description verbale, peuvent refléter le ressenti de la douleur. Ainsi, bien que les animaux ne puissent exprimer verbalement leur douleur, ils la ressentent tout autant que l'Homme (Raja *et al.*, 2020).

B. Classification de la douleur

La douleur peut être classée selon sa durée, sa localisation, son intensité et son mécanisme d'action.

La douleur aiguë constitue un mécanisme protecteur physiologique de l'organisme et entraîne des réactions comportementales et somato-végétatives adaptées. Elle fait suite à un traumatisme générant une lésion tissulaire et est de courte durée. Elle est généralement bien soulagée par des analgésiques mais augmente les risques de dénutrition, de stress et de mortalité en cas d'intensité trop forte ou de répétition trop fréquente (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000).

La douleur devient chronique lorsqu'elle est récurrente ou persiste plus de trois mois après le traumatisme. Elle est généralement difficile à soulager et répond mal aux traitements analgésiques. On la qualifie de douleur pathologique car elle occasionne du stress et peut entraîner d'autres affections. La douleur chronique se manifeste notamment lors de processus dégénératif, progressif et débilitant comme l'arthrose, affection très fréquente en médecine vétérinaire (Eschallier *et al.*, 2021; Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000).

En fonction du mécanisme algogène, on distinguera la douleur nociceptive, neurogène et psychique.

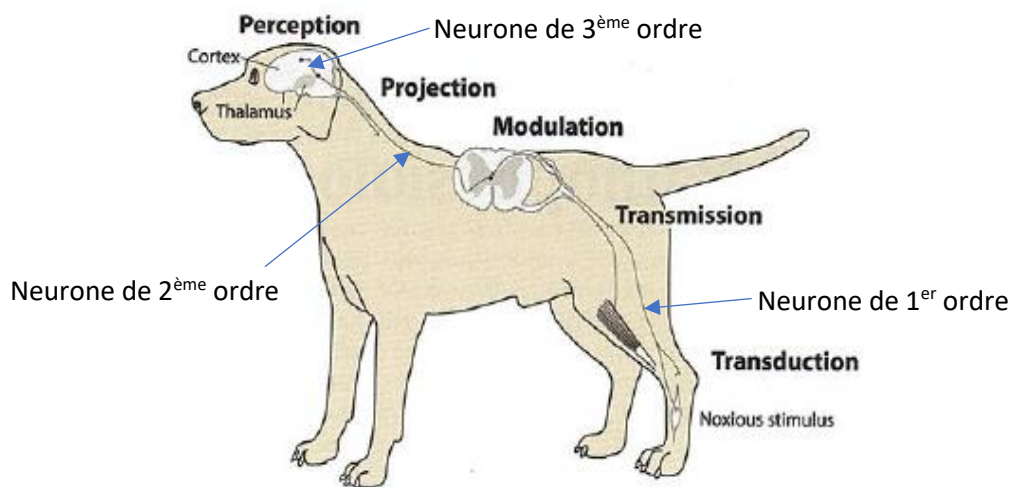
- La douleur nociceptive est liée à l'activation des nocicepteurs, récepteurs périphériques acheminant le stimulus algique suite à une lésion tissulaire (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Elle peut être somatique lorsqu'elle concerne les nocicepteurs de la peau, des muscles et des tissus mous (Robertson, 2002). Elle est dite viscérale lorsqu'elle provient de nocicepteurs localisés dans les organes des cavités thoracique et abdominale. La douleur nociceptive viscérale est souvent plus difficile à localiser et est provoquée lors d'étirement extrême des tissus, de spasmes musculaires, d'ischémie, de substances chimiques irritantes et d'inflammation (Egger *et al.*, 2014; Meintjes, 2012).
- La douleur neuropathique ou neurogène est générée lors de lésions du système nerveux périphérique ou central. Elle est fréquemment responsable de douleur chronique et elle nécessite une prise en charge spécifique (Eschallier *et al.*, 2021; Lamont, 2008).
- La douleur psychogène ou *sine materia* est une douleur ne pouvant être liée à aucune maladie organique (Sol *et al.*, 2009).

C. Physiologie de la douleur

a. Les voies de la douleur

La nociception est l'ensemble de mécanismes permettant la détection et le cheminement d'une information après un stimulus représentant une menace pour l'intégrité des tissus. La douleur représente l'intégration corticale subjective de l'information nociceptive. Les voies de la douleur comprennent schématiquement cinq étapes présentées sur la figure 1 que nous allons détailler succinctement : la transduction, la transmission, la modulation, la projection et l'intégration (Muir et Woolf, 2001).

Figure 1 : Les étapes de la douleur (Egger *et al.*, 2014)



L'information nociceptive est véhiculée par une succession de trois neurones. Un neurone de premier ordre, le nocicepteur, détecte le stimulus et le propage jusqu'à la moelle épinière puis jusqu'à un deuxième neurone qui se projette dans le thalamus. Enfin, un troisième neurone, le neurone thalamo-cortical, assure la transmission de l'information au cortex cérébral (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont, 2008).

- *La transduction*

La transduction correspond à la transformation d'un signal chimique, mécanique ou thermique présentant une menace pour l'intégrité des tissus en potentiel d'action électrique, par un nocicepteur. Cette stimulation nociceptive est ensuite transmise à la moelle épinière (Egger *et al.*, 2014; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Les nocicepteurs présentent des terminaisons libres de fibres sensibles périphériques (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Ils déterminent la durée, l'intensité et la localisation de la stimulation nociceptive (Muir et Woolf, 2001). Les nocicepteurs nécessitent une amplitude et une durée de stimulation suffisante pour permettre la genèse d'un potentiel d'action induite par une entrée de cations à l'origine de la dépolarisation membranaire (Bernard et Villanueva, 2009; Egger *et al.*, 2014). Différents canaux ioniques sont impliqués dans la détection du stimulus. On retrouve notamment les canaux potentiels de récepteurs transitoires TRP, les canaux ioniques à détection d'acides (ASIC) les purinorécepteurs, des récepteurs à la sérotonine et des canaux ioniques sodiques, calciques et potassiques.

La majorité des récepteurs sont polymodaux et peuvent répondre à différents types de stimuli (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Les chémorécepteurs sont sensibles aux médiateurs chimiques libérés au niveau des tissus endommagés par l'inflammation, les mécanorécepteurs sont sensibles aux contraintes mécaniques appliquées localement, les thermorécepteurs réagissent à la température, *etc.* Il existe également des nocicepteurs dits « silencieux ». Ces derniers ne répondent pas lors de stimulation intense en condition physiologique mais s'activent en cas de processus inflammatoire local, en réponse à la libération de prostaglandines (PG).

En effet, les prostaglandines libérées lors d'inflammation, notamment la PGE2 et la PGI2, entraînent la phosphorylation et l'activation de récepteurs à l'origine de l'ouverture de canaux sodiques, de canaux calciques et de la fermeture de canaux potassiques. Elles sensibilisent les terminaisons nerveuses, ce qui induit une diminution du seuil d'activation des nocicepteurs périphériques et stimulent la production de cytokines par potentialisation de l'action de la bradykinine. L'ensemble contribue à la mise en place de la douleur inflammatoire ainsi qu'à l'exacerbation de la nociception, nommée hyperalgie physiologique (Mallem et Gogny, 2014).

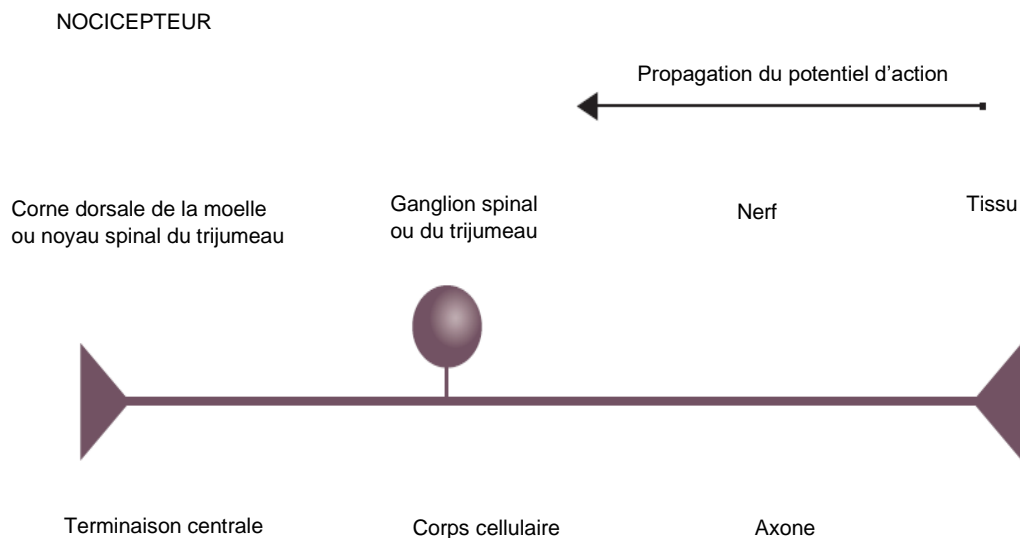
On comprend ainsi que l'utilisation d'anti-inflammatoires, en inhibant la synthèse des prostaglandines, permet d'agir précocement sur les voies de la douleur en réduisant la nociception associée à un stimulus mécanique, chimique ou thermique par exemple (Lamont *et al.*, 2000; Muir et Woolf, 2001).

- *La transmission*

L'information nociceptive est véhiculée sous la forme de potentiels d'action le long de fibres afférentes dont les corps cellulaires se situent dans le ganglion spinal au niveau de la racine dorsale de la moelle épinière comme le montre la figure 2 (Baron *et al.*, 2010; Junot et Touzot-

Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000).

Figure 2 : Schéma d'un neurone périphérique responsable de la transmission d'un signal nociceptif (Baron *et al.*, 2010 ; Bernard et Villanueva, 2009)



On retrouve principalement deux catégories de fibres (Lamont, 2008; Lamont *et al.*, 2000; Sol *et al.*, 2009).

- Les fibres A δ représentent 20 % des fibres afférentes. Elles sont myélinisées et de diamètre important ce qui permet une conduction rapide de l'ordre de 2 à 10 m/s. Elles sont activées par des stimuli d'intensité élevée. Elles transmettent principalement le signal nociceptif émis par des mécano-récepteurs à l'origine d'une douleur aiguë et bien localisée (Bernard et Villanueva, 2009).
- Les fibres C sont associées aux nocicepteurs polymodaux (Lamont *et al.*, 2000; Muir et Woolf, 2001). La propagation des potentiels d'action est plus lente car elles ne sont pas myélinisées et ont un diamètre inférieur à 1 μm . Elles renforcent l'information rapide et localisée transmise par les fibres A δ et sont responsables d'une douleur diffuse et persistante. 30% des nocicepteurs reliés à des fibres C sont dits « silencieux » : leur seuil d'activation se trouve abaissé dans certaines situations, notamment lors d'inflammation ou de trauma tissulaire (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

La stimulation nociceptive, transmise à la moelle épinière par les fibres A δ puis par les fibres C, renforce la douleur immédiate et localisée en contribuant à la persistance de la sensation (Lamont *et al.*, 2000; Muir et Woolf, 2001).

- *La projection*

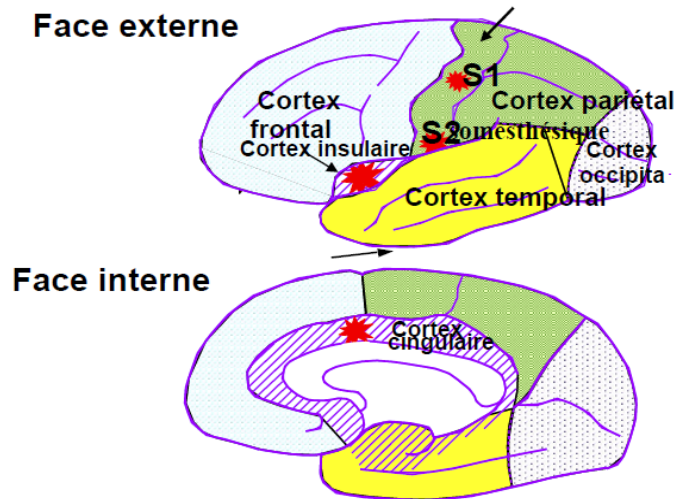
La projection de l'information nociceptive de la moelle épinière vers les centres supra-spinaux est médiée par les voies ascendantes composées de différents faisceaux nerveux.

Le faisceau spino-thalamique et le faisceau spino-réticulaire sont localisés ventro-latéralement dans les couches I et IV à VII de la substance blanche de la moelle épinière. Le faisceau spino-thalamique et une partie du faisceau spino-réticulaire se projettent dans le thalamus. Un troisième neurone, le neurone thalamo-cortical, transmet ensuite l'information nociceptive au cortex (Besson *et al.*, 1986; Boureau, 2004; Fletcher T., 1993; Junot et Touzot-Jourde, 2015; Payen, 2002). Le faisceau spino-réticulaire rejoint majoritairement la formation réticulée. Le faisceau spino-mésencéphalique trouve son origine dans les couches I et V de la moelle épinière et se termine au niveau de la substance grise périaqueducule (SGPA), du système limbique et de l'hypothalamus. Enfin, le faisceau spino-hypothalamique part des couches III et IV et rejoint l'hypothalamus (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000).

- *L'intégration*

L'intégration ou la perception correspond au traitement de l'information nociceptive par différentes structures du cerveau présentées dans la figure 3 et implique une réponse comportementale de l'individu (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000).

Figure 3 : Structures corticales stimulées par des informations nociceptives (Sol *et al.*, 2009)



Comme nous l'avons vu précédemment, le thalamus transmet une grande partie de l'information aux autres centres via un neurone thalamo-cortical (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Ainsi, les fibres issues du thalamus latéral sont intégrées au niveau du cortex somato-sensoriel primaire et secondaire permettant une discrimination sensorielle de la douleur : localisation, qualité, intensité (Boureau, 2004; Payen, 2002).

Les fibres issues du thalamus médian se projettent sur les structures limbiques, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur et le cortex frontal. Les structures limbiques comprennent le gyrus cingulaire, l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le *locus coeruleus*. Elles sont responsables de la composante émotionnelle de la douleur, de la mémorisation, de la stimulation du système nerveux autonome et de la réponse endocrine. La SGPA intègre une partie de l'information et permet la modulation de la douleur et une activation des voies ascendantes (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Il est à noter cependant que certaines réactions neuro-végétatives à la douleur (tachycardie, polypnée, sécrétion de cortisol, etc.) ont une origine thalamique et ne nécessitent pas d'intégration corticale. Ainsi, le traitement de la douleur ne peut se limiter à l'inhibition de l'intégration corticale. Lors d'anesthésie générale, par exemple, on veillera donc à mettre en place une analgésie adaptée de manière à limiter la nociception, les réactions neuro-végétatives et la mise en place de phénomènes d'hyperalgie.

b. Modulation et mécanismes de contrôle de la douleur

L'information nociceptive est modulée à plusieurs niveaux avant son intégration par les centres supra-spinaux.

- *Rôle des neurones de convergence*

Au sein de la corne dorsale de la moelle épinière, se trouvent deux catégories de neurones répondant à des stimulations nociceptives.

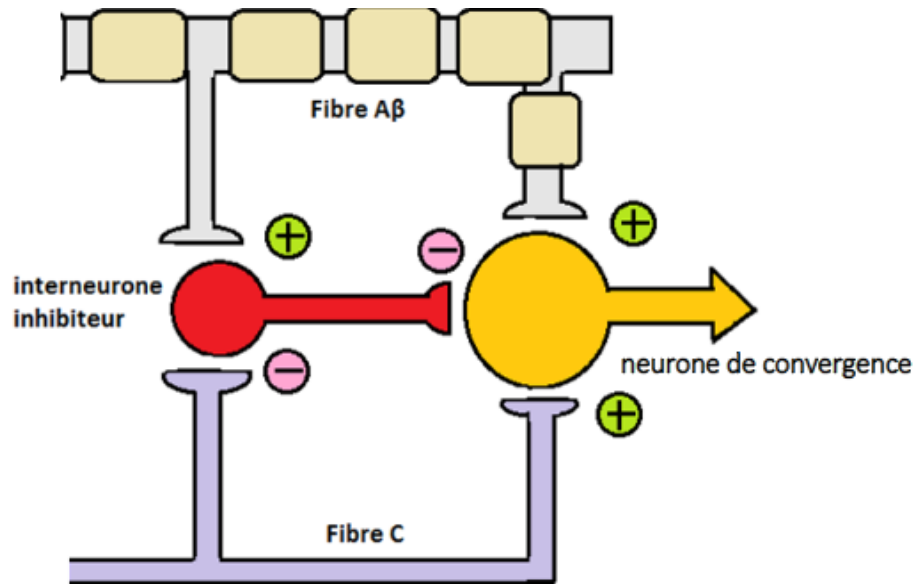
- Les neurones nociceptifs spécifiques exclusivement activés par des stimulations nociceptives issues des fibres afférentes A δ et C.

- Les neurones nociceptifs non spécifiques, qualifiés de neurones de convergence, pouvant être activés par les fibres A δ et C mais également par les fibres A α et A β , responsables de sensations tactiles et proprioceptives (Lamont, 2008; Sol *et al.*, 2009). Les neurones de convergence sont la cible de contrôles excitateurs et inhibiteurs d'origine segmentaire ou supra-spinale (Lamont *et al.*, 2000; Meintjes, 2012).

- *La théorie du « gate control »*

La théorie du « gate control » ou théorie du contrôle de la porte a été décrite en 1965 (Melzack et Wall, 1965). Selon les auteurs, un interneurone localisé dans la couche II de Rexed, serait connecté aux fibres de grand diamètre A α et A β activées par des stimulations mécaniques (sensation du toucher). Leur activation inhiberait, par l'intermédiaire de l'interneurone, la transmission de l'information nociceptive provenant des fibres A δ et C. Cette théorie, présentée dans la figure 4, expliquerait la perception moindre de la douleur lorsque l'on souffle sur une brûlure ou que l'on frotte la peau au niveau d'une zone douloureuse (Bruyas, 2015; Junot et Touzot-Jourde, 2015; Melzack et Wall, 1965).

Figure 4 : Mécanisme du « gate control » dans la corne dorsale de la moelle épinière (Bruyas., 2015 ; Sol et al., 2009)

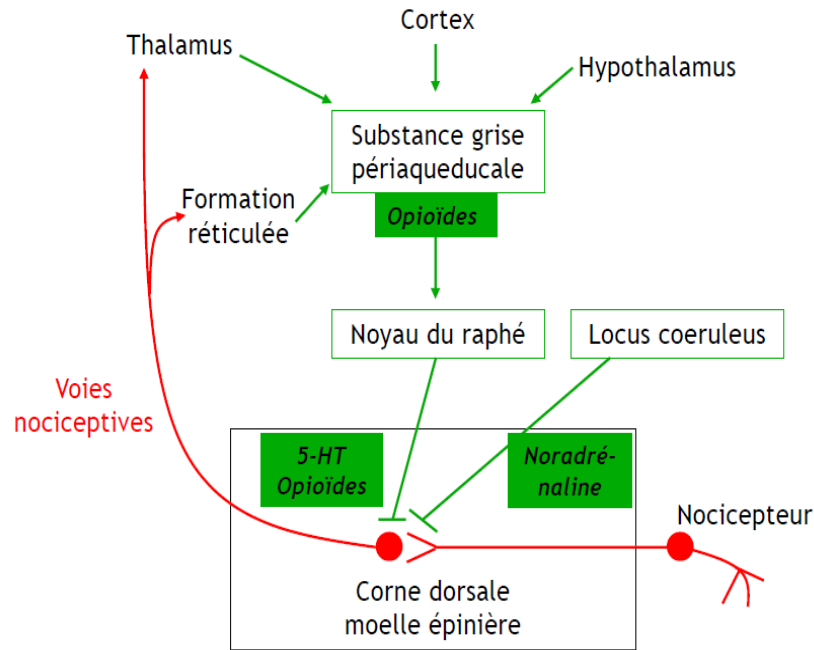


- *Les contrôles descendants supra-spinaux*

La SGPA et le noyau du raphé sont deux structures impliquées dans l'inhibition de la transmission de la nociception au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. La libération d'opiacés endogènes (endorphines, dynorphines, enképhalines) par la SGPA agit sur le noyau du raphé, lui-même libérant des opiacés endogènes et de la sérotonine au sein de la corne dorsale, à l'origine de l'inhibition de la transmission de l'information nociceptive (Payen, 2002; Stamford, 1995).

Le *locus coeruleus* est un noyau du tronc cérébral, impliqué dans l'inhibition de la transmission de l'influx nociceptif mais également en réponse au stress et à l'anxiété. Il libère de la noradrénaline agissant sur les récepteurs α_2 de la moelle épinière, comme on le voit dans la figure 5 (Fox, 2014; Pilot-Storck, 2019; Stamford, 1995).

Figure 5 : Systèmes descendants inhibiteurs d'origine supra-spinale (Pilot-Storck, 2019)



Enfin, le contrôle inhibiteur diffus induit par les stimulations nociceptives (CIDN) facilite la détection de l'information nociceptive par les centres supérieurs, en inhibant le « bruit de fond somesthésique » des neurones de convergence. En outre, il atténue la perception d'une douleur lorsqu'une douleur plus intense apparaît sur un autre territoire métamérique (Kraus *et al.*, 1981; Sol *et al.*, 2009).

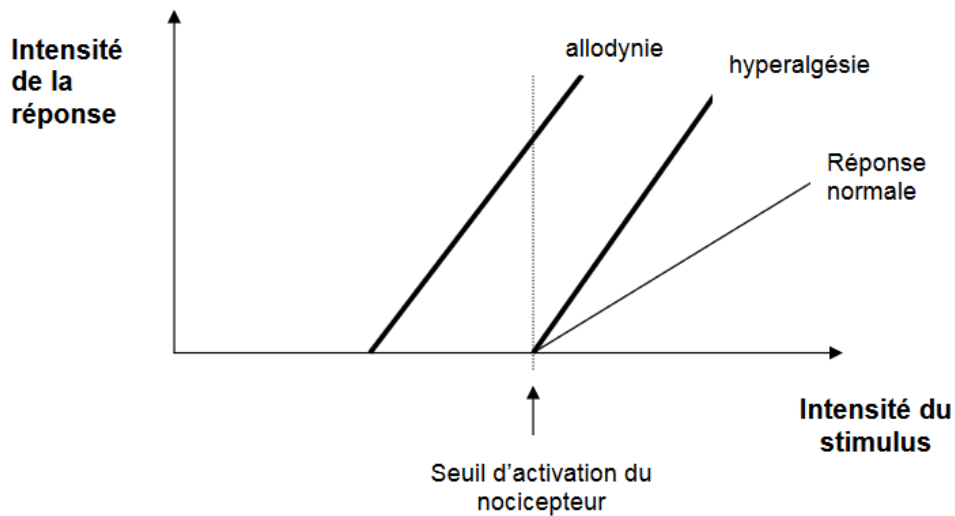
c. Mécanismes impliqués dans la douleur pathologique

- *Inflammation et sensibilisation périphérique des nocicepteurs*

Les lésions tissulaires sont à l'origine de la libération de nombreux médiateurs chimiques par les cellules endommagées et par les cellules inflammatoires (Lamont *et al.*, 2000; Meintjes, 2012). Cette « soupe inflammatoire » se compose entre autres des prostaglandines, des leucotriènes, des neurokinines (dont la substance P), de l'histamine, des ions H⁺, des ions K⁺, de la bradykinine et de différents peptides (Egger *et al.*, 2014; Lamont *et al.*, 2000). Ces médiateurs induisent une sensibilisation périphérique en diminuant le seuil d'activation des nocicepteurs : c'est ce que l'on appelle l'hyperalgie primaire, comme le montre la figure 6. Pour un stimulus donné, l'intensité de la douleur est amplifiée (Egger *et al.*, 2014).

L'inflammation recrute également des mécanorécepteurs de bas seuil, qualifiés de nocicepteurs silencieux car ils ne s'activent pas en condition physiologique. Leur activation augmente la sensibilité tactile et est à l'origine de l'allodynie, correspondant à une réponse douloureuse suite à un stimulus normalement non nociceptif (Egger *et al.*, 2014; Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000).

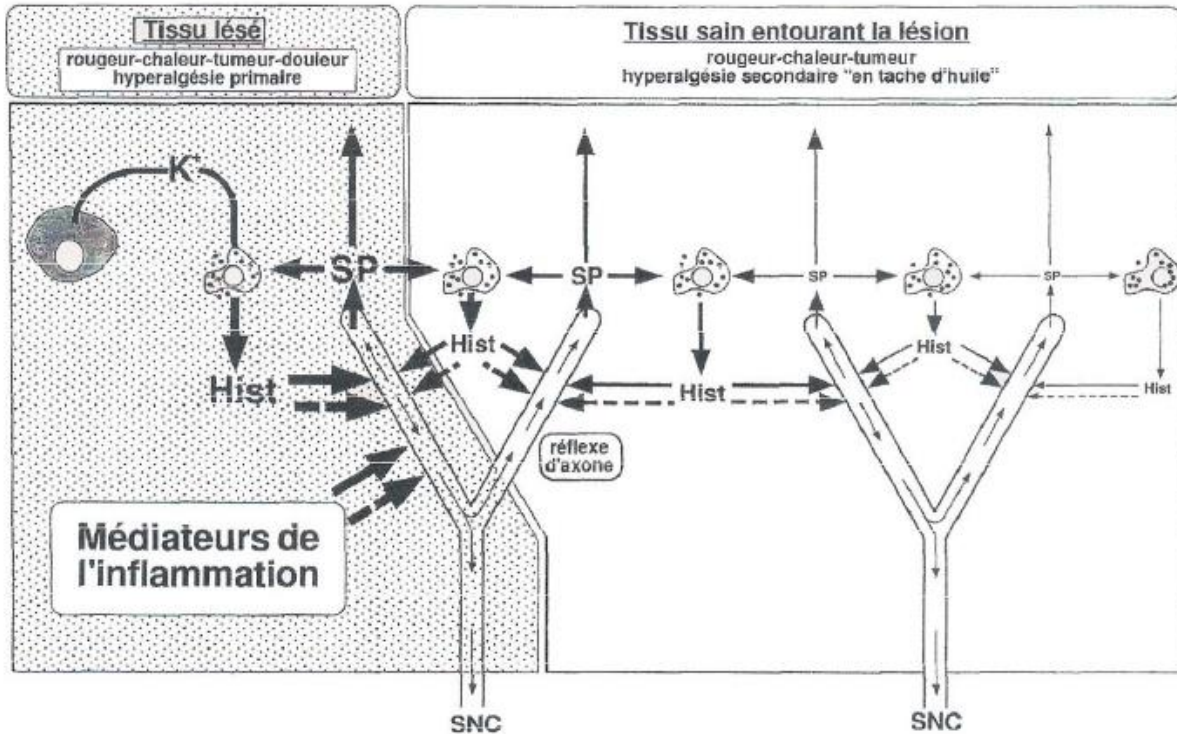
Figure 6 : Représentation schématique de l'hyperalgésie et de l'allodynie (Lamont et al., 2000)



Le réflexe d'axone ou inflammation neurogène est un phénomène contribuant à une hyperalgésie secondaire, c'est-à-dire à l'extension de l'hyperalgésie en périphérie de la lésion initiale (Lamotte, 1994; Le Bars et Willer, 1991). Suite à la stimulation d'une terminaison nerveuse, il y a une conduction rétrograde et un relargage de substances algogènes comme la substance P en périphérie de la lésion. Ce processus est responsable de l'activation de nocicepteurs en tissu sain (Boureau, 2004; Junot et Touzot-Jourde, 2015; Payen, 2002). La figure 7 montre le mécanisme d'hyperalgésie primaire au sein de la lésion sur sa partie gauche. L'information nociceptive est transmise en périphérie de la lésion sur la partie droite de la figure par le réflexe d'axone, à l'origine de l'hyperalgésie secondaire. L'ensemble est ensuite transmis aux centres supérieurs.

Figure 7 : Représentation schématique de l'hyperalgésie primaire et secondaire (Le Bars et Willer, 1991)

SP : substance P, Hist : histamine



- *Sensibilisation centrale*

Les récepteurs au glutamate α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) et N-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont les principaux récepteurs excitateurs post-synaptiques de la transmission de la douleur. Ils génèrent des courants calciques et sodiques provoquant une dépolarisation à l'origine d'une transmission du signal douloureux à la suite d'un relargage de glutamate dans la fente synaptique. Les récepteurs AMPA entraînent une dépolarisation rapide tandis que les récepteurs NMDA permettent une dépolarisation lente et prolongée. Néanmoins, en condition normale, les récepteurs NMDA sont inactivés par la présence de magnésium. Lors de stimulations intenses et répétées, la transmission douloureuse fait intervenir notamment la substance P qui active les récepteurs à la neurokinine-1, et une phosphorylation des récepteurs NMDA. Le signal, médié par les récepteurs au glutamate est alors amplifié et la douleur est plus intense pour un même stimulus : on parle d'effet « wind-up » (Fox, 2014; Muir et Woolf, 2001). L'activation des récepteurs NMDA entraîne une sensibilisation centrale et est responsable en partie de la plasticité neuronale, impliquant des changements du type de réponse par les neurones de la moelle épinière pour une même stimulation. Ces mécanismes participent à l'hyperalgésie et la chronicisation de la douleur (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

2. Reconnaissance de la douleur pathologique chez le chien

La douleur est un mécanisme protecteur de l'individu. Cependant, elle est délétère pour les grandes fonctions organiques lorsqu'elle devient pathologique et nécessite une prise en charge médicale par le vétérinaire. Pour cela, il faut savoir la reconnaître afin d'agir rapidement et éviter ses conséquences néfastes.

Différents moyens sont utilisés afin de reconnaître et d'évaluer la douleur chez l'animal. On peut évaluer les grandes fonctions organiques au travers de la prise alimentaire ou le suivi du poids. Une autre approche prend en compte les réactions neuro-végétatives de l'individu, comme la fréquence cardiaque ou la concentration plasmatique en cortisol. Cette approche permet d'évaluer la composante « infra-thalamique » de la douleur en s'affranchissant de la perception douloureuse. Elle est beaucoup utilisée chez les proies, espèces très peu expressives vis-à-vis de la douleur. Enfin, on peut s'intéresser particulièrement aux changements comportementaux de l'animal induits par la douleur (Egger *et al.*, 2014).

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux modifications cliniques, physiologiques et comportementales provoquées par la douleur puis aux différents moyens mis en œuvre pour l'évaluer de façon la plus fiable possible, notamment à l'aide d'échelles et de questionnaires.

A. Expression clinique et physiologique de la douleur

La nociception a un impact, via le thalamus, sur de nombreuses fonctions de l'organisme. Elle peut induire un certain nombre de réactions neuro-végétatives au niveau : (Fox, 2014; Junot et Touzot-Jourde, 2015; Lamont *et al.*, 2000)

- Du système cardiovasculaire : tachycardie avec augmentation du débit cardiaque, de la vasoconstriction périphérique, arythmies... Ces modifications sont responsables de défaillances cardiaques à l'origine de mort subite et d'augmentation du risque d'hémorragies post-opératoires.
- Du système respiratoire : hypoventilation à l'origine d'une hypercapnie, d'une hypoxémie et d'acidose respiratoire.
- Du système digestif : anorexie, ralentissement du péristaltisme, diminution des sécrétions intestinales, ulcérations gastro-intestinales... On observe fréquemment un amaigrissement, des vomissements, des hémorragies digestives.
- Du système neuro-endocrine et métabolique : stimulation importante du système nerveux orthosympathique avec une augmentation des concentrations plasmatiques de certaines hormones (cortisol, adrénaline, glucagon, aldostérone...), une augmentation du catabolisme protéique et consommation en oxygène responsable d'une hyperlactatémie, épuisement des réserves musculaires en glucose et lipides avec élévation de la glycémie et des acides gras libres dans le sang. L'ensemble de ces modifications est responsable d'un retard de guérison et de cicatrisation.
- Du système immunitaire : diminution de l'immunité par hypercortisolémie, majoration du risque d'infections post-opératoires, de sepsis, de diffusion métastatique...

Ces éléments ne relèvent cependant que des phénomènes infra-thalamiques et n'incluent pas une évaluation de la perception par l'animal de la douleur. Or, nous l'avons vu, la douleur peut être différemment perçue par l'animal selon des éléments psychologiques, sociaux ou cognitifs.

L'évaluation de la douleur ne doit donc pas se baser uniquement sur ces indicateurs biologiques (Conzemius *et al.*, 1997; Holton *et al.*, 1998).

B. Expression comportementale de la douleur

La perception de la douleur induit des modifications comportementales variables en fonction de sa nature, de sa chronicité et de son intensité. L'espèce, la race, l'âge et le tempérament de l'animal sont également des critères importants dans l'expression comportementale de la douleur. Les jeunes animaux, certaines races de chien comme le Siberian Husky, le Caniche ou le Fox Terrier, les animaux stressés ou avec des pathologies débilitantes sont généralement plus démonstratifs et présentent des modifications comportementales marquées en cas de douleur. Au contraire, les animaux âgés et les races comme les Boxers ou les Setters dissimulent davantage leur ressenti de la douleur, que l'on a alors tendance à sous-évaluer (Cadoré, 1993; Fox, 2014).

La connaissance du comportement normal de l'animal est indispensable pour reconnaître un changement induit par la douleur. En effet, certains comportements peuvent apparaître telle l'agressivité, disparaître comme le toilettage ou être modifiés comme l'appétit, comme on le voit dans le tableau 1.

Tableau 1 : Evaluation comportementale de la douleur aiguë et chronique chez le chien selon les recommandations 2014 de la WSAVA sur la reconnaissance, l'évaluation et le traitement de la douleur (Mathews et al. 2014)

Douleur aiguë	Douleur chronique
Observation à distance, interaction, palpation de la zone lésée	Changements comportementaux plus difficiles à objectiver : aide des propriétaires nécessaire pour évaluer la qualité de vie de l'animal
Présence d'étrangers et médication → modification du comportement	
<p>Observations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification de l'apparence : Posture inhabituelle (ramassée ou posture de prière), expressions faciales modifiées (tête baissée, yeux plissés, oreilles aplaties), queue entre les jambes, tremblements - Vocalisations - Modifications des interactions : indifférence, agressivité - Mobilité altérée : boiterie, réticence à se déplacer - Dysorexie 	<p>A rechercher particulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitalité et mobilité : activité, jeu, tolérance à l'exercice, facilité à se déplacer, s'asseoir, se lever, se coucher. - Humeur et comportement : alerte, anxiété, abattement - Indications de détresse : vocalisations, modification des interactions - Autres indicateurs de douleur : boiterie, raideur...

C. Evaluation de la douleur chez le chien

L'expression et l'évaluation clinique de la douleur sont variables et peu reproductibles d'un animal à l'autre, ce qui a motivé la mise en place de différents outils d'évaluation de la douleur. Ces outils, initialement appliqués en médecine humaine, ont été transposés à la médecine vétérinaire. Ils permettent la quantification objective de la douleur, et ainsi la transmission de cette information d'un évaluateur à un autre, et l'adaptation de la prise en charge thérapeutique de l'animal. Les outils les plus accessibles pour le vétérinaire praticien sont les échelles d'évaluation de la douleur que nous détaillerons dans cette partie.

Chaque échelle est adaptée à un type de patient selon son espèce, son âge, son environnement, la cause de la douleur (douleur post-opératoire, arthrose...) et les caractéristiques de la douleur (chronicité, parties du corps concernées...) (Ettinger et Feldman, 2005).

a. Les échelles unidimensionnelles

Les échelles unidimensionnelles ne prennent en compte qu'un aspect de la douleur, tel que le comportement.

- *L'échelle descriptive simple*

L'échelle descriptive simple (SDS), illustrée par la figure 8, est appelée échelle verbale simple chez l'Homme. Elle consiste à attribuer à la douleur un qualificatif en fonction de l'intensité de celle-ci. Ce type d'échelle est le plus simple et rapide d'utilisation mais reste très subjectif. Différentes études montrent que le nombre de qualificatifs doit être suffisamment important pour obtenir une sensibilité satisfaisante (Fox, 2014; Jensen *et al.*, 1994; Ricard-Hibon *et al.*, 1999).

Figure 8 : Echelle descriptive simple de la douleur (Junot et Touzot-Jourde ,2015)



- *L'échelle numérique*

L'échelle numérique (EN) repose sur le même principe que la SDS. Comme le montre la figure 9, cette échelle attribue un score allant de 0 (douleur absente) à 10 (douleur maximale) à chaque catégorie : changement de comportement, modifications physiologiques, modifications de l'apparence... La somme des scores des différentes catégories permet l'obtention d'une note finale. L'EN manque d'objectivité en fonction des critères choisis pour évaluer la douleur et sous-estime la douleur chez les animaux peu expressifs (Ettinger et Feldman, 2005; Fox, 2014) .

Figure 9 : Echelle numérique de la douleur (Junot et Touzot-Jourde 2015)



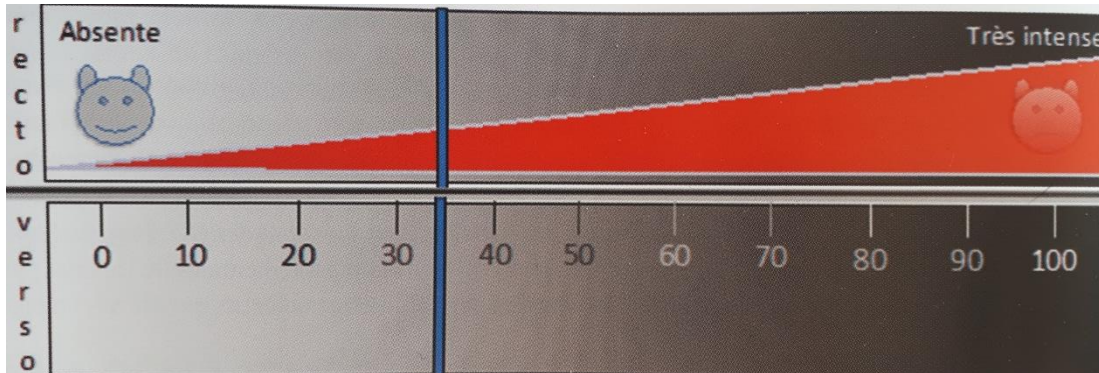
- *L'échelle visuelle analogique*

L'échelle visuelle analogique (EVA) comporte une règle à deux faces, comme on le voit dans la figure 10. La première face correspond à une échelle descriptive simple, utilisée par l'évaluateur qui place le curseur au niveau correspondant à l'intensité de la douleur estimée. La deuxième face comporte une échelle numérique et indique le score chiffré correspondant à l'emplacement du curseur.

Cet outil, plus fiable que les deux précédents, nécessite toutefois un observateur expérimenté. Il existe une EVA interactive qui limite les erreurs d'interprétation. Elle consiste en l'évaluation de l'animal à distance puis après stimulation de ce dernier et palpation de la plaie chirurgicale. En effet, un animal peut présenter une réaction douloureuse après stimulation, et

pourtant sembler non douloureux lorsqu'il est au repos (Conzemius *et al.*, 1997; Fox, 2014; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Figure 10 : Echelle visuelle analogique de la douleur (Junot et Touzot-Jourde, 2015)



b. Les échelles multidimensionnelles

Les échelles multidimensionnelles se sont développées ces dernières années afin de réduire la subjectivité et la variabilité liées à l'évaluateur (Holton *et al.*, 2001). Elles prennent en compte différentes composantes de la douleur, chacune recevant un score. La somme des scores de chacune des composantes donne un score final. Chaque échelle est associée à une espèce cible et à un type de douleur précis, afin d'améliorer la fiabilité de l'évaluation.

Différentes échelles sont particulièrement utilisées en médecine vétérinaire.

La grille de douleur de l'Université de Melbourne est utilisée chez le chien pour évaluer la douleur post-opératoire. Elle s'appuie sur des paramètres physiologiques et comportementaux (Ettinger et Feldman, 2005).

La grille de douleur de Glasgow est appliquée chez le chien pour la douleur aiguë (Ettinger et Feldman, 2005).

Les grilles 4AVet (Association vétérinaire pour l'anesthésie et l'analgésie animales) ont été développées chez le chien et le chat, pour la douleur post-opératoire.

Les grilles de l'Université du Colorado tiennent compte du comportement, de l'apparence et de la réponse à la palpation de la plaie chirurgicale. Elle comprend des figures de chiens et de chats en fonction de l'intensité de la douleur présumée (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

c. Le Canine Brief Pain Inventory (CBPI)

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé le CBPI, dont on expliquera le principe dans cette partie.

Le CBPI est reconnu aujourd'hui comme le moyen de référence de l'évaluation de la douleur modérée chez le chien (Brown *et al.*, 2008). Il comprend un questionnaire destiné aux propriétaires des chiens, divisé en deux parties. Son objectif réside en la compréhension du questionnaire par les propriétaires, la rapidité de réponse et la prise en compte non seulement de

l'intensité de la douleur mais également de la perception de l'interférence de la douleur avec la qualité de vie du chien.

La première partie évalue l'intensité de la douleur et comprend 4 items, permettant l'obtention d'un score de douleur (SD). La deuxième partie prend en compte l'interférence de la douleur avec l'activité quotidienne du chien en évaluant 6 items, permettant l'obtention d'un score portant sur la qualité de vie (SQV).

Chaque item est noté selon une échelle numérique allant de 0 (absence de douleur, absence d'interférence) à 10 (douleur extrême, interférence totale). Enfin, une question sur la qualité de vie globale du chien est posée au propriétaire et est définie comme « faible », « moyenne », « bonne », « très bonne » ou « excellente » (Fox, 2014).

Le succès thérapeutique est atteint lorsqu'une baisse de plus d'un point du SD et de plus de 2 points du SQV est objectivée entre deux évaluations. Le CBPI a été validé dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement chez les chiens atteints d'arthrose et de cancer osseux (Brown *et al.*, 2013, 2009, 2008). Pour que les résultats soient fiables, il est important que le questionnaire soit rempli par la personne connaissant le mieux le chien. A chaque évaluation, cela doit être la même personne qui remplit le questionnaire. Le questionnaire a été traduit et validé en version française (Ragety *et al.*, 2019). Il est présenté dans la figure 11.

Figure 11 : Traduction française de la grille Canine Brief Pain Inventory (CBPI)

Canine Brief Pain Inventory

Description de la douleur :
Notez la douleur de votre chien :

1. Quelle note pourrait décrire le mieux la douleur la plus importante depuis les 7 derniers jours ?

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas de douleur Douleur extrême

2. Quelle note pourrait décrire le mieux la douleur la moins importante depuis les 7 derniers jours ?

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas de douleur Douleur extrême

3. Quelle note pourrait décrire le mieux la douleur moyenne éprouvée depuis les 7 derniers jours ?

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas de douleur Douleur extrême

4. Quelle note pourrait décrire le mieux la douleur actuelle ?

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas de douleur Douleur extrême

Description fonctionnelle :
Quantifiez la douleur de votre animal :

Quelle note pourrait décrire le mieux l'intensité avec laquelle la douleur a interféré avec :

5. L'activité globale :

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas d'interférence Interférence totale

6. Sa joie de vivre :

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas d'interférence

Complète interférence

7. La capacité à se lever à partir d'une position couchée :

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas d'interférence

Interférence totale

8. La capacité à marcher :

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas d'interférence

Interférence totale

9. La capacité à courir :

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas d'interférence

Interférence totale

10. La capacité à grimper, à monter les escaliers, à franchir des obstacles :

. 0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10

Pas d'interférence

Interférence totale

Impression générale :

11. Quelle note reflète le mieux la qualité de vie globale de votre animal au cours des 7 derniers jours :

. Faible . Moyenne . Bonne . Très bonne . Excellente

3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

A. Généralités

L'inflammation est un mécanisme physiologique nécessaire à la mise en place des premières défenses immunitaires de l'organisme en cas de lésion tissulaire.

La phase initiale vasculaire se déclenche rapidement après le traumatisme. L'activation des phospholipases A2 permet le clivage de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Ce dernier est le substrat des COX et permet la formation des prostanoïdes, comprenant les prostaglandines, le thromboxane et la prostacycline. Il est également la cible de la lipoxygénase, à l'origine de la synthèse des leucotriènes. Lors de cette phase, on retrouve d'autres médiateurs comme les cytokines, les kinines, l'histamine... L'ensemble participe à la mise en place de la douleur inflammatoire en entraînant une sensibilisation périphérique des nocicepteurs, par abaissement de leur seuil d'excitabilité (Mallem et Gogny, 2014). Ils exercent également une action centrale dans la modulation de l'information nociceptive sur les neurones de convergence à l'étage de la moelle épinière et augmentent la libération de neurotransmetteurs par les fibres sensibles afférentes (Lamont *et al.*, 2000; Rao et Knaus, 2008). En outre, ils entraînent une vasodilatation artérielle et veineuse, une augmentation de la perméabilité capillaire, à l'origine de la chaleur, de la douleur, de l'érythème et de l'œdème observés sur le site de la lésion.

L'inflammation se poursuit par une phase cellulaire avec la diapédèse des leucocytes et des cellules phagocytaires, attirées par chimiotactisme. Enfin, une phase tardive de réparation se caractérise par la dégénérescence et la fibrose tissulaires, à l'origine d'un tissu cicatriciel.

Ces mécanismes deviennent délétères pour l'organisme lorsqu'ils sont durables et exagérés (Mallem et Gogny, 2014).

Les anti-inflammatoires limitent cette action délétère en contrôlant la douleur et en ralentissant la destruction tissulaire associées à l'inflammation. Deux catégories d'anti-inflammatoires existent :

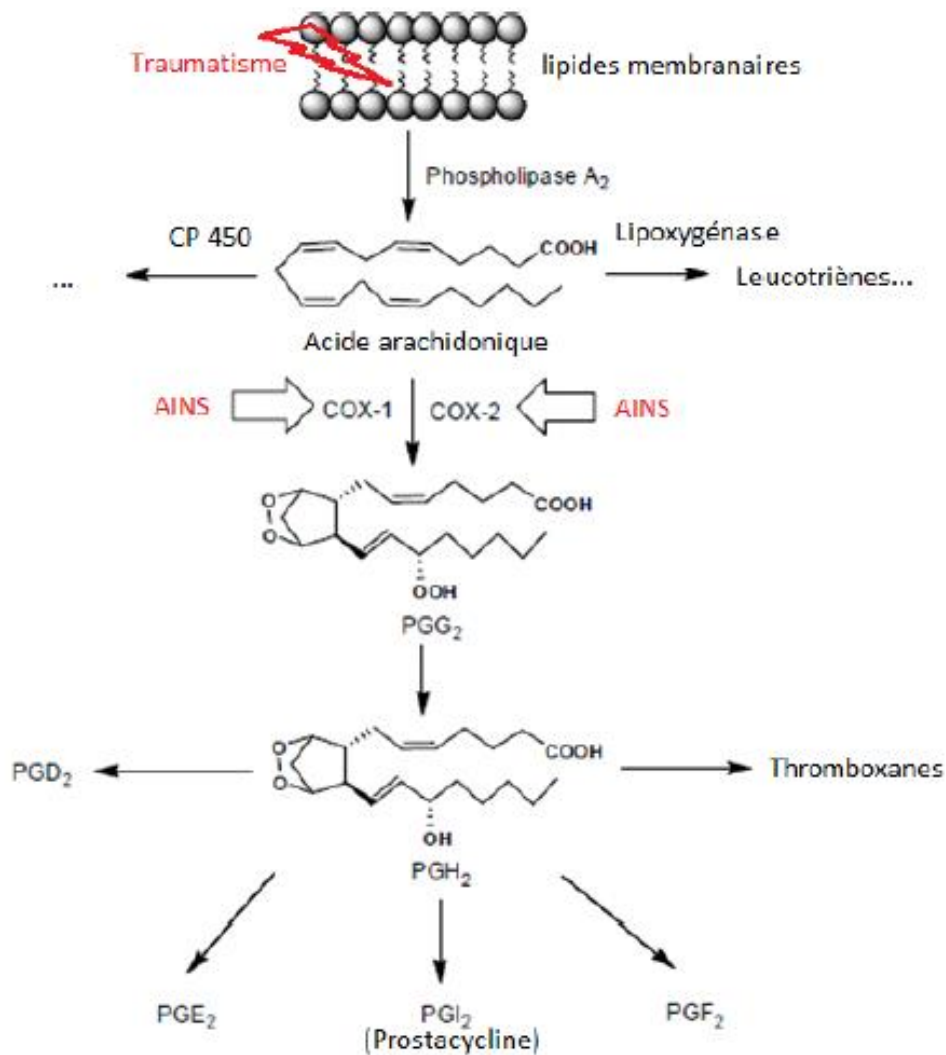
- Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes constituent une famille de médicaments homogènes dérivées du cortisol. Ils présentent des propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunodépressives. Ils inhibent la formation de la phospholipase A2 et empêchent la formation de l'ensemble des prostanoïdes et des leucotriènes.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS constituent une famille de structure chimique hétérogène et possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils représentent l'une des plus anciennes familles de médicaments utilisés pour leurs propriétés analgésiques.

En 1897, le premier AINS contenant l'acide acétylsalicylique, est commercialisé sous le nom d'aspirine. Ce n'est qu'en 1970 que les travaux de Vane mettent en évidence l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'aspirine (Egger *et al.*, 2014).

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase responsable de la conversion de l'acide arachidonique en prostanoïdes, comme le montre la figure 12.

Figure 12 : Cascade de l'acide arachidonique simplifiée avec les principaux sites d'action des AINS (Rao et al., 2008)

CP 450 : Mono-oxygénase dépendante du cytochrome P450



B. Les cyclo-oxygénases (COX)

Deux isoformes de COX existent. La COX-1 est constitutive dans de nombreux tissus et joue un rôle important dans certaines fonctions physiologiques protectrices, telles que la régulation du débit sanguin rénal, la sécrétion de mucus gastrique et le maintien de la fonction plaquettaire. Elle est également inducible lors d'un phénomène inflammatoire : sa concentration est augmentée de 2 à 3 fois par rapport à une situation normale.

La COX-2 est majoritairement induite par les médiateurs de l'inflammation. Sa concentration est augmentée jusqu'à 20 fois en cas de processus inflammatoire. Elle est cependant constitutive dans certains tissus comme les reins, l'endothélium vasculaire et le système nerveux central où elle assure des fonctions protectrices, notamment dans la reproduction, la physiologie rénale, la résorption osseuse et la neurotransmission (Fox, 2014; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

On comprend donc que les prostaglandines, outre leur rôle inflammatoire important, exercent des fonctions physiologiques protectrices dans de nombreux tissus, comme on le voit dans le tableau 2. L'inhibition de leur synthèse par les AINS est responsable d'un certain nombre d'effets indésirables, plus marqués avec les inhibiteurs spécifiques de la COX-1 (Monteiro-Steagall *et al.*, 2013). Des molécules ont donc été développées afin de cibler plus préférentiellement la COX-2, davantage impliquée dans les processus pathologiques, et d'améliorer l'efficacité analgésique des médicaments tout en limitant l'apparition d'effets indésirables.

Tableau 2 : Principales propriétés des prostanoides (Fox, 2014)

Prostanoïdes	Action biologique majeure
Thromboxane A2 (TXA2)	Agrégation plaquettaire Vasoconstriction Bronchoconstriction Prolifération cellulaire
Prostacycline (PGI2)	Inhibition de l'agrégation plaquettaire Bronchodilatation Vasodilatation Inflammation : sensibilisation des nocicepteurs et augmentation de la perméabilité vasculaire
Prostaglandine E2 (PGE2)	Augmentation du débit sanguin rénal Protection de la muqueuse gastrique Bronchodilatation Inflammation : sensibilisation des nocicepteurs
Prostaglandine F2α (PGF2α)	Vasoconstriction Bronchoconstriction Contractions utérines
Prostaglandine D2 (PGD2)	Bronchoconstriction Vasodilatation

C. Classification des AINS

Les AINS peuvent être classés en fonction de leur mécanisme d'action ou de leur sélectivité COX1/COX2.

a. Mécanisme d'action

On distingue quatre familles d'AINS en fonction de leur mécanisme d'action :

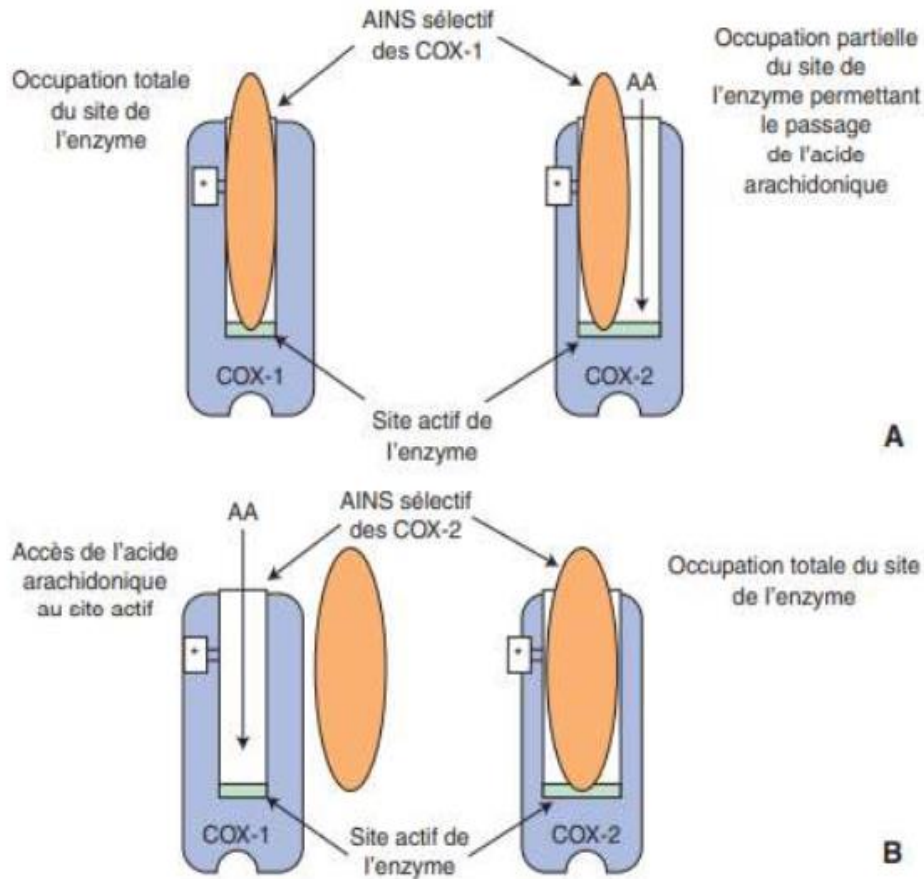
- La majorité des AINS empêchent la liaison entre la cyclo-oxygénase et son substrat naturel, l'acide arachidonique, en se fixant au niveau de son site catalytique. Ce sont des inhibiteurs compétitifs réversibles.
- D'autres inhibiteurs compétitifs réversibles agissent par capture de radicaux libres. En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à la prostaglandine endoperoxyde synthétase, une peroxydase. Ce complexe enzymatique permet la formation de la prostaglandine H2 (PGH2), indispensable à la synthèse des prostaglandines, de la prostacycline et du thromboxane. Cette réaction implique la présence de radicaux libres. Les AINS capables de capturer les radicaux libres, bloquent la réaction et empêchent la formation de la PGH2. C'est notamment le cas de l'acide méclofénamique.
- Les inhibiteurs irréversibles, comme l'aspirine, empêchent de façon définitive la fixation de l'acide arachidonique à la cyclo-oxygénase (Mallem et Gogny, 2014).
- La nouvelle famille d'AINS, les piprants, sont des antagonistes du récepteurs EP4 de la PGE2 (Sartini et Giorgi, 2021).

b. Sélectivité COX1/COX2 des AINS

Les AINS peuvent être classés en fonction de leur sélectivité vis-à-vis des deux isoenzymes COX, qui présentent une différence structurelle, comme le montre la figure 13. En effet, la COX-2 possède un site catalytique plus large, empêchant son inhibition complète par les AINS sélectifs COX-1. A l'inverse, les AINS sélectifs COX-2 sont trop encombrants pour occuper le site catalytique de la COX-1.

Figure 13 : Mécanisme d'action des AINS sélectifs des COX-1 (A) et COX-2 (B) (Mallem et al., 2014)

AA : acide arachidonique



Le rapport de sélectivité COX1/COX2 définit l'aptitude d'un AINS à inhiber la COX-2 par rapport à la COX-1. Il se base sur la concentration d'AINS nécessaire pour inhiber 50% de l'activité enzymatique, *in vitro*. Plus ce ratio est élevé, plus la molécule inhibe préférentiellement la COX-2 par rapport à la COX-1 (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Mallem et Gogny, 2014).

Ce ratio permet de distinguer 4 catégories d'AINS :

- Les AINS non sélectifs inhibent les deux isoenzymes de façon non spécifique. Ils représentent la majorité des AINS : acide tolfénamique, flunixin, diclofénac, phénylbutazone...
- Les AINS sélectifs COX-1 ont une activité inhibitrice de la COX-1 au moins 5 fois supérieure à leur activité inhibitrice de la COX-2. C'est le cas par exemple de l'aspirine.
- Les AINS COX-2 préférentiels ont une activité inhibitrice COX-2 5 à 100 fois plus importante que l'inhibition COX-1. On retrouve le méloxicam et le carprofène.

- Les AINS COX-2 sélectifs ou COXIBS inhibent plus de 100 fois plus la COX-2 que la COX-1. On retrouve le firocoxib, le robénacoxib et le cimicoxib (Lees, 2009; Mallem et Gogny, 2014) .

Il existe également des AINS mixtes inhibant à la fois les cyclo-oxygénases et les lipo-oxygénases, responsables de la formation des leucotriènes, comme le tépoxalin, autrefois utilisé pour la douleur péri-opératoire chez le chien mais qui a été abandonné en médecine vétérinaire (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Cette classification est intéressante car de nombreux essais cliniques ont démontré une meilleure tolérance et une moindre survenue d'effets indésirables lors de l'administration des COX-2 préférentiels ou sélectifs par rapport aux molécules non sélectives (Luna *et al.*, 2007; Payne-Johnson *et al.*, 2015). Ainsi, les inhibiteurs très sélectifs COX-2 ne modifient pas la fonction plaquettaire aux doses usuelles.

Néanmoins, aucune étude n'a pour l'instant permis de mettre en évidence un bénéfice dans l'utilisation des COX-2 spécifiques par rapport aux COX-2 préférentiels.

En effet, l'efficacité analgésique et la tolérance des COX-2 préférentiels sont comparables aux COXIBS dans le traitement de l'arthrose. Des études ont même démontré une supériorité dans la prise en charge de la douleur post-opératoire par les COX-2 préférentiels par rapport aux COXIBS. Il est donc aujourd'hui conseillé de réserver les COXIBS dans le traitement de la douleur arthrosique et les COX-2 préférentiels dans la prise en charge de la douleur articulaire post-opératoire chez le chien (Bendinelli *et al.*, 2019; Walton *et al.*, 2014).

D. Activité pharmacologique et indications thérapeutiques des AINS

a. Action anti-inflammatoire

Les AINS agissent sur la phase précoce de l'inflammation en bloquant la synthèse des prostaglandines. Ils s'opposent ainsi à la perméabilité vasculaire et à la formation de l'œdème. Ils peuvent également limiter la diapédèse des cellules phagocytaires.

Les AINS n'exercent pas d'action sur la phase tardive de l'inflammation : ils sont plus efficaces pour gérer les processus inflammatoires aigus. Chez les animaux de compagnie, ils sont indiqués lors d'inflammation articulaire aiguë, d'atteintes musculo-squelettiques, de traumatismes ostéo-articulaires (entorses, fractures, *etc*), d'œdèmes post-opératoires, de hernies discales. En outre, ils peuvent être administrés en complément d'un traitement anti-infectieux lorsque l'atteinte infectieuse comporte un phénomène inflammatoire : pneumopathie, infections des voies urinaires, mammites, endocardites (Mallem et Gogny, 2014).

b. Action analgésique

Les AINS exercent une action analgésique périphérique par inhibition de l'hyperalgésie et de la potentialisation de substances algogènes (bradykinine, histamine...) induite par les prostaglandines, à l'origine de l'amplification de la réponse douloureuse. Ils soulagent les douleurs inflammatoires faibles à modérées. Ils peuvent être associés aux morphiniques pour les douleurs intenses dont ils prolongent l'analgésie.

Une action analgésique centrale est connue chez certains AINS, comme le paracétamol. En effet, il est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et d'inhiber les COX présentes dans le système nerveux central, sans effet sur les COX des tissus périphériques.

En raison de leurs propriétés analgésiques, les AINS sont indiqués pour la gestion de la douleur post-opératoire, la douleur associée aux processus infectieux, la douleur traumatique et lors d'affections articulaires dégénératives entraînant un épisode de douleur aiguë comme l'arthrose (Katzung et Lagier, 2006; Mallem et Gogny, 2014).

c. Action antipyrétique

Les prostaglandines PGE1 et PGE2 sont à l'origine du dérèglement du centre thermorégulateur hypothalamique et entraînent de la fièvre. Les AINS normalisent la température en agissant directement sur les COX du centre thermorégulateur, notamment le paracétamol et l'aspirine, qui franchissent la barrière hémato-encéphalique.

L'activité antipyrétique des AINS est utilisée lorsque la fièvre devient dangereuse et prolongée, notamment chez les animaux cardiaques et diabétiques, et lorsque l'infection est maîtrisée par des antibiotiques (Katzung et Lagier, 2006; Mallem et Gogny, 2014).

d. Action anti-cancéreuse

Les carcinomes urothéliaux exprimant COX-2, peuvent être traités par l'administration de piroxicam ou de firocoxib en association avec un agent de chimiothérapie. Le bénéfice antitumoral serait lié à des effets inhibiteurs de l'angiogenèse et pro-apoptotiques au sein des tumeurs (Boria *et al.*, 2005).

E. Effets indésirables des AINS

Les effets indésirables des AINS sont fréquents chez les animaux de compagnie. Ils sont liés à l'inhibition des fonctions physiologiques protectrices exercées par les prostaglandines.

a. Action gastro-intestinale

La PGE2 inhibe l'action de la gastrine, de l'histamine et du système parasympathique, à l'origine de la sécrétion gastrique acide en période interprandiale. Elle a également un rôle dans la fabrication du mucus gastrique protecteur de la muqueuse.

Les AINS empêchent donc les mécanismes protecteurs de la muqueuse gastrique entre les repas. Ils peuvent entraîner une irritation de la muqueuse gastro-intestinale, responsable d'érosions voire d'ulcérations et de l'apparition de diarrhées, de vomissements, de saignements et de douleurs abdominales accompagnés fréquemment d'anorexie et de léthargie. Le cycle entéro-hépatique auquel sont soumis la plupart des AINS traditionnels entraîne une prolongation du temps de résidence de ces molécules dans l'organisme et majore le risque de lésion digestive.

Les AINS préférentiels ou sélectifs COX-2 causeraient moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, mais retarderaient la cicatrisation en cas de lésion de la muqueuse digestive préexistante (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Mallem et Gogny, 2014).

Les effets indésirables digestifs s'observent quelle que soit la voie d'administration des AINS et sont majorés en cas d'intoxication, d'administration concomitante de corticoïdes ou de

plusieurs AINS, d'administration répétée et prolongée (Grimm *et al.*, 2015; Mathews, 2000; Monteiro-Steagall *et al.*, 2013).

b. Action rénale

Les prostaglandines, notamment les PGE1 et PGE2, possèdent une activité importante dans l'autorégulation du flux sanguin rénal, par vasodilatation de l'artériole afférente et augmentation du flux sanguin médullaire. Elles jouent également un rôle dans la sécrétion de la rénine, le transport tubulaire des ions et le métabolisme hydrique, avec l'inhibition de la réabsorption de sodium et de chlore. Chez l'animal sain, l'administration d'AINS présente très peu de risques pour la fonction rénale. En revanche, des effets indésirables très graves peuvent survenir lors d'hypotension, d'hypovolémie ou de lésions rénales pré-existantes. Les conséquences peuvent être une néphropathie fonctionnelle et/ou une néphropathie organique. La néphropathie fonctionnelle se traduit par une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. La néphropathie organique est responsable d'une nécrose tubulaire aiguë secondaire à une ischémie rénale, à une atteinte interstitielle et/ou glomérulaire ou d'une nécrose papillaire rénale. Le risque est majoré en cas de situation à risque d'hypotension ou d'hypovolémie (par exemple lors de chirurgie) et lors d'un traitement prolongé ou d'intoxication aux AINS (Gaynor et Muir, 2015; Grimm *et al.*, 2015; Monteiro-Steagall *et al.*, 2013).

c. Action sur la coagulation plasmatique

L'inhibition des COX-1 dans les plaquettes sanguines réduit la formation du TXA2, responsable de l'agrégation plaquettaire. Les AINS prédisposent aux troubles de l'hémostase, bien que cet effet soit très rarement décrit. Pour ces raisons, ils sont évités lors de risques hémorragiques (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Maddison, 2007; Monteiro-Steagall *et al.*, 2013).

d. Autres effets

Une thrombopénie à médiation immune ainsi qu'une anémie aplasique réversible à la fin du traitement peuvent être rencontrées (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Maddison, 2007).

En raison de la métabolisation hépatique des AINS, une hépatotoxicité, notamment chez les jeunes, a été décrite, nécessitant le contrôle des enzymes hépatiques à la fin du traitement lorsque celui-ci est prolongé.

Une dégénérescence cartilagineuse et un retard de cicatrisation osseuse sont également rapportés en raison du rôle important des prostaglandines sur le processus d'ostéogénèse. En revanche, la littérature est très controversée sur le sujet, les AINS étant des analgésiques de choix chez les patients présentant une fracture. Il est recommandé d'utiliser des AINS sur la plus courte durée possible chez ces patients afin de diminuer leur score de douleur tout en favorisant la cicatrisation osseuse (Egger *et al.*, 2014).

e. Contre-indications des AINS

Les AINS sont contre-indiqués chez tout animal présentant une diminution du volume circulant : déshydratation, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque congestive, ascite, hémorragie, administration de diurétiques...

En outre, ils sont proscrits en cas d'affections digestives, d'insuffisance hépatique, de troubles de la coagulation et d'affections respiratoires non contrôlées. Ils doivent également être

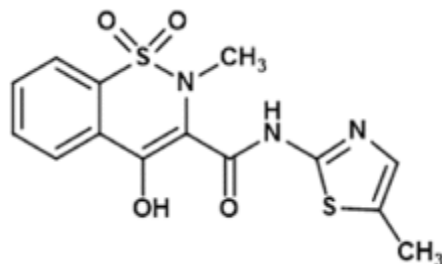
évités lors de traumatisme crânien ou spinal car les saignements potentiellement induits provoqueraient une compression du tissu nerveux. Les contre-indications s'étendent aux animaux âgés de moins de 10 semaines et aux femelles gestantes. En effet, les jeunes ne possèdent pas de systèmes rénal et hépatique suffisamment matures pour éliminer et métaboliser correctement la molécule. Au cours de la gestation, les prostaglandines, notamment la PGF₂ α , exercent un rôle important. Les AINS, en inhibant sa formation, augmentent les risques d'avortement. Chez le patient âgé, l'utilisation d'AINS nécessite de vérifier les fonctions rénale et hépatique avant l'initiation du traitement.

Le risque d'interaction médicamenteuse nécessite quelques précautions d'emploi lors de l'utilisation des AINS. Il est déconseillé d'administrer conjointement des AINS et des corticoïdes, en raison du risque majoré d'ulcération de la muqueuse gastrique. Les AINS altèrent l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), en diminuant la vasodilatation de l'artériole rénale afférente. Enfin, la fonction hépatique doit être surveillée attentivement lors de traitement au phénobarbital (Katzung et Lagier, 2006; Mathews, 2000).

F. Le méloxicam

Le méloxicam, présenté dans la figure 14, est un AINS de la famille des oxicams, inhibiteur préférentiel des COX-2 (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Khalil et Aldosari, 2020). Son activité sur COX-2 serait 12 fois supérieure à celle sur COX-1 (Kay-Mugford *et al.*, 2000).

Figure 14 : Structure chimique du méloxicam (Khalil et Aldosari, 2020)



a. Indications et posologie

Chez le chien et le chat, le méloxicam est utilisé pour diminuer l'inflammation ostéo-articulaire et musculo-squelettique et pour gérer la douleur post-opératoire et péri-opératoire lors de chirurgie orthopédique et des tissus mous. Une administration intra-veineuse, sous-cutanée et orale est possible. La formulation orale est appétente et facilite son administration.

Chez le chien, la posologie recommandée est de 0,2 mg/kg le premier jour. Le traitement se poursuit à la dose de 0,1 mg/kg en une prise quotidienne. Chez le chat, la posologie est de 0,3 mg/kg initialement et est poursuivie à 0,05 mg/kg. L'amélioration clinique est classiquement

constatée dans les 3 ou 4 premiers jours de traitement qui ne doit pas excéder une dizaine de jours (Grimm *et al.*, 2015; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

b. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du méloxicam est quasi totale, quelle que soit sa voie d'administration. L'analgésie débute 30 à 60 minutes après sa prise pour une durée de 24 heures (Lees, 2009; Mathews, 2000). Le méloxicam est un composé acide, sa distribution est principalement extracellulaire. Dans le sang, il se lie fortement aux protéines plasmatiques, à hauteur de 97% chez le chien. Son volume de distribution est faible : de l'ordre de 0,3 L/kg. Cependant, le méloxicam a la capacité de s'accumuler dans les exsudats inflammatoires, ce qui prolonge sa durée d'action. Il est métabolisé dans le foie en un métabolite inactif puis excrété pour 75% dans les fécès, les 25% restants dans les urines. Sa demi-vie d'élimination est de 11 à 21 heures chez le chat et 10 à 24 heures chez le chien (Lees, 2009; Maddison, 2007).

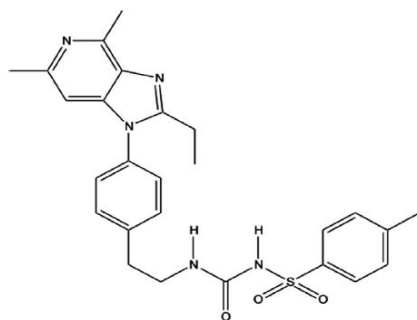
c. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de l'apathie et des troubles digestifs : vomissements, diarrhée, méléna, dysorexie. Ils surviennent généralement durant les premiers jours et disparaissent avec l'arrêt du traitement. Lors d'un traitement de courte durée, les atteintes plus graves (rénales, hépatiques, troubles de la coagulation) sont rarement observées (Gaynor et Muir, 2015; Grimm *et al.*, 2015). En effet, des études rétrospectives ont montré qu'un traitement oral à long terme de méloxicam chez des chats atteints de maladie rénale chronique stable ne réduisait pas l'espérance de vie et n'aggravait pas la maladie rénale (Gowan *et al.*, 2012, 2011).

G. Le grapiprant

Le grapiprant, présenté dans la figure 15, est la première molécule appartenant à la classe des piprants utilisée en médecine vétérinaire dans le cadre de la gestion de l'arthrose chez le chien. Il est commercialisé par le laboratoire Elanco sous le nom de Galliprant® et est disponible sous forme de comprimés à administrer par voie orale en une prise quotidienne. La posologie recommandée est de 2 mg/kg (Rausch-Derra *et al.*, 2016).

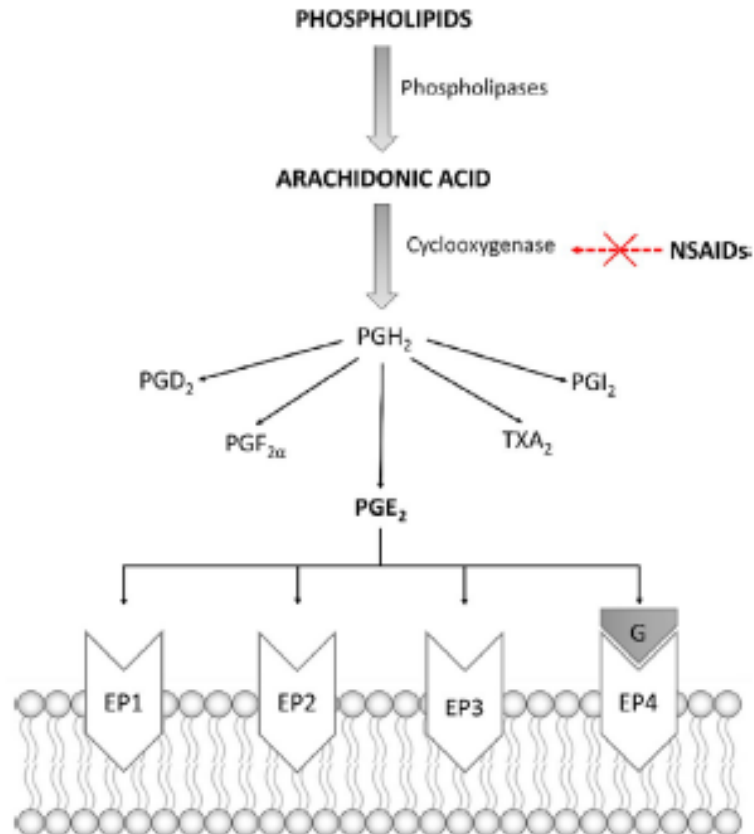
Figure 15 : Structure chimique du grapiprant (Sartini et Giorgi, 2021)



a. Mécanisme d'action

Le grapiprant est un antagoniste sélectif des récepteurs EP4 de la PGE2. Comme le montre la figure 16, il n'inhibe pas la cyclo-oxygénase ni la formation de l'ensemble des prostaglandines, contrairement aux autres AINS.

Figure 16 : Mécanismes d'action comparés du grapiprant et des AINS classiques (Sartini et Giorgi, 2021)



: grapiprant

Le récepteur EP4 est le récepteur de la PGE2 le plus abondant au sein de la synovie et est impliqué dans l'entretien de la douleur et de l'inflammation lors d'arthrose. La COX-2, induite dans les tissus lésés, permet la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation, dont la PGE2. Cette dernière exerce son action en se liant aux récepteurs EP1, EP2, EP3 et EP4 (Boyd *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2010; Clark *et al.*, 2008; Lin *et al.*, 2006; McCoy *et al.*, 2002; Nakao *et al.*, 2007; Southall et Vasko, 2001; St-Jacques et Ma, 2014).

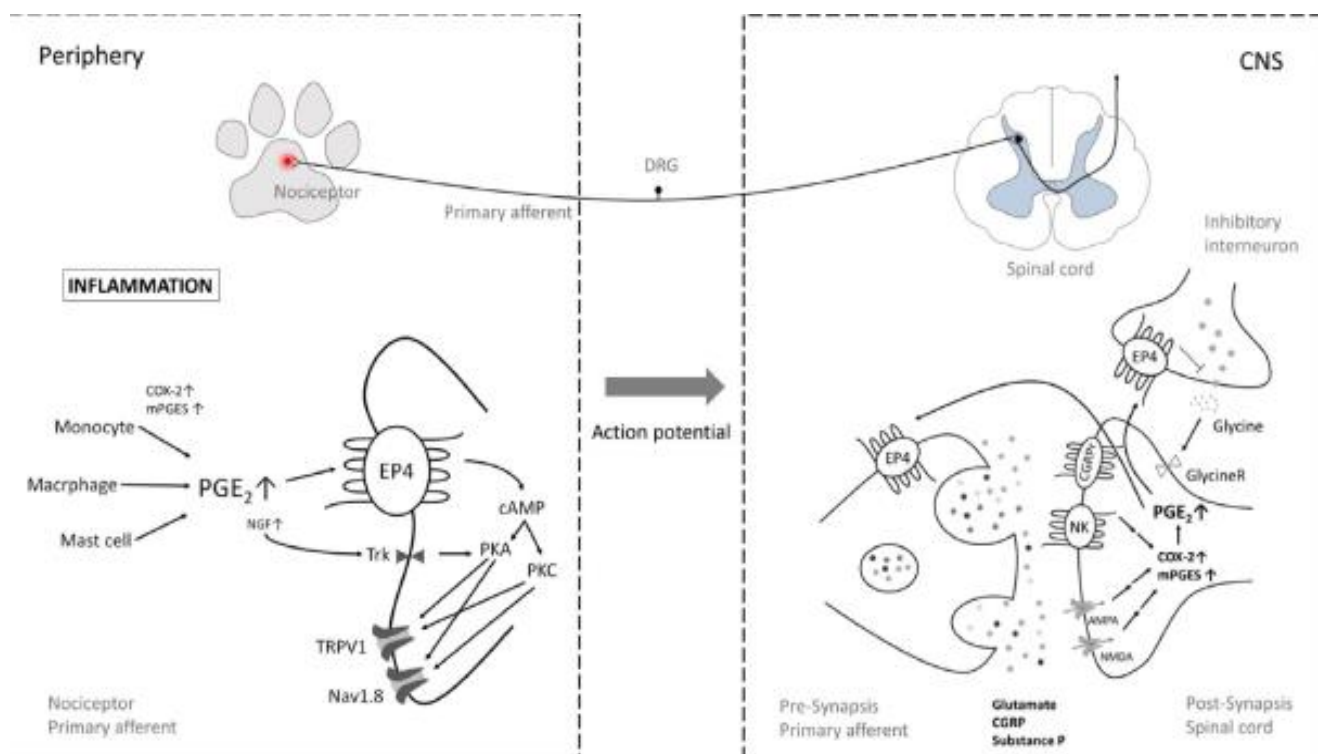
Comme on le voit sur la figure 17, la liaison de la PGE2 au récepteur EP4 stimule l'adénylate cyclase à l'origine de l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc et de l'activation de protéines kinases. Il y a alors phosphorylation de certaines protéines, notamment

les canaux TRPV1, les canaux sodiques voltages dépendants et les canaux T-calciques. L'ensemble sensibilise les nocicepteurs (Kawabata, 2011).

En outre, la PGE2 facilite le réflexe d'axone à partir des récepteurs EP4 ce qui prolonge la sensibilisation des neurones de la racine dorsale de la moelle épinière (Kawahara *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2006; Schiffmann *et al.*, 2014; St-Jacques et Ma, 2014; Yokoyama *et al.*, 2013).

Il existe également une sensibilisation du système nerveux central par une régulation de gènes impliqués dans l'activation de la douleur (Kuner, 2010). La PGE2 est impliquée à la fois dans la sensibilisation du système nerveux périphérique et central et occasionne de l'hyperalgésie et de l'allodynie.

Figure 17 : Rôle de la PGE2 et du récepteur EP4 sur le mécanisme de la nociception (Sartini et Giorgi, 2021)



Le grapirant se lie aux récepteurs EP4 de l'Homme et des rats avec une forte affinité et il en serait de même pour les chiens (Nagahisa et Okumura, 2017; Nakao *et al.*, 2007).

b. Propriétés pharmacocinétiques

Le grapirant est facilement et rapidement absorbé après son administration orale. La biodisponibilité orale du grapirant semble nettement meilleure chez les animaux à jeun par rapport aux animaux nourris, presque deux fois supérieure selon les études. En outre, on observe une réduction de la concentration sérique maximale (Cmax) lors de prise de nourriture par rapport

aux chiens à jeun (614 vs 1598 ng/ml) et un délai pour atteindre la Cmax plus important (3 heures vs 1 heure) (Łebkowska-Wieruszewska *et al.*, 2017).

Le grapiprant circule principalement sous forme liée à l'albumine sérique (environ 95%). Il est majoritairement excrété dans les fécès (entre 70 et 80%). Sa demi-vie d'élimination se situe entre 4,6 et 5,7 heures.

c. Efficacité et sécurité d'emploi du grapiprant

L'efficacité du grapiprant dans la gestion de la douleur articulaire a été démontrée expérimentalement chez le chien et le lapin (de Salazar Alcalá *et al.*, 2019; Nagahisa et Okumura, 2017). Un essai clinique réalisé sur 285 chiens souffrant d'arthrose a montré une réduction du score de douleur significative chez les chiens recevant du grapiprant à la dose de 2 mg/kg par rapport aux chiens recevant un placebo (Rausch-Derra *et al.*, 2016). L'analgésie serait toutefois insuffisante pour la gestion des douleurs aiguës et sévères (Budsberg *et al.*, 2019; De Vito *et al.*, 2017). Ainsi, le carprofène et le firocoxib seraient supérieurs au grapiprant dans des modèles expérimentaux d'arthrose chez le chien (de Salazar Alcalá *et al.*, 2019).

La plus haute spécificité d'action du grapiprant occasionnerait théoriquement moins d'effets indésirables par rapport aux AINS classiques (Rausch-Derra *et al.*, 2016, 2015).

Les effets indésirables rapportés sont ceux fréquemment rencontrés lors d'utilisation des AINS : vomissement, diarrhée, inappétence, léthargie. De très rares cas d'ulcères buccaux et d'anémie hémolytique sont rapportés dans l'étude réalisée par le laboratoire Elanco (Sartini et Giorgi, 2021). Néanmoins, aucune comparaison clinique directe entre les effets indésirables du grapiprant et des AINS conventionnels n'a été réalisée à notre connaissance.

La littérature concernant le grapiprant est encore incomplète et contradictoire. Il n'existe actuellement aucun essai clinique comparant le grapiprant à d'autres AINS, le seul essai clinique réalisé étant la comparaison avec un groupe placebo.

En conclusion, le signal nociceptif responsable de la sensation douloureuse peut être amplifié par de nombreux phénomènes, en particulier l'inflammation induisant une sensibilisation périphérique des nocicepteurs.

En médecine vétérinaire, les AINS conventionnels sont classiquement utilisés pour gérer les douleurs d'origine inflammatoire et post-opératoire. Les effets indésirables fréquents induits par ces molécules motive la réalisation de notre étude. En effet, le grapiprant, possédant une plus grande spécificité d'action, causerait moins d'effets indésirables.

Dans la 2^{ème} partie de ce travail, nous évaluons donc la douleur post-opératoire modérée chez le chien afin de comparer l'efficacité analgésique du méloxicam par rapport au grapiprant et la fréquence d'apparition d'effets indésirables.

Deuxième partie : étude expérimentale

1. Introduction

L'objectif de notre étude consistait à démontrer la non-infériorité d'un traitement à base de grapiprant par rapport au méloxicam, considéré comme le traitement de référence, dans la prise en charge de la douleur articulaire post-opératoire chez le chien.

Selon la littérature, le grapiprant semble présenter une efficacité analgésique satisfaisante sur les douleurs légères à modérées.

Notre étude était un essai clinique monocentrique, randomisé et en double-aveugle réalisé sur des chiens opérés par la méthode de *Tibial Plateau Leveling Osteotomy* (TPLO) suite à une rupture de ligament croisé crânial (RLCCr). En effet, afin de limiter les biais éventuels, nous avons choisi d'étudier la récupération post-opératoire d'une seule articulation : le grasset. En outre, la TPLO est une intervention chirurgicale bien standardisée par le service de chirurgie de l'EnvA, permettant une reproductibilité satisfaisante de la récupération post-opératoire d'un chien à l'autre.

Notre étude a été validée après concertation des membres du Comité d'Éthique en Recherche Clinique (ComERC) et porte le numéro de dossier 2020-2-22.

2. Matériel et méthodes

A. Critères d'inclusion des animaux

Les animaux inclus dans cette étude étaient des chiens en bonne santé traités chirurgicalement d'une RLCCr par la méthode de TPLO. L'inclusion a été réalisée quel que soit leur âge, leur race, leur poids ou leur sexe.

Un examen clinique pré-opératoire réalisé à l'école vétérinaire a permis de vérifier que les animaux étaient en bonne santé ou présentaient une affection chronique stabilisée n'entraînant pas de biais à l'étude et de risque majoré à l'animal. Les analyses pré-anesthésiques comprenaient a minima l'hématocrite, les protéines totales et les paramètres rénaux (urée, créatinine).

B. Critères d'exclusion des animaux

Un certain nombre de critères empêchaient l'inclusion des animaux dans l'étude :

- Les animaux hospitalisés pour une durée supérieure à 24 heures après l'intervention chirurgicale.
- Les animaux présentant une contre-indication relative à l'administration d'AINS ou de grapiprant : insuffisance rénale, troubles hépatiques, troubles cardiovasculaires, affections gastro-intestinales...
- Les femelles en gestation ou en lactation.

- Les animaux préalablement traités par un AINS ou du grapiprant dans les deux semaines précédant la chirurgie.
- Les animaux préalablement traités par des glucocorticoïdes durant le mois précédant la chirurgie.

C. Intervention chirurgicale

La TPLO ou ostéotomie de nivellement du plateau tibial est aujourd'hui la technique chirurgicale la plus employée pour corriger une RLCCr. Il s'agit d'une technique dynamique permettant la stabilisation de l'articulation du grasset par modification de sa biomécanique.

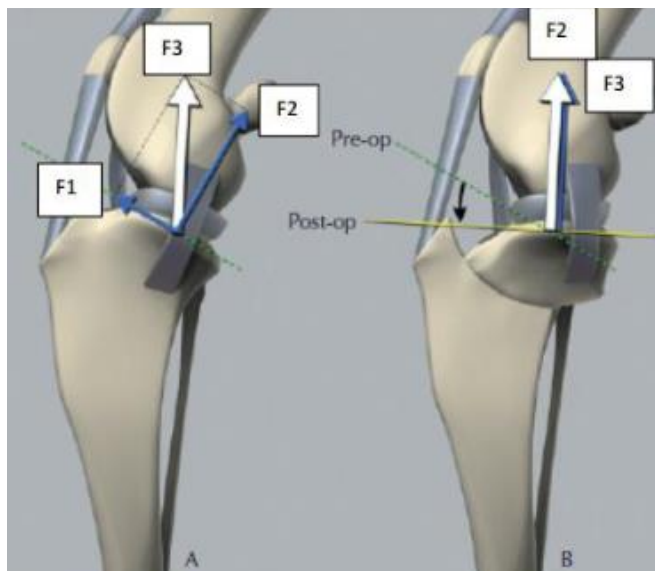
Au décours de la RLCCr, le tibia s'avance crânialement par rapport au fémur à chaque phase d'appui du membre. Cette avancée du tibia par rapport au fémur est d'ailleurs le signe clinique recherché pour mettre en évidence cette rupture lors de l'examen orthopédique (signe du tiroir antérieur). La TPLO permet de corriger ce phénomène en empêchant la poussée crâniale du tibia par rapport au fémur durant la phase d'appui, tout en améliorant la force des muscles fléchisseurs de la cuisse, en luttant contre cette poussée tibiale crâniale (Warzee *et al.*, 2001).

L'intervention consiste à réaliser une ostéotomie circulaire du tibia proximal, puis à déplacer le fragment osseux disto-caudalement. La pente du plateau tibial, correspondant à la surface articulaire du tibia contre laquelle s'appuie le fémur, est modifiée. Ainsi, la translation crâniale est neutralisée lors de la phase d'appui. L'ostéotomie est stabilisée à l'aide d'une plaque et de vis osseuses (Muir, 2017). L'évaluation des lésions méniscales justifie dans certains cas une ménisectomie partielle ou totale.

Une radiographie pré-opératoire est nécessaire afin de mesurer l'angle de la pente du plateau tibial souhaité et de déterminer le site de l'ostéotomie. La figure 18 montre la correction de la pente tibiale apportée par la TPLO.

Figure 18 : Modification de la pente tibiale et des forces s'appliquant sur l'articulation fémoro-tibiale lors de la TPLO (Comte, 2013 ; Muir, 2017)

Le schéma A représente un grasset avec une RLCCr, F3 correspondant à la résultante des forces de compression fémoro-tibiale, c'est-à-dire à la somme de F1, la poussée tibiale crâniale, et de F2, une force de compression. Le schéma B représente un grasset opéré par TPLO après RLCCr. On observe que la poussée tibiale crâniale est neutralisée.



D. Déroulement de l'étude

a. Inclusion des animaux et instructions aux propriétaires

Le jour de la chirurgie, l'inclusion des animaux étaient réalisées par le promoteur de l'étude ou moi-même. Une présentation de l'étude au propriétaire du chien permettait son inclusion après lecture d'une fiche informative détaillée reprenant les objectifs et potentiels risques associés à l'étude ce qui conduisait à la signature d'un consentement éclairé.

Une ordonnance détaillait les modalités d'administration du traitement (par voie orale tous les jours au moment du repas pendant 2 semaines) ainsi que les mentions conventionnelles relatives à la prescription d'AINS. En cas de vomissements ou de diarrhées, le traitement était interrompu et les propriétaires devaient contacter le service de chirurgie afin de mettre en place un nouveau traitement. En outre, si les propriétaires estimaient que la douleur de leur animal était trop intense, ils pouvaient interrompre l'étude et le traitement analgésique post-opératoire était reconsidéré.

b. Temps opératoire

Au cours de la chirurgie, l'anesthésie et l'analgésie étaient mises en place par le Service d'Anesthésie du Chuva selon les bonnes pratiques d'anesthésie vétérinaire en vigueur. Le protocole était adapté en fonction des besoins de l'animal. Une prémédication à base de méthadone à la posologie de 0,2 mg/kg ainsi qu'un sédatif étaient administrés. Les molécules utilisées pour l'induction dépendaient de l'animal, puis un relai à l'isoflurane après intubation permettait le maintien de l'anesthésie. En fonction des animaux, un bloc fémoral et sciatique à la bupivacaïne à la posologie de 1 mg/kg ou une anesthésie péri-durale à base de morphine et de bupivacaïne était réalisé. L'antibioprophylaxie comprenait une injection d'amoxicilline-acide clavulanique à la posologie de 20 mg/kg, administrée avant et après l'intervention.

Pour tous les animaux, l'intervention chirurgicale a été conduite suivant les procédures standard en vigueur à l'EnvA. Tout d'abord, une arthrotomie était réalisée afin de permettre l'exploration des ménisques. En cas de lésion, une ménisectomie partielle ou complète était réalisée. Ensuite, l'ostéotomie était effectuée avec maintien de la rotation du fragment osseux par une broche temporaire avant de venir fixer la plaque de TPLO.

Après la chirurgie, les animaux restaient hospitalisés pendant une durée de 24 heures. Pour tous les animaux, une injection de méloxicam à la posologie de 0,2 mg/kg était réalisée le premier jour. Les animaux présentant une douleur trop importante au réveil et pour lesquels les cliniciens référents jugeaient nécessaire de mettre en place une analgésie plus puissante étaient censurés de l'étude.

c. Randomisation et traitement administré

La randomisation a été réalisée par le tri, préalablement aux inclusions, de 70 valeurs aléatoires permettant de déterminer le traitement qui serait reçu par les animaux (35 valeurs pour chaque traitement). Après la période d'hospitalisation post-opératoire, le traitement des animaux était déterminé par le promoteur de l'étude en fonction de la liste préalablement établie, entre les groupes recevant du méloxicam (0,1 mg/kg/j en une prise quotidienne pendant 14 jours) ou du grapiprant (2 mg/kg/j en une prise quotidienne pendant 14 jours). Le traitement était préparé par reconditionnement de comprimés de Metacam® ou de Galliprant® (1 à 2 gélules en fonction des animaux) au service de Pharmacologie-Toxicologie de l'EnvA par le promoteur de l'étude. Ces gélules étaient indiscernables par le propriétaire, les cliniciens impliqués dans l'étude ou par la personne responsable de l'évaluation du score de douleur.

d. Evaluation de la douleur

Au cours du suivi-post-opératoire, je contactais les propriétaires par téléphone aux 2^e, 6^e, 9^e et 14^e jours suivant la mise en place du traitement, afin de réaliser une évaluation du score de douleur de leur animal par le score CBPI.

Ce score permettait d'évaluer à la fois la douleur et les conséquences de cette douleur sur la qualité de vie de l'animal traité. L'évaluation continue du CBPI pendant le traitement permettait la détection d'éventuels échecs thérapeutiques. Dans notre étude, l'échec thérapeutique était défini par une baisse de moins d'un point du score de douleur (SD) et de moins de 2 points du score de qualité de vie (SQV) entre deux évaluations. Si les chiens ne semblaient plus douloureux et présentaient un score de douleur très bas, la notion d'échec thérapeutique ne s'appliquait pas.

Les propriétaires étaient également interrogés sur la survenue éventuelle d'effets indésirables, définis comme toute observation, expérience ou réaction indésirables ou non souhaitées. Le nombre d'événements indésirables a été rapporté dans chaque groupe. En cas de survenue d'événements pouvant être rattachés de façon probable à l'administration de méloxicam ou de grapiprant, l'animal était censuré de l'étude.

Lors d'échec thérapeutique ou de la survenue d'effets indésirables nécessitant la censure de l'étude, un protocole analgésique alternatif était mis en place par le clinicien référent.

e. Score orthopédique

Les animaux étaient revus en consultation 15 jours après l'intervention chirurgicale pour le retrait des fils. Cette consultation permettait l'évaluation de la douleur et de la récupération fonctionnelle au moyen du score orthopédique présenté dans la figure 19. Les personnes ayant réalisé le score orthopédique étaient le promoteur de l'étude, un clinicien de l'hôpital ou moi-même.

Figure 19 : Score orthopédique réalisé au 15^{ème} jour post-opératoire

1. Boiterie lors du trot :

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparente | <input type="radio"/> . 1
légère | <input type="radio"/> . 2
Modérée | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|

2. Boiterie lors de la marche

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparente | <input type="radio"/> . 1
légère | <input type="radio"/> . 2
Modérée | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|

3. Asymétrie d'appui

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparente | <input type="radio"/> . 1
légère | <input type="radio"/> . 2
Modérée | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|

4. Difficulté à lever le membre controlatéral

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparente | <input type="radio"/> . 1
légère | <input type="radio"/> . 2
Modérée | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|

5. Extension anormale ou amplitude anormale du membre

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparente | <input type="radio"/> . 1
légère | <input type="radio"/> . 2
Modérée | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|

6. Douleur ou résistance à la palpation, mobilisation ou mouvement forcé de l'articulation

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparente | <input type="radio"/> . 1
légère | <input type="radio"/> . 2
Modérée | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|

7. Œdème

- | | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> . 0
Inapparent | <input type="radio"/> . 1
léger | <input type="radio"/> . 2
Modéré | <input type="radio"/> . 3
Sévère | <input type="radio"/> . 4
Très sévère |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|

f. Effectifs et analyse statistique

L'étude représentait un essai clinique de non-infériorité du grapiprant par rapport au méloxicam dans la prise en charge de la douleur articulaire post-opératoire chez le chien.

Le critère primaire de l'étude était le score CBPI mesuré au cours des 14 jours de traitement par AINS au décours de la chirurgie. Les données de la littérature suggèrent un écart-type maximal de 10 du CBPI après la chirurgie de TPLO et nous avons considéré une différence de CBPI de 10 points comme acceptable pour conclure à la non-infériorité du grapiprant sur le méloxicam (Brown *et al.*, 2013). Les critères secondaires étaient l'apparition d'effets indésirables au cours du traitement d'une part, et la récupération fonctionnelle d'autre part.

Avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 90%, le nombre d'animaux nécessaire pour démontrer la non-infériorité du grapiprant par rapport au méloxicam était donc de 22 animaux par groupe (Huet *et al.*, 2000).

L'ensemble des données quantitatives étaient exprimées sous forme de médiane [1^{er} quartile-3^e quartile].

La comparaison statistique du SD, du SQV et du CBPI total a été réalisée par une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) suivi d'un test post-hoc de Fisher. Le score orthopédique a été analysé à l'aide d'un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les comparaisons des proportions binomiales ont été évaluées à l'aide de test du Chi2. L'ensemble des tests statistiques a été réalisé avec le logiciel Prism®.

Pour l'ensemble des tests statistiques, le seuil de significativité a été fixé à $p=0,05$.

3. Résultats

A. Données sur les chiens inclus dans l'étude

Entre les mois de mai 2020 et de mai 2022, 48 chiens ont été inclus dans l'étude, et la répartition aléatoire a permis d'obtenir 24 animaux dans chaque groupe. Les données générales sont présentées dans l'annexe 1.

a. Caractéristiques des chiens inclus

Les races des chiens étaient variées. Le Labrador et l'American Staffordshire Terrier étaient les races les plus représentées, avec 6 animaux inclus chacune, soit 12,5% de l'effectif total. Le Boxer et le Cane Corso représentaient quant à eux 8,3% chacun de l'effectif total. Le tableau 3 précise l'ensemble des races de chien retrouvées dans l'étude suivant le groupe expérimental.

Tableau 3 : Races des chiens recrutés

	Groupe méloxicam	Groupe grapiprant
Akita Américain	0	1
American Bully	1	0
American Staffordshire Terrier	2	4
Beauceron	1	1
Berger Allemand	1	1
Berger d'Anatolie	1	0
Berger du Caucase	1	0
Bichon Maltais	1	1
Bouledogue Français	1	0
Boxer	2	2
Cane Corso	2	2
Chowchow	2	0
Croisés	2	0
Dogue de Bordeaux	1	0
Golden Retriever	1	1
Husky	1	1
Jack Russel	2	0
Labrador	0	6
Malinois	1	1
Pinscher	1	0
Springer Spaniel	0	1
Staffordshire Bull Terrier	0	2

L'âge des chiens variait de 1 an et 4 mois à 9 ans et 9 mois, pour une médiane de 4 ans et 10 mois. La médiane était de 5 ans et 5 mois [3 ans ; 6 ans 8 mois] pour le groupe « méloxicam » et de 4 ans et 3 mois [3 ans 3 mois ; 6 ans 8 mois] pour le groupe « grapiprant » (tableau 4).

Tableau 4 : Age des chiens recrutés

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans
Groupe « méloxicam »	3	3	1	4	2	6	1	1	3
Groupe « grapiprant »	2	4	5	2	2	3	4	1	1
Total	5	7	6	6	4	9	5	2	4

Dans le groupe « méloxicam », il y avait 14 chiens mâles et 10 femelles, et dans le groupe « grapiprant », 10 mâles et 14 femelles, dont la répartition entre le statut entier et stérilisé est détaillée dans le tableau 5. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans la répartition des sexes ou le statut stérilisé suivant les groupes.

Tableau 5 : Sexe des chiens recrutés

	Mâles		Femelles	
	Entiers	Stérilisés	Entières	Stérilisées
Groupe « Méloxicam »	10	4	5	5
Groupe « Grapiprant »	6	4	6	8
Total	16	8	11	13

Il n'y avait pas de limite de poids pour être inclus dans l'étude. Les extrêmes de poids étaient de 6 kg et 56,6 kg pour une médiane à 30 kg [24,5 ; 37,8].

La médiane était de 27,5 kg [22,8 ; 37,5] pour le groupe « méloxicam » et de 32,5 kg [27 ; 38] pour le groupe « grapiprant ». Les notes d'état corporel étaient comprises entre 3/9 et 8/9, avec une médiane de 5/9. Le groupe « méloxicam » avait une note d'état corporel avec une médiane de 5/9 [5 ; 5] et le groupe « grapiprant » de 5,5/9 [5 ; 8]. Aucune différence significative de poids ou de note d'état corporel n'a été mise en évidence entre les groupes.

Le degré d'arthrose avant la prise en charge chirurgicale était évalué par le Service d'Imagerie du Chuva, d'après les radiographies pré-opératoires. Elle pouvait être absente, très discrète, discrète, modérée, marquée et sévère (tableau 6). L'information est manquante chez un chien du groupe « méloxicam » et deux chiens du groupe « grapiprant ». Aucune différence significative entre les niveaux d'arthrose n'a été observée entre les groupes.

Tableau 6 : Sévérité de l'arthrose pré-opératoire des chiens recrutés

	Absence d'arthrose	Arthrose très discrète	Arthrose discrète	Arthrose modérée	Arthrose marquée	Arthrose sévère
Groupe « méloxicam »	1	2	8	7	5	0
Groupe « grapiprant »	1	0	9	11	0	1

En fonction des lésions méniscales, une ménisectomie totale ou partielle pouvait être décidée lors de l'arthrotomie. Le tableau 7 présente l'effectif des chiens sur lesquels cette intervention a été réalisée : cela représentait 37,5% des chiens dans le groupe « méloxicam » et 33,3% dans le groupe « grapiprant ». Aucune différence significative entre les atteintes méniscales n'a été observée entre les deux groupes.

Tableau 7 : Atteinte méniscale des chiens recrutés

	Aucune atteinte	Ménisectomie partielle	Ménisectomie totale
Groupe « méloxicam »	15	7	2
Groupe « grapiprant »	16	8	0

b. Gestion post-opératoire

Les animaux étaient placés en hospitalisation pendant 24 heures. L'analgésie per-opératoire était relayée par une injection de méloxicam par voie intra-veineuse à 0,2 mg/kg, pour une durée analgésique de 24 heures, avant la prise orale d'AINS au domicile.

Un seul chien, appartenant au groupe « grapiprant », a reçu un patch de fentanyl à 150 µg/h pour une analgésie de 72h après l'intervention chirurgicale et a été exclu de l'étude.

Tous les chiens ont reçu un traitement anti-inflammatoire (méloxicam vs grapiprant) par voie orale une fois par jour au cours d'un repas. Un chien du groupe « grapiprant » a reçu son traitement en deux prises quotidiennes sur la totalité de la durée. Un chien du groupe « méloxicam » l'a également reçu en deux fois jusqu'au 3^e jour, avant de le recevoir en une prise quotidienne comme indiqué dans l'ordonnance. Ces deux chiens ont été exclus de l'étude.

Le port de la collerette et une restriction d'activité (promenades courtes en laisse en évitant toute course, saut et mouvement brutal) devaient être respectés jusqu'au retrait des fils 15 jours plus tard.

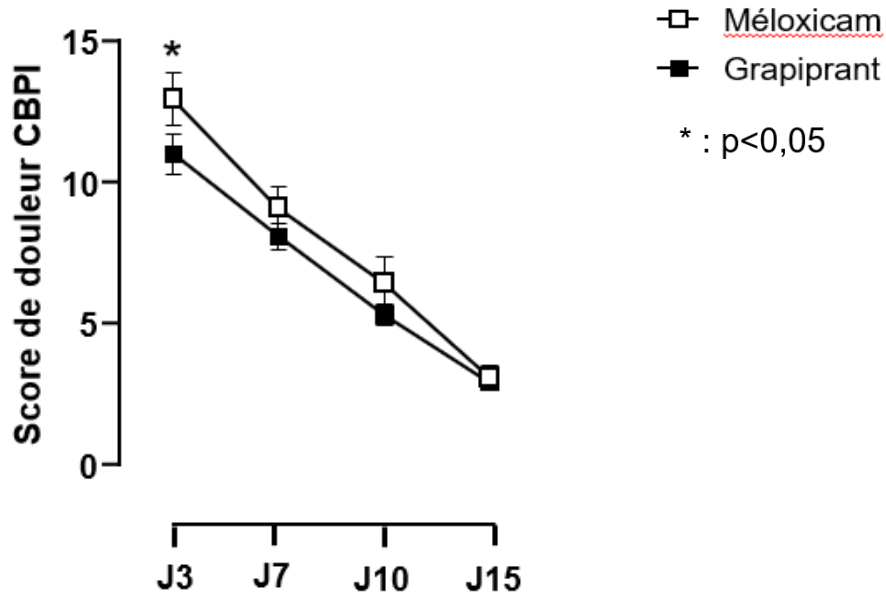
B. Evaluation du CBPI

a. Score de douleur

L'évaluation du score de douleur, basé sur le questionnaire du CBPI par entretien téléphonique, a mis en évidence une diminution globale de ce score au cours du traitement, quel que soit le traitement administré. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 20. Une différence significative entre les groupes était observée au 3^e jour post-opératoire avec le CBPI significativement plus bas dans le groupe « grapiprant » que dans le groupe « méloxicam » (33,0 [26,5 ; 48,5] dans le groupe « grapiprant » et 41,5 [28,5 ; 48,5] dans le groupe « méloxicam »). L'ensemble des données est détaillé dans l'annexe 2.

Figure 20 : Comparaison entre les scores de douleur du CBPI du groupe « méloxicam » et du groupe « grapiprant » en fonction du temps.

(Moyenne +/- SEM)



Deux échecs thérapeutiques, se traduisant par la diminution du SD de moins de 1 point entre deux évaluations, ont été notés pour le groupe « méloxicam » et pour le groupe « grapiprant ». Les deux échecs du groupe « méloxicam » se sont traduits par une élévation du SD et étaient associés à une infection de plaie chez les chiens concernés. La mise en place d'une antibiothérapie concomitante au traitement anti-inflammatoire a permis la poursuite de l'étude de ces chiens. Les échecs du groupe « grapiprant » n'étaient pas associés à un événement particulier et se sont traduits par une stagnation du SD de J3 à J7 et de J7 à J10.

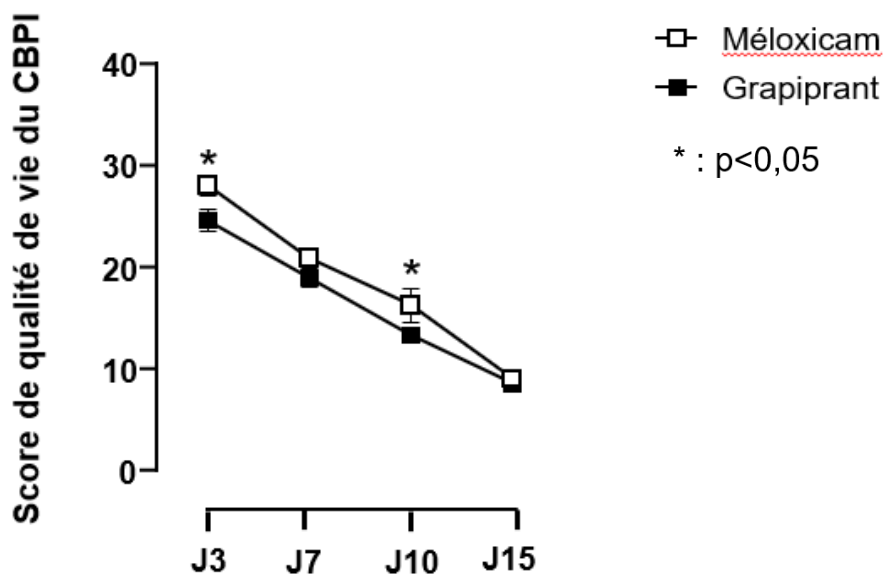
Globalement, l'ANOVA suivi du test post-hoc de Fisher a montré que le grapiprant était donc équivalent au méloxicam sur la durée du traitement et procurait une réduction significativement plus importante du CBPI au 3^e jour post-opératoire comparativement au méloxicam.

b. Score de récupération fonctionnelle

L'évaluation du SQV, également basée sur les réponses des propriétaires au questionnaire du CBPI, montrait une diminution globale du score au cours du temps, comme on le voit sur la figure 21. Les résultats détaillés sont présentés dans l'annexe 3.

Figure 21 : Comparaison entre les scores de qualité de vie du CBPI du groupe « méloxicam » et du groupe « grapiprant » en fonction du temps.

(Moyenne +/- SEM)



L'échec thérapeutique était défini comme la diminution de moins de deux points du SQV entre deux évaluations. On en a retrouvé 3 pour le groupe « méloxicam » et un pour le groupe « grapiprant ». Deux échecs du groupe « méloxicam » étaient en lien avec une infection de plaie chez les chiens concernés, avec une augmentation respective de 4 points de J3 à J7 et de 17 points de J7 à J10. Le 3^e échec s'est traduit par la baisse d'un seul point du SQV de J3 à J7. Pour l'échec du groupe « grapiprant », il y avait une diminution d'un seul point du SQV entre deux évaluations consécutives sans événement particulier associé. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le nombre d'échecs thérapeutiques entre les groupes.

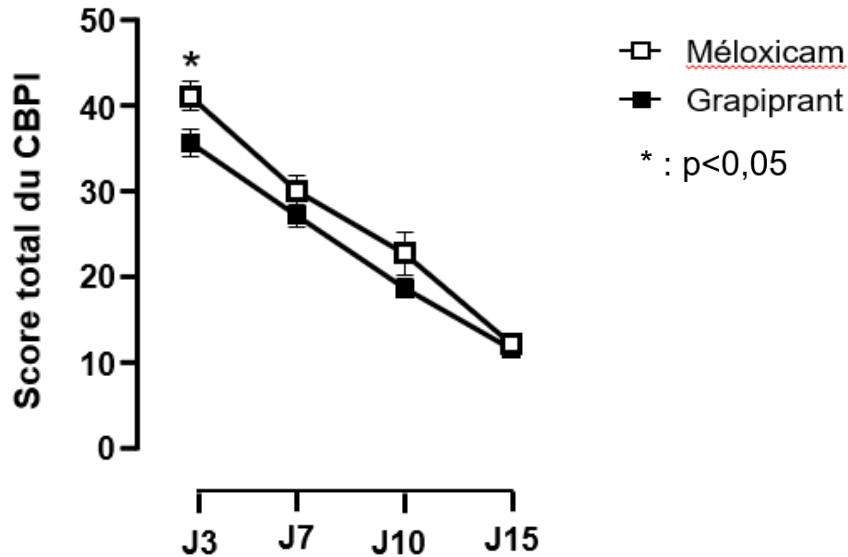
Globalement, le grapiprant permet une amélioration significative du score de récupération fonctionnelle par rapport au méloxicam au 3^e et 10^e jour post-opératoire.

c. Score total

Le score total est la somme du SD et du SQV. Il est présenté dans la figure 22. L'ensemble des données est présenté dans l'annexe 4.

Figure 22 : Comparaison entre les scores totaux du CBPI du groupe « méloxicam » et le groupe « grapiprant » en fonction du temps.

(Moyenne +/- SEM)



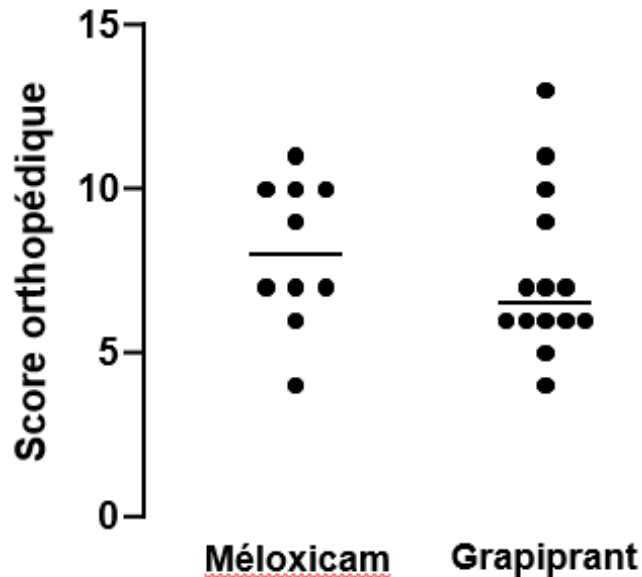
Si l'on compare les moyennes obtenues entre les deux groupes, il y a une diminution de 27% du score total pour le groupe « méloxicam » et de 23,8% pour le groupe « grapiprant » entre J3 et J15.

L'analyse statistique montre une non-infériorité du grapiprant par rapport au méloxicam sur le score CBPI total et même une amélioration significative du CBPI au 3^e jour post-opératoire pour le grapiprant.

C. Evaluation du score orthopédique

En raison d'un grand nombre d'animaux n'ayant pas été présentés à la consultation de contrôle, le score orthopédique n'a pu être réalisé que chez 10 chiens du groupe « méloxicam » et 14 chiens du groupe « grapiprant ». La figure 23 montre les résultats obtenus. L'annexe 5 regroupe l'ensemble des scores.

Figure 23 : Comparaison entre les scores orthopédiques du groupe « méloxicam » et du groupe « grapiprant » à J15



Le test de Mann-Whitney ne montrait pas de différence significative du score orthopédique entre les deux groupes.

D. Evaluation des effets indésirables

Au total, 29 chiens ont présenté des effets indésirables au cours de l'étude, soit 60 % des animaux inclus. Le tableau 8 récapitule les effets indésirables répertoriés dans les deux groupes.

Tableau 8 : Effets indésirables décrits chez les chiens recrutés

	Vomissement	Diarrhée	Anorexie	Léthargie	Ulcères buccaux	Infection de plaie
Groupe « méloxicam »	4	5	0	6	0	5
Groupe « grapiprant »	4	4	0	6	0	2

Dix chiens sont sortis de l'étude précocement et ont été censurés à cause d'effets indésirables : 7 étaient dans le groupe « méloxicam » et 3 étaient dans le groupe

« grapiprant ». Certains chiens ont présenté plusieurs effets indésirables simultanés : 5 chiens pour le groupe « méloxicam » et 2 chiens pour le groupe « grapiprant ». Un seul chien, appartenant au groupe méloxicam, a présenté des symptômes évocateurs d'une insuffisance rénale aiguë.

Le test du Chi2 ne montre pas de différence significative dans la survenue d'effets indésirables entre le groupe « méloxicam » et le groupe « grapiprant ».

On note toutefois, une tendance à l'infection de plaie chez les chiens du groupe « méloxicam », bien que ce ne soit pas significativement différent par rapport au groupe « grapiprant ». En outre, davantage de chiens du groupe « méloxicam » ont été censurés en raison d'effets indésirables : il semblerait que les effets indésirables soient plus sévères dans ce groupe.

4. Discussion

A. Objectifs atteints

L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité du grapiprant par rapport au méloxicam dans la prise en charge de la douleur post-opératoire chez le chien. La méthode d'évaluation de la douleur choisie reposait sur l'utilisation d'un questionnaire en double-aveugle, le CBPI, auquel devaient répondre les propriétaires pendant les 15 premiers jours post-opératoires.

L'évaluation de la douleur post-opératoire de la TPLO a été retenue pour cette étude en raison du grand nombre de chiens opérés par cette technique au sein du service de chirurgie du CHUVA et de l'homogénéité de sa prise en charge.

Le nombre de chiens requis a été atteint, malgré les difficultés rencontrées au moment des inclusions et du refus de certains propriétaires de participer à l'étude. En revanche, une fois inclus, un seul chien a été perdu de vue. Dix chiens au total ont dû arrêter le traitement plus tôt en raison de l'apparition d'effets indésirables.

La récupération fonctionnelle, évaluée 15 jours après l'intervention à l'aide du score orthopédique, n'a été possible que sur les chiens ayant correctement suivi les deux semaines de traitement et ayant réalisé le retrait des fils au CHUVA. En effet, un certain nombre de chiens se sont rendus chez leur vétérinaire traitant pour le retrait des fils. Ainsi, sur 17 chiens du groupe « méloxicam » ayant correctement reçu le traitement pendant 2 semaines, 7 chiens n'ont pas été revus au service de chirurgie du CHUVA ce qui n'a pas permis l'évaluation du score orthopédique. Pour le groupe « grapiprant », sur les 20 chiens ayant reçu le traitement pendant 2 semaines, 6 chiens n'ont pas été revus.

L'objectif de l'étude a été atteint concernant le score du CBPI, en termes de nombre de chiens que l'on a pu suivre correctement. En revanche, le score orthopédique reste difficile à interpréter compte tenu des conditions dans lesquelles il a été réalisé et du faible nombre de chiens dans chaque groupe.

Les données recueillies ont permis de montrer que le grapiprant permettrait une diminution plus importante du CBPI pendant les trois premiers jours post-opératoires d'une TPLO chez le chien. Cette diminution concerne le SD, le SQV et le score total. En revanche, notre étude ne

montre pas de différence entre les deux molécules dans la réduction du score orthopédique et dans la survenue d'effets indésirables.

B. Forces et limites de l'étude

a. Puissance statistique

La puissance statistique est la capacité d'une étude à obtenir une différence observée significative entre deux indicateurs lorsqu'il existe une différence réelle entre ces deux indicateurs (Desquilbet, 2017). Elle est d'autant plus importante lorsque la taille de l'échantillon augmente. En cas de puissance statistique insuffisante, l'hypothèse nulle peut ne pas être rejetée alors qu'il existe des différences réelles. Cela n'a pas été le cas pour notre étude. En effet, nous avons calculé qu'il fallait un minimum de 22 animaux dans chaque groupe, or, nous avons inclus 24 animaux par groupe. On peut donc être confiant sur l'interprétation des résultats.

En revanche, le plus faible nombre de chiens rend l'interprétation du score orthopédique plus délicate. On peut toutefois être confiant sur l'absence de différence significative entre les deux groupes compte tenu des résultats du CBPI obtenus à partir du 7^e jour post-opératoire.

b. Recrutement des chiens

Notre étude était un essai clinique randomisé, la répartition des chiens recevant le méloxicam ou le grapiprant se faisait aléatoirement, à l'aide d'une table de randomisation. Ce protocole permet théoriquement de supprimer tous les biais de confusion, le hasard répartissant normalement les différentes expositions, comme l'âge, qui peuvent jouer un rôle de facteur de confusion. Cependant, il est tout à fait possible que nous retrouvions des facteurs de confusion résiduels avec ce protocole, bien que peu probables (Desquilbet, 2017).

c. Limites des méthodes de mesure

- *Physiopathologie de la douleur post-TPLO*

La technique de TPLO induit une douleur d'origine inflammatoire pendant les premiers jours suivant l'intervention, d'où la nécessité de la mise en place d'un traitement analgésique basé sur l'administration d'AINS. En effet, l'inflammation débute pendant la chirurgie par une vasoconstriction locale pour limiter les pertes sanguines et la formation d'un clou plaquettaire au niveau de la lésion. Il s'ensuit un afflux de leucocytes et de cytokines inflammatoires quelques heures plus tard puis la formation d'un œdème suite à l'altération des parois des vaisseaux lésés. Ce dernier est à l'origine d'un apport de fibrinogène et de fibrine polymérisée ce qui favorise la cicatrisation cutanée, mais participe également à l'amplification de la douleur par stimulation des fibres nerveuses. On retrouve fréquemment un gonflement du grasset lié à l'œdème qui peut persister et migrer en position déclive jusqu'au tarse dans les 4 à 7 premiers jours suivant l'intervention (Fayolle, 2018; Millis *et al.*, 2004).

Les complications immédiates survenant dans les 15 jours suivant l'intervention sont les plus fréquentes et représentent 46 à 49% des complications (Pacchiana *et al.*, 2003; Stauffer *et al.*, 2006). Elles se traduisent généralement par un œdème ou un hématome et ne nécessitent pas de prise en charge spécifique. La cryothérapie diminuerait la douleur et le gonflement du grasset (van Melick *et al.*, 2016). Ces complications ne modifieraient pas l'efficacité analgésique des molécules utilisées. Dans notre étude, nous n'avons pas pris en compte l'apparition

d'œdèmes et d'hématomes post-opératoires, ni l'application de poche de glace sur la plaie qui pourrait jouer un rôle dans la diminution de la douleur.

Parmi les complications immédiates fréquentes, on retrouve également les infections de plaies plus ou moins compliquées de déhiscences de plaies. Sept chiens de l'étude ont présenté une infection de plaie, dont 3 ont dû être censurés en raison d'une douleur associée jugée trop importante. Sur les 4 chiens restants, le score du CBPI a été augmenté en raison de la complication infectieuse chez seulement 2 chiens. La douleur a cependant été correctement prise en charge par la poursuite du traitement anti-inflammatoire et la mise en place d'une antibiothérapie.

- Biais d'association de l'étude

- Biais de classement

Le biais de classement différentiel est un biais dépendant du statut de l'individu. Le protocole de l'étude en double-aveugle rend impossible l'existence de biais de classement différentiel dans notre étude. En effet, l'investigateur recueillant les réponses au CBPI et effectuant le score orthopédique ne connaissait pas le traitement administré aux chiens.

Le biais de classement non différentiel est un biais indépendant du statut de l'individu et entraîne une diminution de la force statistique. Dans notre étude, il pouvait être induit par la méthode utilisée lors du questionnement des propriétaires par le CBPI et lors du score orthopédique.

Afin d'améliorer la fiabilité des réponses apportées au CBPI, nous avons toujours interrogé la même personne au téléphone. Cette personne devait être le propriétaire du chien afin qu'elle soit en mesure de répondre le plus correctement possible aux questions. En effet, tous les chiens n'expriment pas la douleur de la même façon, et il faut tenir compte de l'expressivité individuelle de chaque animal, ce qui peut être subjectif et parfois entraîner une sur ou une sous-estimation de la douleur ressentie par le chien. En outre, chaque propriétaire a une sensibilité différente dans la notation de la douleur de son chien.

Le score orthopédique était réalisé au moment du rendez-vous pour le retrait des fils, deux semaines après l'intervention. Dans notre étude, nous étions dépendants de la date du rendez-vous prise par le propriétaire. On peut imaginer que le score était d'autant plus bas que la date de retrait de fils était éloignée de l'intervention. En effet dans notre étude, le score orthopédique était réalisé entre 10 et 24 jours dans le groupe « méloxicam » avec une moyenne de 15 jours et entre 12 et 17 jours post-opératoires dans le groupe « grapiprant », avec une moyenne de 15 jours également. En outre, on imagine qu'en fonction de l'heure et du niveau d'activité de l'animal avant la consultation, la boiterie peut être plus ou moins importante : un chien souffrant d'arthrose aura davantage tendance à boîter lorsqu'il est à froid qu'après un exercice modéré. De plus, le score n'était pas toujours réalisé par la même personne, ce qui a pu induire des variations inter-individuelles dans la notation de la douleur et de la récupération fonctionnelle.

- Biais de confusion

En théorie, le protocole de l'étude (essai clinique randomisé) ne permet pas l'apparition de biais de confusion. En revanche, le hasard peut faire persister des facteurs de confusion résiduels.

Dans notre étude, nous avons pris en compte différents potentiels facteurs de confusion :

- Le poids et la NEC des chiens sont des données importantes à prendre en compte pour la comparaison du score de douleur et du score orthopédique dans chaque groupe. Un animal avec un poids et une NEC élevés mettra une charge plus importante sur son articulation du grasset et aura généralement une moins bonne récupération fonctionnelle. Le poids et la NEC n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes selon le test de Student. Il ne s'agit donc pas de facteurs de confusion.
- L'arthrose est potentiellement un facteur de confusion dans notre étude. Bien que le test de Fisher ait montré la comparabilité des deux groupes par rapport aux chiens arthrosiques, le degré de sévérité de l'arthrose peut être subjectif à la radiographie et sa détection parfois difficile en cas d'atteinte précoce.
- La ménisectomie, réalisée en cas de lésion méniscale, induit une inflammation supplémentaire et serait à l'origine de douleur plus importante. Cependant, certaines études démontrent que la récupération fonctionnelle est indépendante de la réalisation ou non d'une ménisectomie (Bennett et May, 1991). Un test de Fisher montre une absence de différence significative sur la proportion de chiens ayant subi une ménisectomie entre les 2 groupes. Cela ne semble pas être un facteur de confusion.
- L'utilisation de la cryothérapie, par l'application d'une poche de glace sur les membres est utilisée par certains cliniciens mais n'a pas été prise en compte dans l'étude en raison de l'absence de certitude quant à l'observance du traitement. Elle limiterait la formation d'œdème et réduirait la douleur inflammatoire post-opératoire (van Melick *et al.*, 2016). Il s'agit donc potentiellement d'un facteur de confusion.

C. Bilan et comparaison avec les données de la littérature

Les données de la littérature sont encore incomplètes concernant l'utilisation du grapiprant. Elles montrent son efficacité analgésique sur les douleurs arthrosiques modérées comparativement à un placebo (Rausch-Derra *et al.*, 2016). Cependant, seules des études expérimentales ont été menées sur la comparaison entre le grapiprant et un AINS classique comme le méloxicam. De plus, aucun essai clinique ne prouve son efficacité sur la gestion de la douleur post-opératoire. Bien qu'il n'y ait jusqu'à maintenant aucune étude sur le sujet, le mécanisme d'action du grapiprant laissait supposer une fréquence de survenue d'effets indésirables au cours du traitement inférieure à celle du méloxicam.

Notre étude a montré que le grapiprant permet une réduction du score CBPI plus importante que le méloxicam, au 3^e jour post-opératoire. Il n'y avait pas de différence entre les deux molécules après le 3^e jour sur le SD et le CBPI total ; en revanche, une différence significative a été rapportée sur le score SQV. Cette absence de différence après le 3^e jour peut s'expliquer par la physiopathologie de la douleur post-TPLO, la douleur étant plus importante pendant les premiers jours post-opératoires et s'atténuant spontanément au cours du temps.

Les données de la littérature laissaient supposer que la diminution du score total du CBPI en 7 jours serait de 40% pour le groupe « méloxicam » (Brown *et al.*, 2008). Or, dans notre étude, la réduction du score est plus faible : 27% pour le groupe « méloxicam » et 23,8% pour le groupe « grapiprant », sans différence significative à l'analyse statistique. En outre, aucune différence

n'a été notée concernant la survenue d'effets indésirables. Toutefois, on remarque une tendance à l'infection de plaie chez les chiens recevant du méloxicam.

Bien que le protocole de l'étude diminue fortement les biais, certains critères sont à prendre en compte, notamment le degré d'arthrose des chiens inclus ainsi que l'instauration post-opératoire de la cryothérapie. Des biais de classement non différentiels sont également possibles mais ne remettent pas en cause l'inférence causale des associations statistiques.

Il aurait été intéressant d'obtenir davantage de résultats pour le score orthopédique et de pouvoir le réaliser à un délai très précis après l'intervention pour comparer les résultats. En outre, un tapis de force permettrait de mesurer plus précisément la force d'appui du membre et une mesure de la circonférence du grasset avant l'intervention et à J15 déterminerait si un gonflement persiste, ce qui signifierait une inflammation toujours présente. La thermographie à J15 permettrait l'obtention de mesures thermiques au sein de l'articulation et serait un moyen d'évaluer l'efficacité de l'anti-inflammatoire mis en place.

Conclusion

Depuis quelques années, la prise en charge de la douleur devient une priorité en médecine vétérinaire en raison d'une plus grande considération vis-à-vis du bien-être animal. De nouvelles molécules ont été mises sur le marché, notamment le grapiprant, un anti-inflammatoire antagoniste des récepteurs EP4 à la prostaglandine. Son indication ne concerne jusqu'à aujourd'hui que les douleurs faibles à modérées d'origine arthrosique.

Notre étude est un essai clinique de non-infériorité randomisé en double-aveugle. Nous avons comparé la gestion de la douleur post-opératoire entre le grapiprant et le méloxicam ainsi que la survenue éventuelle d'effets indésirables au cours du traitement. Les chiens recrutés étaient les chiens subissant une TPLO, intervention chirurgicale responsable d'une douleur inflammatoire post-opératoire modérée.

Les chiens recevaient deux semaines de traitement anti-inflammatoire par voie orale au domicile. Les propriétaires étaient interrogés au cours d'un entretien téléphonique par le questionnaire du CBPI, validé comme le moyen de référence pour évaluer la douleur modérée chez le chien (Brown *et al.*, 2008). Ce dernier comprend un score de douleur, un score de qualité de vie et un score total. Plus les scores sont élevés, moins bonne est la récupération du chien.

Les résultats mettent en évidence une supériorité du grapiprant par rapport au méloxicam jusqu'au 3^e jour post-opératoire, avec un score de douleur, un score de qualité de vie et un score total du CBPI plus bas. Il semble également y avoir une meilleure récupération fonctionnelle avec le grapiprant au 10^e jour post-opératoire. Les effets indésirables ne survenaient pas plus fréquemment chez les chiens recevant du méloxicam que chez les chiens recevant du grapiprant.

Le score orthopédique, réalisé deux semaines après la chirurgie, n'a pas mis en évidence de différence de la douleur et de la récupération fonctionnelle entre les deux groupes de chiens. Cependant, il n'était pas systématiquement réalisé au même délai post-opératoire ni par le même investigateur. Au vu des résultats du CBPI, on imagine toutefois qu'un plus grand nombre de scores orthopédiques n'aurait pas mis en évidence de différence.

Le protocole de l'étude limitait les biais d'association. Les principaux biais mis en évidence sont des biais de classement non différentiels, mais ne remettent pas en cause notre inférence causale. Cette étude permet l'avancement de nos connaissances sur le grapiprant, dont le seul essai clinique réalisé n'avait comparé le grapiprant qu'à un placebo pour la gestion de la douleur arthrosique. Nous mettons en évidence une nouvelle indication de cette molécule qui serait la gestion de la douleur modérée post-opératoire, et pourrait remplacer un AINS utilisé plus classiquement comme le méloxicam.

Liste des références bibliographiques

BARON, R., BINDER, A., WASNER, G. (2010) Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology* vol. 9, n° 8, p. 807-819. [[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)]

BENDINELLI, C., PROPERZI, R., BOSCHI, P., *et al.* (2019) Meloxicam vs robenacoxib for postoperative pain management in dogs undergoing combined laparoscopic ovariectomy and laparoscopic-assisted gastropexy. *Veterinary surgery: VS* vol. 48, n° 4, p. 578-583. [<https://doi.org/10.1111/vsu.13156>]

BENNETT, D., MAY, C. (1991) Meniscal damage associated with cruciate disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice* vol. 32, n° 3, p. 111-117. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1991.tb00524.x>]

BERNARD, J.F., VILLANUEVA, L. (2009) Biologie de la douleur. In Bouhassira D., Calvino B., *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Rueil-Malmaison, Arnette, p. 1-27.

BESSON, J.-M., CHAOUCH, A., BRUGÈRE, H., *et al.* (1986) La Douleur. Physiopathologie. Actualités et perspectives thérapeutiques. Maisons-Alfort, Association pour la publication du Recueil de médecine vétérinaire.

BORIA, P.A., GLICKMAN, N.W., SCHMIDT, B.R., *et al.* (2005) Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 3, n° 2, p. 73-80. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2005.00070.x>]

BOUREAU, F. (2004) Sémiologie de la douleur. In *Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs*. Paris, Med-Line Editions, p. 15-40.

BOYD, M.J., BERTHELETTE, C., CHIASSON, J.-F., *et al.* (2011) A novel series of potent and selective EP(4) receptor ligands: facile modulation of agonism and antagonism. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* vol. 21, n° 1, p. 484-487. [<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.106>]

BROWN, D., BELL, M., RHODES, L. (2013) Power of treatment success definitions when the Canine Brief Pain Inventory is used to evaluate carprofen treatment for the control of pain and inflammation in dogs with osteoarthritis. *American journal of veterinary research* vol. 74, p. 1467-73. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.74.12.1467>]

BROWN, D.C., BOSTON, R., COYNE, J., *et al.* (2009) A novel approach to the use of animals in studies of pain: validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer. *Pain medicine* vol. 10, p. 133-142. [<https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00513.x>]

BROWN, D.C., BOSTON, R.C., COYNE, J.C., *et al.* (2008) Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 233, n° 8, p. 1278-1283. [<https://doi.org/10.2460/javma.233.8.1278>]

BRUYAS, M. (2015) La prise en charge de la douleur chez le chien et le chat : résultats d'une enquête en ligne auprès des praticiens de la région Rhône-Alpes en 2015. Thèse de médecine vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Lyon.

BUDSBERG, S.C., KLEINE, S.A., NORTON, M.M., *et al.* (2019) Comparison of two inhibitors of E-type prostanoid receptor four and carprofen in dogs with experimentally induced acute synovitis. *American journal of veterinary research* vol. 80, n° 11, p. 1001-1006. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.80.11.1001>]

CADOREÉ, J.-L. (1993) Comment reconnaître la douleur ? *Point vétérinaire* n° 24, 149, p. 27-32.

CHEN, Q., MURAMOTO, K., MASAOKI, N., *et al.* (2010) A novel antagonist of the prostaglandin E 2 EP 4 receptor inhibits Th1 differentiation and Th17 expansion and is orally active in arthritis models. *British Journal of Pharmacology* vol. 160, n° 2, p. 292-310.

CLARK, P., ROWLAND, S., DENIS, D., *et al.* (2008) MF498 [N- -2-(2-methoxyphenyl)acetamide], a Selective E Prostanoid Receptor 4 Antagonist, Relieves Joint Inflammation and Pain in Rodent Models of Rheumatoid and Osteoarthritis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 325, p. 425-34. [<https://doi.org/10.1124/jpet.107.134510>]

CONZEMIUS, M.G., HILL, C.M., SAMMARCO, J.L., *et al.* (1997) Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 210, n° 11, p. 1619-1622.

DE VITO, V., SALVADORI, M., POAPOLATHEP, A., *et al.* (2017) Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of grapiprant in a carrageenan-induced inflammatory pain model in the rabbit. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 40, n° 5, p. 468-475. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12380>]

DE SALAZAR ALCALÁ, A.G., GIODA, L., DEHMAN, A., *et al.* (2019) Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC veterinary research* vol. 15, n° 1, p. 309. [<https://doi.org/10.1186/s12917-019-2052-0>]

DESQUILBET, L. (2017) Bases en biostatistique. Unité pédagogique de communication et réglementation dans la profession vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.

EGGER, C.M., LOVE, L., DOHERTY, T. (2014) Pain management in veterinary practice. Ames, Wiley-Blackwell.

ESCHALLIER, A., ZILBERSTEIN, L., RAGETLY, G., *et al.* (2021) Gestion de la douleur. *La Dépêche Technique* vol. 189, p. 5-34.

ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. (2005) Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat. St Louis, Saunders Elsevier.

FAYOLLE, P. (2018) Plaies et cicatrisation. Unité pédagogique de pathologie chirurgicale. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.

FLETCHER T. (1993) Spinal cord and meninges. *In* Evans H.E., *Miller's anatomy of the dog*, 3ème éd. Philadelphie, W.B. Saunders Company, p. 800-828.

FOX, S.M. (2014) Pain Management in Small Animal Medicine. Boca Raton, CRC Press - Taylor & Francis Group.

GAYNOR, J.S., MUIR, W.W. (2015) Handbook of veterinary pain management, 3ème éd. St Louis, Elsevier Mosby.

GOWAN, R.A., BARAL, R.M., LINGARD, A.E., *et al.* (2012) A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 12, p. 876-881. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12454418>]

GOWAN, R.A., LINGARD, A.E., JOHNSTON, L., *et al.* (2011) Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 13, n° 10, p. 752-761. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.06.008>]

GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J., *et al.* (2015) Veterinary anesthesia and analgesia, 5ème éd. Ames, Wiley-Blackwell.

HOLTON, L., PAWSON, P., NOLAN, A., *et al.* (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record* vol. 148, p. 525-531. [<https://doi.org/10.1136/vr.148.17.525>]

HOLTON, L.L., SCOTT, E.M., NOLAN, A.M., *et al.* (1998) Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *Journal of Small Animal Practice* vol. 39, n° 10, p. 469-474. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03681.x>]

HUET, T., TURBELIN, C., ESQUEVIN, S., *et al.* (2000) BiostaTGV - Statistiques en ligne. [<https://biostatgv.sentiweb.fr/>] (consulté le 07/09/2022).

HUGONNARD, M., LEBLOND, A., KEROACK, S., *et al.* (2004) Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 31, p. 154-163. [<https://doi.org/10.1111/J.1467-2987.2004.00175.X>]

JENSEN, M.P., TURNER, J.A., ROMANO, J.M. (1994) What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain* vol. 58, n° 3, p. 387-392. [[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90133-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90133-3)]

JUNOT, S., TOUZOT-JOURDE, G. (2015) Physiologie de la douleur. *In Guide pratique d'anesthésie du chien et du chat*. Paris, Éditions Med'Com, p. 122-131.

KATZUNG, B.G., LAGIER, G. (2006) Pharmacologie fondamentale et clinique. Padoue, Piccin.

KAWABATA, A. (2011) Prostaglandin E2 and pain--an update. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* vol. 34, n° 8, p. 1170-1173. [<https://doi.org/10.1248/bpb.34.1170>]

KAWAHARA, K., HOHJOH, H., INAZUMI, T., *et al.* (2015) Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica Et Biophysica Acta* vol. 1851, n° 4, p. 414-421. [<https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2014.07.008>]

KAY-MUGFORD, P., BENN, S., LAMARRE, J., *et al.* (2000) In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 61, p. 802-810. [<https://doi.org/10.2460/AJVR.2000.61.802>]

KHALIL, N., ALDOSARI, K. (2020) Meloxicam. *In* Brittain H., *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Milford, Elsevier, p. 159-197. [[https://doi.org/10.1016/S1871-5125\(20\)30003-0](https://doi.org/10.1016/S1871-5125(20)30003-0)]

KRAUS, E., LE BARS, D., BESSON, J.-M. (1981) Behavioral confirmation of "diffuse noxious inhibitory controls" (DNIC) and evidence for a role of endogenous opiates. *Brain Research* vol. 206, n° 2, p. 495-499. [[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90554-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90554-0)]

KUNER, R. (2010) Central mechanisms of pathological pain. *Nature Medicine* vol. 16, n° 11, p. 1258-1266. [<https://doi.org/10.1038/nm.2231>]

LAMONT, L.A. (2008) Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 38, n° 6, p. 1173-1186. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.005>]

LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J., GRIMM, K.A. (2000) Physiology of Pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 30, n° 4, p. 703-728.

LAMOTTE, R.H. (1994) Mechanically evoked secondary hyperalgesia in the primate. In Besson J.-M., Guilbaud G., Ollat H., *Peripheral neurons in nociception: physio-pharmacological aspects*. Montrouge, J. Libbey-Eurotext, p. 13-22.

LE BARS, D., WILLER, J.C. (1991) Physiologie de la sensation douloureuse. In Bonnet F., *La douleur en milieu chirurgical*. Paris, Arnette, p. 3-50.

ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B., BARSOTTI, G., LISOWSKI, A., *et al.* (2017) Pharmacokinetics and estimated bioavailability of grapiprant, a novel selective prostaglandin E2 receptor antagonist, after oral administration in fasted and fed dogs. *New Zealand veterinary journal* vol. 65, p. 19-23. [<https://doi.org/10.1080/00480169.2016.1241727>]

LEES, P. (2009) Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic Drugs. In Papich M.G., Adams H.R., Riviere J.E., *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 9ème éd. Ames, Wiley-Blackwell, p. 457-492.

LIN, C.-R., AMAYA, F., BARRETT, L., *et al.* (2006) Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* vol. 319, n° 3, p. 1096-1103. [<https://doi.org/10.1124/jpet.106.105569>]

LUNA, S.P.L., BASÍLIO, A.C., STEAGALL, P.V.M., *et al.* (2007) Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 68, n° 3, p. 258-264. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.258>]

MADDISON, J.E. (2007) Cats and NSAIDs - what are the issues? *Irish Veterinary Journal* vol. 60, p. 174-178.

MALLEM, Y., GOGNY, M. (2014) Anti-inflammatoires en médecine vétérinaire. *EMC-Vétérinaire* n° 0200-Pharmacologie-Toxicologie.

MATHEWS, K.A. (2000) Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 30, n° 4, p. 783-804. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(08\)70007-x](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(08)70007-x)]

MCCOY, J.M., WICKS, J.R., AUDOLY, L.P. (2002) The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The Journal of Clinical Investigation* vol. 110, n° 5, p. 651-658. [<https://doi.org/10.1172/JCI15528>]

MEINTJES, R.A. (2012) An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 193, n° 2, p. 344-348. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.03.001>]

MELZACK, R., WALL, P.D. (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science (New York, N.Y.)* vol. 150, n° 3699, p. 971-979. [<https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>]

MILLIS, D.L., LEVINE, D., TAYLOR, R.A. (2004) Wound healing : tendons, ligaments, bone, muscle and cartilage. In *Canine Rehabilitation & Physical Therapy*. Knoxville, Saunders, p. 100-112.

MONTEIRO-STEAGALL, B.P., STEAGALL, P.V.M., LASCELLES, B.D.X. (2013) Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 5, p. 1011-1019. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12127>]

MUIR, P. (2017) *Advances in the canine cranial cruciate ligament*, 2ème éd. Hoboken, Wiley-Blackwell.

MUIR, W.W., WOOLF, C.J. (2001) Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 219, n° 10, p. 1346-1356. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.1346>]

NAGAHISA, A., OKUMURA, T. (2017) Pharmacology of grapiprant, a novel EP4 antagonist: receptor binding, efficacy in a rodent postoperative pain model, and a dose estimation for controlling pain in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 40, n° 3, p. 285-292. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12349>]

NAKAO, K., MURASE, A., OHSHIRO, H., *et al.* (2007) CJ-023,423, a novel, potent and selective prostaglandin EP4 receptor antagonist with antihyperalgesic properties. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* vol. 322, n° 2, p. 686-694. [<https://doi.org/10.1124/jpet.107.122010>]

PACCHIANA, P.D., MORRIS, E., GILLINGS, S.L., *et al.* (2003) Surgical and postoperative complications associated with tibial plateau leveling osteotomy in dogs with cranial cruciate ligament rupture: 397 cases (1998–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 222, p. 184-193.

PAYEN, J.F. (2002) Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur. Cours de la faculté de médecine de Grenoble.

PAYNE-JOHNSON, M., BECSKEI, C., CHAUDHRY, Y., *et al.* (2015) Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *The Veterinary Record* vol. 176, n° 11, p. 284. [<https://doi.org/10.1136/vr.102397>]

PILOT-STORCK, F. (2019) Pharmacologie - Analgésiques. Unité pédagogique d'urgences, anesthésie, soins intensifs et toxicologie. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.

RAGETLY, G., MASSEY, L., BROWN, D.C. (2019) Initial psychometric testing and validation of the French version of the Canine Brief Pain Inventory. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 46, p. 667-672. [<https://doi.org/10.1016/J.VAA.2019.04.001>]

RAJA, S.N., CARR, D.B., COHEN, M., *et al.* (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* vol. 161, n° 9, p. 1976-1982. [<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>]

RAO, P., KNAUS, E.E. (2008) Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* vol. 11, n° 2, p. 81-110. [<https://doi.org/10.18433/j3t886>]

RAUSCH-DERRA, L., HUEBNER, M., WOFFORD, J., *et al.* (2016) A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 3, p. 756-763. [<https://doi.org/10.1111/jvim.13948>]

RAUSCH-DERRA, L.C., HUEBNER, M., RHODES, L. (2015) Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritic pain and inflammation, in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 76, n° 10, p. 853-859. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.76.10.853>]

RICARD-HIBON, A., CHOLLET, C., SAADA, S., *et al.* (1999) A quality control program for acute pain management in out-of-hospital critical care medicine. *Annals of Emergency Medicine* vol. 34, n° 6, p. 738-744. [[https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(99\)70099-5](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(99)70099-5)]

ROBERTSON, S.A. (2002) What is pain? *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 221, n° 2, p. 202-205. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.202>]

SARTINI, I., GIORGI, M. (2021) Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 44, n° 5, p. 679-688. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12983>]

SCHIFFMANN, S., WEIGERT, A., MÄNNICH, J., *et al.* (2014) PGE2/EP4 signaling in peripheral immune cells promotes development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochemical Pharmacology* vol. 87, n° 4, p. 625-635. [<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.006>]

SOL, J.C., CHAYNES, P., LAZORTHES, Y. (2009) Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. Cours de la Faculté de médecine Toulouse-Rangueil, p. 27.

SOUTHALL, M., VASKO, M. (2001) Prostaglandin Receptor Subtypes, EP3C and EP4, Mediate the Prostaglandin E2-induced cAMP Production and Sensitization of Sensory Neurons. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 276, n° 19, p. 16083-16091. [<https://doi.org/10.1074/JBC.M011408200>]

STAMFORD, J.A. (1995) Descending control of pain. *British Journal of Anaesthesia* vol. 75, n° 2, p. 217-227. [<https://doi.org/10.1093/bja/75.2.217>]

STAUFFER, K.D., TUTTLE, T.A., ELKINS, A.D., *et al.* (2006) Complications associated with 696 tibial plateau leveling osteotomies (2001-2003). *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 42, p. 44-50. [<https://doi.org/10.5326/0420044>]

ST-JACQUES, B., MA, W. (2014) Peripheral prostaglandin E2 prolongs the sensitization of nociceptive dorsal root ganglion neurons possibly by facilitating the synthesis and anterograde axonal trafficking of EP4 receptors. *Experimental Neurology* vol. 261, p. 354-366. [<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.028>]

VAN MELICK, N., VAN CINGEL, R.E.H., BROOIJMANS, F., *et al.* (2016) Evidence-based clinical practice update: practice guidelines for anterior cruciate ligament rehabilitation based on a systematic review and multidisciplinary consensus. *British Journal of Sports Medicine* vol. 50, n° 24, p. 1506-1515. [<https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095898>]

WALTON, M.B., COWDEROY, E.C., WUSTEFELD-JANSSENS, B., *et al.* (2014) Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial. *The Veterinary Record* vol. 175, n° 11, p. 280. [<https://doi.org/10.1136/vr.102435>]

WARZEE, C.C., DEJARDIN, L.M., ARNOCKY, S.P., *et al.* (2001) Effect of tibial plateau leveling on cranial and caudal tibial thrusts in canine cranial cruciate-deficient stifles: an in vitro experimental study. *Veterinary surgery: VS* vol. 30, n° 3, p. 278-286. [<https://doi.org/10.1053/jvet.2001.21400>]

YOKOYAMA, U., IWATSUBO, K., UMEMURA, M., *et al.* (2013) The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacological Reviews* vol. 65, n° 3, p. 1010-1052. [<https://doi.org/10.1124/pr.112.007195>]

Annexes

Annexe 1 : Données générales des chiens de l'étude

Données générales des chiens appartenant au groupe « méloxicam »

PG : membre pelvien gauche

PD : membre pelvien droit

M : mâle

F : femelle

MC : mâle castré

FC : femelle stérilisée

NEC : note d'état corporel

Numéro de dossier	Races	Poids (kg)	NEC	Sexe	Age (année)	Membre atteint	Arthrose	Ménisectomie
A20-6355	Bouledogue français	15	5	MC	3	PG	?	non
A20-10532	Croisé Malinois	38	5	FC	4	PD	marquée	Totale
A20-9616	Croisé Berger	23,5	5	F	6,5	PG	modérée	Partielle
A19-10729	Boxer	30	3	M	3,5	PD	discrète	Partielle
A20-12260	American Staffordshire Terrier	24,7	4	M	1,5	PD	discrète	non
A20-11752	Beauceron	37,1	6	M	6	PG	discrète	Partielle
A20-13011	Pinscher	12,3	4	M	6	PG	discrète	non
A20-14615	Jack Russel	6	4	MC	9,5	PG	discrète	Partielle
A21-1921	American bully	27,5	5	F	1	PG	très discrète	non
A21-2468	Croisé	21	5	FC	7	PG	non	non
A20-12032	Chow-chow	24	5	M	4,5	PD	très discrète	non
A21-2825	Golden retriever	39	6	F	4,5	PG	discrète	non
A21-4888	Dogue de Bordeaux	55	5	M	2,5	PG	modérée	Partielle
A18-1602	Jack Russell	7,3	5	MC	6,5	PD	discrète	non
A20-3160	Cane Corso	30	5	F	6,5	PG	modérée	non
A21-5083	Husky	23,5	5	FC	8	PG	modérée	Totale
A19-10864	Berger Anatolie	56,6	5	FC	4	PG	discrète	non
A21-10422	Cane Corso	43	5	MC	5	PG	marquée	non
A21-2064	Berger Allemand	37,4	5	M	9	PG	marquée	non
A21-14299	Chow-Chow	35	5	M	6,5	PD	modérée	Partielle
A21-15750	Berger du Caucase	59	4	M	1,5	PD	marquée	Partielle
A21-16308	Boxer	31,3	5	FC	6	PD	marquée	non
A20-9558	Bichon	9,9	6	M	9,5	PD	modérée	non
A22-6438	American Staffordshire Terrier	25	5	F	2,5	PG	modérée	non

Données générales des chiens appartenant au groupe « grapirant »

Numéro de dossier	Races	Poids (kg)	NEC	Sexe	Age (année)	Membre atteint	Arthrose	Ménisectomie
A20-4592	Akita Américain	32	6	M	3	PG	modérée	Partielle
A11-13663	Boxer	27,5	4	FC	10	PG	sévère	non
A20-2577	Husky	21	4	FC	4	PG	discrète	Partielle
A17-68	American Staffordshire Terrier	26,6	5	FC	4,5	PD	?	non
A20-6502	Malinois	33	5	M	5	PG	modérée	non
A20-8227	Cane Corso	51	5	M	4	PG	?	Partielle
A20-12047	American Staffordshire Terrier	30	8	F	4	PG	modérée	Partielle
A19-5320	Labrador	30	5	FC	3	PG	discrète	non
A21-845	Cane Corso	44	4	FC	1,5	PD	discrète	non
A21-1070	Labrador	44	5	M	2	PG	discrète	Partielle
A21-1591	Staffordshire Bull Terrier	19,6	7	MC	8,5	PG	discrète	non
A21-4017	Golden retriever	33	6	F	1	PG	discrète	non
A19-860	American Staffordshire Terrier	28	4	F	2,5	PD	modérée	non
A19-10653	Labrador	35	7	F	7,5	PD	discrète	non
A19-15154	Labrador	37,7	7	FC	3,5	PD	modérée	non
A21-9197	Berger Allemand	41	7	MC	6,5	PG	modérée	non
A21-12028	Croisé Boxer	26	5	F	3	PD	modérée	Partielle
A21-8882	Croisé Labrador Retriever	28,2	6	M	6	PG	modérée	non
A17-5462	American Staff	39	6	FC	7	PG	discrète	non
A21-13009	Labrador	33,7	5	MC	5,5	PG	modérée	non
A17-8380	Beauceron	41	7	FC	5	PD	modérée	non
A21-12167	Bichon Maltais	6	5	F	7	PD	modérée	Partielle
A22-23	Springer	27	6	M	8	PG	absente	Partielle
A22-98	Staffordshire Bull Terrier	27	6	MC	2,5	PD	discrète	non

Annexe 2 : Scores de douleur du CBPI des chiens de l'étude en fonction du temps

Scores de douleur du CBPI du groupe « méloxicam » en fonction du temps

Numéro de dossier	J3	J7	J10	J15
A20-6355	15	11	8	4
A20-10532	14	19	16	5
A20-9616	6	-	-	-
A19-10729	6	3	2	1
A20-12260	9	6	2	1
A20-11752	11	9	7	6
A20-13011	9	7	4	2
A20-14615	14	8	4	2
A21-1921	8	5	2	2
A21-2468	11	9	-	-
A20-12032	10	5	3	2
A21-2825	13	7	6	3
A21-4888	14	12	9	-
A18-1602	15	12	6	2
A20-3160	17	11	8	6
A21-5083	11	6	5	4
A19-10864	13	9	7	5
A21-10422	14	13	-	-
A21-2064	27	-	-	-
A21-14299	19	12	8	5
A21-15750	17	14	17	
A21-16308	12	7	4	2
A20-9558	11	9	-	-
A22-6438	16	7	5	4

Scores de douleur du CBPI du groupe « grapiprant » en fonction du temps

Numéro de dossier	J3	J7	J10	J15
A20-4592	11	7	5	3
A11-13663	7	7	6	4
A20-2577	9	8	4	-
A17-68	9	5	3	3
A20-6502	17	12	10	5
A20-8227	5	-	-	-
A20-12047	8	5	3	2
A19-5320	9	7	6	2
A21-845	8	5	3	2
A21-1070	12	8	3	1
A21-1591	18	12	7	2
A21-4017	12	7	5	3
A19-860	10	9	8	-
A19-10653	17	9	5	4
A19-15154	17	13	8	6
A21-9197	9	8	8	4
A21-12028	9	7	4	3
A21-8882	12	10	6	3
A17-5462	8	5	4	2
A21-13009	10	7	5	2
A17-8380	16	12	5	3
A21-12167	11	7	5	3
A22-23	10	8	4	2
A22-98	11	9	6	-

Annexe 3 : Scores de qualité de vie du CBPI des chiens de l'étude en fonction du temps

Scores de qualité de vie du CBPI du groupe « méloxicam » en fonction du temps

Numéro de dossier	J3	J7	J10	J15
A20-6355	33	27	18	8
A20-10532	28	34	27	18
A20-9616	24	-	-	-
A19-10729	21	15	10	6
A20-12260	28	19	11	5
A20-11752	36	26	19	12
A20-13011	32	24	17	9
A20-14615	28	19	12	7
A21-1921	17	13	8	6
A21-2468	28	21	-	-
A20-12032	23	16	13	10
A21-2825	29	18	14	10
A21-4888	35	28	21	
A18-1602	31	20	13	6
A20-3160	31	22	18	14
A21-5083	27	15	10	9
A19-10864	27	23	17	13
A21-10422	26	25	-	-
A21-2064	37	-	-	-
A21-14299	29	20	16	10
A21-15750	27	23	40	-
A21-16308	23	14	9	6
A20-9558	25	18	-	-
A22-6438	30	20	17	10

Scores de qualité de vie du CBPI du groupe « grapiprant » en fonction du temps

Numéro de dossier	J3	J7	J10	J15
A20-4592	34	20	17	13
A11-13663	17	14	13	7
A20-2577	23	18	10	-
A17-68	24	14	10	8
A20-6502	38	29	24	12
A20-8227	20	-	-	-
A20-12047	26	20	11	9
A19-5320	24	19	16	8
A21-845	20	19	16	13
A21-1070	28	20	12	8
A21-1591	30	24	16	9
A21-4017	28	21	12	9
A19-860	25	20	17	-
A19-10653	32	25	15	12
A19-15154	28	23	16	11
A21-9197	20	17	14	8
A21-12028	19	15	10	6
A21-8882	21	18	12	6
A17-5462	20	14	10	7
A21-13009	22	13	10	8
A17-8380	28	23	12	7
A21-12167	18	14	9	6
A22-23	21	14	9	6
A22-98	26	24	17	-

Annexe 4 : Scores totaux du CBPI des chiens de l'étude en fonction du temps

Scores totaux du CBPI du groupe « méloxicam » en fonction du temps

Numéro de dossier	J3	J7	J10	J15
A20-6355	48	38	26	12
A20-10532	42	53	43	23
A20-9616	30	-	-	-
A19-10729	27	18	12	7
A20-12260	37	25	13	6
A20-11752	47	35	26	18
A20-13011	41	31	21	11
A20-14615	42	27	16	9
A21-1921	25	18	10	8
A21-2468	39	30	-	-
A20-12032	33	21	16	12
A21-2825	42	25	20	13
A21-4888	49	40	30	
A18-1602	46	32	19	8
A20-3160	48	33	26	20
A21-5083	38	21	15	13
A19-10864	40	32	24	18
A21-10422	40	38	-	-
A21-2064	64	-	-	-
A21-14299	48	32	24	15
A21-15750	44	37	57	-
A21-16308	35	21	13	8
A20-9558	36	27	-	-
A22-6438	46	27	22	14

Scores totaux du CBPI du groupe « grapiprant » en fonction du temps

Numéro de dossier	J3	J7	J10	J15
A20-4592	45	27	22	16
A11-13663	24	21	19	11
A20-2577	32	26	14	-
A17-68	33	19	13	11
A20-6502	55	41	34	17
A20-8227	25	-	-	-
A20-12047	34	25	14	11
A19-5320	33	26	22	10
A21-845	28	24	19	15
A21-1070	40	28	15	9
A21-1591	48	36	23	11
A21-4017	40	28	17	12
A19-860	35	29	25	-
A19-10653	49	34	20	16
A19-15154	45	36	24	17
A21-9197	29	25	22	12
A21-12028	28	22	14	9
A21-8882	33	28	18	9
A17-5462	28	19	14	9
A21-13009	32	20	15	10
A17-8380	44	35	17	10
A21-12167	29	21	14	9
A22-23	31	22	13	8
A22-98	37	33	23	-

Annexe 5 : Scores orthopédiques des chiens de l'étude au 15^{ème} jour post-opératoire

Scores orthopédiques du CBPI du groupe « méloxicam »

Numéro de dossier	Score	Nb de jours post-opératoires
A20-6355	7	14
A20-10532	10	10
A19-10729	6	14
A20-12260	7	15
A20-11752	10	16
A20-13011	11	15
A20-14615	7	15
A20-12032	10	24
A18-1602	4	14
A19-10864	9	15

Scores orthopédiques du CBPI du groupe « grapiprant »

Numéro de dossier	Score	Nb de jours post-opératoires
A11-13663	9	15
A17-68	10	12
A20-6502	7	13
A20-12047	11	15
A19-5320	6	13
A21-1070	7	14
A21-1591	6	15
A21-4017	7	16
A19-10653	13	16
A21-9197	6	16
A21-12028	4	17
A21-8882	6	14
A17-5462	5	15
A21-12167	6	16

COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DU GRAPIPRANT AVEC CELLE DU MÉLOXICAM DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ARTICULAIRE POST-OPÉRATOIRE CHEZ LE CHIEN

AUTEUR : Anaëlle CASSEMICHE

RÉSUMÉ :

Chez les carnivores domestiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont actuellement les principales molécules prescrites pour la gestion de la douleur post-opératoire d'intensité modérée. Ces molécules sont fréquemment associées à des effets indésirables, notamment digestifs, ce qui nécessite parfois l'arrêt du traitement au détriment de la prise en charge de la douleur. En 2018, une nouvelle classe d'AINS a été commercialisée, dont le chef de file est le grapiprant. Il présenterait de par son mécanisme d'action moins d'effets indésirables.

Notre étude est un essai clinique de non-infériorité randomisé en double-aveugle portant sur l'efficacité analgésique du grapiprant par rapport au traitement de référence, le méloxicam pour gérer la douleur post-opératoire du chien après une ostéotomie de nivellement du plateau tibial (TPLO), ainsi que sur la survenue d'effets indésirables.

Quarante-huit chiens présentant une rupture de ligament croisé crânial et opérés par le service de chirurgie de l'EnvA ont été recrutés dans l'étude pour former deux groupes : vingt-quatre chiens ont reçu du méloxicam et vingt-quatre chiens du grapiprant par voie orale pendant les deux premières semaines post-opératoires. Au cours de ces deux semaines, les propriétaires des chiens étaient contactés par téléphone à J3, J7, J10 et J15 pour répondre au questionnaire du *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI). Les effets indésirables étaient également notés.

Les résultats confirment la non-infériorité du grapiprant par rapport au méloxicam sur la douleur des chiens dans les deux premières semaines post-opératoires, avec une amélioration au 3^e jour de traitement avec le grapiprant par rapport au méloxicam, sans différence dans la fréquence d'apparition des effets indésirables.

Cette étude met en évidence l'intérêt d'utiliser le grapiprant pour gérer les douleurs post-opératoires modérées : indication hors AMM jusqu'à présent.

MOTS CLÉS :

ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN, GESTION DE LA DOULEUR, SOIN POST-OPÉRATOIRE, CHIEN

JURY :

Présidente : Pr Fanny PILOT-STORCK
Directeur de thèse : Dr Matthias KOHLHAUER
Examineur : Pr Mathieu MANASSERO

COMPARISON OF THE EFFICACY OF GRAPIPRANT VERSUS MELOXICAM IN THE MANAGEMENT OF POST-OPERATIVE JOINT PAIN IN DOGS

AUTHOR: Anaëlle CASSEMICHE

SUMMARY:

For domestic carnivores, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are currently the main molecules prescribed for the management of moderate-intensity post-operative pain. These molecules are frequently associated with side effects, mainly digestive ones, which sometimes require treatment to be stopped to the detriment of pain management. In 2018 a new category of NSAIDs has emerged, led by grapiprant which seems to have fewer side effects.

The goal of our study, a double-blinded randomized non-inferiority clinical trial, investigating the analgesic efficacy of grapiprant compared to the reference treatment, meloxicam for managing post-operative pain of dogs after a *Tibial Platelet Leveling Osteotomy* (TPLO) as well as the occurrence of side effects.

Forty-eight dogs with a cranial cruciate ligament rupture and operated by the EnvA surgery department were enrolled in this study in two groups: twenty-four dogs received meloxicam and the twenty-four other ones received grapiprant orally during the first two post-operative weeks. During this period, the owners of those dogs were contacted by phone on day 3, day 7, day 10 and day 15 to answer the *Canine Brief Pain Inventory questionnaire* (CBPI). Side effects were also noted.

The results show the non-inferiority of grapiprant compared to meloxicam about the dogs pain within the first two post-operative weeks, with an improvement on the 3rd day of treatment with grapiprant compared to meloxicam, without differences in side effects.

This study highlights the interest of using grapiprant to manage moderate post-operative pain which is off-label by now.

KEYWORDS:

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY, PAIN MANAGEMENT, POST-OPERATIVE CARE, DOG

JURY:

Chairperson: Pr Fanny PILOT-STORCK
Thesis Director: Dr Matthias KOHLHAUER
Reviewer: Pr Mathieu MANASSERO