

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

UNIVERSITE DES FRERES
MENTOURI CONSTANTINE

معهد العلوم البيطرية



Institut des Sciences Vétérinaires

Département : Productions animales

N° d'ordre : 32/Mag/2016

Série : 12/Vet/2016

Mémoire

Présenté pour de l'obtention du diplôme de

Magistère en Sciences vétérinaires

Option : Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeutique

Evaluation de l'efficacité des effets analgésiques de la buprénorphine et du butorphanol lors d'ovariohystérectomie chez la lapine

Par

BOUAZIZ Assia

Membres du jury

BERERHI E.H.	Pr.	Président	U. Frères Mentouri Constantine 1
KERROUR M.	MCA	Encadreur	U. Frères Mentouri Constantine 1
TEKKOUK F.W.	MCA	Examineur	U. Frères Mentouri Constantine 1
GHORIBI L.	MCA	Examineur	U. Frères Mentouri Constantine 1

Année universitaire 2016

REMERCIEMENTS

A Monsieur BERERHI EL HACENE

Professeur à l'institut des sciences vétérinaires

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de mémoire

Remerciements respectueux et gratitude.

A Monsieur KERROUR MUSTAPHA

Maître de conférences à l'institut des sciences vétérinaires

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce mémoire,

Pour l'intérêt porté à mon travail,

Qu'il reçoive ici le témoignage de ma profonde reconnaissance

A Monsieur GHORIBI LOUTFI

Maître de conférences à l'institut des sciences vétérinaires

Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury pour juger ce travail.

Chaleureux remerciements

A Madame TEKKOUK FAIZA

Maître de conférences à l'institut des sciences vétérinaires

Qui m'a fait l'honneur de participer à notre jury de mémoire.

Sincères remerciements

*J'adresse mes plus vifs remerciements au Docteur **MALLEM Yassine** maître de Conférences à ONIRIS, Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes Atlantique France pour m'avoir accueillie au sein de son service afin d'effectuer un stage de pharmacologie expérimentale.*

Qui fut à l'origine de ce travail, je le remercie pour ses précieux conseils et sa grande disponibilité malgré ses responsabilités.

Sincère reconnaissance.

Mes vifs remerciements à BEROUAL Khatiba maître de conférences A pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

*Je tiens à remercier en particulier Madame **BOUALI** et Madame **BOUKERCHA Khawla** de m'avoir aidé et de me consacrer leur temps.*

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement des travaux de ce mémoire.

DEDICACES

Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé, je dédie ce mémoire

A mes très chers parents

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime.

Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mes chers grands-parents maternels et paternels

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

Et à la mémoire de mon grand-père chahid

Que Dieu, t'accueille dans son éternel paradis.

A mon très cher époux LATTAFI Mehdi

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments difficiles.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour et ta tendresse.

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne santé, bonheur et prospérité.

A ma très chère sœur Khadidja

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

A mon cher frère Kheireddine

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entourée, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.

A ma belle famille

Pour vos prières, vos encouragements et votre soutien et votre amour.

À tous les membres de ma famille

sans aucune exception, ma tante, mes cousins et cousines...

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur.

Introduction.....	1
-------------------	---

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : Physiologie de la douleur

1. Définition de la douleur	3
2. Douleur aiguë et douleur chronique.....	4
3. Douleur physiologique et douleur pathologique.....	5
4. Circuit de la douleur	6
4.1. Intervenants de la transmission au niveau périphérique.....	6
4.1.1. Nocicepteurs	6
4.1.2. Mécanisme d'action des nocicepteurs	8
4.2. Transmission nociceptive de la moelle épinière.....	9
4.3. Intégration centrale.....	12
4.3.1. Relais médullaire.....	12
4.3.2. Faisceaux ascendant véhicule l'information nociceptive.....	13
4.3.3. Centres supraspinaux.....	14
4.4. Modulation du message nociceptif	15
4.4.1. Médiateurs périphériques.....	16
4.4.2. Contrôles segmentaires.....	17
4.4.3. Modulation descendante.....	17

Chapitre 2 : La reconnaissance de la douleur post opératoire chez les animaux et les lapins en particulierité

1. Généralités.....	19
2. Démarche diagnostic de la douleur.....	19
2.1 Observation de l'animal.....	19
2.2. Examen clinique.....	20
2.3. Reconnaissance du processus douloureux.....	20
3. Modification physiologique de la douleur.....	20
3.1. Complications cardio-vasculaires.....	21
3.2. Complications respiratoires.....	21
3.3. Complications gastro-intestinales.....	21
3.4 Complications métaboliques.....	21
3.5. Complications infectieuse.....	22
4. Modification comportemental de la douleur.....	22
5. Modifications organiques.....	23
5.1 Autonome.....	23
5.2. Endocrinien.....	23
6. Quantification de la douleur.....	25
6.1. Notion de paliers de douleur.....	25
6.2. Notion d'échelle de la douleur.....	26

7. Reconnaissance de la douleur cas particulier lapin.....	30
7.1. Comportement normal du lapin de laboratoire.....	30
7.1.1. Comportement de repos.....	30
7.1.2. Comportement locomoteur.....	31
7.1.3. Comportement alimentaire.....	31
7.1.4 Comportement éliminatoire.....	31
7.2. Changement comportemental due à la douleur.....	31
7.3. Changement des paramètres physiologiques.....	34
7.4. Grille de douleur chez le lapin.....	35

Chapitre 3 : Analgésie et la place des opioïdes dans la gestion de la douleur

1. Analgésie.....	36
1.1. Définition.....	36
1.2. Indications	36
1.3. Précautions.....	36
1.4. Evaluation.....	37
2 .Généralités sur les analgésiques opioïdes.....	37
2.1. Récepteurs.....	37
2.2. Différentes catégories d'analgésiques opioïdes.....	39
2.3. Effet recherché	40
2.4. Indications	40
2.5. Effet indésirable.....	41
2.6. Exemples du butorphanol et dubuprénorphine.....	43
2.6.1. Buprénorphine.....	43
2.6.1.1 Structure chimique.....	43
2.6.1.2. Pharmacocinétique.....	43
2.6.1.3 Pharmacodynamie.....	44
2.6.2 Butorphanol.....	46
2.6.2.1 Structure chimique.....	46
2.6.2.2 Pharmacocinétique.....	46
2.6.2.3 Pharmacodynamie.....	47

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

INTRODUCTION	49
Objectif de l'étude.....	49
Principe de l'expérimentation.....	49
MATERIELS ET METHODES	49
1. Animaux.....	49
1.1. Caractéristiques des animaux.....	49
1.2. Critères d'admission.....	50
1.3. Identification des animaux.....	50
1.4. Hébergement.....	51
1.5. Alimentation.....	51

2. Produit utilisés.....	51
3. Paramètres étudiés.....	54
3.1. Fonction cardiaque.....	54
3.2. Fonction respiratoire.....	54
3.3. Fonction digestive.....	54
3.4. Température.....	56
3.5. Glycémie.....	57
3.6. Suivi de la douleur.....	57
4. Déroulement chronologique de l'étude.....	58
4.1. Mise en cage individuelle.....	58
4.2. Préparation de l'animal.....	58
4.3. Anesthésie.....	58
4.4. Intervention chirurgicale.....	59
5. Schéma du déroulement de l'étude.....	63
6. Etude statistique.....	63
RESULTATS	64
1. Age des animaux.....	64
2. Poids des animaux.....	65
3. Durée de l'intervention.....	66
4. Paramètres.....	67
4.1. Fréquence cardiaque (FC).....	67
4.2. Fréquence respiratoire (FR).....	70
5. Suivi de la fonction digestive	73
5.1. Poids des selles.....	73
5.2. Score de selles.....	76
5.3. Consommation d'aliment.....	79
5.4. Consommation d'eau.....	82
6. Température corporelle.....	86
7. Glycémie.....	90
8. Score de la douleur.....	94
DISCUSSION	98
CONCLUSION	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	105
ANNEXES	

Liste des tableaux

Tableau 1	Principales caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques.	4
Tableau 2	Echelle verbale simple.	27
Tableau 3	Exemple d'ENS utilisées.	27
Tableau 4	Différents types de récepteurs des opiacés .	38
Tableau 5	Dose recommandée pour l'utilisation de la buprénorphine chez le lapin.	53
Tableau 6	Dose recommandée pour l'utilisation du butorphanol chez le lapin.	53
Tableau 7	grille d'évaluation de la production de selles.	55
Tableau 8	Age moyen des lapines en fonction du lot (mois).	64
Tableau 9	Poids moyens des lapines de l'étude en fonction du lot (kg).	65
Tableau 10	Durée de l'intervention en fonction du lot en minutes.	66
Tableau 11	Moyenne des fréquences cardiaques du lot témoin (bat/min).	67
Tableau 12	Moyenne des fréquences cardiaques du lot BUT (bat/min).	67
Tableau 13	Moyenne des fréquences cardiaques du lot BUP (bat/min).	68
Tableau 14	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque des trois lots.	69
Tableau 15	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque du lot témoin et du lot BUT (bat/min).	69
Tableau 16	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque du lot témoin et du lot BUP	69
Tableau 17	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque du lot BUT et du lot BUP.	70
Tableau 18	Moyenne des fréquences respiratoires du lot témoin (mpm).	70
Tableau 19	Moyenne des fréquences respiratoires du lot BUT (mpm).	70
Tableau 20	Moyenne des fréquences respiratoires du lot BUP (mpm).	71
Tableau 21	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire des trois lots (mpm).	72
Tableau 22	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire du lot témoin et du lot BUT (mpm).	72
Tableau 23	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire du lot témoin et du lot BUP (mpm).	72
Tableau 24	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire du lot BUT et du lot BUP.	73
Tableau 25	Moyenne des poids des selles du lot témoin (g).	73
Tableau 26	Moyenne des poids des selles du lot BUT (g).	73
Tableau 27	Moyenne des poids des selles du lot BUP (g).	74
Tableau 28	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le poids de selles des trois lots.	74
Tableau 29	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le poids des selles du lot témoin et du lot BUT.	75
Tableau 30	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le poids de selles du lot témoin et du lot BUP.	75
Tableau 31	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur poids de selles du lot BUT et du lot BUP.	75
Tableau 32	Moyenne du score de selles des lapines du lot témoin.	76
Tableau 33	Score de selles du lot BUT.	76

Tableau 34	Score de selles du lot BUP.	76
Tableau 35	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de selles des trois lots.	77
Tableau 36	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur score de selle du lot témoin et du lot BUT.	77
Tableau 37	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de selles du lot témoin et du lot BUP.	78
Tableau 38	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de selles du lot BUP et du lot BUT.	78
Tableau 39	Moyenne de la consommation d'aliment du lot témoin (g).	79
Tableau 40	Moyenne de la consommation d'aliment du lot BUT (g).	79
Tableau 41	Moyenne de la consommation d'aliment du lot BUP (g).	79
Tableau 42	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'aliment des trois lots.	81
Tableau 43	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'aliment du lot témoin et du lot BUT.	84
Tableau 44	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur consommation d'aliment du lot témoin et du lot BUP.	81
Tableau 45	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'aliment du lot BUP et du lot BUT.	82
Tableau 46	Moyenne de la consommation d'eau du lot témoin (ml).	82
Tableau 47	Moyenne de la consommation d'eau du lot BUT (ml).	83
Tableau 48	Moyenne de la consommation d'eau du lot BUP (ml).	83
Tableau 49	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'eau des trois lots.	84
Tableau 50	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'eau du lot témoin et du lot BUT.	85
Tableau 51	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur consommation d'eau du lot témoin et du lot BUP.	85
Tableau 52	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'eau du lot BUP et du lot BUT.	86
Tableau 53	Moyenne de la température du lot témoin.	86
Tableau 54	Moyenne de la température du lot BUT.	87
Tableau 55	Moyenne de la température du lot BUP	87
Tableau 56	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température des trois lots.	88
Tableau 57	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température du lot témoin et du lot BUT.	89
Tableau 58	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température du lot témoin et du lot BUP.	89
Tableau 59	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température du lot BUP et lot BUT.	90
Tableau 60	La glycémie du lot témoin.	90
Tableau 61	La glycémie du lot BUT.	91
Tableau 62	La glycémie du lot BUP.	91
Tableau 63	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie des trois lots.	92
Tableau 64	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie du lot témoin et le lot BUT.	93

Tableau 65	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie du lot témoin et le lot BUP.	93
Tableau 66	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie du lot BUP et lot BUT.	94
Tableau 67	Score de la douleur du lot témoin.	94
Tableau 68	Score de la douleur du lot BUT.	94
Tableau 69	Score de la douleur du lot BUP.	95
Tableau 70	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur des trois lots.	96
Tableau 71	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur du lot témoin et du lot BUT.	96
Tableau 72	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur du lot témoin et du lot BUP.	97
Tableau 73	Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur du lot BUP et du lot BUT.	97

Liste des photos

Photo 1	La cage individuelle.	50
Photo 2	Aliment destiné aux lapines.	51
Photo 3	Kétamine, Imalgène 1000®.	52
Photo 4	Médétomédine, Dorbene vet ®.	52
Photo 5	Buprénorphine, Buprécare ® (0,3mg/ml).	53
Photo 6	Butorphanol, Dolorex ®.	53
Photo 7	Plateau sous les cages.	55
Photo 8	Le sol troué de chaque cage.	56
Photo 9	Prise de la température.	56
Photo 10	La mesure de la glycémie avec glucomètre.	57
Photo 11	Aspect de l'abdomen tond.	59
Photo 12	Désinfection de la région tondue.	59
Photo 13	Incision cutanée.	60
Photo 14	La ligne blanche.	60
Photo 15	Cols et corps de l'utérus extériorisés.	61
Photo 16	Les deux cols utérins.	61
Photo 17	Aspect de la suture musculaire.	62
Photo 18	Aspect de la suture cutanée.	62
Photo 19	Aspect du tractus reproducteur après exérèse.	63

Liste des figures

Figure 1	Activation des récepteurs cutanés en fonction du type de stimulations.	8
Figure 2	Mécanisme d'action des nocicepteurs lors de blessure et installation de la douleur.	9
Figure 3	Aspect de la moelle épinière en coupe transversale.	10
Figure 4	Fibres afférentes et notion de double sensation douloureuse.	11
Figure 5	Projections des fibres nociceptives afférentes dans la corne dorsale de la moelle épinière.	12
Figure 6	Relais médullaires du message nociceptif.	13
Figure 7	Représentation schématique des principaux faisceaux ascendants.	14
Figure 8	Théorie du portillon ou « Gate control ».	17
Figure 9	Conséquences physiopathologiques de la douleur	25
Figure 10	Echelle visuelle analogique.	28
Figure 11	Lapin au repos.	31
Figure 12	Structure des récepteurs aux morphiniques.	39
Figure 13	Structure chimique de la buprénorphine.	43
Figure 14	structure chimique du butorphanol	46
Figure 15	Chronologie dans le temps de l'évaluation post opératoire de la douleur	58
Figure 16	Schéma du protocole expérimental.	63
Figure 17	Age moyens des lapines de l'étude (mois).	64
Figure 18	poids moyens des lapines de l'étude (kg).	65
Figure 19	Durée de l'intervention (minute).	66
Figure 20	Répartition des moyennes des fréquences cardiaques des trois lots (bat/min).	68
Figure 21	Répartition de la moyenne des fréquences respiratoires des trois lots (mpm).	71
Figure 22	moyenne du score de selles Répartition des moyennes des poids des selles des trois lots (g).	74
Figure 23	Répartition des moyennes des scores de selles mesurés 24 heures avant et après l'injection des trois lots.	77
Figure 24	Répartition des moyennes de la consommation d'aliment des trois lots (g).	80
Figure 25	Répartition des moyennes de la consommation d'eau des trois lots (ml).	84

Figure 26	Répartition des moyennes de la température des trois lots.	88
Figure 27	Répartition des moyennes de la glycémie des trois lots.	92
Figure 28	Répartition de la moyenne des scores de la douleur des lapines des trois lots	95

Liste des Annexes

Annexe 1	Gille d'évaluation de la production de selles chez le lapin
Annexe 2	Grille d'évaluation de la douleur du lapin
Annexe 3	Suivi de la fréquence cardiaque et respiratoire. la consommation d'aliment et d'eau.
Annexe 4	Suivi de la température, glycémie et score de la douleur.

Liste des abréviations

Th.Med	Thalamus médian
Th Lat	Thalamus latéral
FR	Formation réticulée
FST	Faisceau spinothalamique
FSR	Faisceau spinoréticulaire
NCL	Noyau cervical latéral
NCD:	Noyaux des colonnes dorsales
VIP	Vasoactive intestinal peptide
AINS	anti inflammatoire non stéroïdien
LH	Hormone lutéinisante
FSH	Hormone folliculostimulante
IV	Intra veineuse
SC	Sous cutanée
IM	Intra musculaire
NGF	Nerve growth factor
PGF	Prostaglandine F
PGE	Prostaglandine E
BUT	Butorphanol
BUP	Buprénorphine
SNC	Système nerveux central
SNA	Système nerveux autonome
ACTH	Hormone adrénocorticotrophine
E	Evaluation
A	Analésie
FC	Fréquence Cardiaque
FR	Fréquence Respiratoire
T°	Température

Introduction

La reconnaissance, la lutte et le soulagement de la douleur chirurgicale chez les animaux est un sujet d'intérêt pour la profession vétérinaire, le grand public et la communauté de la recherche, et l'un des tous premiers buts de la médecine vétérinaire, comme de la médecine en général.

On peut constater que les mentalités évoluent en ce qui concerne la nécessité d'une reconnaissance et d'une prise en charge de la douleur chez les animaux. Des études révèlent bien toute l'importance, non seulement de la prise de conscience de l'existence d'une douleur animale, mais surtout de sa reconnaissance, et tout particulièrement chez les petits mammifères, cependant, malgré une prise de conscience accrue ces dernières années, l'usage préventif et curatif des analgésiques est encore loin d'être généralisé.

L'International Association for the Study of Pain (IASP) a proposé la définition suivante pour la douleur : c'est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable causée par une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». «L'incapacité à communiquer n'annule en aucun cas la possibilité qu'un individu puisse ressentir de la douleur et puisse avoir besoin d'un traitement antalgique approprié » (Mreskey, 1979 ; Brugère et Le Bars, 1986).

Tous les mammifères possèdent les composantes neuroanatomiques et neuropharmacologiques nécessaires à la transduction, la transmission et la perception des stimuli douloureux ; c'est pourquoi on peut affirmer que les animaux sont capables de ressentir de la douleur même s'ils ne peuvent pas l'exprimer de la même manière que les humains.

Le lapin est également un animal largement utilisé dans les procédures de recherche expérimentale, lors desquelles des interventions douloureuses sont régulièrement pratiquées. Sa grande popularité vient de sa disponibilité, son coût, sa taille, sa facilité de contention (Fish *et al.*, 2008). Le lapin étant un animal particulièrement peu expressif, comparé à ce que l'on peut observer chez le chien ou le chat, et malgré l'utilisation commune des lapins dans une large variété de domaines de recherche, les méthodes pour évaluer cliniquement la douleur dans cette espèce font défaut dans la littérature (Cooper *et al.*, 2009 ; Leach *et al.*,

2009). Il a donc été choisi d'établir un outil d'aide à la reconnaissance et à la quantification de la douleur aiguë, et notamment la douleur postopératoire, chez cette espèce globalement encore peu connue.

Il existe quelques études récentes, notamment celle de Taylor *et al.* (2009) qui se sont intéressés à l'utilisation de la buprénorphine lors de la chirurgie de convenance dans l'espèce féline. Cette étude a montré la supériorité de la buprénorphine par rapport au butorphanol en terme d'analgésie per et postopératoire. Il existe très peu de données sur les effets de ces deux analgésiques chez le lapin, il nous a semblé important de mieux connaître ces effets chez cette espèce.

Ainsi, en première partie, seront expliqués la physiologie de la douleur en détail, la reconnaissance de la douleur chez les animaux et plus spécifiquement chez le lapin, les principes de l'analgésie ainsi que des données disponibles dans la littérature sur les analgésiques opioïdes utilisés dans notre étude chez le lapin.

Puis, dans une deuxième partie une étude expérimentale propose d'évaluer et de comparer l'effet analgésique de la buprénorphine et le butorphanol chez la lapine après ovario-hystérectomie.

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : Physiologie de la douleur

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

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

1. Définition de la douleur

L'International Association for the Study of Pain (IASP) définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable causée par une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion (Brugere et Le Bars, 1986 ; Mreskey, 1979). En effet, la douleur résulte de l'activation d'un ensemble de récepteurs et de voies neuronales par des stimuli nociceptifs qui lèsent réellement ou potentiellement les tissus. L'IASP a formulé une autre définition de la douleur plus adaptée à l'animal : « expérience émotionnelle et sensorielle aversive qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et qui peut modifier le comportement spécifique de l'espèce, y compris le comportement social ». Définie comme telle, la notion de douleur est difficilement applicable à l'animal étant donné son incapacité à nous communiquer cette sensation (Lebars, 1998 ; Gogny and Holopherne 2005b).

Cependant l'IASP a ajouté un corollaire stipulant que l'impossibilité de communiquer n'exclut en rien la possibilité qu'un individu ressente une douleur.

La douleur est ainsi la résultante de différents facteurs incluant des facteurs lésionnels et des facteurs émotionnels : elle constitue un signal d'alarme qui est à la base protecteur pour l'organisme en déclenchant des réactions d'évitement ou d'échappement d'une stimulation potentiellement dangereuse.

D'un point de vue physiologique, la perception et le cheminement d'une information douloureuse après un stimulus nocif correspondent à la nociception. C'est une forme désensibilisée au même titre que la sensibilité tactile ou thermique (Deschamps, 2001).

2. Douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë est considérée comme un symptôme alors que la douleur chronique est assimilée à un syndrome (Lazorthes, 1993). Les principales caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques sont données dans le tableau 1.

La douleur aiguë est d'apparition brutale ; elle peut être d'origine uni ou multifactorielle: traumatique, chirurgicale ou infectieuse. Elle induit des réactions comportementales réflexes et somato-végétatives protectrices. Elle disparaît parallèlement à la lésion tissulaire mais peut devenir chronique en cas de dégâts tissulaires importants et de douleur non traitée. (Hugonnard, 2001).

Caractéristiques	Douleurs aiguës	Douleurs chroniques
Début	Douleur récente	Douleur continue ou intermittente
Durée	Courte (<6mois)	> 6mois malgré le traitement antalgique
Réponse du système nerveux autonome (SNA)	Réponses proportionnelles à l'intensité des stimuli - ↗ Fréquence cardiaque, volume d'éjection et de la tension artérielle - ↗ Tension musculaire - ↗ Dilatation pupillaire - ↘ Motilité intestinale et de la sécrétion salivaire (sécheresse buccale)	Absence de réponse du (SNA)
Composante psychologique	-Anxiété associée -peur	- ↗ irritabilité -dépression associée -perte de motivation et de socialisation
Autres		- ↘ sommeil - ↘ libido - Modification de l'appétit

Tableau 1: Principales caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques (Porth, 2003).

La douleur chronique correspond à une douleur rémanente, qui peut durer plusieurs mois à plusieurs années. Elle peut être consécutive à une douleur aiguë, à un processus malin évolutif, ou à une maladie dégénérative d'évolution lente. Elle est associée à une gêne et un mal-être quotidien et peut être très invalidante pour l'individu (Hugonnard, 2001).

Chez l'homme, la douleur post-chirurgicale persistante représente une préoccupation majeure. En effet, la douleur aiguë postopératoire est suivie d'une douleur persistante dans 10 à 50% des opérations courantes dont 2 à 10% des patients qui souffrent d'une douleur chronique sévère. (Kehlet *et al.*, 1996). Bien que moins étudié, il semble que le risque de douleur post-chirurgicale persistante chez les animaux soit le même risque que chez l'homme.

3. Douleur physiologique et douleur pathologique

La douleur physiologique est la sensation douloureuse aiguë, localisée et temporaire, ressentie lors d'une agression tissulaire d'origine thermique, mécanique ou physico-chimique. C'est donc un mécanisme de protection et d'alerte qui est à l'origine des réflexes conservateurs tels que le réflexe de retrait (Pibarot et Grisneaux, 1997). Elle concerne uniquement les douleurs déclenchées par des stimuli supérieurs aux seuils nociceptifs.

L'absence de nocicepteurs lors d'analgésie congénitale ou de neuropathies périphériques est associée à des dommages tissulaires et des retards de guérison par manque de réflexe de protection. La douleur physiologique est donc bénéfique et indispensable.

La douleur pathologique résulte quant à elle d'un dysfonctionnement du système somatosensoriel suite à une lésion inflammatoire ou nerveuse avec installation d'une hyperalgésie, soit une sensibilité exacerbée du système nociceptif, ceci implique une dynamique propre aux voies de la douleur. Les manifestations de la douleur pathologique reposent sur des mécanismes complexes et multiples (Lamont *et al.*, 2000 ; Muir *et al.*, 2001).

Cliniquement, elle peut se traduire par :

- Une douleur spontanée en l'absence de tout stimulus
- Une allodynie : une douleur produite par un stimulus inférieur au seuil d'activation des nocicepteurs
- Une douleur projetée : la douleur ressentie au niveau des tissus lésés peut s'étendre à des tissus intacts.

4. Circuit de la douleur

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

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

Il existe donc quatre étapes du circuit de la douleur entre l'application du stimulus nociceptif initial et la sensation de douleur (Lazorthes, 1993 ; Lamont *et al.*, 2000).

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

2^{ème} étape : la transmission de l'influx nerveux correspondant à la voie ascendante

- de la périphérie à la moelle épinière.
- de la moelle au tronc cérébral et au thalamus.
- du thalamus au cortex.

3^{ème} étape la modulation : il s'agit du contrôle inhibiteur exercé sur les neurones, au cours de la transmission de la périphérie au cortex. Cela équivaut à la voie descendante.

4^{ème} étape : la perception de la douleur pour interpréter cette sensation, l'individu se réfère à l'ensemble de ses expériences antérieures et à sa situation émotionnelle. En raison du développement inégal des aires d'intégration entre l'homme et l'animal, la perception de la douleur s'avère plus ou moins complexe (Sindou *et al.*, 1996). En effet une grande variabilité interindividuelle de la perception et des manifestations de la douleur a été constatée (Sindou *et al.*, 1996).

4.1. Intervenants de la transmission au niveau périphérique

4.1.1. Nocicepteurs

Le message douloureux ou nociceptif est généré au niveau des nocicepteurs ; sont des terminaisons nerveuses libres amyéliniques, non encapsulées formant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, les muscles, les tendons, les articulations, le périoste, le cœur, les parois artérielles, la pulpe dentaire, les plèvres et la cavité abdominale (Cervero et Janing, 1992 ; Kitchell, 1987).

Ces récepteurs semblent plus rares dans les viscères profonds, tels que les alvéoles pulmonaires et le parenchyme hépatique (Cervero, 1988), et complètement absents du cerveau et de la moelle épinière (Field, 1989 ; Sackman, 1991).

Les nocicepteurs se caractérisent par un seuil d'activation élevé ; les stimuli peuvent être de nature mécanique, chimique, thermique mais leur intensité doit être élevée pour générer un message nociceptif. Ces messages sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques fines qui, rassemblées au sein des nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière. Donc la fonction de ces nocicepteurs est d'assurer l'homéostasie tissulaire en informant d'une lésion, effective ou potentielle (Sosnowski *et al.*, 1992).

Ces récepteurs sont reliés à des afférences nerveuses différentes: Aa, Ab, A δ , et C. on distingue :

- Des nocicepteurs « à haut seuil d'activation », qui répondent uniquement à des stimuli de forte intensité. La naissance d'un influx nerveux ne survient qu'au-delà d'un certain seuil. Ils sont généralement associés à des fibres nerveuses A δ .
- Des nocicepteurs polymodaux, qui sont activés par différents types de stimuli (mécaniques, thermiques ou chimiques). Leur fréquence de décharge augmente avec l'intensité de stimulation, ce qui leur permet de coder l'intensité d'un stimulus nociceptif. Leur champ récepteur est de petite dimension. Ils sont généralement associés à des fibres C, mais certains le sont à des fibres A δ .
- récepteurs de la sensibilité tactile fine, associés à de grosses fibres myélinisées Aa, Ab.

Ils sont classés en fonction de leur réponse à tel ou tel stimulus (figure 1).

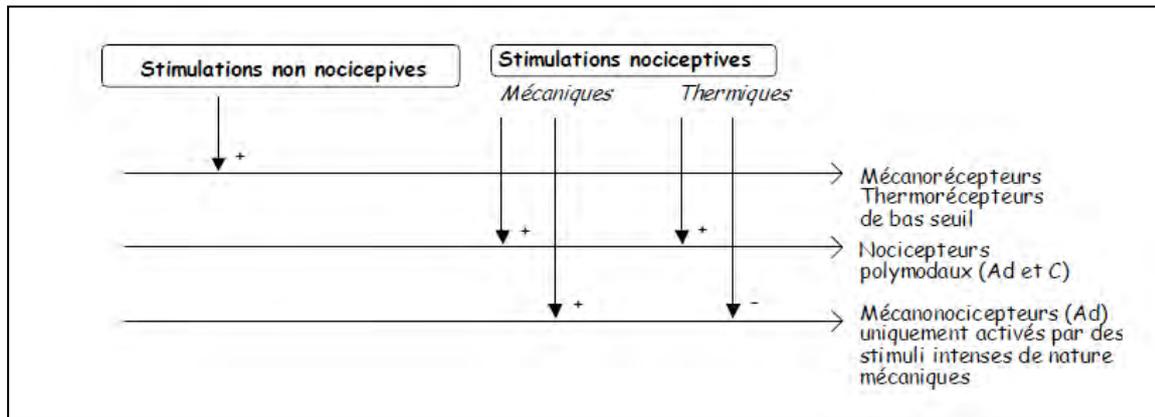


Figure 1 : Activation des récepteurs cutanés en fonction du type de stimulations (intensité nociceptive ou non, nature du stimulus-thermique ou mécanique) (Lazorthes, 1993 ; Hacpille, 1994 ; Marchand, 1998).

4.1.2. Mécanisme d'action des nocicepteurs

Ces nocicepteurs sont soumis à l'influence du système immunitaire, du système sympathique, de l'organisation sensitive et périphérique et même du système inflammatoire. A la suite d'une lésion tissulaire, les membranes cellulaires altérées libèrent des phospholipides membranaires, des ions potassium et hydrogène; les nocicepteurs ont à leur surface de nombreux canaux ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ...) participant à la régulation du potentiel de membrane, une lésion tissulaire provoque une hausse des concentrations extracellulaires locales de K^+ et de H^+ , l'augmentation de $[\text{K}^+]$ extracellulaire entraîne une dépolarisation intense et prolongée.

De nombreuses substances libérées lors du processus inflammatoire à la suite du recrutement des cellules inflammatoire (Fibroblaste, Monocyte, Macrophage et Lymphocyte) et les plaquettes telles que la sérotonine, les prostaglandines, la bradykinine, l'histamine, les cytokines, la substance P sont dites allogènes car elles sensibilisent et/ou stimulent le seuil de perception de la douleur en modifiant la perméabilité membranaire (Cichon, 1999) (Figure 2). Les stimuli mécaniques ou thermiques peuvent avoir une action directe par qui donne une douleur immédiate fugace et bien localisée ou indirecte sur les nocicepteurs (Besson *et al.*, 1987).

Les phospholipides sont dégradés en prostaglandines, prostacyclines, thromboxane et en leucotriènes, ces métabolites sont des médiateurs de l'inflammation.

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

La stimulation du nocicepteur se transforme en potentiel d'action qui remonte le premier neurone de la douleur. C'est le système de transduction.

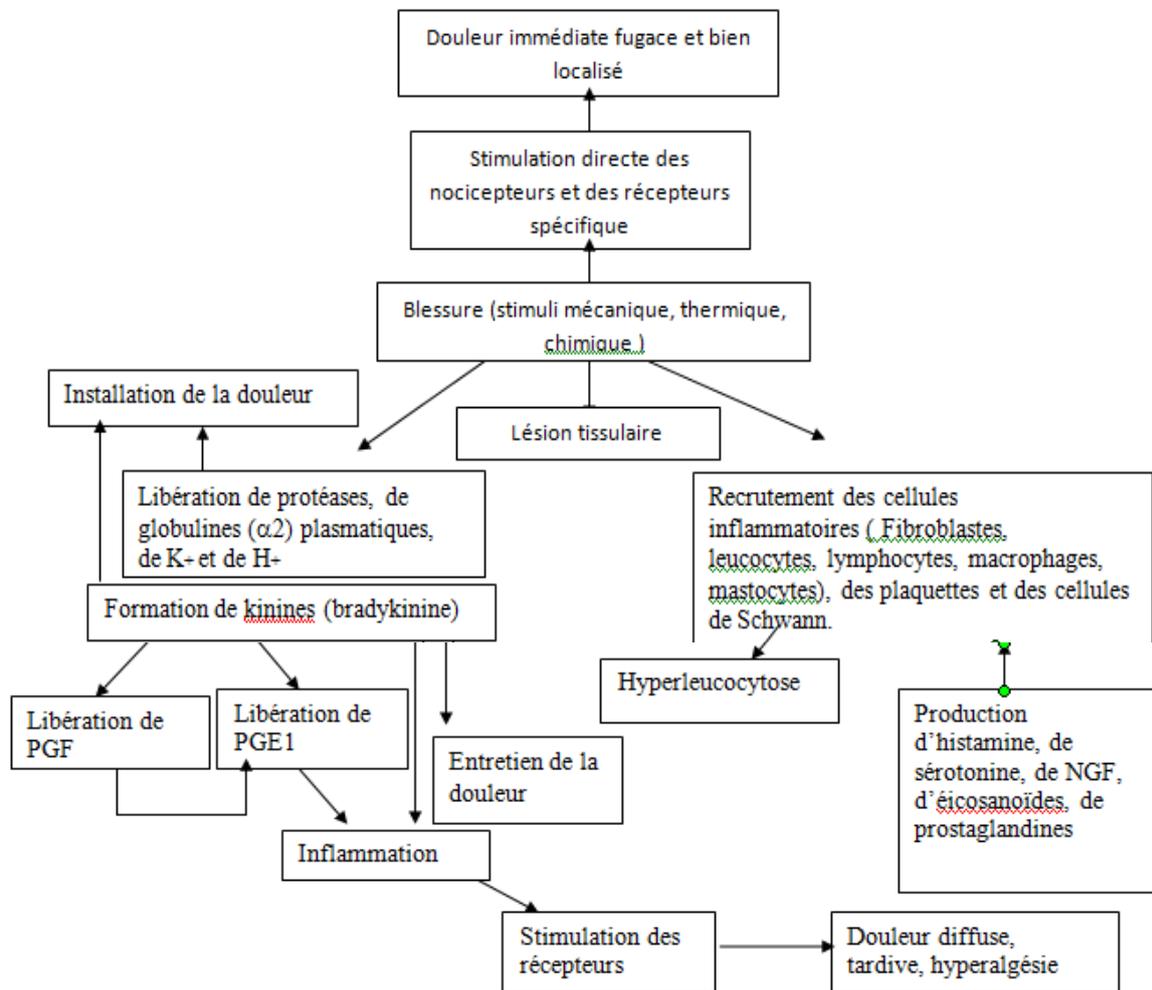


Figure 2 : Mécanisme d'action des nocicepteurs lors de blessure et installation de la douleur (Hacpille, 1994 ; Lazorthes, 1993). *(La blessure entraîne la stimulation directe des nocicepteurs se traduisant par une douleur immédiate et la libération de substances algogènes hyperalgésiantes (substances inflammatoires) stimulant secondairement les nocicepteurs et à l'origine d'une douleur diffuse et tardive.)*

4.2. Transmission nociceptive de la moelle épinière

Les neurones afférents primaires issus des nocicepteurs rejoignent majoritairement la moelle épinière par les racines rachidiennes dorsales ; leurs corps cellulaires se trouvent dans les ganglions spinaux (figure 3).

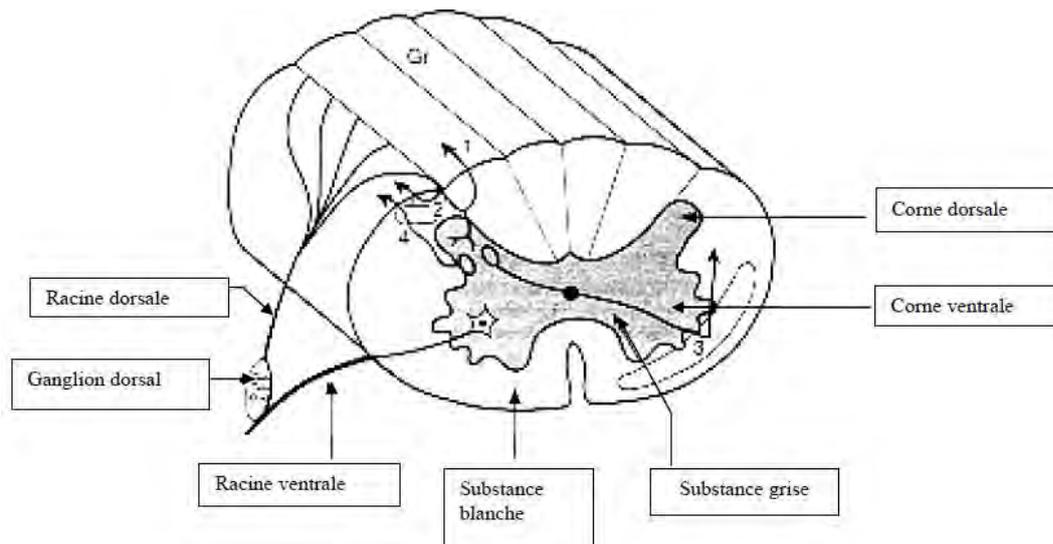


Figure 3 : Aspect de la moelle épinière en coupe transversale (Albe-Fessard, 1996)
Les afférences nociceptives cheminent dans la racine dorsale, dans le ganglion dorsal et se terminent dans la substance grise médullaire.

- **Les fibres A α et A β** : sont entourées d'une importante gaine de myéline ; leur diamètre est de 6 à 20 microns et leur vitesse de conduction est élevée (30 à 120 m/s). Elles sont responsables de la sensibilité tactile et proprioceptive alors que les fibres C et A δ sont responsables des sensations douloureuses et thermiques (Lebars, 1998).

- **Les fibres A δ** : sont peu myélinisées ; elles ont un diamètre compris entre 1 et 5 microns et leur vitesse de conduction est de l'ordre de 4 à 30 m/s. Elles constituent environ 80% des fibres nociceptives d'origine cutanée. Ces fibres envoient un message correspondant à une douleur d'apparition soudaine, bien localisée de type piqûre (Lebars, 1998).

- **Les fibres C** : sont non myélinisées ; leur diamètre est compris entre 0.3 et 1.5 microns et la vitesse de conduction est faible (0.4 à 2 m/s). Elles constituent 60 à 90% des fibres afférentes cutanées et presque toutes les fibres afférentes viscérales. Le message correspond à une douleur d'apparition tardive, diffuse de type brûlure ; ce sont les plus nombreuses (Lebars, 1998).

La transmission du stimulus nociceptif dans la corne dorsale de la moelle épinière entraîne la sécrétion de neuropeptides inhibant (endorphines, enképhalines, noradrénaline, sérotonine, GABA) ou activant (substance P, acide glutamique, neurotensine, etc...) et l'acheminement du message jusqu'au système nerveux central. De plus, une stimulation thermique ou mécanique intense entraîne des changements de sécrétions pré-synaptiques et l'activation de

récepteurs post-synaptiques : la dépolarisation post-synaptique est plus longue, la douleur est toujours ressentie après retrait du stimulus (Raffe, 1997 ; Lamont, 2000 ; Muir, 2001)

L'existence de fibres à plusieurs vitesses explique le phénomène de «double sensation douloureuse» connu chez l'homme. L'application d'un stimulus nociceptif bref et intense est tout d'abord à l'origine d'une première sensation de douleur d'apparition précoce, très localisée et transitoire. Celle-ci s'interrompt avec l'arrêt de la stimulation. Elle correspond au recrutement des fibres A δ . Une deuxième sensation de douleur, plus tardive, diffuse et persistant après l'arrêt de la stimulation, correspond au recrutement des fibres C (figure 4)

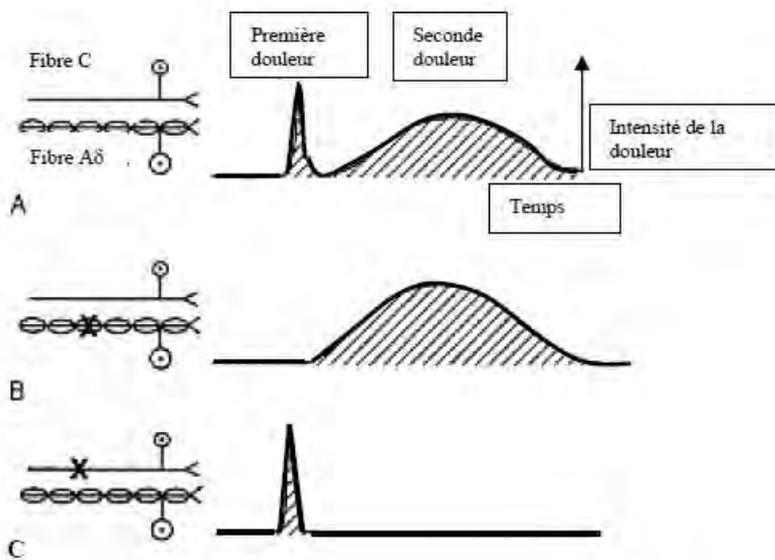


Figure 4 : Fibres afférentes et notion de double sensation douloureuse (Fields, 1989).

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

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

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

Les fibres A δ et C cheminent dans les nerfs périphériques et rejoignent la moelle épinière. Les corps cellulaires des fibres afférentes sont situés dans le ganglion rachidien de la racine dorsale du segment médullaire concerné. Les fibres nociceptives prennent alors relais dans la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière, et plus précisément dans les couches I (A δ) et II (C) de Rexed. Certaines fibres forment des relais dans la couche V (A δ) (figure 5).

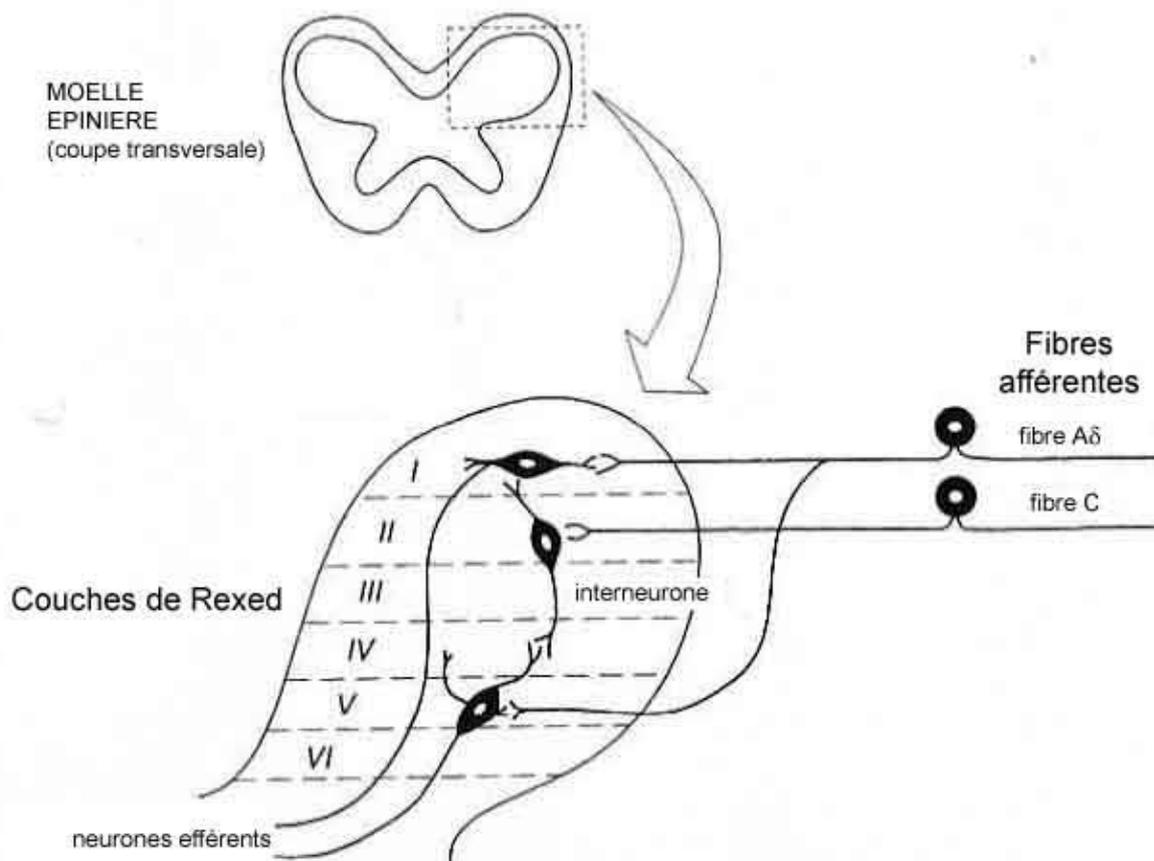


Figure 5 : Projections des fibres nociceptives afférentes dans la corne dorsale de la moelle épinière (Lamont *et al.*, 2000).

4.3. Intégration centrale

4.3.1. Relais médullaire

Dans la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière, les fibres afférentes prennent relais, directement ou indirectement, avec trois types de neurones (figure 6).

- Des interneurones, inhibiteurs ou excitateurs, qui participent à l'intégration locale du message nociceptif,
- Des neurones efférents périphériques, qui s'étendent sur plusieurs segments médullaires et sont responsables des réflexes moteurs spinaux et des adaptations physiologiques au stimulus douloureux,
- des neurones de projection qui véhiculent l'information douloureuse vers les centres nerveux supra-spinaux, par l'intermédiaire des faisceaux ascendants (Willis et Chung, 1987 ; Wallace, 1992).

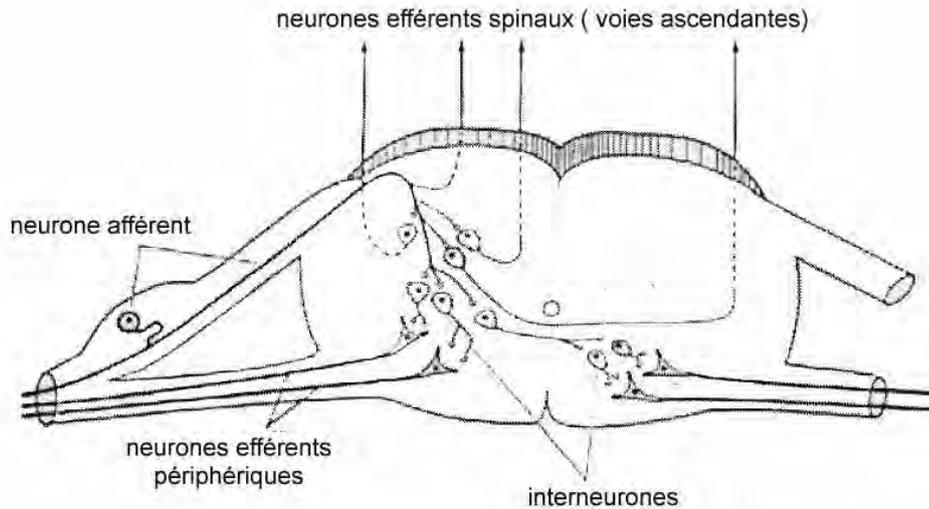


Figure 6 : Relais médullaires du message nociceptif (Kitchell, 1993)

4.3.2. Faisceaux ascendant véhicule l'information nociceptive

Les neurones de projection empruntent plusieurs voies, au sein de la substance blanche médullaire, pour rejoindre les centres supra-spinaux, appelées faisceaux ascendants.

Deux voies extra-lemnisciales sont principalement connues, ainsi que deux voies lemnisciales, dont l'importance semble secondaire. Toutes ces voies décussent, les voies extra-lemnisciales dans la moelle épinière et les voies lemnisciales dans le bulbe rachidien.

- **les voies extra-lemnisciales**

La première voie extra-lemnisciale, le faisceau spino-thalamique est situé dans la partie ventro-latérale de la substance blanche médullaire et constitué par les afférences de la racine dorsale controlatérale, qui ont décussé dans le segment médullaire concerné (figure 7). Les fibres de ce faisceau se projettent directement sur le thalamus.

La deuxième voie extra-lemnisciale est le faisceau spino-réticulaire. Ses caractéristiques sont voisines de celles du faisceau spino-thalamique, mais il s'arrête plus tôt, dans la région bulbo-mésencéphalique. La plupart de ses fibres se projettent sur la formation réticulée, mais certaines rejoignent également le thalamus (Besson *et al.*, 1986 ; Fletcher, 1993). Il est impliqué dans les réactions de défense mais surtout dans la mémorisation et l'apprentissage de la douleur et ses conséquences émotionnelles. Les neurones de la formation réticulée sont sensibles à des stimuli nociceptifs mais aussi visuels et auditifs ; ils ont un rôle à la fois dans la régulation des cycles veille/sommeil et dans la nociception.

• les voies lemniscales

La première voie lemniscale, le faisceau spino-cervico-thalamique, est située dans la partie latérale de la corne dorsale de la substance blanche médullaire. Ce faisceau reçoit les afférences de la racine dorsale ipsilatérale, après relais par des interneurons. Les fibres se projettent sur le noyau cervical latéral, en regard du deuxième segment médullaire cervical, où elles décussent avant de rejoindre la partie latérale controlatérale du thalamus (figure 7).

La deuxième voie lemniscale est constituée par les fibres post-synaptiques des colonnes dorsales. Ce faisceau est situé dans la partie médiale de la corne dorsale médullaire. Ses fibres se projettent sur le noyau des colonnes dorsales, où elles décussent avant de rejoindre la partie latérale controlatérale du thalamus (figure 7).

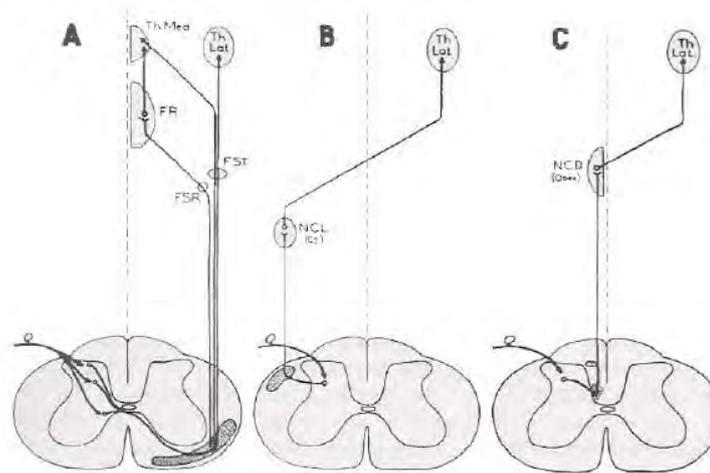


Figure 7 : Représentation schématique des principaux faisceaux ascendants.
(Besson *et al.*, 1986)

A: Voies extra-lemnisciales; **B**: Faisceau spino-cervico-thalamique; **C**: Fibres postsynaptiques des colonnes dorsales.

4.3.3. Centres supraspinaux

La transmission est ipsilatérale et décussée au niveau du thalamus. De ce dernier, l'information est intégrée et renvoyée au cortex somatosensoriel. La projection du message sur différentes aires du cerveau permet l'intégration, la modulation de la réponse ainsi que le rétrocontrôle négatif (mécanisme d'analgésie endogène grâce à la sécrétion d'endorphines) (Raffe, 1997 ; Lamont, 2000 ; Muir, 2001).

Les structures supra-spinales responsables de la perception douloureuse ne sont pas parfaitement connues, car difficilement explorables, pour des raisons techniques, mais

également éthiques. Des territoires d'intégration de la douleur ont toutefois été identifiés dans la formation réticulée, le thalamus médian et latéral, de ce dernier, l'information est intégrée et renvoyée, et enfin dans le cortex cérébral (Reichling *et al.*, 1988 ; Yaksh, 1988). La projection du message sur différentes aires du cerveau permet l'intégration, la modulation de la réponse ainsi que le rétrocontrôle-négatif (mécanisme d'analgésie endogène grâce à la sécrétion d'endorphines (Raffe, 1997 ; Lamont, 2000 ; Muir, 2001).

La formation réticulée semble jouer un rôle clé dans l'intégration de la douleur. Une stimulation douloureuse génère une nette augmentation d'activité des neurones dans cette structure. Ces neurones se projettent en partie sur le thalamus médian et le système limbique. La formation réticulée semble plutôt impliquée dans l'aspect émotionnel de l'expérience douloureuse (Lamont *et al.*, 2000).

Le thalamus est le centre d'intégration de toutes les informations somesthésiques. Il est composé de nombreux noyaux spécialisés dans une fonction somesthésique (pression, température...). Bien qu'il serve de relais au message nociceptif vers le cortex, il n'existe pas dans le thalamus de noyau spécialisé dans l'intégration de la douleur. Plusieurs noyaux thalamiques sont en fait impliqués (Cross, 1994 ; Thurmon *et al.* 1996; Craig et Dostrovsky, 1997). Le noyau thalamique médian semble plutôt impliqué dans l'aspect émotionnel de l'expérience douloureuse, alors que le noyau thalamique latéral semble plutôt prendre en charge l'aspect purement sensoriel (Lamont *et al.*, 2000).

Le cortex cérébral est généralement considéré comme le centre d'intégration final de la douleur. Cette notion est soutenue par des études d'imagerie médicale menées chez l'homme, montrant que de nombreuses régions corticales sont activées par un stimulus douloureux (Talbot *et al.* 1991).

Au vu des nombreuses structures impliquées et de leurs interactions, il apparaît que l'intégration de la douleur est un phénomène complexe. Il est aujourd'hui admis qu'il n'existe pas de centre unique de la douleur.

4.4. Modulation du message nociceptif

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

douleur, de multiples mécanismes de contrôle, périphériques, spinaux puis centraux modulent la genèse et la transmission du message nociceptif. Ces contrôles ont lieu à plusieurs niveaux : les contrôles périphériques (segmentaires et propriospinaux) au niveau de la moelle épinière et les contrôles centraux au niveau du tronc cérébral.

4.4.1. Médiateurs périphériques

- **Nocicepteurs et inflammation**

Une lésion tissulaire capable de déclencher une douleur est souvent accompagnée d'un phénomène inflammatoire. Les substances chimiques sécrétées par les tissus lésés ce qu'on appelle la « soupe inflammatoire ». Celle-ci contient, entre autres, des ions H⁺, des ions K⁺, de la bradykinine, de la sérotonine, de l'histamine, de l'adrénaline, des cytokines, des neurokinines (dont la substance P), des prostaglandines, des leucotriènes et différents peptides. Ces allogènes sont responsables du phénomène de sensibilisation périphérique (ou hyperalgésie primaire).

La bradykinine, la sérotonine, les ions potassium et hydrogène activent directement le nocicepteur (Rang *et al*, 1994). L'histamine, substance habituellement prurigineuse, devient douloureuse à concentration élevée (Owen, 1987).

Les prostaglandines et leucotriènes agissent majoritairement de façon indirecte en sensibilisant les récepteurs à d'autres substances (Benoist et Lebars, 1995).

- **Inflammation neurogène**

L'influx nerveux qui résulte de la stimulation nociceptive se propage non seulement vers la moelle, mais aussi de façon antidromique vers les autres terminaisons libres de la même fibre. Ces terminaisons vont libérer des peptides, dont la substance P. Il en résulte une vasodilatation, une dégranulation des mastocytes elle-même à l'origine d'une libération localisée d'histamine. Cette cascade d'événements, appelée inflammation neurogène ou réflexe d'axone, est à l'origine de l'extension de l'hyperalgésie en périphérie de la lésion tissulaire primitive. C'est l'hyperalgésie secondaire (Barnes *et al*, 1990; Lamotte, 1994).

4.4.2. Contrôles segmentaires

Pour expliquer les contrôles segmentaires, la théorie du « Gate control » a été avancée par Melczak et Wall en 1965 (figure 8): la transmission médullaire des messages nociceptifs est régie par un effet de balance entre des influences excitatrices périphériques et des influences inhibitrices périphériques, spinales et supraspinales, la douleur ne survient qu'en cas de rupture de l'équilibre en faveur des messages excitateurs.

Les contrôles segmentaires sont déclenchés par un stimulus de faible intensité, donc non nociceptif ; des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ sont alors activées, ce qui induit l'inhibition de l'activité des neurones convergents segmentaires, par le biais des inter-neurones de la substance gélatineuse de Rolando

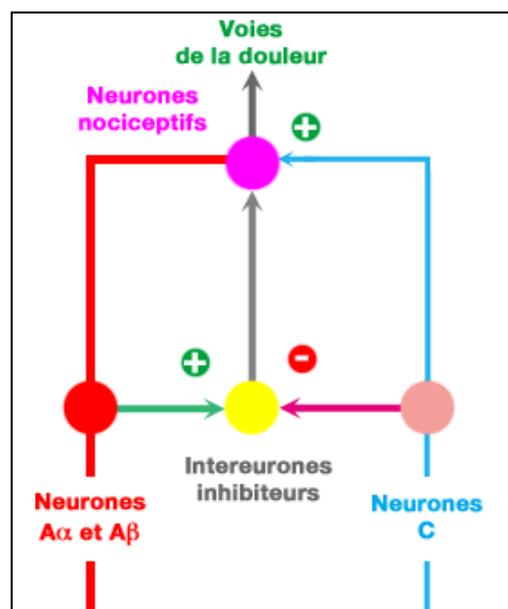


Figure 8: Théorie du portillon ou « Gate control » (Melczak et Wall, 1965)

4.4.3. Modulation descendante (Les contrôles inhibiteurs diffus par stimulation nociceptive (CIDN))

Selon la théorie proposée par Lebars en 1997, une stimulation nociceptive active un système descendant inhibiteur non segmentaire. Les CIDN sont un système de contrôle endogène capable d'induire une analgésie (Hacpille, 1994 ; Marchand, 1994) basée sur des mécanismes sérotoninergiques et opioïdes endogènes.

Ces contrôles sont déclenchés par un stimulus nociceptif exercé à distance lors de stimulus nociceptifs les neurones convergents et spécifiques sont activés et envoient un message nociceptif vers les CNS. Des fibres $A\delta$ et C sont activés et transmettent l'information aux

centres supérieurs inhibiteurs (boucle spino bulbo spinale). Il en résulte une inhibition de tous les autres stimuli par diminution de l'activité des neurones convergents de tous les territoires non concernés par le stimulus inhibiteur.

Le CIDN produit une inhibition descendante qui ne se limite pas à la région stimulée. L'ensemble des neurones nociceptifs non spécifiques est inhibé simultanément. Il y a inhibition de tous les segments médullaires non nécessairement concernés par le stimulus initial.

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

Chapitre 2 : **La reconnaissance de la douleur post opératoire** **chez les animaux et les lapins en particulier**

1. Généralités

L'abord sémiologique de la douleur chez l'animal repose à l'origine sur l'analyse de la sémiologie de la douleur chez l'Homme, bien qu'il existe des limites à cette généralisation (Cadore, 1993). Les différents éléments permettant de qualifier ou de décrire la douleur devraient être le point de départ de la démarche du clinicien. Il est en effet possible de reconnaître une douleur aiguë d'une douleur chronique. La douleur peut également être localisée (lors de traumatisme sur un membre) ou diffuse (douleur abdominale). Elle peut être spontanée (lors d'arthrite septique) ou provoquée (lors de polyarthrite). Dans ce dernier cas, elle est augmentée par les manœuvres sémiologiques. L'évaluation de la douleur postopératoire repose sur la bonne connaissance et l'utilisation adéquate des divers de mesure.

C'est pourquoi, en fonction des connaissances de la douleur chez l'Homme et des connaissances spécifiques des manifestations douloureuses chez l'animal, on peut qualifier la douleur de différentes façons : continue, intermittente ou rémittente, intense, paroxystique, sourde ou modérée. Enfin, elle peut être caractérisée en fonction du siège présumé du processus douloureux.

L'évaluation de la douleur postopératoire et de l'efficacité thérapeutique est indispensable car, pour un animal et une chirurgie donnés, il est impossible de prédire le niveau de la douleur perçue et la consommation en antalgique.

2. Démarche diagnostique de la douleur

2.1 Observation de l'animal

Des particularités spécifiques, raciales et individuelles dans l'expression de la douleur existent et doivent être prises en considération dans la démarche diagnostique ; par exemple, les chevaux peuvent être très démonstratifs lors de douleurs abdominales violentes (coliques) ; les carnivores domestiques peuvent devenir agressifs, tandis que les lapins restent le plus

souvent immobiles, même en cas de douleur sévère. Peu d'animaux traduisent sur leur faciès le phénomène douloureux, si ce n'est le cheval en coliques, qui semble être l'animal traduisant le mieux ce phénomène (rire sardonique ou faciès tendu par exemple). Le plus souvent, l'animal ne manifeste la douleur que par une posture particulière : suppression d'appui, lordose, position de "prieur" lors de douleur abdominale crâniale chez les carnivores domestiques. Cependant, ce sont les symptômes fonctionnels, conséquence directe du phénomène douloureux, qui sont le plus souvent manifestés : boiterie par exemple.

La symptomatologie peut parfois être trompeuse : alors que la douleur est présumée induire des réactions d'excitabilité, voire d'hyperexcitabilité, elle entraîne souvent, au contraire, une tristesse, un abattement, une apathie ou une dépression de l'animal. Cependant, certaines affections douloureuses peuvent engendrer des réactions presque paradoxales, allant parfois jusqu'à des phénomènes d'automutilation.

2.2. Examen clinique

La douleur est parfois spontanée, mais elle est le plus souvent mise en évidence par le clinicien : par attouchement de certaines régions du corps (lors de névrite par exemple), par palpation (palpation abdominale) ou par mobilisation (articulation douloureuse). Dans tous ces cas, comme nous l'avons déjà signalé, la standardisation est difficile et les renseignements obtenus par différents cliniciens sur le même patient peuvent être différents.

2.3. Reconnaissance du processus douloureux

Devant une symptomatologie évoquant un processus douloureux, le clinicien peut en cas de doute supprimer l'éventuelle douleur pour en vérifier l'existence. C'est le cas des anesthésies locales ou régionales (anesthésies sémiologiques), qui permettent de tester la disparition de troubles fonctionnels ou d'une symptomatologie clinique d'origine douloureuse.

3. Modification physiologique de la douleur

Les conséquences morbides de la douleur pathologique, engendrée par un stimulus douloureux intense et/ou prolongé, sont, outre le mal-être et l'inconfort engendrés, surtout liées aux perturbations neuroendocriniennes et métaboliques consécutives à la douleur.

Les principaux effets sont liés initialement à une stimulation de l'hypothalamus, qui agit ensuite sur les centres de contrôle du système nerveux autonome, et sur l'hypophyse.

3.1 Complications cardio-vasculaires

La stimulation du système orthosympathique par la douleur entraîne une tachycardie, une vasoconstriction périphérique et une hypertension. (Pibarot et Grisneaux, 1998).

La tachycardie implique un accroissement du travail du myocarde alors que son approvisionnement en oxygène et nutriment est réduit par des perturbations respiratoires l'hypoxémie postopératoire due à la douleur et au stress opératoire. Tout ceci augmente le risque d'ischémie donc d'apparition d'arythmies et de défaillance cardiaque. L'hypertension artérielle implique un risque d'hémorragie. (Troncy et Keroack, 1999).

3.2. Complications respiratoires

Un animal qui ressent de la douleur a tendance à limiter l'amplitude de ses mouvements respiratoires. La fréquence respiratoire est augmentée mais le volume courant est diminué. Cette perturbation de la ventilation est encore plus marquée suite à des chirurgies thoraciques ou abdominales (Gaynor 1999 ; Muir et Woolf, 2009).

La diminution du volume courant et une immobilisation prolongée favorise l'apparition d'atélectasie pulmonaire. La douleur implique le refus de tousser entraîne la rétention des sécrétions. Le risque de pneumonie et d'hypoxie s'accroît (Gaynor, 1999).

3.3. Complications gastro-intestinales

La douleur prédispose une anorexie par son effet sur l'hypothalamus (atteinte du centre de satiété et de la faim), On observe aussi un iléus intestinal (inhibition du système nerveux parasympathique), et des ulcérations gastro-intestinales (dus à hypercortisolémie). Ces changements peuvent aboutir à une lipidose hépatique, à des hémorragies digestives et à un retard de la convalescence (Troncy et Keroack, 1999).

3.4 Complications métaboliques

L'augmentation du catabolisme protéique (sécrétion de catécholamines et de glucocorticoïdes) due à la douleur, et la diminution des apports caloriques et protéiques (anorexie et dysfonctionnement gastro-intestinal) provoquent une hyperglycémie, et entraînent un retard de la cicatrisation et de la guérison (Pibarot et Grisneaux, 1998). L'hypoxie tissulaire et l'acidose métabolique liées aux troubles de la fonction cardiovasculaire et respiratoire peuvent également compromettre la guérison au niveau du site chirurgical (Gaynor 1999 ; Muir et Woolf, 2009).

3.5. Complications infectieuses

Il est parfois difficile d'assurer aseptie chirurgicale et hygiène postopératoire de manière rigoureuse chez tous les animaux. L'animal se trouve donc dans un environnement qui l'expose aux infections, alors que parallèlement. Le système immunitaire diminue par le stress.

Le stress chirurgical, hypercortisolémie (associée au stress et à la douleur entraîne une inhibition de la migration des cellules phagocytaires et de la margination des leucocytes), le mauvais apport nutritionnel, l'hypoxémie, augmentent les risques infectieux et de dissémination métastatique (Pibarot et Grisneaux, 1998).

4. Modification comportementale de la douleur

Chaque animal ressent et exprime la douleur d'une manière qui lui est propre. Le fait qu'un animal ne présente pas de comportements révélateurs d'une douleur ne veut pas dire qu'il ne souffre pas. Pour autant, les modifications comportementales sont un outil diagnostique pour reconnaître la douleur en phase postopératoire. Il existe des positions et des comportements reconnaissables chez un animal douloureux et l'évaluation des comportements spontanés et provoqués (interactions) peut se révéler indispensable.

Apparence : modification de l'expression de la face (dilatation des pupilles, oreilles basses), disparition du comportement de toilettage, ce qui induit une altération de la qualité du pelage, l'animal semble détaché de son environnement (Junot, 2005).

Attitude : excitation, agitation ou au contraire prostration et léthargie, animal se tenant le dos voussé. Certains animaux deviennent anxieux, sont incapables d'adopter une position adaptée au repos (Mathews, 2000).

Posture et activité : Les chiens et les chats présentant une douleur abdominale peuvent rester assis pendant des heures, ou adoptent une position "de prier". Certains animaux tentent fréquemment de s'asseoir ou restent debout pendant plusieurs heures. Certains animaux peuvent changer de décubitus fréquemment ou se relever et se recoucher plusieurs fois (Gaynor 1999 ; Muir et Woolf, 2009).

Répercussions sur les comportements éliminatoires : Des animaux habituellement propres peuvent devenir malpropres, probablement parce que la douleur est trop sévère pour leur permettre d'aller à l'extérieur (pour les chiens) ou d'utiliser la litière (chats).

Vocalisation : Gémissements, plaintes, grognements, feulements (Mathews, 2000). Les carnivores domestiques ne sont pas spécifiques d'un état de douleur, elles peuvent être tout aussi bien associées à une douleur légère ou sévère qu'à un état de stress.

Appétit : diminution de l'appétit, anorexie sont très fréquemment associés aux états douloureux.

Répercussions sur la réponse à la manipulation : les animaux souffrant de douleur sont souvent décrits comme étant plus timides, anxieux, ils cherchent à éviter le contact ou répondent à une stimulation banale comme le toucher de manière inhabituelle, soit en "hypo" (apathie), soit en "hyper" (agressivité) (Flecknell, 2000).

5. Modifications organiques

5.1 Autonome

La douleur stimule le tonus sympathique avec libération d'adrénaline, de noradrénaline et d'angiotensine II, enképhalines, entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction périphérique, d'où une diminution de la perfusion tissulaire induisant une acidose lactique (Lecacheux, 2003), (Figure 9).

En parallèle, une inhibition du système parasympathique est observée avec diminution de la motricité gastro-intestinale pouvant entraîner un iléus.

5.2. Endocrinien

La stimulation de l'adénohypophyse libère de l'ACTH, entraînant une décharge surrénalienne de glucocorticoïdes, ces derniers sont à l'origine de :

- la concentration du cortisol sérique est ainsi multipliée par 2 à 4 lors d'une chirurgie, et l'administration de morphinique ou d'anti inflammatoire non stéroïdien limitent cette augmentation.

- Une hyperglycémie par inhibition de l'action de l'insuline et par diminution de l'utilisation cellulaire de glucose suite à une réduction du nombre de transporteurs intracellulaires du glucose (GLUT-4).
- Augmentation un catabolisme protéique, et une diminution de la synthèse protéique.
- Risque accru des ulcérations intestinales et une altération des défenses immunitaires. (Lecacheux 2003).
- Inotrope et chronotrope positifs.

Au niveau de la neurohypophyse, il y a libération de vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH) qui à forte dose est vasoconstrictrice et agrégante plaquettaire en plus de son action antidiurétique. L'action sur le centre de la faim entraîne de l'anorexie ainsi qu'un retard à la guérison.

La longue liste de complications que la douleur est susceptible de provoquer ou de favoriser montre que l'importance de l'analgésie n'est pas seulement éthique, mais aussi médicale. La douleur a des effets néfastes qui augmentent la morbidité et la mortalité postopératoires. Ainsi la détection précoce des états douloureux et l'établissement d'un protocole analgésique efficace permettent d'améliorer, non seulement, le confort de l'animal mais aussi les résultats chirurgicaux.

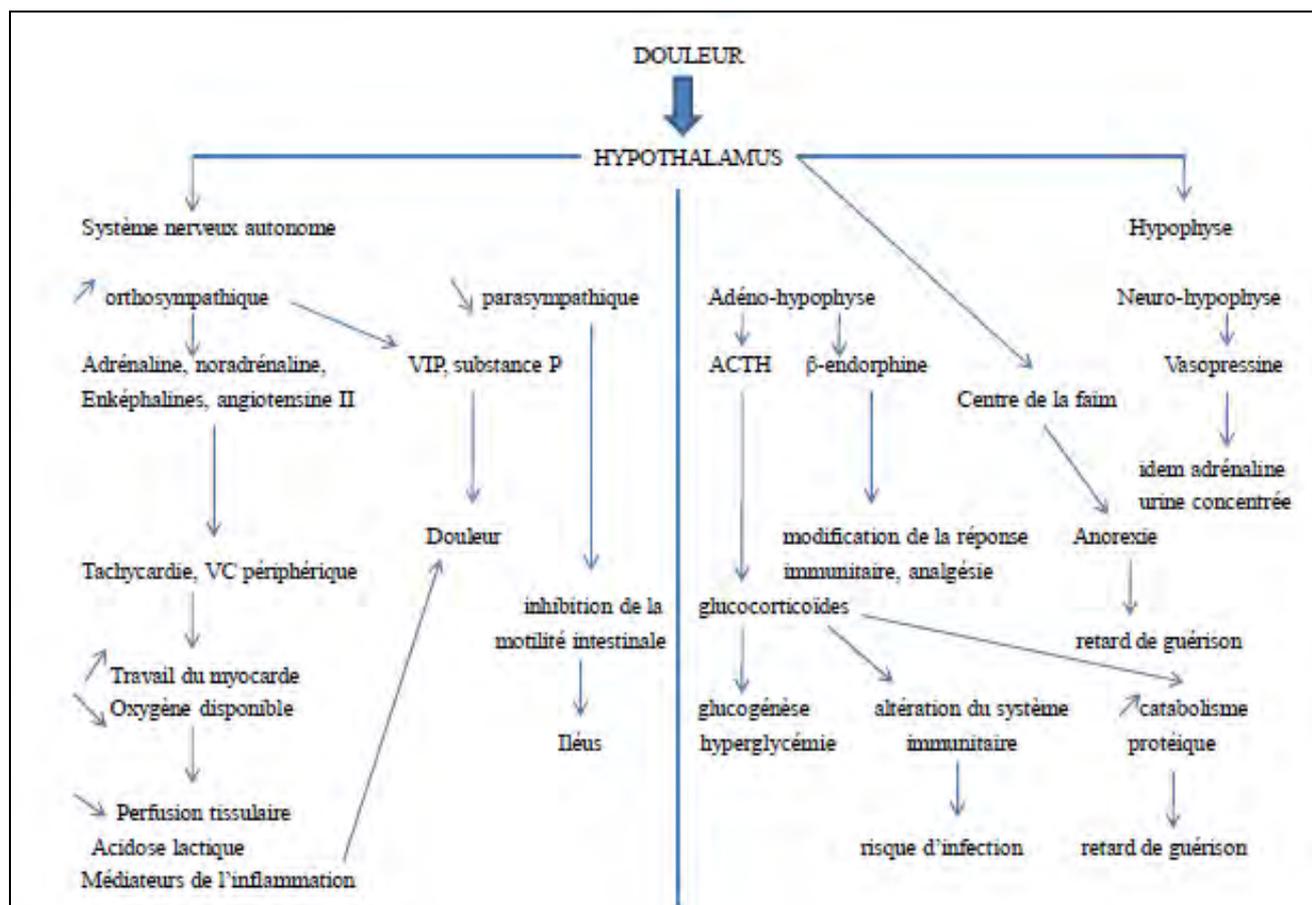


Figure 9: Conséquences physiopathologiques de la douleur (Cichon, 1999 : Pibarot, 1995).

6. Quantification de la douleur

6.1. Notion de paliers de douleur

L'OMS a proposé de classer les antalgiques en trois paliers. Cette échelle permet d'établir une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance et de leurs rapports avantages / risques. Cette échelle se définit ainsi :

- **Douleur de palier I** : douleurs légères : par exemple, biopsie cutanée, chirurgie cutanée peu délabrant, injection de produits faiblement irritants. Les antalgiques recommandés sont les analgésiques non morphiniques, appelés aussi antalgiques périphériques. Ils sont représentés par :
 - le paracétamol (contre-indiqué chez le chat)
 - l'aspirine (acide acétylsalicylique)

- les AINS (kétoprofène, méloxicam, carprofène, phénylbutazone...). On peut également utiliser des morphiniques à dose faible.

➤ **Douleur de palier II** : douleurs modérées : par exemple, laparotomie exploratrice, délabrement tissulaire modéré, injection de produits fortement irritants,... Les antalgiques recommandés sont les morphiniques faibles (tramadol, dextropropoxyphène...) ou un morphinique fort (morphine, buprénorphine, fentanyl, mépéridine...) à dose faible ou moyenne, éventuellement associés à des antalgiques de niveau I (AINS, ...) ou à une anesthésie locale (lidocaïne, bupivacaïne).

➤ **Douleur de palier III** : douleurs sévères : par exemple, chirurgies entraînant des troubles persistants, délabrements tissulaires importants,... Les antalgiques recommandés sont les agonistes morphiniques forts et les agonistes antagonistes à dose moyenne à forte, éventuellement associés à des antalgiques de niveau I et/ou une anesthésie locale.

6.2. Notion d'échelle de la douleur

La notion d'échelle de la douleur permet de quantifier (des fois en semi quantitatif) la douleur éprouvée par l'animal et de répondre par un protocole analgésique adéquat. Les échelles ne sont validées que pour un type d'animal: selon l'espèce, l'âge, l'environnement, la cause de la douleur (postopératoire, arthrose, etc...) et les caractéristiques de la douleur (aiguë / chronique, les parties du corps concernés,...) (Hellyer, 2005). Les échelles sont réparties en 2 types; on exposera ici les plus communes :

A. Les échelles unidimensionnelles

On distingue les échelles visuelles analogiques (EVA), les échelles verbales simples (EVS) et les échelles numériques (EN) (Junot, 2005 ; Gaynor 1999 ; Muir et Woolf, 2009).

➤ *Echelle verbale simple ou descriptive simple*

Les échelles verbales simples (EVS) ou descriptives simples (EDS) sont des systèmes de mesure subjectifs, elles consistent à attribuer l'équivalent numérique du descripteur prédéfini correspondant à l'état de l'animal. Elles sont constituées d'une liste de quatre à cinq

qualificatifs classés dans un ordre croissant d'intensité, auxquels peuvent être attribuées des valeurs numériques (pas de douleur, faible, modérée, intense, extrêmement intense).

Elles peuvent entraîner une surestimation ou une sous-estimation du score de douleur selon la subjectivité propre de l'observateur. Cependant, elle est simple d'utilisation et rapide (Hellyer, 2005 ; Robertson, 2003).

Description de la douleur	Score
Pas de douleur	0
Douleur faible	1
Douleur modérée	2
Douleur sévère	3

Tableau 2 : Echelle verbale simple.

➤ **Echelle numérique (EN)**

Les échelles numériques (EN) sont également des systèmes de mesure subjectifs, elles reposent sur les mêmes considérations que l'EVS et permettent d'attribuer un nombre (fréquemment de 0 à 10) à différentes catégories (changement de comportement, modifications physiologiques, modifications de l'apparence) (Holton *et al*, 1998 ; Hellyer, 2005 ; Junot, 2005).

Observations	Score	Critères
Vocalises	0	Absence de vocalise
	1	Vocalisés, pas d'interaction lors de caresses et d'appel avec une voix douce.
	2	Vocalisés, pas d'interaction lors de caresses ni lors d'appels avec une voix douce.
Mouvements	0	Aucun
	1	Changement de position fréquent
	2	Destruction
Agitation	0	Endormi et calme
	1	Agitation faible
	2	Agitation moyenne
	3	Agitation importante

Tableau 3 : Exemple d'ENS utilisées (Conzemius *et al*.1997).

➤ **Echelle visuelle analogue (EVA)**

Les EVA se présentent sous la forme d'une réglette double face comportant une face "patient" et une face "évaluateur". Sur la face "patient", il existe une ligne horizontale continue de 10 cm, non graduée, orientée de gauche à droite et présentant la qualificative "absence de douleur" à l'extrémité gauche et "pire douleur imaginable" à l'extrémité droite.

Elle peut se révéler insuffisante dans certains cas (animal prostré au fond de sa cage qui se révèle peu manipulable si on approfondit l'estimation de l'état douloureux chez cet animal).

Elle repose sur la sensation globale et non sur l'addition de différents scores (Cambridge *et al.*, 2000 ; Robertson, 2003).

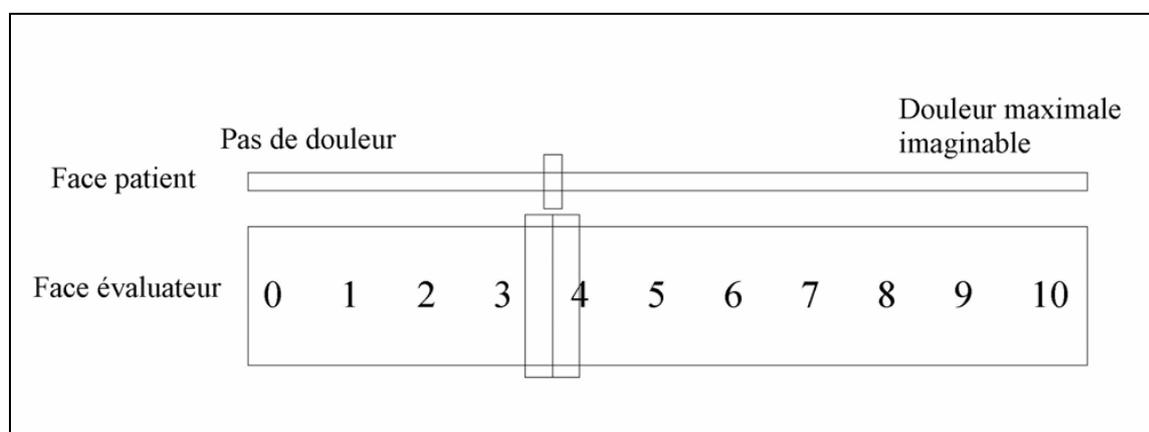


Figure 10 : Echelle visuelle analogique.

En effet, les mécanismes de la douleur étant complexes et impliquant de nombreuses répercussions autant physiologiques que comportementales, les échelles unidimensionnelles apparaissent rapidement dépassées, notamment en médecine vétérinaire où la communication avec le patient est impossible. Cependant, les échelles unidimensionnelles offrent l'avantage de la simplicité, d'un faible coût et permettent un traitement statistique des données.

B. Echelles multidimensionnelles

Les échelles multidimensionnelles sont également des systèmes de mesure subjectifs basés sur une hétéro-évaluation : elles sont en fait des compilations d'échelles descriptives simples associées à différents descripteurs. Ces descripteurs peuvent être des paramètres physiologiques, comportementaux ou tout autre élément associable à de la douleur (aspect extérieur par exemple).

Un avantage majeur de ces échelles de cotation numérique est la possibilité d'aboutir à un score global de douleur, permettant d'adapter la thérapeutique antalgique au niveau de douleur.

- La grille de douleur de l'université de Melbourne : est une échelle basée sur des comportements et des réponses spécifiques. Elle donne un score compris entre 0 et 27 et prend en compte des paramètres physiologiques objectifs (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, diamètre pupillaire, température rectale) et comportementaux (vocalises, activité, posture, ...). Elle a été développée pour l'espèce canine dans l'évaluation de la douleur aiguë postopératoire (Hellyer, 2005).
- la grille de douleur composite de Glasgow : elle est applicable chez le chien douleur aiguë. Elle s'intéresse à la réponse comportementale de l'animal en identifiant la présence ou l'absence de certains comportements caractéristiques bien définis. Quarante-sept définitions précises sont regroupées en 7 catégories concernant le comportement et une catégorie est dédiée à la réponse physiologique. Son résultat peut être peaufiné en notant des modifications physiologiques (Hellyer, 2005).
- la grille de douleur « 4AVET » : En 2001, l'association vétérinaire pour l'anesthésie et l'analgésie animales (4AVET) a élaboré deux grilles d'évaluation de la douleur : une chez les espèces canines et félines. Elles intègrent des paramètres physiologiques et comportementaux en se basant sur les principaux signes de douleur chez le chien et le chat. Elle permet d'aboutir à un score de douleur allant de 0 à 18 en distinguant absence de douleur (0), douleur légère (1 à 5), douleur modérée (6 à 10) et douleur intense (11 à 18).

Au final, les échelles multidimensionnelles constituent des outils très utiles, notamment en vue de systématiser l'observation attentive des animaux susceptibles de ressentir une douleur, et comme guide d'observation pour les personnes non habituées à la détection de la douleur chez certaines espèces. En médecine vétérinaire, ce sont les échelles les plus utilisées pour l'évaluation de la douleur aiguë postopératoire.

7. Reconnaissance de la douleur cas particulier lapin

Reconnaître la douleur chez n'importe quelle espèce animale est difficile mais cela est encore plus vrai chez les lapins (Lipman *et al.*, 1997). En effet, ils ont développé une capacité à cacher leurs faiblesses pour éviter la prédation et c'est pour cela qu'ils cachent leur douleur lorsqu'ils sont observés par des étrangers et gardent ainsi une apparence normale. (Barter, 2011).

La douleur entraîne des changements physiologiques qui créent des problèmes médicaux secondaires, inhibent la réponse aux traitements administrés, augmentent la morbidité et potentiellement la mortalité, surtout chez des espèces proies comme le lapin (Bradley *et al.*, 2006).

La difficulté d'évaluer la douleur chez le lapin du fait qu'il n'existe pas de méthodes valides pour évaluer cette douleur. Les vétérinaires et les chercheurs s'en remettent à leurs appréciations du comportement du lapin (allure,...) ou à des critères plus objectifs comme les déplacements, l'activité, la quantité d'aliment ou d'eau ingérée, la fréquence respiratoire et l'état général (Leach, 2009).

7.1. Comportement normal du lapin de laboratoire

Une des principales raisons du manque d'utilisation des analgésiques chez les rongeurs et lagomorphes est l'incapacité des praticiens à évaluer de manière satisfaisante le degré de douleur ressenti par les animaux. Dans de nombreux cas, il est difficile de détecter que l'animal ressent une douleur. Afin de surmonter ce problème, il est nécessaire de bien connaître le comportement normal du lapin.

7.1.1. Comportement de repos

La position de repos est la suivante : allongé sur les flancs ou en position sternale sur le ventre, il s'étend de tout son long, les yeux mi-clos et les oreilles parfois couchées en arrière ; il prend appui sur les avant-bras et étend ses membres postérieurs sur le côté ou vers l'arrière. Normalement le poids du lapin est équitablement réparti entre les quatre membres lorsque l'animal est au repos, en position debout ou assise. En position assise, toute la face plantaire du pied touche le sol, et le dos est bien rond.

Un lapin alerte se positionne les oreilles en avant ou latéralement, la queue peut être étendue en cas d'excitation ou d'anticipation ou si l'animal se sent menacé.

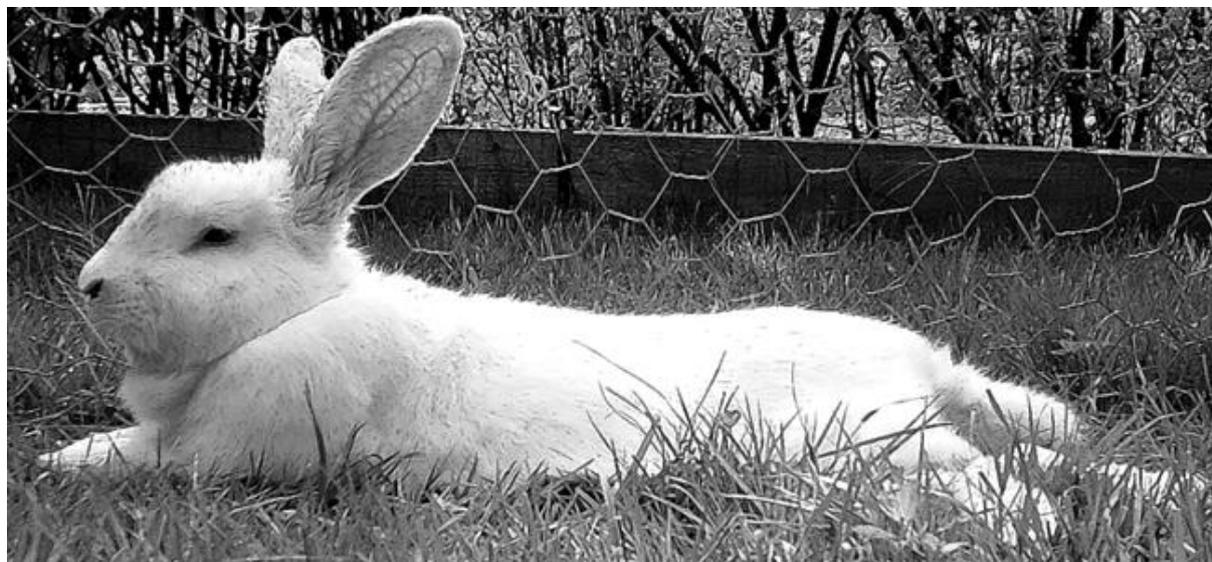


Figure 11 : Lapin au repos (Benoit, 2009).

Le lapin est une espèce crépusculaire, active principalement tôt le matin et en soirée. Le reste du temps, il présente de nombreuses phases de repos, particulièrement durant l'après-midi.

7.1.2. Comportement locomoteur

Le lapin se caractérise par sa capacité à sauter grâce à ses membres postérieurs allongés et puissants. Pour les déplacements lents, le lapin ne s'appuie que sur les doigts des membres postérieurs. En liberté, il manifeste son bien-être par une course en zigzags, se déplace en secouant la tête.

Les lapins sont généralement des animaux calmes, mais très attentifs à leur environnement, et peuvent taper du pied lorsqu'ils sont énervés ou en cas de danger ; il s'agit alors d'un signal d'alerte pour les congénères.

7.1.3. Comportement alimentaire

Les lapins sont des herbivores, et des consommateurs sélectifs qui ont tendance à trier la nourriture en fonction de leurs préférences. La prise de nourriture du lapin s'effectue plutôt le matin ou en soirée, c'est donc pendant ces périodes qu'il convient de lui distribuer ses

aliments ou, dans notre cas, c'est dans ces périodes qu'il conviendrait de réaliser les évaluations de la prise de nourriture.

L'aliment est mâché soigneusement avec des mouvements latéraux des mâchoires, à hauteur d'environ 120 mouvements par minute. Le lapin boit entre 50 et 150 millilitres d'eau par kilogramme et par jour.

La nuit, le lapin élabore dans son caecum les caecotrophes, crottes molles riches en protéines et vitamines, qu'il prélève à son anus le matin pour les ingérer. Les caecotrophes ont un revêtement muqueux qui leur permet d'échapper à l'acidité de l'estomac afin d'atteindre l'intestin grêle où elles subissent une réabsorption.

Tout problème médical peut avoir des répercussions sur la prise alimentaire : dysorexie, hypersalivation, sont des signes révélateurs, à ne pas négliger dans cette espèce.

7.1.4 Comportement éliminatoire

La défécation du lapin est un processus quasi-continu et, chez les lapins sains, elle est relativement passive : le lapin défèque en position assise, queue basse. La miction est également un processus relativement passif.

Un comportement de toilettage observé suite à des manipulations, un traitement ou une intervention chirurgicale est un excellent signe de retour à un comportement normal.

Un lapin ne se toilettant pas entièrement, ou pas du tout, doit être examiné à la recherche de signes de douleur ou d'une quelconque affection.

7.2. Changement comportemental du à la douleur

Gunn et Morton (1995) ont montré que l'hébergement en cages individuelles et le manque de contact avec les congénères engendrait l'apparition de comportements atypiques tels que le mordillement des barres métalliques de la cage, un balancement de la tête et des grattements dans les coins de la cage.

Du fait des conditions d'hébergement des lapins de laboratoire, le manque de place et de stimuli les prédispose à une plus grande inactivité et au développement de comportements stéréotypés, qu'il ne faudra pas confondre avec l'expression d'une douleur.

La reconnaissance des comportements associés à de la douleur chez le lapin est relativement difficile du fait, comme nous l'avons vu, de son statut "d'animal-proie" : l'immobilité est un comportement fréquemment observé, ce qui rend difficile l'appréciation de l'existence, ou non, d'une douleur, et sa différenciation vis-à-vis de l'anxiété. D'où l'importance de limiter au maximum le stress de l'animal.

De nombreux signes de douleur exprimés par les animaux de laboratoire, dont le lapin fait partie ; ces signes sont malheureusement, comme dans la majorité des espèces, peu ou non spécifiques d'un état de douleur. Cependant, la détection d'une combinaison de ces signes doit amener à penser que le lapin peut souffrir, et doit entraîner l'administration d'un traitement antalgique adapté (Bradley Bays *et al.*, 2006). On observe lors d'une douleur des modifications :

Apparence : Chez le lapin, les oreilles sont portées basses ou plaquées sur le dos ; une exophtalmie est fréquemment observée. Un lapin angoissé s'aplatit en gardant une position accroupie, les pattes repliées sous lui et la tête étendue, les yeux souvent exorbités. En particulier, un épiphora et un jetage apparaissent en cas de douleur sévère (Baumans, 1994 ; Eisele, 1997).

Attitude : les lapins peuvent éventuellement lécher ou mordiller le site douloureux.

Posture et l'activité : Les lapins adoptent une position « ramassée » en cas de douleur abdominale, le dos arqué et les membres ramenés sous le corps.

Répercussions sur les comportements éliminatoires : Chez le lapin, le comportement d'ingestion des caecotrophes est perturbé.

Vocalisation : Chez le lapin, les vocalisations sont révélatrices d'un état de douleur aiguë et sévère ou de stress intense.

Appétit : Une anorexie est très fréquemment observée, c'est une complication majeure de la douleur chez le lapin et constitue par ailleurs un problème majeur lors d'hospitalisation. Une dysorexie peut cependant aussi apparaître en cas de stress ou de maladie digestive, respiratoire ou systémique, ce n'est donc pas un signe spécifique de douleur (Baumans 1994).

Répercussions sur la réponse à la manipulation : Les lapins pourront tenter de fuir, ou, au contraire, adopter une position plaquée au sol. Un lapin très apeuré peut crier, et se débattre par de violentes ruades.

7.3. Changement des paramètres physiologiques

La libération de catécholamines, liée au stress, provoque l'augmentation des rythmes cardiaque et respiratoire, et potentiellement une ischémie rénale et une baisse de température corporelle.

L'augmentation de la fréquence respiratoire est décrite dans la littérature comme étant relativement fréquente en cas de douleur et/ou de stress. Des anomalies respiratoires plus marquées (modifications de la courbe respiratoire) apparaissent lors de douleur sévère (Eisele, 1997).

La dépression immunitaire peut également favoriser l'émergence clinique d'infections latentes chez le lapin : nous avons vu les cas des infections respiratoires à *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella multocida* ; on peut également citer les infections à *Encephalitozoon cuniculi*, pouvant entraîner des troubles sévères (paralysie postérieure, syndrome vestibulaire, insuffisance rénale) (Paul-Murphy, 2007).

Ces espèces ont une flore digestive ne supportant aucune modification prolongée du transit gastro-intestinal. Un arrêt du transit de plusieurs heures peut suffire pour entraîner un iléus, une multiplication de *Clostridium spp* entraînant une distension gazeuse du côlon et une entérotoxémie fatale (Paul-Murphy, 2007). Un rétablissement rapide de l'alimentation orale et du transit gastro-intestinal, est une condition essentielle pour assurer une bonne récupération postopératoire.

Attention, chez les rongeurs et les lagomorphes l'anorexie peut rapidement provoquer un état d'hypoglycémie. Les conséquences sont rapidement graves puisque leur métabolisme très élevé leur permet difficilement de lutter contre l'hypoglycémie et l'hypothermie (Desmarchelier, 2005).

7.4. Grille de douleur chez le lapin

Une échelle d'évaluation de la douleur est un système de notation ayant pour but de quantifier la douleur ressentie par le patient. Il existe des échelles d'auto-évaluation, où le patient note lui-même sa douleur, et des échelles d'hétéro-évaluation, pour les patients non communicants ou les animaux.

Toutes les échelles d'évaluation de la douleur chez les animaux reposent sur la reconnaissance et/ou l'interprétation d'un ou plusieurs signes associables à de la douleur, une échelle multiparamétrique d'évaluation de la douleur du lapin a été construite par BENOIT en 2009 (Annexe 2). Elle consiste en la recherche et l'observation de multiples comportements, ou absence de comportements, reconnus comme témoins d'un état de douleur potentiel. La fréquence respiratoire, observée à distance, ainsi que l'évaluation de la prise alimentaire (par pesée des aliments) pourraient ainsi être de bons moyens de concilier paramètres physiologiques et comportementaux au sein d'une même grille d'évaluation. C'est ce type d'échelle que nous avons cherché à construire dans la suite de notre étude.

Les scores de la douleur sont évalués à l'aide de la grille de Benoit (2009) (Annexe 2). Cette grille prend en compte de multiples paramètres, notés sur une échelle de 0 à 3. ces paramètres permettent établissement de trois seuils de douleur :

- un premier palier considéré comme une douleur légère (score total entre 1 à 7).
- le second palier est celui d'une douleur modérée (score total entre 8 et 14).
- le dernier palier est celui d'une douleur sévère (score total entre 15 à 22).

Chapitre 3 : **Analgésie et la place des opioïdes dans la gestion de la douleur**

1. Analgésie

1.1. Définition

Bien que l'IASP définisse l'analgésie comme l'absence de douleur lors d'un stimulus qui devrait normalement être douloureux (Merskey et Bogduk, 1994) cliniquement, elle correspond à la diminution de l'intensité de la douleur perçue (hypoalgésie). L'objectif n'est pas d'éliminer la douleur, mais de rendre la douleur la plus tolérable possible sans entraîner une dépression du patient. Les effets cliniques de l'analgésie peuvent être obtenus en annulant ou interrompant le processus nociceptif en un ou plusieurs points entre le stimulus nociceptif périphérique et le cortex cérébral.

1.2. Indications

Chez les lapins, la prise en charge de la douleur est essentielle et doit être instaurée avant toute thérapeutique médicale ou chirurgicale (Bradley-badys, 2000). Le praticien doit donc impérativement entreprendre une analgésie dont l'efficacité améliore l'état général et permet un retour plus rapide de l'appétit (Builliot, 2007). La douleur non traitée peut augmenter la sensibilité des systèmes nerveux central et périphérique, en augmentant ainsi la douleur ressentie par l'animal et même en créant des situations ou des stimuli non douloureux pour l'animal (Barter, 2011). La persistance d'une douleur non traitée entraîne des lésions du système nerveux et le développement de syndromes à douleur neuropathique qui sont de plus en plus reconnus dans la médecine vétérinaire (O'hagan, 2006).

1.3. Précautions

Comme la douleur est due à l'activation d'un nombre important de mécanismes différents, le traitement contre la douleur le plus efficace est obtenu par l'administration de plusieurs substances appartenant à différentes familles d'analgésiques, chacune agissant à différents endroits du mécanisme à l'origine de la douleur : c'est le concept d'analgésie multimodale (Flecknell, 2000). Cette notion repose sur les effets additifs ou synergiques de deux ou plusieurs principes actifs qui ont différents mécanismes d'actions. Quand l'analgésie multimodale est utilisée, les doses administrées de chaque substance peuvent être diminuées,

en réduisant ainsi, le risque de chaque substance de produire des effets indésirables (Grimm *et al.*, 2011).

1.4. Evaluation

En pratique, l'évaluation de l'analgésie passe par l'évaluation de la douleur. En effet, afin de décrire l'effet analgésique d'une substance, il convient d'évaluer la douleur d'animal face à un stimulus douloureux et de quantifier les variations de cette douleur lors de l'administration de cette substance. L'absence de communication verbale avec les animaux est sans doute, un obstacle à l'évaluation de la douleur (Le Bars, 2001).

2. Généralités sur les analgésiques opioïdes

Les analgésiques opioïdes continuent actuellement à être un élément essentiel du traitement contre la douleur en médecine vétérinaire (Tranquilli, 2007). Ils sont très efficaces pour traiter les douleurs aiguës et les douleurs chroniques. Ils sont tous chimiquement apparentés à un groupe de composés qui ont été purifiés à partir d'un suc d'une espèce de pavot : *Papaverum somniferum*, ce suc de pavot ou opium renferme une trentaine d'alcaloïdes dont les alcaloïdes morphiniques (Tranquilli, 2007). Dans la famille des opioïdes et des alcaloïdes morphiniques, il existe de nombreux analogues opioïdes synthétique ou semi-synthétique qui ont été développés pour une utilisation clinique.

En effet, chez les petits mammifères de compagnie, le butorphanol, la buprénorphine et le fentanyl sont régulièrement utilisés et sont bien tolérés (Wenger, 2012). Il y a très peu de données comparatives sur les différentes molécules analgésiques chez le lapin.

2.1. Récepteurs

Les effets des analgésiques opioïdes dans l'organisme sont dus à leur interaction avec les récepteurs morphiniques au niveau du SNC (système limbique, la moelle épinière, le thalamus, l'hypothalamus, le striatum et le mésencéphale) et lors de réactions inflammatoires sur des récepteurs périphériques (tube digestif, appareil urinaire et d'autres muscles lisses) (Troncy et Keroak, 1999).

Quatre types de récepteurs aux opioïdes ont été identifiés. L'expression des récepteurs diffère en fonction des tissus (Troncy et Keroak, 1999 ; Pascoe, 2000).

les récepteurs μ (*mu*) Jouent un rôle dans la dépression respiratoire, l'euphorie, la dépendance, la sédation, myosis. Les agonistes μ ont une action analgésique dose dépendante. Lorsqu'on augmente les doses, l'analgésie s'accroît. Ces récepteurs se trouvent essentiellement dans les régions qui régulent la douleur au niveau du cerveau.

- **les récepteurs κ (*kappa*)** sont responsables de l'analgésie spinale, de la sédation, de la dépression respiratoire et du myosis. Pour ces récepteurs, un effet plafond a été mis en évidence (Troncy et Keroak, 1999) localisé essentiellement dans les couches profondes du cortex cérébral et de la moelle épinière.
- **les récepteurs δ (*Delta*)** sont responsables de l'analgésie spinale, de la dépression respiratoire des vomissements, des nausées et du prurit. Ils sont situés dans les régions limbiques du système nerveux central.
- **Les récepteurs σ (*sigma*)** provoquent une hyperexcitabilité, de la dysphorie (comme les gémissements), des hallucinations, de l'anxiété, de l'agitation c'est-à-dire des effets psychomimétiques.

Normenclature classique	Autres nomenclatures	Ligands endogènes	Effet cliniques
OP3	MOP, MOR, μ (<i>mu</i>)	Endomorphine-1	Analgésie supraspinale, sédation bradycardie, dépression respiratoire, dépendance physique, dysphorie.
OP1	DOP, DOR, delta (δ)	Enképhalines, β -endorphines	Analgésie spinale, dépression respiratoire
OP2	KOP, KOR, Kappa (κ)	Dynorphines	Analgésie spinal, sédation dépression respiratoire, myosis

Tableau 4: Différents types de récepteurs des opiacés (Cortiano, 2008).

- **Structure et fonction des récepteurs :**

Les récepteurs aux opiacés sont couplés à une protéine G ; ils sont constitués de 7 domaines transmembranaires avec une extrémité N terminale extracellulaire et une extrémité C terminale intra-cytoplasmique (figure 12). Lorsqu'un ligand se fixe sur un récepteur, la protéine G est activée et modifie l'activité de l'adénylate cyclase. Généralement, l'adénylate cyclase est inhibée et interfère avec les transports transmembranaires de calcium et de

potassium mais aussi avec la libération de neurotransmetteurs pré-synaptiques tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine et la substance P. Ces récepteurs sont aussi impliqués dans l'hyperpolarisation membranaire par augmentation de la conductance du potassium (Minami et Satoh, 1995 ; Satoh et Minami, 1995).

Les récepteurs ont donc une fonction de neuromodulation ; ils diminuent la libération des neurotransmetteurs impliqués dans le message douloureux.

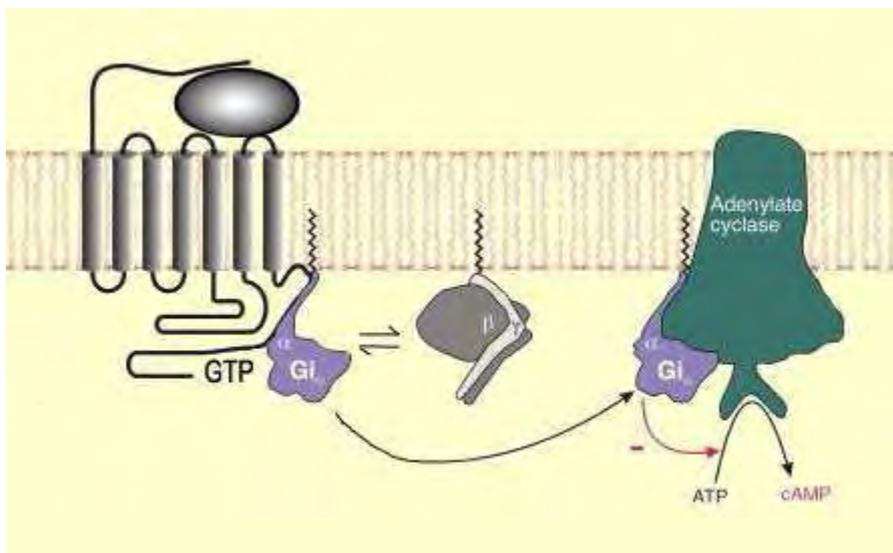


Figure 12 : Structure des récepteurs aux morphiniques (Minami et Satoh, 1995 ; Satoh et Minami, 1995).

2.2. Différentes catégories d'analgésiques opioïdes

Il existe différents types d'opioïdes selon leurs actions sur les récepteurs morphiniques :

- **Les agonistes purs** : morphine, fentanyl, oxymorphone. Ils ont une forte affinité pour les récepteurs (souvent μ) et, en les activant, induisent une analgésie efficace sur des douleurs modérées à sévères (Papich, 2000 ; Lamont, 2002).

- **Les agonistes partiels** : sont des molécules qui miment la morphine mais n'agissent que sur un ou quelques récepteur(s). La buprénorphine est un agoniste partiel réservé à l'usage hospitalier.
- **Les agonistes/antagonistes** comme le butorphanol, ils sont agonistes de certains récepteurs et agonistes d'autres selon leurs affinités et leurs efficacités intrinsèques au niveau des récepteurs. En raison de leur plus forte affinité pour les récepteurs, ces molécules diminuent les effets des agonistes purs tels que la morphine lors d'administration conjointe (action antagoniste) on ne doit donc pas les administrer avec ceux-ci.
- **les antagonistes purs** sont des molécules occupant les récepteurs morphiniques sans déclencher d'action. Ils possèdent une action réversible rapide des effets des agonistes μ surtout et kappa. Ce sont les antidotes des morphiniques comme naloxone, naltrexone.

2.3. Effet recherché

Les opioïdes agissent sur les trois niveaux des voies de la douleur :

- **Au niveau spinal**, la morphine stoppe la libération des neurotransmetteurs présynaptiques. Elle agit aussi au niveau post-synaptique en interférant avec les interneurons inhibiteurs gabanergiques et enkephalinergiques. Elle inhibe donc la transmission ascendante de l'influx nerveux nociceptif le long de la moelle spinale (Hansen, 2000 ; Lamont, 2002 ; Budsberg, 2005).
- **Au niveau périphérique** est liée à sa liaison avec des récepteurs sur les terminaisons nerveuses des fibres afférentes primaires. En effet, lors d'inflammation, les endorphines et les met-enkephalines secrétées par les cellules inflammatoires augmentent l'expression de récepteurs. La morphine inhibe la propagation du potentiel d'action et la libération des substances pro-inflammatoires (Hansen 2000 ; Budsberg, 2005).
- **Au niveau analgésique central** s'explique par la présence de récepteurs μ et σ .

2.4. Indications

Chez les lapins, les antalgiques opioïdes sont les analgésiques les plus utilisés pour des douleurs modérées à sévères, comme les facteurs, les traumatismes ou les douleurs post-chirurgicales. Les effets des analgésiques opioïdes varient pour une même dose selon les espèces, les souches et les individus. La plupart sont administrés par voie parentérale à cause d'une faible biodisponibilité due à l'effet de premier passage hépatique. Généralement, les voies d'administration sont très efficaces et la forte liposolubilité de certains analgésiques opioïdes permet l'utilisation de voies d'administration non utilisables par d'autres analgésiques. Par exemple, la voie transcutanée pour les dispositifs transdermiques de fentanyl ou la voie transmuqueuse pour la buprénorphine (Quesenberry, 2011).

2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus rapportés lors de l'utilisation des analgésiques opioïdes sont :

- **La dépression respiratoire** se manifeste surtout à de fortes doses chez des patients sans douleur (Deschamps, 2001). Elle se traduit par une diminution de l'amplitude respiratoire et une bradypnée jusqu'à l'apnée totale.
- **Une bradycardie** une bradycardie d'origine vagale, une hypotension par inhibition du tonus sympathique et histaminolibération, une vasoconstriction coronaire et une dépression du nœud sino-atrial avec un ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire. Toutefois, les conséquences cliniques de la morphine sur la fonction cardiaque sont peu marquées aux doses recommandées.
- **La dépression du tonus sympathique** se traduit par une hypotension aggravée par l'action histaminolibératrice consécutive à une IV trop rapide de morphiniques
- **Les effets digestifs** sont de deux ordres : **les vomissements** et la constipation.
 - Des vomissements peuvent être observés notamment à la première administration notamment d'une dose faible de opioïde. Leur origine est liée à l'action de la morphine sur le centre du vomissement, sûrement via la sécrétion de dopamine.

- **La constipation** est due à la diminution des contractions propulsives des muscles lisses parallèlement et diminution des contractions péristaltisme, et par la diminution des sécrétions digestives et par effet spasmogène sur les muscles lisses circulaires (Gogny, 1993 ; Deschamps, 2001). L'absorption accrue des électrolytes et de l'eau vient renforcer les effets de la diminution de la vitesse du transit intestinal (Lascelles, 1997 ; Papich, 2000 ; Ramirez, 2002 ; Robertson et Taylor, 2004 ; Robertson, 2005).

Les opioïdes augmentent le tonus sphinctérien (sphincter vésical et sphincter d'Oddi entre autres). Parallèlement, la vidange volontaire de la vessie peut être perturbée. De plus, à fortes doses, les agonistes des récepteurs μ possèdent des propriétés anti-diurétiques : la production d'urine diminue et sa densité s'accroît (Lascelles et Waterman, 1997 ; Papich, 1997).

Chez les lapins, il a été démontré que l'iléus dû à la douleur est bien plus grave et difficile à traiter que l'iléus induit par les opioïdes (Johnston, 2005), et l'hypomotricité intestinale induite par les opioïdes peut être résolue par une hydratation importante et un gavage, lors de l'administration des médicaments (Quesenberry, 2011).

- **L'action sur la sphère urinaire** est variable selon l'agoniste. Les morphiniques agonistes μ diminuent la diurèse par libération d'ADH, par création d'une hypotension et par altération des fonctions de la vessie (augmentation de la capacité vésicale, inhibition du réflexe de miction et augmentation du tonus de sphincter) (Gogny, 1993 ; Pascoe, 2000 ; Deschamps, 2001). La mise en place d'un cathéter urinaire se révèle parfois nécessaire.
- **L'effet sur l'hypothalamus** se traduit par une augmentation de la libération de prolactine et la diminution de la libération d'hormones gonadotropes. En effet, les morphiniques inhibent le relargage de CRH (Corticotropin Releasing Hormon) et donc la libération de la LH, de la FSH et de la corticotropine.

Les opioïdes peuvent aussi avoir des effets sédatifs chez le lapin. En effet, les agonistes purs et la buprénorphine peuvent entraîner une réduction importante de l'activité et une sédation modérée à sévère particulièrement à des doses élevées (Barter et Kwaitkowski, 2010).

Chez toutes les espèces animales, il existe des variabilités individuelles importantes quant aux doses nécessaires et différents effets des opioïdes. Il faut toujours tenir compte que même s'il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables, chez le lapin, la douleur peut aussi être à l'origine d'une dépression respiratoire, un comportement anormal, une diminution de la prise alimentaire et d'un iléus (Barter, 2011).

2.6. Exemples du butorphanol et buprénorphine

2.6.1. Buprénorphine

2.6.1.1 Structure chimique

En médecine vétérinaire, la buprénorphine est disponible depuis février 2007. Sa formule chimique est proche de celle de la méthadone dont elle dérive. C'est un dérivé semi-synthétique de la thébaïne qui est hautement lipophile.

Il contient un noyau γ -phénylpipéridine et un substituant volumineux sur l'atome d'azote hétérocyclique, le plus souvent allylique – (CH₂-CH=CH₂) substituant qui interdit une déformation correcte des récepteurs morphiniques et, de là, leur activation.

Elle présente en effet des avantages car la marge de sécurité est plus importante en cas d'overdose et elle a une plus grande durée d'action. (Ling and Wesson, 2003).

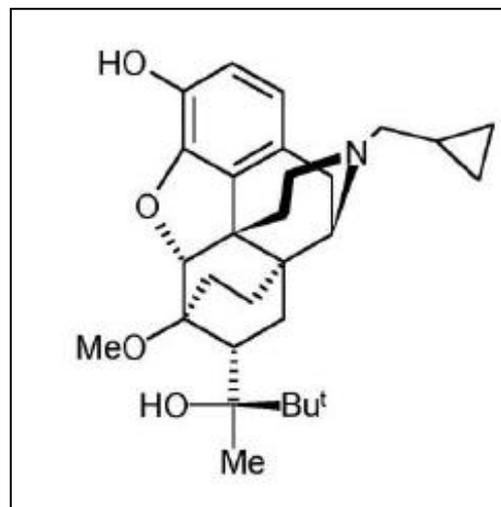


Figure 13: Structure chimique de la buprénorphine (Anonyme 1).

2.6.1.2. Pharmacocinétique

➤ Résorption

La biodisponibilité est d'environ 90% lorsque l'administration est intramusculaire, il semblerait qu'on puisse aussi l'utiliser chez le lapin (Wenger, 2012), et elle est d'ordre 30 à 60% par administration sublinguale, mais elle est très faible (de l'ordre de 3 à 6%) lorsqu'elle est faite par voie orale chez l'homme à cause d'un important effet de premier passage hépatique. (Arnould and Pinaud, 1991). Sa forte liposolubilité permet son absorption par voie trans muqueuse (Trescot *et al.*, 2008).

Le délai de survenue du pic plasmatique est de 2 à 5 minutes après une injection par voie IM et de 200 minutes après une administration sublinguale chez l'homme.

➤ Liaison aux protéines

La liaison aux protéines plasmatiques est très élevée, elle est de 96% ; elle est surtout liée aux α et β globulines. (Johnson *et al.*, 2003 ; Johnson *et al.*, 2005).

➤ Distribution

La distribution se fait essentiellement au niveau du cortex, de l'hypothalamus, du noyau strié, de l'hippocampe, du mésencéphale, de la moelle épinière et au niveau hépatique. Elle est secondairement retrouvée dans la lumière digestive. (Arnould et Pinaud, 1991). On la trouve aussi dans le lait maternel à des concentrations égales voire supérieures à celles trouvées dans le sang.

➤ Biotransformation

Elle est métabolisée dans le foie par désalkylation et glucuroconjugaison.

➤ Elimination

Les métabolites conjugués sont excrétés dans la bile. L'élimination se fait principalement dans les fèces (70% de la dose administrée sous forme inchangée), le reste est éliminé par le rein (20% sous forme de dérivés conjugués) (Johnson *et al.*, 2003).

2.6.1.3 Pharmacodynamie

➤ Mode action

Elle est chez les petits mammifères, l'analgésique préféré pour l'analgésie postopératoire (Quesenberry, 2011). Agoniste partiel des récepteurs (μ), l'activation de ces récepteurs est responsable de l'analgésie. Il produit un effet analgésique qui dépend de la dose mais qui, aux doses les plus élevées, atteint un plafond maximal, l'analgésie est limitée au-delà duquel il n'y a plus de relation linéaire entre la dose et l'effet (effet plafond) (Arnould et Pinaud, 1991 ; Vandaele 2009). Son affinité qui semble être plus importante pour les récepteurs (μ) du SNC explique sa longue action analgésique (de 6 à 8 heures) Elle est 30 à 50 fois plus puissante que la morphine.

➤ Effets recherchés

La buprénorphine est utilisée le plus souvent comme analgésique pour les douleurs faibles à modérées chez les petits animaux. Chez les lapins, son effet analgésique sur des douleurs somatiques et viscérales a été prouvé (Flecknell et Liles, 1990). De plus, bien qu'expérimentalement il semble que l'effet analgésique dure au-delà de 13 heures (Flecknell et Liles, 1990). En pratique, l'effet a une durée variable et ne peut durer que 6 heures (Barter, 2011). Expérimentalement, elle met 30 minutes à agir ce qui suppose que pour des douleurs post-chirurgicales elle doit être administrée au plus tard avant que l'animal se réveille de son anesthésie (Flecknell et Liles, 1990).

En 2011, Barter conseille alors son utilisation chez le lapin aux doses comprises entre 0,01 et 0,05 mg/kg pour contrôler des douleurs faibles à modérées qui ne devraient pas augmenter au cours du temps.

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables et toxiques de la buprénorphine sont beaucoup moins importants que ceux des agonistes purs des récepteurs μ (morphinique, hydromorphe).

Une bradypnée discrète et brève peut être observée chez l'homme mais les cas de détresse respiratoire sont très rares chez les carnivores domestiques. (Arnould et Pinaud, 1991). Chez les lapins vigiles en bonne santé, l'injection de buprénorphine à une très faible dose (d'environ 0,02 mg /kg) en IV ou en SC entraîne une diminution de la fréquence respiratoire d'environ 71% et 85%).

On note une diminution modérée de la fréquence cardiaque et peu marquée de la pression artérielle. Une diminution de la pression artérielle en O₂ (d'environ 11% et 18%) et de la pression artérielle en CO₂ (d'environ 14%) Comme pour les autres opioïdes, on observe un ralentissement du transit intestinal. (Arnould and Pinaud, 1991).

Dans l'étude de COOPER *et al.*, 2009, les lapines qui ont été traitées à la buprénorphine à la dose de 0,03 mg/kg en postopératoire puis toutes les 12 heures pendant 48 heures suite à une ovariectomie n'ont pas développé d'iléus. Bien qu'il y ait eu une baisse initiale de l'appétit et de la production de selles suite à une hypomotricité intestinale, les lapines ont retrouvé l'appétit et une production de selles normale sans qu'il y ait eu besoin de traitement médical et sont restées en bonne santé dans la suite de l'étude.

2.6.2 Butorphanol

2.6.2.1 Structure chimique

Dérivés tétracycliques, sa structure est proche de celles des agonistes, il contient un noyau γ -phénylpipéridine et un substituant volumineux sur l'atome d'azote hétérocyclique, le plus souvent allylique (-CH₂-CH=CH₂) substituant qui interdit une déformation correcte des récepteurs morphiniques et, de là, leur activation. Il possède une action agoniste kappa (Gogny et Holopherne, 2005b).

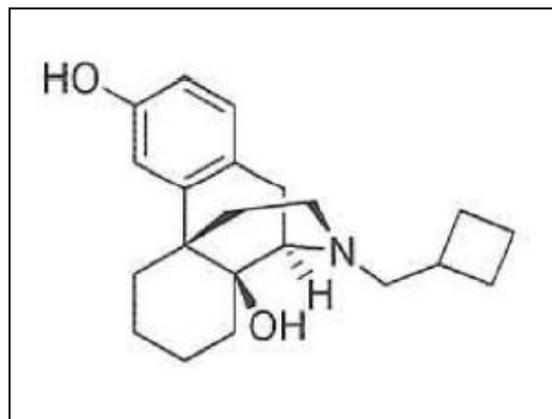


Figure 14 : structure chimique du butorphanol (Goujon, 2010)

2.6. 2.2 Pharmacocinétique

➤ Résorption

La résorption en IM est complète. Par voie orale, la résorption est complète au niveau des intestins mais, à cause d'un effet de premier passage hépatique, seulement 1/6ème de la dose administrée arrive dans la circulation générale.

➤ Liaison aux protéines

Il se fixe aux protéines plasmatiques d'environ 80%

➤ Distribution

La distribution se fait au niveau du foie, des reins, et des intestins. Ses concentrations au niveau des poumons, des organes endocriniens, de la rate, du cœur, des tissus gras et des cellules sanguines vont être supérieures à celles du plasma. Chez le lapin, la demi-vie du butorphanol à la dose de 0,5mg/kg en IV et de 1 à 6heures alors qu'en SC elle est de 2 à 3 heures (Portnoy et Hustead 1992).

➤ Biotransformation

Le butorphanol est biotransformé au niveau du foie essentiellement par hydroxylation. Il va aussi connaître des désalkylations et des conjugaisons.

➤ Elimination

Il s'élimine principalement 86-90% sous la forme d'hydroxybutorphanol par voie urinaire et d'une dose de 10-14% est éliminé par voie biliaire et éliminé dans les selles.

2.6. 2.3 Pharmacodynamie

➤ Mode action

Son effet analgésique se fait au niveau des sites du système limbique (analgésie spinale et sous corticale). Le butorphanol est agoniste partiel des récepteurs κ et δ , et antagoniste des récepteurs μ . En conditions expérimentales, il est considéré comme un analgésique viscéral, ce qui signifie qu'il augmente le seuil de réponse à un stimulus douloureux appliqué sur les viscères. Le butorphanol présente une analgésie plafond pour des doses supérieures à 0,4-0,5 mg/kg.

➤ Effets recherchés

Considérée comme une molécule plus sûre par rapport à la morphine puisqu'elle a moins d'effets indésirables. Il semblerait que le butorphanol soit un traitement efficace contre les douleurs viscérales mais peu efficace contre les douleurs somatiques (Lichtenberger, 2000).

Flechnell et Liles, 1990 ont démontré que chez le lapin, son effet apparaît au bout de 15 minutes et dure 2 à 3 heures au maximum. Dans cette étude, le butorphanol connaît cependant un effet plafond, c'est-à-dire qu'à partir d'une certaine concentration, même si on augmente la dose, l'effet analgésique n'augmente plus. On peut même noter qu'il est possible d'observer une diminution de l'efficacité et de la durée de l'analgésie à des doses élevées (1,5 mg/kg).

➤ Effets indésirables

Le butorphanol est conseillé alors chez le lapin pour contrôler des douleurs légères à modérées mais, son action ne dure au maximum que 2 à 3 heures (Flechnell et Liles, 1990). Aux doses thérapeutiques, le butorphanol possède un faible potentiel déresseur respiratoire. Dans plusieurs études, la fréquence respiratoire diminue de moitié mais aucune phase d'apnée n'est observée. Par contre, à la dose 1,5 mg/kg la dépression respiratoire peut se développer même après plusieurs heures après son administration en IV (Flechnell et Liles, 1990). La PaCO₂ augmente significativement mais ceci sans apport d'O₂ supplémentaire. L'association butorphanol / médétomidine a un déresseur respiratoire plus durable que la médétomidine seule (Kuo et Keegan, 2004).

Son effet cardiovasculaire : Aux doses recommandées, le butorphanol affecte peu le système cardio-vasculaire. En effet, le rythme cardiaque diminue à peine et la pression artérielle systolique reste stable pour des doses comprises entre 0,1 et 0,4mg/kg (Trim, 1983).

Son effet digestif : le butorphanol à dose équianalgésique avec la morphine, exerce peu ou pas d'effets sur le flux biliaire et possède moins de un dixième de l'activité de la morphine sur la motilité intestinale.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

Introduction

Les lapins sont largement utilisés en tant que modèle animal de la recherche dans des domaines allant de maladie infectieuse à la chirurgie orthopédique et la biomédecine ainsi dans les études transgéniques, l'immunologie, les troubles métaboliques et le développement de la nouvelle technique de chirurgie (Bosze et Houdebine, 2006). Divers facteurs (environnement, statut microbien, stress, douleur) peuvent induire de sérieuses répercussions sur la collecte des données expérimentales. La prise en compte de ces facteurs et leur maîtrise est indispensable à l'obtention de données reproductibles.

Traiter la douleur chez le lapin est une obligation éthique, autant dans le milieu de la recherche que dans les cliniques vétérinaires et pour cela on peut utiliser les analgésiques opioïdes, qui sont considérés aujourd'hui comme les analgésiques les plus puissants. Malgré l'utilisation commune des lapins dans une large variété de domaines de recherche, les méthodes pour évaluer cliniquement une pertinente douleur dans cette espèce font défaut dans la littérature (Cooper *et al.*, 2009).

➤ Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de comparer les effets analgésiques de la buprénorphine et du butorphanol en association avec la kétamine et la métédomédine lors d'ovariohystérectomie ainsi que l'innocuité via les effets cardiaque, respiratoire et digestif en post opératoire.

➤ Principe de l'expérimentation

Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en aveugle sur des lapins en bonne santé. Lors des manipulations, l'effet de l'administration de deux molécules et d'un groupe témoin est comparé. Les lapins reçoivent aléatoirement soit une injection de butorphanol, soit une injection de buprénorphine après une ovario-hystérectomie.

Matériel et méthodes

1. Animaux

1.1. Caractéristiques des animaux

L'étude porte sur 15 lapines de race commune en bonne santé âgées environ de 6 à 10 mois et pesant entre 1,7 kg et 3 kg.

Les lapines ont été achetées chez un fournisseur commercial. Elles sont réparties en trois lots au hasard. Chaque lot est constitué de 5 lapines comme suit :

- ✓ **lot 1** : Un groupe de 5 lapines témoin qui ne reçoit aucun médicament (lot témoin) en post opératoire.
- ✓ **lot 2** : Un groupe de 5 lapines reçoit 0,04mg/kg de buprénorphine en post opératoire.
- ✓ **lot 3** : Un groupe de 5 lapines reçoit 0,4 mg/kg de butorphanol en post opératoire.

1.2. Critères d'admission

- **Critères d'inclusion**

N'ont été incluses que les lapines adultes, en bonne santé, en repos sexuel et présentant un examen clinique normal.

- **Critères d'exclusion**

Toute lapine qui déclare une affection pendant la durée de l'expérimentation, ou présentant un examen pré-anesthésique anormal est exclue de l'étude.

1.3. Identification des animaux

A leur arrivée à l'institut des sciences vétérinaires, les cinq lapines d'un lot sont toutes mises dans une cage collective et identifiées individuellement et aléatoirement. Lorsque les lapines sont mises en cage individuelle, un numéro est écrit sur la porte de la cage (photo 1).



Photo 1 : La cage individuelle

1.4. Hébergement

Les lapines sont admises au moins une semaine avant le début de l'étude afin qu'elles récupèrent du stress du voyage. Les lapines sont tout d'abord mises dans une cage collective. Chaque lapine est mise dans une cage individuelle 24 heures avant le début de l'expérimentation. Elle restera dans cette cage la durée de l'étude qui est de 4 jours.

1.5. Alimentation

Les lapines sont nourries quotidiennement par un aliment sous forme de granulés pour lapins de la marque CEREGRAN® (120g/jour) et de l'eau à volonté.



Photo 2 : Aliment destiné aux lapines.

2. Produit utilisés

Les produits utilisés dans notre expérimentation sont les suivants :

➤ **Kétamine : Imalgène 1000** ® (sous forme de chlorhydrate: 100 mg

Excipient(s) Chlorobutanol hémihydraté : 5,0mg) à la dose de **25mg /kg**



Photo 3 : Kétamine, Imalgène 1000®.

- **Médétomidine : Dorbene vet** ®10ml (médétomidine sous forme de chlorhydrate équivalent à 1,0mg de chlorhydrate de médétomidine) à la dose **0,25mg/kg**



Photo 4 : Médétomidine, Dorbene vet ®.

Selon le groupe dans lequel était placé chaque animal, un de ces analgésiques est administré par voie intramusculaire en post opératoire :

- **La Buprénorphine :Buprécare** ® à 0,3 mg/ml à la dose de **0,03mg/kg** (boîte de 5 ampoules de 1ml)



Photo 5 : Buprénorphine, Buprécare® (0,03mg/ml).

Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Intervalle (heures)	Commentaire	Référence
0,03	IM	12	Analgésie post chirurgicale	(Cooper, 2009)

Tableau 5 : Dose recommandée pour l'utilisation de la buprénorphine chez le lapin.

➤ **Le Butorphanol : Dolorex®** à 10mg /ml à la dose de **0,4 mg/kg**



Photo 6 : Butorphanol, Dolorex®.

Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Intervalle (heures)	Commentaire	Référence
0,1-0,5	IV-SC-IM	2-4	Courte durée d'action effet analgésique plus faible que la buprénorphine	(Carpenter, 2013)

Tableau 6 : Dose recommandée pour l'utilisation du butorphanol chez le lapin.

3. Paramètres étudiés

3.1. Fonction cardiaque

Les différentes molécules injectées ont des répercussions biologique et clinique notables chez l'animal. Un suivi clinique tenant compte de la fréquence cardiaque (FC) est effectué 5 minutes avant la première injection (T- **5min**), puis à **T 0 (réveil), T 30min, T 60min, T 90min, T 120min, T 150min, T 180min, T 210min, T 240min** et **T24h** après le réveil. La fonction cardiaque est appréciée à l'aide d'un stéthoscope. (Annexe 3)

3.2. Fonction respiratoire

Pour l'évaluation des effets sur la fonction respiratoire (FR) de la buprénorphine et du butorphanol, la fréquence respiratoire est relevée 5 minutes avant l'injection (T- **5min**) puis à **T 0 (réveil), T 30min, T 60min, T 90min, T 120min, T 150min, T 180min, T 210min, T240min** et **T24h** après le réveil. La fréquence respiratoire est mesurée par compter visuellement des cycles spontanés. (Annexe 3)

3.3. Fonction digestive

La fonction digestive est évaluée à l'aide de plusieurs paramètres sur chaque lapine. Tout d'abord, on évalue la production de selles en mesurant le poids des selles produites, puis à l'aide d'une grille d'évaluation de la production de selles chez la lapines. Ensuite, on évalue la consommation d'eau et d'aliment pendant 4 jours. (Annexe 3)

✓ la production de selles

La production de selles est appréciée selon deux méthodes afin d'obtenir des données les plus précises et valables possibles.

Comme le transit du lapin dure 20 heures en moyenne (Mitchell et Tully, 2009), l'évaluation de la production des selles se fait toutes les 24 heures à partir du moment où les lapines sont mises en cage individuelle. Les valeurs relevées au bout des 24 heures servent alors de valeur de référence.

L'évaluation se fait à l'aide d'une grille d'évaluation de la production des selles émises chez le lapin (WEAVER *et al.*, 2010) (tableau 7) (annexe 1).

Score	Description
0	Moins de 20 à 40 crottes. Les selles sont moulées, de petite taille et déformées
1	Une poignée de crottes, la totalité pouvant être regroupée dans une main. Mélange de selles moulées (forme ronde) et peu moulées
2	Deux poignées de crottes (la totalité des selles pouvant être regroupée dans deux mains. La quantité de selles moulées (forme ronde) est supérieure à celles des selles peu moulées (forme ovale)
3	Plusieurs tas de crottes, qui ne peuvent pas être ramassées qu'avec deux mains. Elles sont presque toutes moulées
4	Plusieurs tas de crottes qui recouvrent une large portion du plateau

Tableau 7 : Grille d'évaluation de la production de selles.

Afin de réaliser les mesures, un plateau est installé sous chaque cage. En effet, le plancher troué de chaque cage permet aux fèces de tomber sur le plateau en respectant sa localisation (photos 7 et 8). Le paramètre ainsi obtenu est appelé « **score de selles** ».

Enfin, les selles produites sont systématiquement pesées pour chaque lapine afin de mieux les quantifier.



Photo 7 : Plateaux sous les cages.



Photo 8: Le plancher troué

✓ **les consommations d'eau et d'aliment**

Afin de mieux évaluer les effets du butorphanol et de la buprénorphine sur la fonction digestive, on a suivi la prise alimentaire et la consommation d'eau de chaque lapine. Ces deux paramètres sont évalués toutes les 24 heures pendant 4 jours à partir de la mise en cage individuelle des lapines. La valeur relevée à T-24h sert de valeur de référence, en effectuant la mesure du volume d'eau restant dans les bouteilles d'eau et la pesée des aliments restant dans la trémie des lapines..

3.4. Température

La température est prise à l'aide d'un thermomètre électronique, enduit de vaseline et placé dans le rectum de la lapine (photo 9) (Annexe 4).



Photo 9: Prise de la température.

3.5. Glycémie

La glycémie est un marqueur de stress post opératoire. Elle est déterminée à l'aide d'un glucomètre (ACCU-CHEK Performa System, REF 06453996/06454011) en piquant au niveau de la veine marginale (photo 10) (Annexe 4).



Photo 10 : La mesure de la glycémie avec glucomètre.

3.6. Suivi de la douleur

Le score de la douleur est évalué à l'aide d'une grille (Benoit, 2009). Les animaux sont déposés sous une source de chaleur jusqu'à obtenir la température normale, dès que la reprise de conscience est suffisante (entre une et trois heures après l'arrêt de l'anesthésie selon les animaux). Les lapines sont évaluées (E1) à l'aide de la grille d'évaluation de la douleur et reçoivent immédiatement après, une injection des analgésiques (A) soit du butorphanol ou de la buprénorphine. Elles sont alors réévaluées (E2) trente minutes plus tard. Une troisième évaluation (E3) est réalisée à 4 heures après l'opération et enfin la dernière évaluation (E4) 24 heures après l'ovariohystérectomie (figure 15) (Annexe 4).

Cette grille prend en compte de multiples paramètres, notés sur une échelle de 0 à 3 (Annexe 2). Ces paramètres permettent l'établissement de trois seuils de douleur :

- un premier palier considéré comme une douleur légère (score total entre 1 à 7).
- le second palier est celui d'une douleur modérée (score total entre 8 et 14).
- le dernier palier est celui d'une douleur sévère (score total entre 15 à 22).

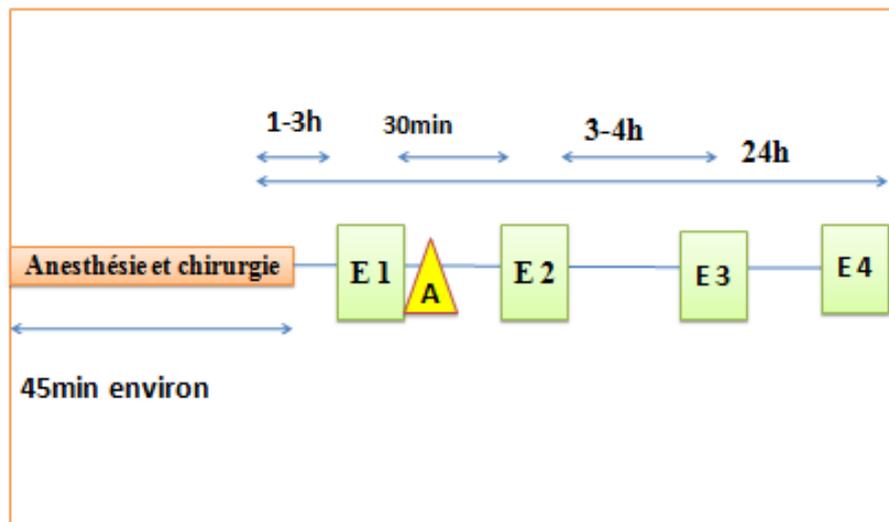


Figure 15 : Chronologie dans le temps de l'évaluation post opératoire de la douleur

4. Déroulement chronologique de l'étude

4.1. Mise en cage individuelle

Les lapines d'un lot sont mises simultanément en cage individuelle. A partir de ce moment, on suit leur fonction digestive à partir de leur consommation quotidienne d'eau et d'aliment et à partir de leur production de selles. Le jour de la manipulation, les valeurs des quantités d'aliment et d'eau ingérés ainsi la production de selles sont relevées afin d'obtenir des valeurs de référence.

4.2. Préparation de l'animal

Il n'est pas nécessaire de retirer la nourriture des lapines avant une anesthésie car celles-ci ne peuvent pas vomir. Par contre, le jeûne peut être recommandé avant une intervention abdominale afin d'éviter que l'estomac ne soit rempli de nourriture. Dans ce cas, un jeûne de 1 à 6 heures peut être effectué. Puis un examen clinique complet est réalisé afin d'évaluer l'état général des lapines suivi d'une pesée.

4.3. Anesthésie

Les lapines sont prémédiquées avec la métédomédine à 0,25mg/kg (Dorbene vet®) par voie intra-musculaire. L'induction de l'anesthésie est faite avec la kétamine (Imalgène 1000®) à 25mg/kg).

4.4. Intervention chirurgicale

Après préparation chirurgicale, l'abdomen est tondu depuis la région péri-ombilicale jusqu'à la région inguinale.



Photo 11 : Aspect de l'abdomen tondu.

La zone tondue est nettoyée et aseptisée à l'aide d'un antiseptique (Bétadine ®).



Photo 12 : Désinfection de la région tondue.

Une fois la lapine anesthésiée et préparée, l'ensemble du matériel chirurgical stérilisé est déposé sur un plateau (trousse de chirurgie, champ de table pour le matériel, champ opératoire, fil résorbable pour la ligature et la suture des structures internes, fil non résorbable pour la suture de la peau).

Une incision du plan cutané est pratiquée à l'aide d'un bistouri. La ligne blanche est ponctionnée et incisée.

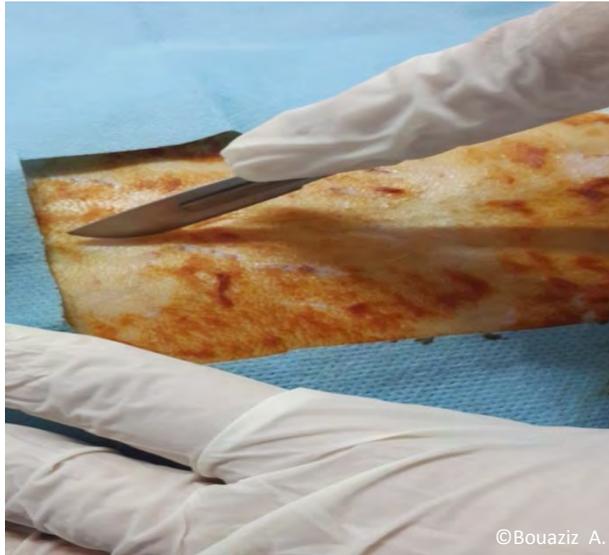


Photo 13 : Incision cutanée.



Photo 14 : La ligne blanche.

L'ovaire gauche est visualisé. Les vaisseaux sanguins irriguant l'ovaire sont ligaturés avec du fil résorbable dec 3 type polyglactin 910 (VICRYL 3-0, 2 Ph. Eur., Ethicon), afin de prévenir toute hémorragie au moment du retrait de l'ovaire. L'ovaire gauche est retiré.

Une fois l'ovaire détaché de ses attaches, le ligament large est rompu sur toute sa longueur afin de libérer la corne utérine gauche. L'ensemble est ensuite récliné vers l'arrière. On peut alors visualiser le reste de l'appareil génital : corps et cols de l'utérus, seconde corne utérine (droite).

La corne utérine droite est attachée au plafond de la cavité abdominale par le ligament large, souvent infiltré par du tissu graisseux, L'ovaire droit est visualisé. La même technique est appliquée pour l'ovaire gauche.

Une fois les deux ovaires et les deux cornes détachés de leurs attaches ligamentaires et vasculaires, ils sont réclinés vers l'arrière afin de faciliter la visualisation du corps et des deux cols utérins. A ce stade, la seule attache restante est le corps de l'utérus, relié au vagin.

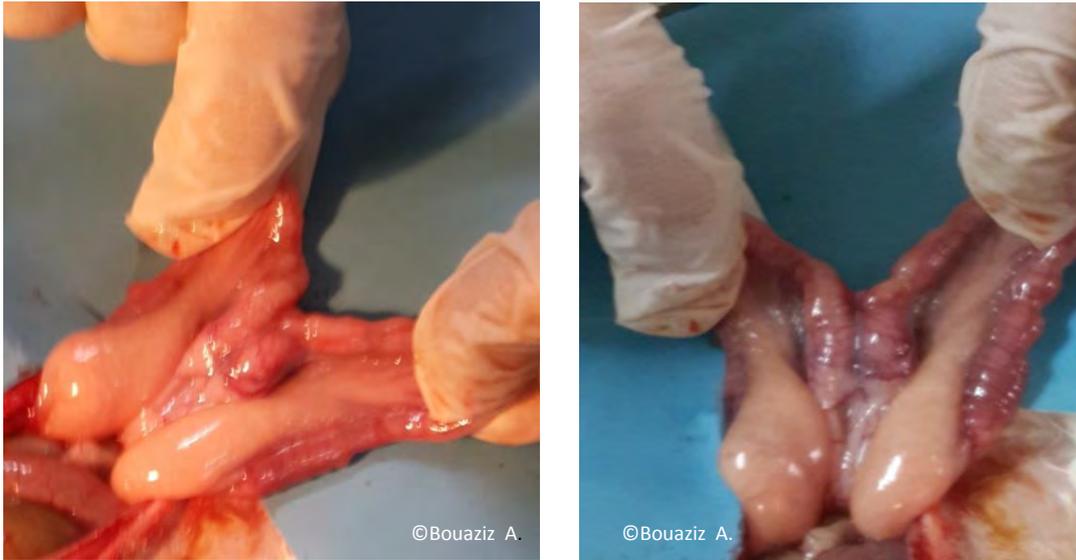


Photo 15 : Cols et corps de l'utérus extériorisés.

Le corps de l'utérus est ligaturé, puis une section est pratiquée, elle permet le retrait de l'ensemble formé par les deux cols utérins (l'utérus de la lapine comporte non pas un mais deux cols parfaitement différenciés et situés côte-à-côte), les cornes et les ovaires.

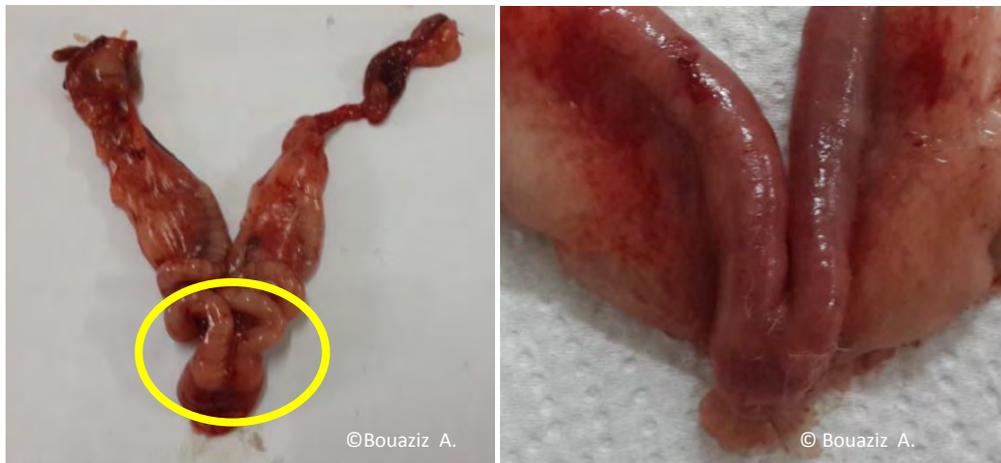


Photo 16 : Les deux cols utérins.

La paroi musculaire est suturée par des points séparés à l'aide d'un fil de suture résorbable tressé dec 3 type polyglactin 910 (VICRYL 3-0, 2 Ph. Eur., Ethicon).

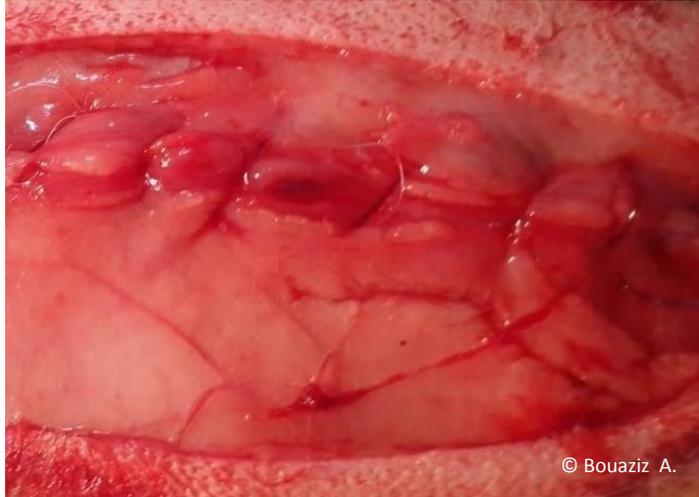


Photo17 : Aspect de la suture musculaire.

La paroi cutanée est suturée par des points séparés avec du fil non résorbable Monofilament Polybutester dec. 3 (Novafil).



Photo 18 : Aspect de la suture cutanée.

L'appareil reproducteur de la lapine est constitué d'une vulve, d'un vagin, d'un utérus (composé de deux cols et de deux cornes) et de deux ovaires. L'ovariohystérectomie consiste à retirer les deux ovaires et l'utérus (photo 19).

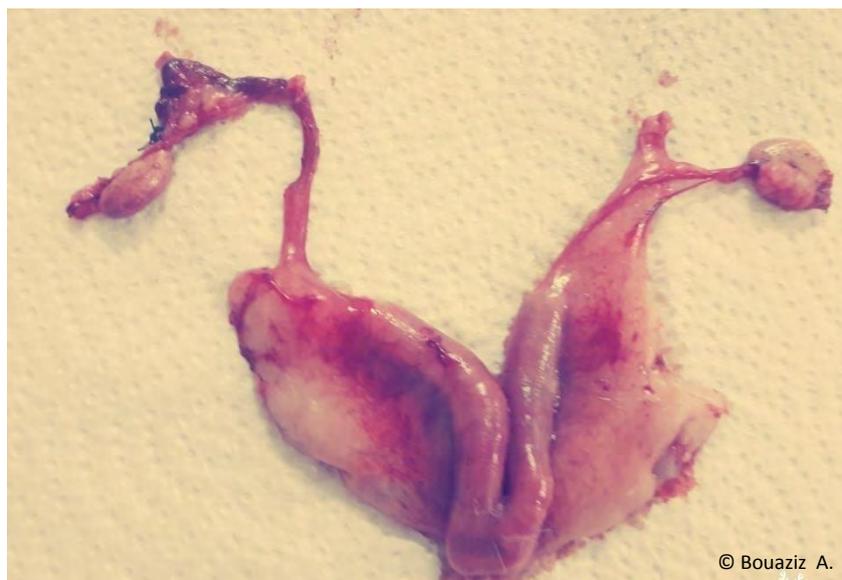


Photo 19 : Aspect du tractus reproducteur après exérèse.

5. Schéma du déroulement de l'étude

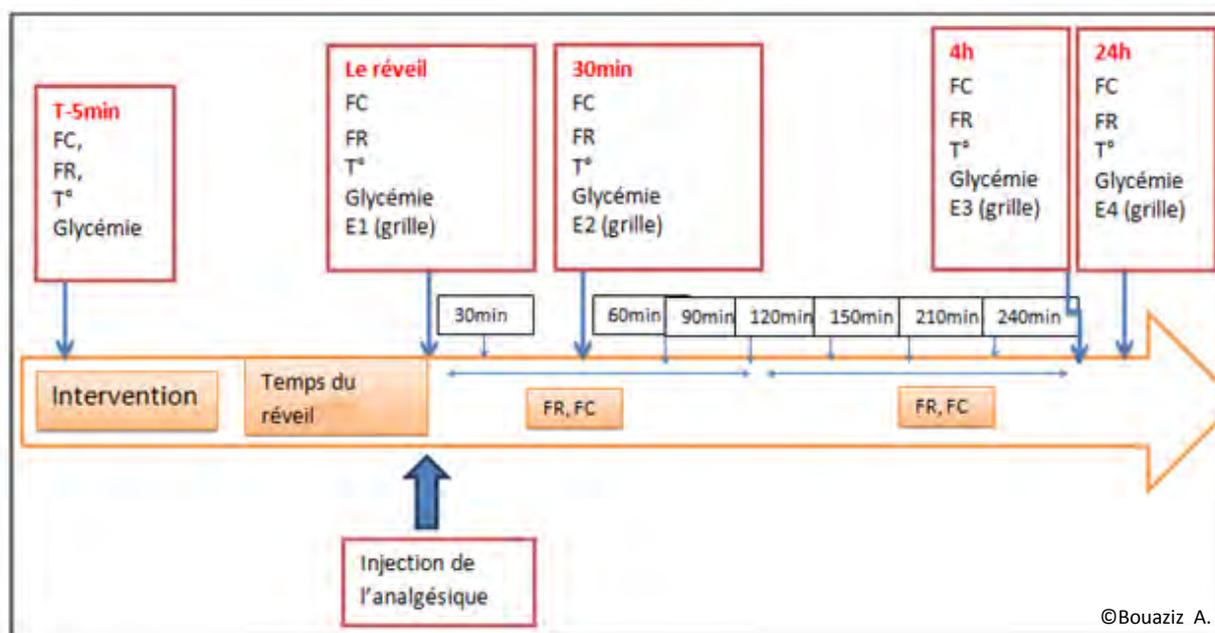


Figure 16 : Schéma du protocole expérimental.

6. Etude statistique

Tous les résultats ont été enregistrés et reportés sur un fichier Excel. L'analyse statistique a été fondée sur des statistiques descriptives, des analyses de variance (ANOVA) à l'aide du programme de statistique (Minitab® 17.2.1). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

RESULTATS

Les résultats des paramètres étudiés sont présentés sous forme de tableaux et de figures.

1. Age des animaux

L'âge moyen des lapines est de 8,2 mois, il varie entre 6 à 10 mois. La moyenne du lot témoin est de 7,4 (6 à 8 mois), 8,8 (8 à 10mois) pour le lot BUT et enfin 8,4 (7 à 10 mois) pour le lot BUP (tableau 8).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Lot témoin	7.4	6.0	8.0	0.89
Butorphanol	8,8	8	10	0.83
Buprénorphine	8.4	7	10	1.14

Tableau 8 : Age moyen des lapines en fonction du lot (mois).

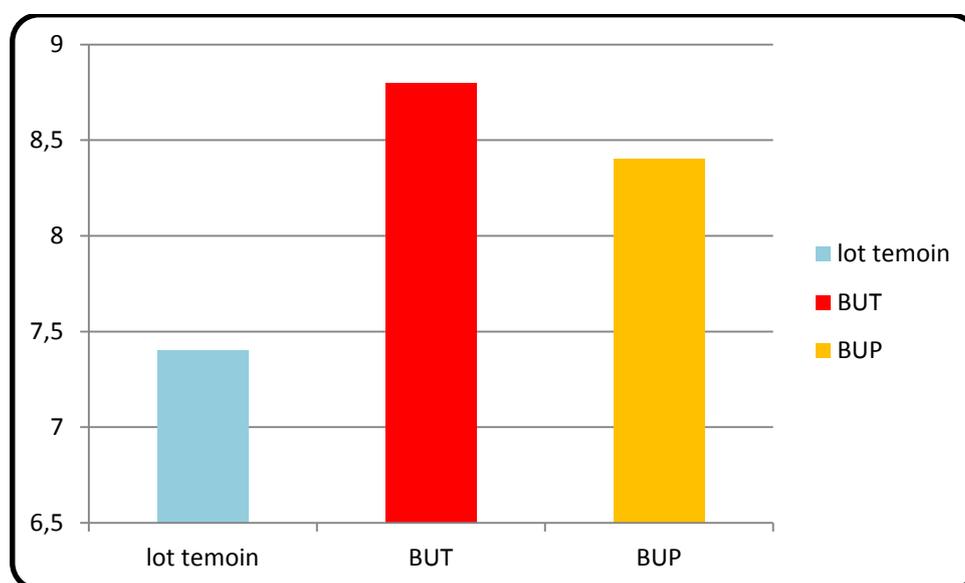


Figure 17 : Age moyen des lapines des trois lots (mois).

L'analyse de variance ne montre aucune différence significative ($P=0,101$) entre les trois lots. On peut en conclure que les trois lots sont homogènes en ce qui concerne l'âge des animaux.

2. Poids des animaux

Le poids des lapines de l'étude varie de 1,7 à 3 kg. La moyenne du lot témoin est de 2,46 Kg (1,9 à 3 Kg). Pour le lot BUT, il est de 2,52Kg (1,7 à 3Kg) et enfin 2,52 (1,9 à 3Kg) pour le lot BUP. La variation n'est pas étendue au sein du chaque lot (tableau 9).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type	Variance
Lot témoin	2,46	1.9	3	0.50	0.25
Butorphanol	2,52	1.7	3	0.62	0.38
Buprénorphine	2,52	1.9	3	0.40	0.16

Tableau9 : Poids moyens des lapines de l'étude en fonction du lot (kg).

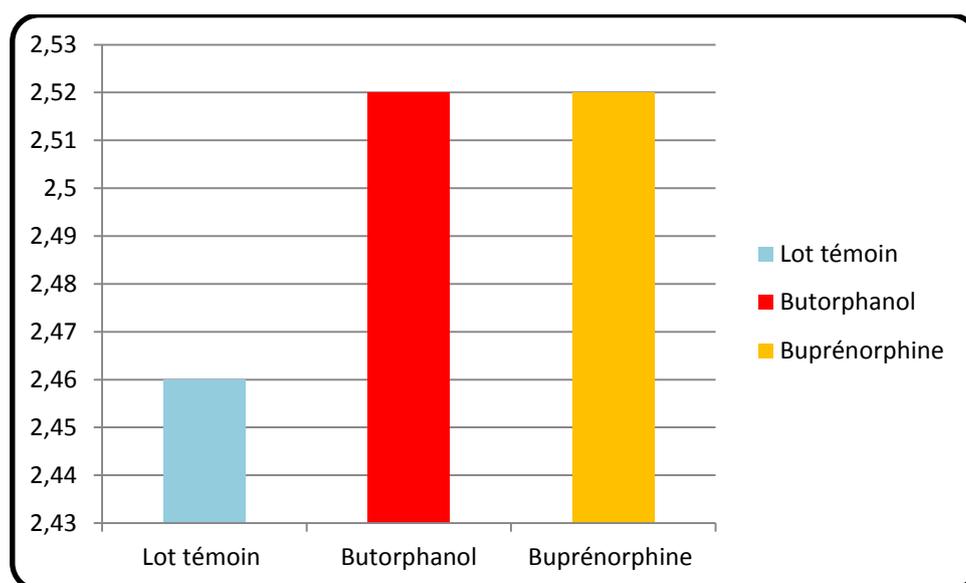


Figure 18: Poids moyens des lapines des trois lots (kg)

L'analyse de variance ne montre aucune différence significative ($P= 0,983$) entre les trois lots ; ceux-ci sont donc homogènes en ce qui concerne le poids des animaux.

3. Durée de l'intervention

La durée de la chirurgie a été définie comme le temps écoulé entre la première incision de la peau à l'emplacement de la dernière suture de la peau. La durée moyenne de la chirurgie est de 52 minutes pour les trois lots, elle varie de 45 à 63 minutes (tableau 10).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Lot témoin	53,4	50	63	5,45
Butorphanol	52	43	63	7,17
Buprénorphine	51,60	45	60	5,50

Tableau 10: Durée de l'intervention en fonction du lot en minutes.

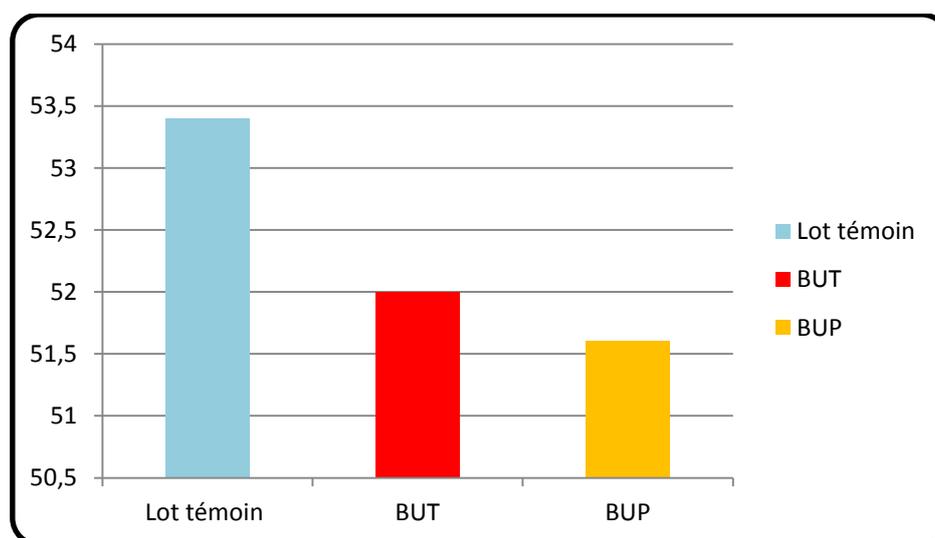


Figure19 : Durée de l'intervention des trois lots (minutes).

L'analyse de variance ne montre aucune différence significative ($P= 0,888$) entre les trois lots en ce qui concerne la durée de l'intervention chirurgicale.

4. Paramètres

4.1. Fréquence cardiaque (FC)

La fréquence cardiaque normale chez un lapin est comprise entre 120 à 325 battements par minute (bat/ min). Les valeurs de la FC des lapines dans le lot témoin varient de 120 bat/min (T120min) à 300 bat/ min (T0, T 30min et T 60min) (tableau 11).

	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
Moyenne	165,2	224,4	264,2	227	226	182	174	158	149,4	131,8
Minimum	150	180	177	140	160	120	135	130	130	130
Maximum	180	300	300	300	290	280	280	260	220	133
Ec-Type	11,18	52,5	50,3	73,62	56,39	61,80	60,97	56,72	39,48	1,09

Tableau 11: Moyenne des fréquences cardiaques du lot témoin (bat/min).

Les valeurs de la FC des lapines dans le lot BUT varient entre 132bat/min (T60min et T 24h) et 300 bat/min (T0) (tableau 12).

	T-5min	T0 Réveil	T30 min	T60 min	T90 min	T120 min	T150 min	T210 min	T240 min	T 24H
Moyenne	172,8	227	174,4	144,4	152,8	145,6	139,4	139	154,2	149,2
Minimum	150	130	140	132	148	138	135	135	139	132
Maximum	190	300	240	190	160	155	144	144	180	180
Ec-Type	16,58	70,85	44,12	25,52	5,71	6,87	3,28	3,39	19,34	20,41

Tableau12 : Moyenne des fréquences cardiaques du lot BUT (bat/min).

Les valeurs de la FC des lapines dans le lot BUP varient de 130(T60 min) à 290 bat/min (T0) (tableau 13).

	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
Moyenne	183	186	184	144	151	142	137,2	137,2	145,8	138,8
Minimum	155	130	140	130	144	135	135	135	133	132
Maximum	210	290	280	180	159	150	142	142	160	160
Ec-Type	22,24	68,77	57,70	20,73	6,59	6,04	2,94	2,94	13,29	11,90

Tableau 13 : Moyenne des fréquences cardiaques du lot BUP (bat/min).

La figure 20 présente les variations de la moyenne des fréquences cardiaques des lapines des trois lots. La moyenne des fréquences cardiaques du lot témoin est supérieure à celle des deux autres lots sur la période T30 min à T 150min. La différence la plus importante est atteinte au bout de 30 minutes (T30min) après l'injection de la BUT ou du BUP. Le lot BUT enregistre une FC moyenne de 174,4 bat/min à T30 min, alors que le lot BUP enregistre 184 bat/min.

A partir de la 60^{ème} minute jusqu'à T 24H, la moyenne des fréquences cardiaques dans le lot BUP sont très proches de celles du lot BUT.

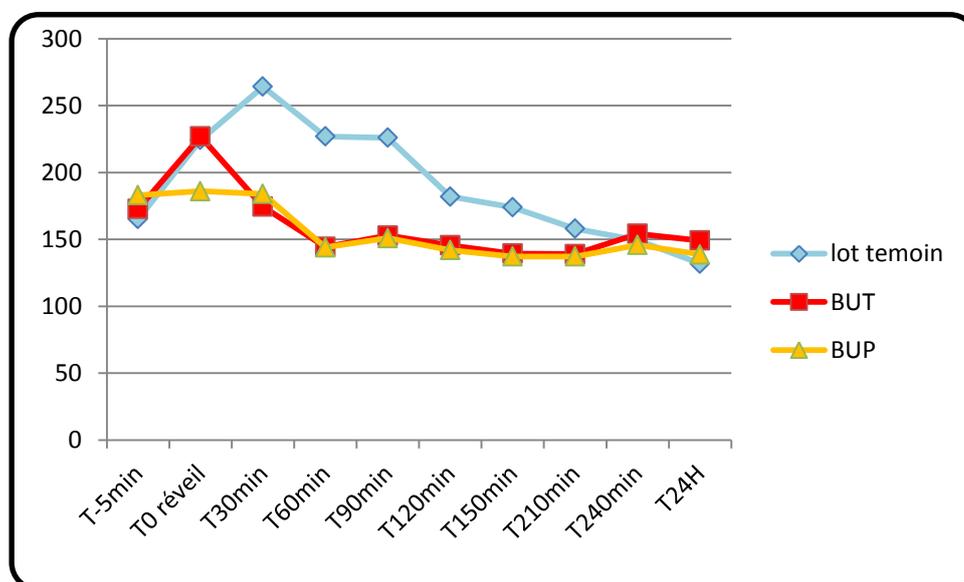


Figure 20 : Répartition des moyennes des fréquences cardiaques des trois lots (bat/min).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences cardiaques des lapines des trois lots à T 30min, T60min et à T 90min ($p < 0,05$) (tableau14).

Fréquence cardiaque	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,299	0,371	0,032	0,023	0,005	0,195	0,222	0,538	0,883	0,171

Tableau 14: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences cardiaques des lapines du lot témoin du lot BUT à T30min, T60min, et à T90min ($p < 0,05$) (tableau 15).

Fréquence cardiaque	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,420	0,671	0,017	0,045	0,020	0,227	0,241	0,463	0,813	0,093

Tableau 15 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque du lot témoin et du lot BUT (bat/min).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences cardiaques des lapines du lot témoin et du lot BUP à T30min, T60min et à T90min $p < 0,05$) (tableau 16).

Fréquence cardiaque	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,149	0,170	0,047	0,041	0,018	0,188	0,215	0,424	0,852	0,227

Tableau 16: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque du lot témoin et du lot BUP

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre pas de différence significative entre les fréquences cardiaques des lapines du lot BUT et du lot BUP ($p > 0,05$) (tableau 17).

Fréquence cardiaque	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T1 50min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,435	0,380	0,775	0,979	0,657	0,405	0,298	0,397	0,447	0,354

Tableau 17 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence cardiaque du lot BUT et du lot BUP.

4.2. Fréquence respiratoire (FR)

La fréquence respiratoire (FR) normale d'un lapin est comprise entre 32 et 60 mouvements par minute (mpm). Les valeurs de la FR des lapines dans le lot témoin varient entre 50mpm (T-5min) et 69 mpm (T0) (tableau 18).

	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
Moyenne	48,8	55,8	60,40	53,80	52,60	51,40	51,40	50,20	50,20	50,20
Minimum	50	50	51	50	50	50	51	50	50	50
Maximum	53	69	68	64	55	55	52	51	51	51
Ec-Type	5,06	7,79	7,23	5,80	2,30	2,19	0,54	0,44	0,44	0,44

Tableau 18 : Moyenne des fréquences respiratoires du lot témoin (mpm).

Les valeurs de la FR des lapines dans le lot BUT varient entre 32 (T-5min, T30min, T60min et T90min) et 69 mpm (T0, T240min) (tableau 19).

	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
Moyenne	32,8	66,8	36	32,6	32,4	49,8	50	48	48,2	48
Minimum	32	65	32	32	32	40	50	40	40	40
Maximum	34	69	42	33	33	61	63	66	69	54
Ec-Type	0,83	1,48	4,69	0,54	0,54	4,49	3,34	3,49	1,22	6,72

Tableau 19 : Moyenne des fréquences respiratoires du lot BUT (mpm).

Les valeurs de la FR des lapines dans le lot BUP varient entre 32mpm enregistré dans tous les temps à l'exception du T0 où cette valeur est de 67 mpm (tableau 20).

	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
Moyenne	33,4	63,2	32,6	32,2	32,4	32,4	32,2	32,2	32	32
Minimum	32	60	32	32	32	32	32	32	32	32
Maximum	35	67	33	33	33	34	33	33	32	32
Ec-Type	1,14	3,56	0,54	0,44	0,54	0,89	0,44	0,44	0,00	0,00

Tableau 20 : Moyenne des fréquences respiratoires du lot BUP (mpm).

La figure 21 présente la moyenne des fréquences respiratoires des lapines des trois lots. On enregistre augmentation de la FR au réveil dans les trois lots. Ensuite, il y a une diminution de la moyenne de la FR à partir de T30min pour les deux lots BUT et BUP par rapport au lot témoin.

Une augmentation de la moyenne des FR est enregistrée pour le lot BUT à partir de T120min jusqu'à T24h.

La moyenne des FR pour le lot BUP est presque la même sur la période de T30min à T24H. Pour le lot témoin, après une légère augmentation de T-5 min à T30 min, la moyenne de la FR diminue mais reste supérieure au lot BUP sur la période de T30 min à T 24H.

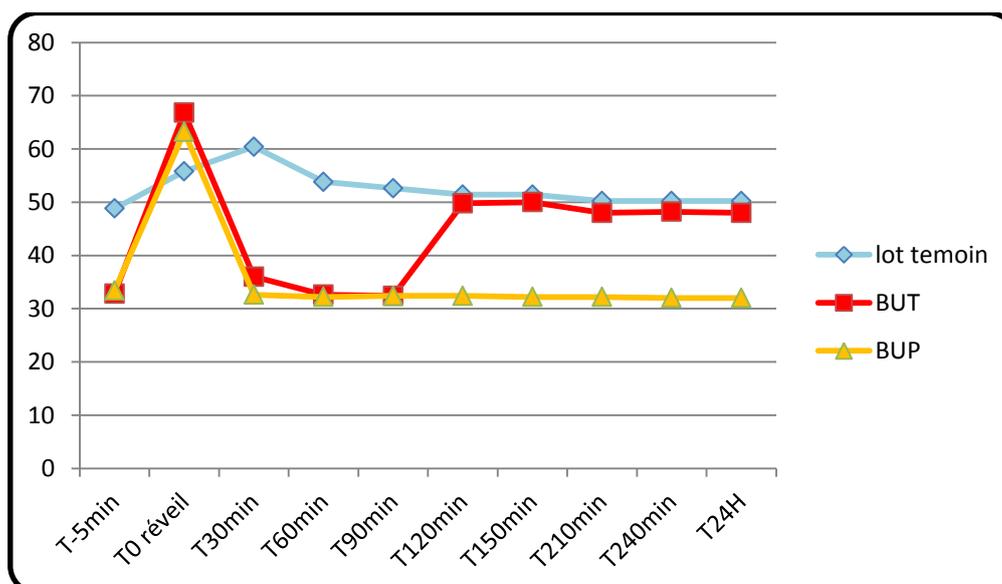


Figure 21 : Répartition de la moyenne des fréquences respiratoires des trois lots (mpm).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences respiratoires des lapines des trois lots dans tous les temps ($p < 0,05$), (tableau 21).

Fréquence respiratoire	T -5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,000	0,014	0,000							

Tableau 21 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire des trois lots (mpm).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences respiratoires des lapines du lot témoin et du lot BUT dans les temps T-5 min jusqu'à T 90min ($p < 0,05$) (tableau 22).

Fréquence respiratoire	T- 5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,000	0,015	0,000	0,000	0,000	0,061	0,100	0,100	0,100	0,111

Tableau 22: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire du lot témoin et du lot BUT (mpm).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences respiratoires des lapines du lot témoin et du lot BUP dans tous les temps ($p < 0,05$) sauf à T0 (tableau 23).

Fréquence respiratoire	T- 5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24H
ANOVA(P)	0,000	0,090	0,000							

Tableau 23: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire du lot témoin et du lot BUP (mpm).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les fréquences respiratoires des lapines du lot BUT et du lot BUP dans les différents temps suivants: T120min, T 150min, T 210min, T240min, T24h ($p < 0,05$) (tableau 24).

Fréquence respiratoire	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T 150min	T 210min	T 240min	T 24h
ANOVA(P)	0,371	0,071	0,146	0,242	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003

Tableau 24: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la fréquence respiratoire du lot BUT et du lot BUP.

5. Suivi de la fonction digestive

5.1. Poids des selles

La moyenne des poids des selles émises par les lapines dulot témoin à-24h est de 92,2g (80 à 100 g). Elle est de 0,4g (0 et 1 g) à +24h (tableau 25).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	92,2	80	100	8,07
+24h	0,4	0	1	0,54

Tableau25 : Moyenne des poids des selles du lot témoin (g).

La moyenne des poids des selles émises par les lapines du lot BUT à -24hest de 89,6g (85 à 92 g). A +24h, elle est de 19,2g (6 à 40g) (tableau 26).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	89,6	85	92	8,3
+24h	19,2	6	40	16,81

Tableau 26 : Moyenne des poids des selles du lot BUT (g).

La moyenne des poids des selles émises par les lapines du lot BUP à -24h est de 90g (87 à 93 g). Elle est de 25,6g (10 à 55 g) + 24h (tableau 27).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	90	87	93	2,12
+ 24h	25,6	10	55	20,69

Tableau 27: Moyenne des poids des selles du lot BUP (g).

La figure 22 montre une diminution importante de la moyenne des poids des selles émises dans les trois lots 24 heures après l'injection.

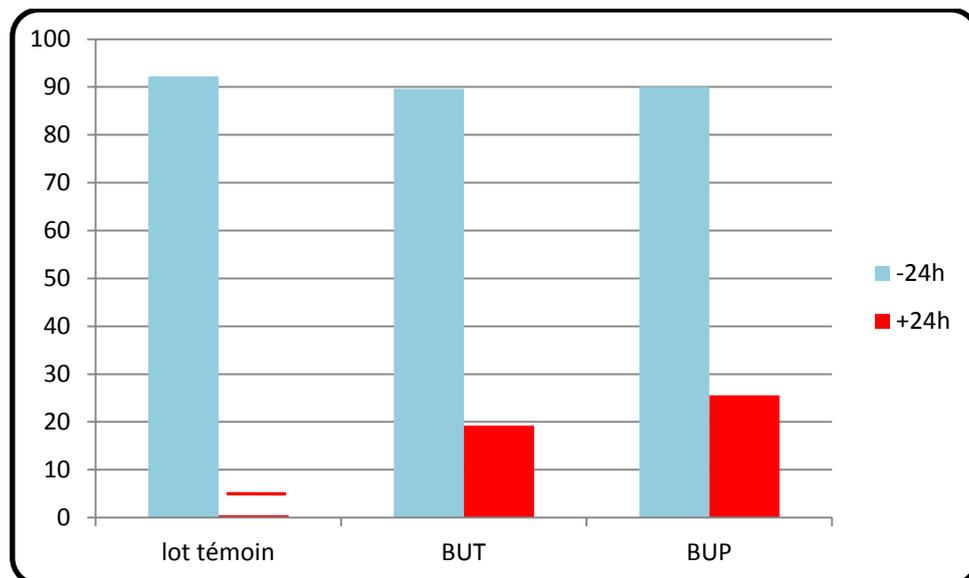


Figure 22: Répartition des moyennes des poids des selles des trois lots (g).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre une différence significative entre les poids des selles émises par les lapines des trois lots T +24h (tableau 28).

Poids des selles	ANOVA (P)
-24h	0,694
+24h	0,049

Tableau 28 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le poids de selles des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre une différence significative entre le poids des selles des lapines du lot témoin et du lot BUT à T +24h ($p < 0,05$) (tableau 29).

Poids des selles	ANOVA (P)
-24h	0,517
+24h	0,037

Tableau 29: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le poids des selles du lot témoin et du lot BUT.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il existe une différence significative entre les poids des selles émises par les lapines du lot témoin et du lot BUP à T+24h ($p < 0,05$) (tableau 30).

Pois de selles	ANOVA (P)
-24h	0,572
+24h	0,026

Tableau 30: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le poids de selles du lot témoin et du lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre pas de différence significative entre le poids des selles émises par les lapines du lot BUT et du lot BUP (tableau 31).

Pois de selles	ANOVA (P)
-24h	0,809
+24h	0,606

Tableau31: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur poids de selles du lot BUT et du lot BUP.

5.2. Score de selles

La moyenne du score des selles des lapines du lot témoin à 24 heures avant l'injection est de 2,4. Elle varie de 2 à 3. 24h plus tard, elle est de 0 (tableau 32).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
- 24h	2,4	2	3	0,54
+ 24h	0,0	0	0	0

Tableau 32: Moyenne du score de selles des lapines du lot témoin.

La moyenne du score de selles des lapines du lot BUT à 24 heures avant l'injection est de 2,4 (2 à 3). Cette moyenne est de 0,6 (0 à 1) à +24h (tableau 33).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	2,4	2	3	0,54
+24h	0,6	0	1	0,54

Tableau 33 : Score de selles du lot BUT.

La moyenne du score de selles mesurée dans le lot BUP à 24 heures avant l'injection est de 2,6 (2 à 3). Cette moyenne est de 0,8 (0 à 1) 24 heures plus tard (tableau 34).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	2,6	2	3	0,54
+24h	0,8	0	1	0,44

Tableau 34 : Score de selles du lot BUP.

Les répartitions des scores de selles à 24 heures avant l'injection de l'analgésique sont supérieures à celles mesurées 24 heures après l'injection (figure 23).

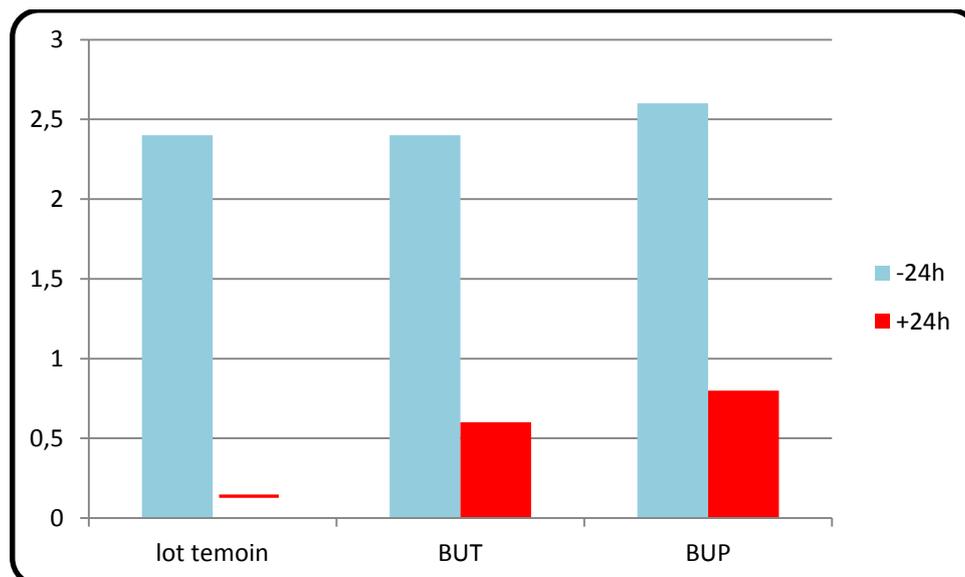


Figure 23 : Répartition des moyennes des scores de selles mesurés 24 heures avant et après l'injection des trois lots

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il existe une différence significative entre les scores de selles des lapines des trois lots à 24 heures après l'injection ($p < 0,05$) (tableau 35).

Score de selles	ANOVA (P)
-24h	0,804
+24h	0,024

Tableau 35 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de selles des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre une différence significative entre les scores de selles des lapines du lot témoin et du lot BUT à T +24h ($p < 0,05$) (tableau 36).

Score de selles	ANOVA (P)
-24h	1,000
+24h	0,040

Tableau 36: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur score de selle du lot témoin et du lot BUT.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre une différence significative entre les scores des selles des lapines du lot témoin et du lot BUT à T+24h ($p < 0,05$) (tableau 37).

Score de selles	ANOVA (P)
-24h	0,580
+24h	0,004

Tableau37 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score des selles du lot témoin et du lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre pas de différence significative entre les poids de selles des lapines du lot BUT et du lot BUP (tableau 38).

Score de selles	ANOVA (P)
-24h	0,580
+24h	0,545

Tableau 38 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de selles du lot BUP et du lot BUT.

5. 3. Consommation d'aliment

Les moyennes de la consommation d'aliment des trois lots 24 heures avant l'injection puis toutes les 24 heures pendant 4 jours sont données dans les tableaux 39,40 et 41.

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	119,2	118	120	0,83
+ 24h	2,60	0	5	2,30
2j	12,4	11	15	1,51
3j	30	24	35	5,29
4j	70,6	61	80	7,95

Tableau 39: Moyenne de la consommation d'aliment du lot témoin (g).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	119,4	118	121	1,40
+ 24h	16,20	14	19	2,16
2j	27	22	31	3,87
3j	67	55	80	10,93
4j	76	60	90	11,48

Tableau 40 : Moyenne de la consommation d'aliment du lot BUT (g).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	119,4	118	121	1,40
+ 24h	23,5	19	25	3
2j	38,4	20	50	11,58
3j	76,2	40	89	20,82
4j	90,4	80	100	7,1

Tableau 41: Moyenne de la consommation d'aliment du lot BUP (g).

La répartition des moyennes de la consommation d'aliment des trois lots pendant 24 heures avant et après l'injection est représentée par la figure 24.

Dans tous les lots, la consommation d'aliment mesurée 24 heures après l'injection est inférieure à celle mesurée 24 heures avant l'injection. Dans tous les lots, la consommation d'aliment augmente progressivement dans les jours qui suivent jusqu'au quatrième jour sans atteindre la moyenne initiale. La moyenne de la consommation d'aliment des lapines du lot témoin reste inférieure à celle du lot BUP et du lot BUT. La consommation d'aliment dans le lot BUP est supérieure à celle du lot BUT à partir de 24 heures après l'injection jusqu'au 4^{ème} jour post opératoire.

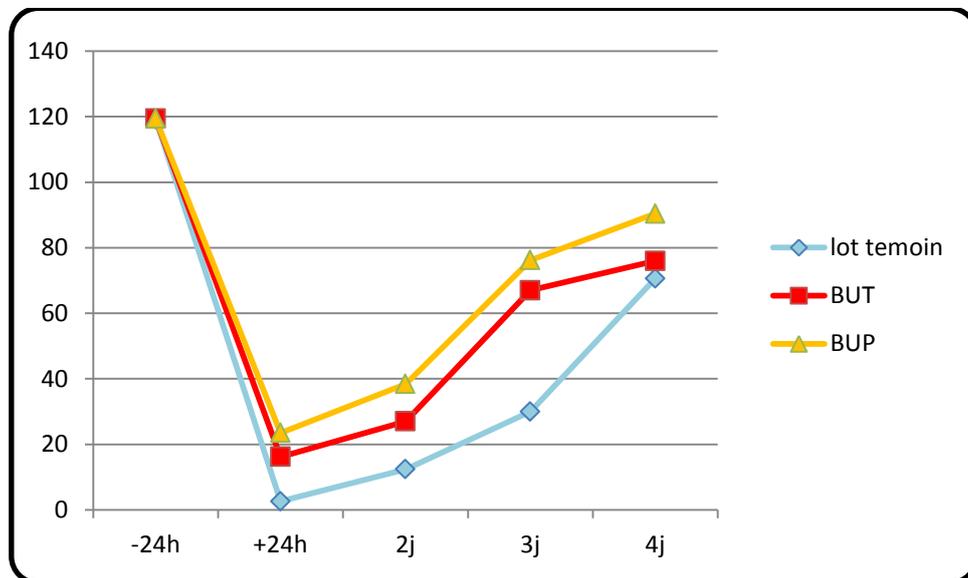


Figure 24 : Répartition des moyennes de la consommation d'aliment des trois lots (g).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il existe une différence significative entre la consommation d'aliment des lapines des trois lots ($p < 0,05$) dans les différents temps suivants : +24h, 2j, 3j et 4j (tableau 42).

Consommation d'aliment	ANOVA (P)
-24h	0,941
+24h	0,000
2j	0,000
3j	0,000
4j	0,009

Tableau42 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'aliment des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il existe une différence significative entre la consommation d'aliment des lapines du lot témoin et du lot BUT ($p < 0,05$) dans les différents temps suivants : +24h, 2j et 3j (tableau 43).

Consommation d'aliment	ANOVA (P)
-24h	0,760
+24h	0,000
2j	0,000
3j	0,000
4j	0,413

Tableau43 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'aliment du lot témoin et du lot BUT.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il existe une différence significative entre la consommation d'aliment des lapines du lot témoin et du lot BUP ($p < 0,05$) dans les différents temps suivants : +24h, 2j, 3j et 4j (tableau 44).

Consommation d'aliment	ANOVA (P)
-24h	0,760
+24h	0,000
2j	0,000
3j	0,000
4j	0,003

Tableau44 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur consommation d'aliment du lot témoin et du lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il existe une différence significative entre la consommation d'aliment des lapines du lot BUT et du lot BUP ($p < 0,05$) dans les différents temps suivants : +24h, 2j, 3j et 4j (tableau 45).

Consommation d'aliment	ANOVA (P)
-24h	1,000
+24h	0,004
2j	0,001
3j	0,008
4j	0,033

Tableau 45 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'aliment du lot BUP et du lot BUT.

5.4 Consommation d'eau

Les moyennes de la consommation d'eau des trois lots 24 heures avant l'injection puis toutes les 24 heures pendant 4 jours sont données dans les tableaux 46, 47 et 48.

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
- 24h	168,4	165	171	2,40
+24h	8,2	6	10	1,48
2 j	22,8	19	25	2,68
3j	49	45	52	3
4 j	100,2	98	102	1,48

Tableau 46 : Moyenne de la consommation d'eau du lot témoin (ml).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	169,6	168	171	1,14
+ 24h	16,6	10	20	3,84
2j	41,4	39	43	1,81
3j	79,2	77	82	1,92
4j	96,6	90	100	3,97

Tableau 47 : Moyenne de la consommation d'eau du lot BUT (ml).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-24h	169,6	169	170	0,54
+ 24h	19	18	20	0,70
2j	49	46	51	2,16
3j	101	99	103	1,81
4j	142	139	150	4,65

Tableau 48 : Moyenne de la consommation d'eau du lot BUP (ml).

La répartition des moyennes de la consommation d'eau des trois lots pendant 24 heures avant et après l'injection est représentée par la figure 25.

Dans tous les lots, la consommation d'eau mesurée 24 heures après l'injection est inférieure à celle mesurée 24 heures avant l'injection. Dans tous les lots, la consommation d'eau augmente progressivement dans les jours qui suivent jusqu'au quatrième jour sans atteindre la moyenne initiale. La moyenne de la consommation d'eau des lapines du lot témoin reste inférieure à celle du lot BUP et du lot BUT. La consommation d'eau dans le lot BUP est supérieure à celle du lot BUT à partir de 24 heures après l'injection jusqu'au 4^{ème} jour.

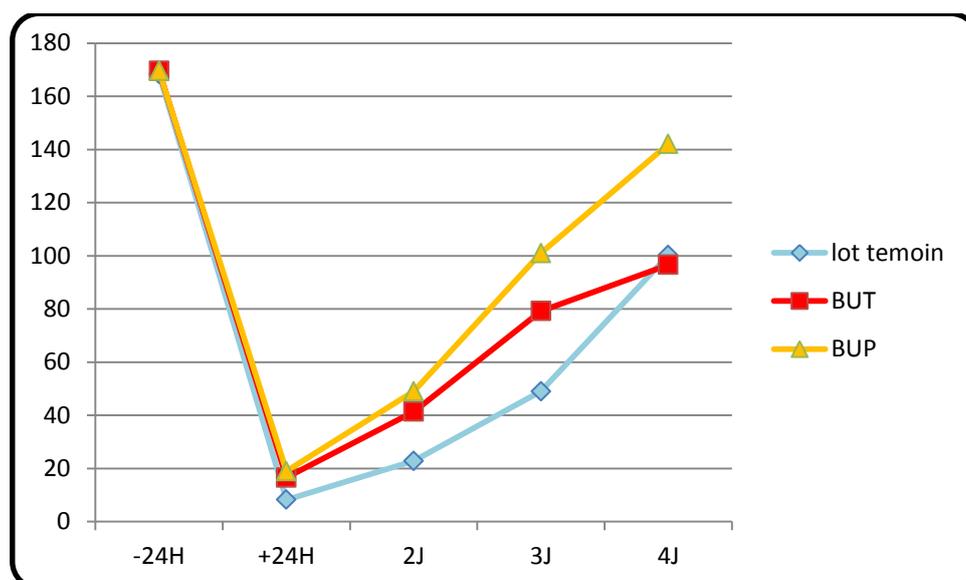


Figure 25 :Répartition des moyennes de la consommation d'eau des trois lots (ml).

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre la consommation d'eau des lapines ($p < 0,05$) des trois lots dans les différents temps suivants : +24h, 2j, 3j et 4j (tableau 49).

Consommation d'eau	ANOVA (P)
-24h	0,406
+24h	0,000
2j	0,000
3j	0,000
4j	0,000

Tableau 49: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'eau des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre la consommation d'eau des lapines du lot témoin ($p < 0,05$) et du lot BUT dans les différents temps suivants : +24h, 2j et 3j (tableau 50).

Consommation d'eau	ANOVA (P)
-24h	0,343
+24h	0,002
2j	0,000
3j	0 ,000
4j	0,094

Tableau50 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'eau du lot témoin et du lot BUT.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre la consommation d'eau des lapines du lot témoin et du lot BUP dans les différents temps suivants : +24h, 2j, 3j et 4j (tableau 51).

Consommation d'eau	ANOVA (P)
-24h	0,309
+24h	0,000
2j	0,000
3j	0,000
4j	0,000

Tableau 51: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur consommation d'eau du lot témoin et du lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre la consommation d'eau des lapines du lot BUP et du lot BUT dans les différents temps suivants : 2j, 3j et 4j ($p < 0,05$) (tableau 52).

Consommation d'aliment	ANOVA (P)
-24h	1,000
+24h	0,207
2j	0,000
3j	0,000
4j	0,000

Tableau 52 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la consommation d'eau du lot BUP et du lot BUT.

6. Température corporelle

La température normale d'un lapin est de $39,0 \pm 0,5$. Les moyennes de la température des trois lots sont données dans les tableaux 53,54 et 55.

La moyenne de la température des lapines du lot témoin varient entre $38,5^{\circ}\text{C}$ (E1 et E2) et $39,4^{\circ}\text{C}$ (T-5min et E4).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-5min	39,04	39	39,4	0,08
E1	38,5	38,5	38,9	0,04
E2	38,9	38,5	39	0,4
E3	39,2	38,5	39,2	0,08
E4	39,3	38,9	39,4	0,00

Tableau 53 : Moyenne de la température du lot témoin.

La moyenne de la température de lapines dans le lot BUT varie entre 38,5°C (E1 et E2) et 39,5°C à (T-5min) (tableau 52).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-5min	39,5	39	39,5	0.14
E1	38,6	38,5	38,7	0.13
E2	39	38,5	39,1	0.41
E3	38,3	38.2	39	0.07
E4	39.4	38.9	39.4	0.08

Tableau 54 : Moyenne de la température du lot BUT.

La moyenne de la température de lapines du lot BUP varie entre 38,5° C (E1) et 39,5°C(T-5min, E4) (tableau 53).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-5min	39,5	39	39,5	0,15
E1	38,7	38,5	38,9	1,30
E2	39	38	39,2	0,00
E3	39,3	38,8	39,4	0,08
E4	39,4	39,1	39,5	0,13

Tableau 55 : Moyenne de la température du lot BUP.

La moyenne de la température des lapines diminue au réveil (E1) puis augmente progressivement pour atteindre les valeurs initiales dans les trois lots. La moyenne de la température des lapines du lot témoin reste inférieure à celle du lot BUP et du lot BUT (figure 26).

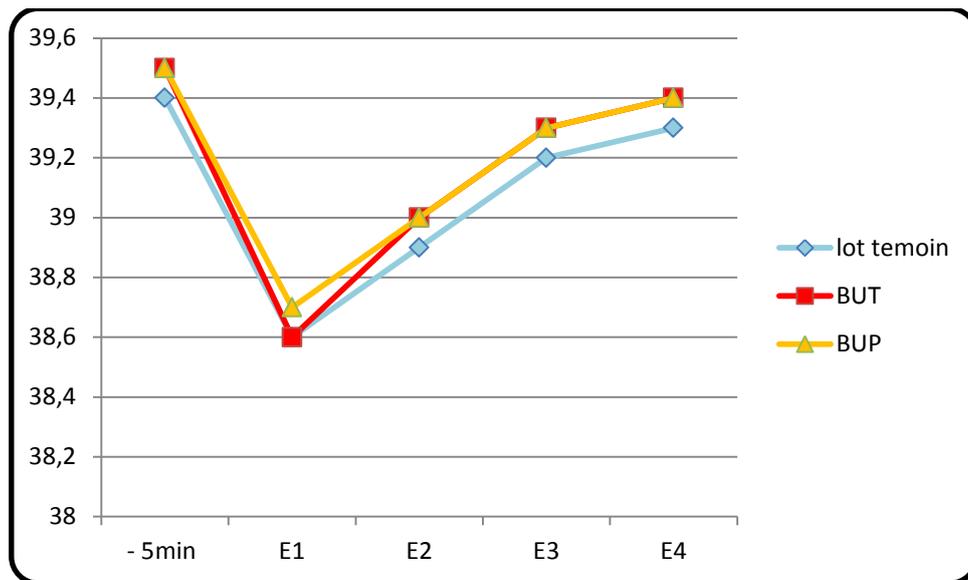


Figure 26 : Répartition des moyennes de la température des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a aucune différence significative entre la température des lapines ($P > 0,05$) des trois lots dans les différents temps (tableau 56).

Température	ANOVA (P)
-5min	0,169
E1	0,106
E2	0,05
E 3	0,116
E4	0,398

Tableau 56 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a aucune différence significative entre la température observée chez les lapines ($p > 0,05$) du lot témoin et du lot BUT dans les différents temps (tableau 57).

Température	ANOVA (P)
-5min	0,108
E1	0,143
E2	0,069
E 3	0,110
E4	0,704

Tableau 57: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température du lot témoin et du lot BUT.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a aucune différence significative entre la température observée chez les lapines ($p > 0,05$) du lot témoin et du lot BUP dans les différents temps (tableau 58).

Température	ANOVA (P)
-5min	0,084
E1	0,062
E2	0,081
E 3	0,410
E4	0,466

Tableau 58 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température du lot témoin et du lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre aucune différence significative entre la température observée chez les lapines du lot BUT et du lot BUP dans tous les temps ($p > 0,05$) (tableau 59).

Température	ANOVA (P)
-5min	0,842
E1	0,488
E2	0,200
E 3	0,694
E4	0,109

Tableau 59: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la température du lot BUP et lot BUT.

7. Glycémie

La glycémie normale d'une lapine varie de 0,75 à 1,55g/L. Les moyennes de la glycémie des trois lots sont données dans les tableaux 58, 59 et 60.

La moyenne de la glycémie des lapines du lot témoin varie entre 1,32mmol/L (T-5min, E4) et 1,79 mmol/L (E1) (tableau 60)

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-5min	1,33	1,32	1,40	0,038
E1	1,78	1,70	1,79	0,038
E2	1,52	1,40	1,57	0,037
E3	1,45	1,38	1,50	0,007
E4	1,32	1,32	1,34	0,008

Tableau 60: La glycémie du lot témoin.

La moyenne de la glycémie des lapines du lot BUT varie entre 1,32mmol/L (T-5min et E4) et 1,80 mmol/L (E1) (tableau 61).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-5min	1,33	1,32	1,35	0,20
E1	1,77	1,78	1,80	0,00
E2	1,40	1,39	1,48	0,03
E3	1,34	1,33	1,50	0,05
E4	1,32	1,32	1,33	0,005

Tableau 61: La glycémie du lot BUT.

La moyenne de la glycémie des lapines du lot BUP varie entre 1,32 mmol/L (-5min, E4) et 1,80 mmol/L (E1) (tableau 62)

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
-5min	1,33	1.32	1.35	0.015
E1	1,77	1.79	1.80	0.005
E2	1,39	1.38	1.47	0.007
E3	1,35	1.34	1.39	0,004
E4	1,32	1.32	1.32	0,00

Tableau 62 : La glycémie du lot BUP.

La figure 27 montre une augmentation de la moyenne de la glycémie au réveil (E1) des lapines, puis s'en suit une baisse progressive pour atteindre les valeurs initiales 24 heures après (E4) pour les trois lots.

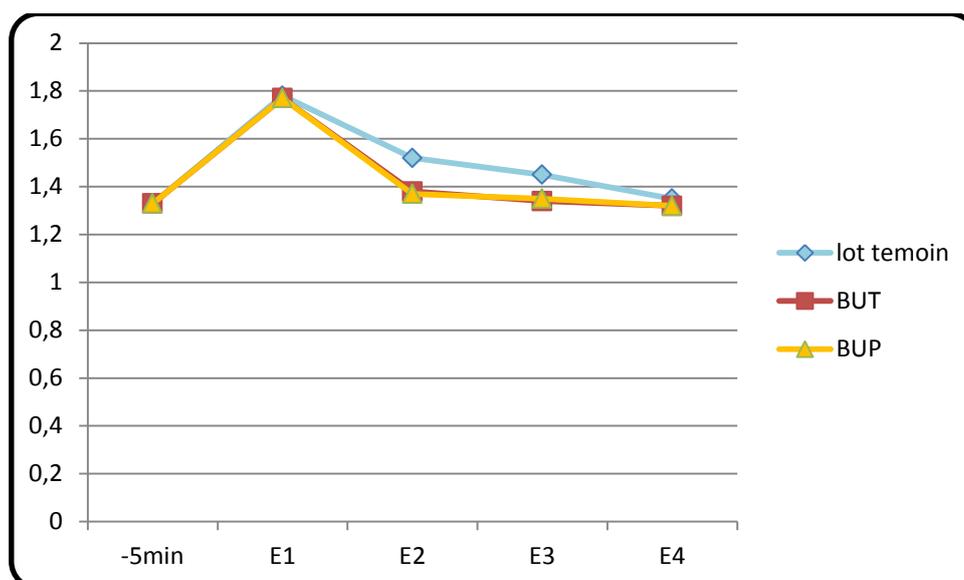


Figure 27 : Répartition des moyennes de la glycémie des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre aucune différence significative entre les trois lots pour la glycémie ($p > 0,05$)(tableau 63).

Glycémie	ANOVA (P)
-5min	0,991
E1	0,090
E2	0,539
E 3	0,198
E4	0,115

Tableau 63: Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre aucune différence significative entre la glycémie des lapines du lot témoin et du lot BUT ($p > 0,05$) (tableau 64).

Glycémie	ANOVA (P)
-5min	1,000
E1	0,095
E2	0,790
E 3	0,694
E4	0,667

Tableau64 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie du lot témoin et le lot BUT.

Aucune différence significative n'est observée entre le lot témoin et le lot BUP pour la glycémie ($p > 0,05$) (tableau 65).

Glycémie	ANOVA (P)
-5min	0,917
E1	0,07
E2	0,274
E 3	0,065
E4	0,065

Tableau 65 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie du lot témoin et le lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA ne montre aucune différence significative entre la glycémie observée chez les lapines du lot BUP et du lot BUT ($p > 0,05$) (tableau 66).

Glycémie	ANOVA (P)
-5min	0,865
E1	0,172
E2	0,358
E3	0,195
E4	0,06

Tableau 66 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur la glycémie du lot BUP et lot BUT.

8. Score de la douleur

Les moyennes du score de la douleur des lapines du lot témoin varient entre 13 (E1) et 21 (E3) (tableau 67).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
E1	14,20	13	15	0,83
E2	18,60	18	20	0,89
E3	20,20	19	21	0,83
E4	19,60	19	20	0,54

Tableau 67: Score de la douleur du lot témoin.

Les moyennes du score de la douleur obtenues dans le lot BUT varient entre 7 (E3) et 20 (E1) (tableau 68).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
E1	16,40	14	20	2,88
E2	13,20	12	15	1,09
E3	8	7	9	0,70
E4	13,20	12	15	1,09

Tableau 68 : Score de la douleur du lot BUT.

Les moyennes du score de la douleur obtenues dans le lot BUP varient entre 5 (E3) et 19(E1) (Tableau 69).

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
E1	16	13	19	2,82
E2	10	9	9	0,70
E3	5,8	5	5	0,83
E4	11	10	10	0,70

Tableau 69 : Score de la douleur du lot BUP.

La moyenne du score de la douleur est comparable pour les trois lots au réveil (E1). Les moyennes du score de la douleur ont tendance à diminuer à partir de 30 minutes (E2) dans les lots BUT et BUP. Les moyennes du score du lot témoin restent plus élevées par rapport aux lots BUT et BUP. Cependant celles du lot BUT sont élevées par rapport au lot BUP (figure 28).

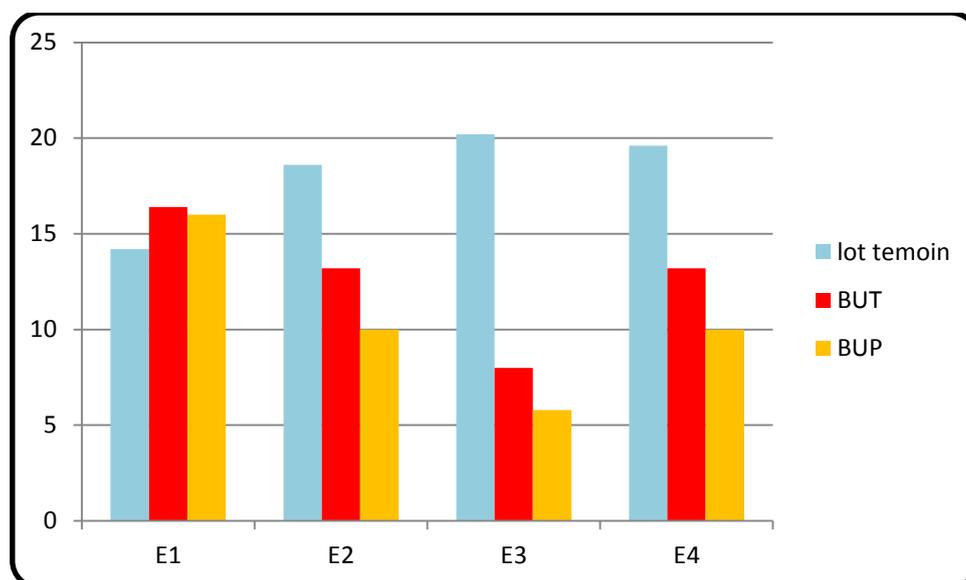


Figure 28 : Répartition de la moyenne des scores de la douleur des lapines des trois lots

L'analyse de variance ne montre aucune différence significative ($P=0,332$) entre les scores de la douleur des trois lots au réveil (E1). Mais, une différence significative est montrée à E2, E3 et E4 (tableau 70).

Score de la douleur	ANOVA (P)
E1	0,332
E2	0,000
E 3	0 ,000
E4	0,000

Tableau 70 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur des trois lots.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre le score de la douleur observée chez les lapines ($p < 0,05$) du lot témoin et du lot BUT à E2, E3 et E4 (tableau 71).

Score de la douleur	ANOVA (P)
E1	0,140
E2	0,000
E 3	0,000
E4	0,000

Tableau 71 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur du lot témoin et du lot BUT.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre le score de la douleur observée chez les lapines ($p < 0,05$) du lot témoin et du lot BUP à E2 et E3 et E4 (tableau 72).

Score de la douleur	ANOVA (P)
E1	0,210
E2	0,000
E 3	0,000
E4	0,000

Tableau 72 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur du lot témoin et du lot BUP.

L'analyse statistique des données par ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre le score de la douleur observée chez les lapines ($p < 0,05$) entre le lot BUP et le lot le BUT dans les différents temps suivants : E2, E3 et E4 (tableau 73).

Score de la douleur	ANOVA (P)
E1	0,830
E2	0,001
E 3	0,002
E4	0,005

Tableau 73 : Valeurs des p-values de tests ANOVA sur le score de la douleur du lot BUP et du lot BUT.

Discussion

L'ovariectomie engendre des douleurs de palier 2, ce qui correspond au niveau de douleur pour lequel la buprénorphine et le butorphanol sont recommandés (Mathews 2000 ; Deschamps, 2001).

Choix des produits utilisés

La kétamine a été choisie comme une constante dans notre étude, car c'est un moyen efficace et largement utilisé comme drogue et anesthésie chez le lapin. La kétamine possède des propriétés sédatives mais comme sa durée d'action est courte (20 à 45 minutes), elle n'a pas d'effet en post-opératoire (Riviere et Papich, 2009). Donc, elle ne contribue pas à l'atténuation des effets des deux autres molécules injectées dans notre étude en post opératoire.

La médétomidine a été choisie pour son grand effet sédatif, pour son affinité spécifique pour les récepteurs alpha2 et sa sécurité lorsqu'elle est utilisée chez les animaux sauvages en association avec la kétamine (Kästner, 2006).

Le butorphanol est un dérivé morphinique utilisé en médecine vétérinaire comme antalgique de palier 1 à 2 ; c'est un agoniste des récepteurs OP2 (kappa) et un antagoniste OP3 (mu) qui possède un effet plafond (Corbi 2009, Desfontis, 2010). C'est le premier morphinique à avoir obtenu une AMM vétérinaire, en particulier dans l'espèce féline pour le traitement des douleurs viscérales légères à modérées (Nino, 2013).

La buprénorphine a été choisie car c'est le morphinique qui a la plus longue durée d'action (6 à 8h) avec un bon potentiel antalgique (Vandaele, 2009). Il a été étudié par les vétérinaires dans les années 1980, comme analgésique postopératoire chez les chiens (Taylor et Houlton, 1984). La buprénorphine est devenue depuis l'opioïde le plus utilisé chez les petits animaux. Barter (2011) conseille l'utilisation de la buprénorphine chez le lapin aux doses comprises entre 0,01 et 0,05mg/kg pour contrôler les douleurs faibles à modérées qui ne devraient augmenter au cours du temps. Elle est, chez les petits mammifères l'analgésique préféré pour l'analgésie post opératoire (Quesenberry et Carpentier, 2011).

Paramètres choisis

Les paramètres suivis en post opératoire dans cette étude sont des paramètres cliniques (la température corporelle, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire). Ils sont peu fiables pour l'évaluation de la douleur post opératoire (Laboissiere, 2006). Les morphiniques sont réputés pour avoir des effets déresseurs respiratoires (Cortiano, 2008). La principale crainte chez le lapin étant l'apparition d'un iléus (Nino, 2013). Pour mieux connaître les effets de la buprénorphine et du butorphanol sur cette fonction, on évalue la production de selles et la consommation d'eau et d'aliment.

Les opioïdes utilisés et leurs récepteurs sont présents dans des régions du cerveau connues pour être importantes pour la prise alimentaire (Gogny et Lipton, 1986). Il nous a donc semblé important de mesurer la consommation d'eau et d'aliment des lapines pendant 4 jours.

La glycémie augmente considérablement en cas de douleur. Elle est considérée comme un bon indicateur de douleur et de stress post opératoire (Lemke et al., 2002).

La douleur est évaluée à l'aide d'une grille multiparamétrique spécifique pour les lapins (Benoit, 2009).

Discussion des résultats obtenus

Homogénéité des groupes

Les trois lots d'animaux sont homogènes en ce qui concerne l'âge ($P= 0,101$), le poids ($P= 0,101$), et la durée d'intervention ($P= 0,888$). Aucune différence significative n'a été montrée entre les trois lots.

Fréquence cardiaque FC

La fréquence cardiaque diminue dans les trois lots, on note une bradycardie à partir 30minutes post opératoire. Cette diminution est significative à T30min ($P= 0,032$), T60min ($P=0,023$), T90min ($P=0,005$). Les deux opioïdes ont exercé un effet analgésique en diminuant la fréquence cardiaque.

On note une tendance à la significativité au temps T30min qui est en défaveur de la buprénorphine (184 bat/min) par rapport à la butorphanol 174,4 bat/min). Ce résultat peut paraître surprenant puisque la buprénorphine a un potentiel antalgique supérieur à celui du butorphanol. Mais, il pourrait s'expliquer par le fait que la buprénorphine ne fait pas encore complètement effet étant donné son délai d'action entre 30 et 45 minutes après une injection par voie intramusculaire. Alors que l'effet analgésique du butorphanol apparaît au bout de 15 minutes. Donc le pic de concentration plasmatique de buprénorphine n'était donc pas encore atteint. Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Betremieux (2010) chez la chatte lors d'ovariectomie.

Fréquence respiratoire

Tout d'abord, on s'aperçoit que dans notre étude, les valeurs de la fréquence respiratoire du groupe témoin sont supérieures à celles du groupe BUT et BUP. Elles sont comprises entre 50 et 69 mouvements par minutes. Or, la fréquence respiratoire normale du lapin est de 36 à 60 mouvements par minute (Carpenter, 2013). Pour les lapines de 2,4kg, elle est de 39 mouvements par minute (Weisborth et al., 2010). Donc bien que les valeurs des fréquences respiratoires mesurées soient élevées, elles sont comprises ou proches de l'intervalle des valeurs usuelles et la légère tachypnée de certains lapines s'explique alors, par la contention et la manipulation des lapins tout au long de l'étude. En effet, les analgésiques opioïdes ont tendance à engendrer un effet dépressur sur l'appareil respiratoire chez le lapin (Wenger, 2012).

Une différence significative entre les effets de la buprénorphine et du butorphanol sur la fonction respiratoire des trois lots est observée de T0 (réveil) jusqu'à T24h post opératoire. Dans cette étude, la moyenne des fréquences respiratoires du lot BUP est inférieure que celle du lot BUT à T120min (P=0,000), T150min (P= 0,000), T210min (P=0,000), T240min (P=0,000), T24h (P=0,003). Cela est en accord avec les résultats obtenus par Flecknell et Liles(1990), en effet dans leur étude, l'utilisation de la buprénorphine a eu un effet dépressur sur la fonction respiratoire aux doses comprises entre 0,015à 0,06 mg/kg par voie intraveineuse pendant 240 à 300 minutes. De même que l'utilisation de butorphanol a déprimé la fonction respiratoire à la dose 1,5 mg/kg par voie intraveineuse pendant 480 à 600 minutes (Flecknell et Liles (1990).

Cela laisse sous-entendre alors que la buprénorphine et le butorphanol administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire chez les lapins exercent un effet dépresseur sur la fonction respiratoire.

Une augmentation de la fréquence respiratoire a été constatée en fin d'intervention dans le groupe recevant du butorphanol (T120min). La courte durée d'action du butorphanol (de T30 min à T90min) s'expliquerait chez le lapin par son action qui dure au maximum 2 à 3 heures (Flecknell et Liles, 1990). Ceci peut être un signe d'analgésie insuffisante. Les mêmes résultats ont été rapportés chez le chat par Posner (2008) et Corbi (2009).

Fonction digestive

La plus grande crainte des praticiens sont les effets des analgésiques opioïdes sur la fonction digestive. Il est décrit une diminution du péristaltisme digestif, une constipation ou au contraire une stimulation de la défécation (Plumb, 2011). Nous avons alors voulu suivre la production de selles et la consommation d'aliment et d'eau pour mettre en évidence de tels effets aux doses testées.

Production de selles

Dans notre étude, l'administration des opioïdes a modifié la production des selles. Les résultats obtenus montrent une baisse importante de la production des selles 24 heures post opératoire dans tous les lots. Cependant, la plus grande diminution est enregistrée dans le lot témoin. Cela pourrait être expliqué par le stress, l'anesthésie et la douleur post opératoire. La production des selles dans les lots BUP et BUT, bien que significativement supérieure à celle du lot témoin reste toujours très inférieure aux valeurs initiales. Les opioïdes utilisés dans notre étude diminuent le transit intestinal malgré leur effet analgésique.

Cosola et al. (2006) ont mis en évidence la présence de récepteurs morphiniques de type μ au niveau du jéjunum du lapin et la diminution de l'amplitude et du tonus des contractions spontanées et rythmiques des segments du jéjunum sous l'action d'opioïdes endogènes. Donc, les agonistes des récepteurs morphiniques de type μ (dont la morphine, méthadone et buprénorphine) diminuent la motilité intestinale. Il faut noter l'absence de la différence significative entre le lot BUT et BUP. Nos résultats s'accordent avec ceux rapportés respectivement par Cooper et al (2009) et Weaver et al. (2010) qui ont utilisé la buprénorphine lors d'ovriohystérectomie chez le lapin.

En revanche, dans l'étude de NINO (2013) aucun des opioïdes morphiniques utilisés (morphine et méthadone) n'a modifié la production des selles chez le lapin lors de stimuli mécaniques douloureux.

Dans notre étude, aucun cas d'iléus n'a été observé. Ce résultat confirme celui des travaux de Cooper et al. (2009) qui ne rapportent aucun cas d'iléus chez les lapines ovariohystérectomisées recevant la buprénorphine à la dose de 0,03 mg/kg en postopératoire toutes les 12 heures pendant 48 heures.

Consommation d'aliments et d'eau

Dans cette étude, la consommation d'aliment et d'eau a diminué de manière significative 24 heures après l'injection par rapport à celle mesurée 24 heures avant l'injection, chez toutes les lapines. Ce résultat est conforme aux résultats rapportés par Cooper et al. (2009), Weaver et al. (2010) et NINO (2013). Comme on sait que ces paramètres sont souvent diminués chez un animal qui est douloureux ou stressé ; on peut supposer que cette baisse s'expliquerait par des séquelles douloureuses de la chirurgie ou due au stress important ressenti par les lapines lors de chaque manipulation.

Des facteurs tels que la douleur et les changements environnementaux et alimentaires peuvent entraîner des problèmes gastro-intestinaux chez le lapin (Brooks, 2004).

Il faut noter aussi que dans les travaux de Weaver et al. (2010) même au 7^{ème} jour d'évaluation, les valeurs de la consommation d'aliment et d'eau n'ont pas atteint leur valeur initiale.

Température (TC)

La température corporelle a été contrôlée dans le cadre de l'examen physique de base, comme une mesure secondaire à une éventuelle infection post opératoire ce qui pourrait affecter le score de la douleur. Dans notre étude, la température corporelle ne différait pas significativement dans les trois lots tout au long de l'étude. La température des lapines a diminué au réveil mais elle est normothermique, et reste normale pour toutes les lapines durant la durée de l'étude. L'hypothermie est déclenchée par la chirurgie grâce à l'exposition des organes internes concernés car l'hypothermie est un processus normal pour restaurer la température interne du corps (Stoner, 1980).

Glycémie

La moyenne de la glycémie augmente au réveil (E1) pour les trois lots. La glycémie est un marqueur de stress post opératoire. Par contre, à partir de E2, la moyenne de la glycémie commence à diminuer et perdure jusqu'à 24h. Cette diminution n'est pas significative pour les trois lots. Le processus de la gluconéogenèse est dans le but de rétablir la température du corps (Stoner, 1980).

Analgsie par la grille de la douleur

La moyenne du score de la douleur est augmentée à E1 pour les trois lots mais sans différence significative. A partir de E2, une différence significative entre les trois lots jusqu'à 24h, E2 (P= 0,001), E3 (P=0,002), E4 (P=0,005). Un effet analgsique des deux opioïdes est obtenu à partir de E2.

Le score de la douleur du lot BUP semble être meilleur et dure jusqu'à 24h par rapport au lot BUT. La différence significative à 24 h suggère que la buprénorphine a également fourni un soulagement de la douleur d'une durée beaucoup plus longue. Ces données cliniques sont compatibles avec la plupart des enquêtes qui montrent que la buprénorphine produit une antinociception pour beaucoup d'heures (Robertson, 2005 ; Steagall, 2008).

Si on compare avec les données de la littérature, on retrouve des résultats semblables. L'étude de Taylor et al. (2009) a révélé que la buprénorphine assurait une meilleure et plus longue analgsie que le butorphanol lors de stérilisation de chats.

CONCLUSION

De nombreuses études soulignent la nécessité médicale de la mise en place d'un traitement analgésique efficace pour un rétablissement rapide. Le lapin est un animal très sensible à la douleur et cette dernière peut induire des répercussions sur la collecte des données expérimentales. Pour la traiter les analgésiques opioïdes sont largement indiqués.

Cette étude avait pour objectif d'étudier et de comparer les effets analgésiques sur la fonction cardiaque, respiratoire et digestive de deux analgésiques le butorphanol et la buprénorphine chez les lapins. Les résultats obtenus montrent que l'effet analgésique de la buprénorphine est plus important et dure plus longtemps que celui de la butorphanol. Enfin les deux analgésiques opioïdes ont eu un effet déresseur sur le système respiratoire et cardiaque équivalent, et un effet sur la fonction digestive.

On a alors montré que les deux analgésiques pourraient être administrés en usage courant chez le lapin, qui ont un effet analgésique intéressant et des effets indésirables qui n'empêchent pas de leur utilisation.

Une vérification de nos résultats pourrait être réalisée à l'aide d'un grand nombre de lapins et une plus longue durée afin d'évaluer l'efficacité analgésique de la buprénorphine sur la douleur clinique afin de trouver les doses ayant un effet analgésique efficace pour la douleur ressentie cliniquement.

Il serait aussi intéressant dans la continuité de cette étude de comparer la buprénorphine à d'autres analgésiques opioïdes telles que la méthadone ou la morphine qui est utilisée plus couramment par les praticiens, ou dans la même logique aux AINS. Cela permettrait de montrer sa plus grande efficacité.

On pourrait également essayer différentes doses de buprénorphine afin de trouver la dose ayant un effet analgésique optimal tout en ayant des effets indésirables négligeables. De la même manière on peut comparer les effets de la buprénorphine selon la voie administrée.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1- ANONYME 1 : <http://opiodes.com/buprenorphine/structure.html>.

2- ALBE-FESSARD D.

La douleur : ses mécanismes et les bases de ses traitements. - VII.- Paris, Milan, Barcelone, Masson,- Action des anesthésiques et des analgésiques. 1996, p201.

3 -ARNOULD J. F., PINAUD M.

Pharmacologie de la buprenorphine. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 1991,**10**, 559-564.

4- BARNES P.J., BELUSI M G., ROGERS D.F.

Modulation of neurogenic inflammation: novel approaches to inflammatory disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990, **11**, 185-189.

5- BARTER L.

Rabbit analgésia .veterinary clinics of North America : *Exotic Animal practice*, 2011, **14**, 93-104.

6- BARTER L., KWAITKOWSKI A.

Thermal threshold testing for evaluation of analgesics in rabbits. In: Abstracts presented at the 34th America college of veterinary Anesthesiologists Annual Meeting (2009: Chicago), *Anesthesia and analgesia*, 2010, 37, 15.

7- BAUER A. J., BOECKXSTAENS G. E.

Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterology and Motility*, 2004, **16** (suppl.2), 54-60

8- BAUMANS V.

Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs. Report of the FELASA Working Group on Pain and Distress. *Laboratory Animals*, 1994, n° **28**, 97-112.

9- BENOIT H, M.

Etablissement et validation statistique d'une échelle d'évaluation de la douleur post opératoire chez le lapin. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Nantes, 2009. 153p.

10- BENOIST J.M., LE BARS D.

L'action antalgique de l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *J. Am. Med. Assoc.*, édition française, suppl, sept 1995, 31-42.

11- BESSON J.M., CHAOUCH A., CHITOUR D.

Physiologie de la douleur-.Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Neurologie, oct 1987,17003 F10, 8p.

12- BESSON J.M., CHAOUCH A., CHITOUR D.

Voies relais et centres d'intégration des messages nociceptifs. *Rec. Med. Vét.*, **162**, 1277-1296.1986

13- BETREMIEUX R.

Etude comparée des effets analgésiques de la buprénorphine, de la morphine et du butorphanol lors d'ovariectomie chez la chatte. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Nantes, 2010. 143p.

14- BOSZE ZS., HOUDEBINE LM.

Application of rabbits in biomedical research: a review. *World Rabbit Sci*, 2006, **14**:1–14.

15- BROOKS DL.

Nutrition and gastrointestinal physiology,. In: Quesenberry KE, Carpenter JW, editors. Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery, 2nd ed. St Louis (MO): Saunders, 2004, 155–159.

16- BRADLEY BADYS T.

Rabbit : Medical implication of selected abnormal Behaviors. *Exotic DVM*, 2000, **2**, 4, 27-31.

17-BRADLEY BADYS T., LIGHTFOOT T., MAYER J.

Exotic pet behavior : Birds, Reptiles, and small Mammals. Saunders, 2006, 384.

18- BRADLEY BAYS T., LIGHTFOOT T., MAYER J.

Rabbit behavior In : Bradley Bays T., Lightfoot T., Mayer J., (eds). Exotic Pet Behavior : birds, reptiles, and small mammals, Saunders, St. Louis, 2006, 1- 42.

19- BRUGERE H., LE BARS D.

Terminologie de la douleur. *Recueil de médecine vétérinaire d'Alfort*, 1986, **162**, 1267-1274.

20- BUDSBERG S.C.

Pain management. In : ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th edition. Saint Louis (Missouri) : Saunders, 2005, 22-24.

21- BULLIOT C.

Comportement du lapin de compagnie et conséquences cliniques. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France Vétérinaire de France, 2007,**106** (3), 205-209.

22- CADORE J.L.

Comment reconnaître la douleur ? Point Vétérinaire, 1993, Vol. **24**, (149), 587-592.

23- CAMBRIDGE A.J., TOBIAS K.M., NEWBERRY R.C., SARKAR D.K.

Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet Med. Assoc.*, 2000, **217**, 5, 685-690.

24- CARPENTER J.

Exotic Animal Fomulary, 4th edition. Elsevier, St Louis, 2013, 744p.

25- CERVERO F.

Visceral pain. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1988, **11** (8), 887-897.

26- CERVERO F., JANIG W.

Visceral nociceptors: a new world order ? *Trends in neurosciences*, 1992, **15** (10), 374-378.

27- CICHON S.

La douleur animale en chirurgie expérimentale et clinique. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Lyon, 1999, 118p.

28- COOPER C., METCALF-PATE K., BARAT C., COOK J., SCORPIO D.

Comparison of side Effects between Buprenorphine and Meloxicam Used Postoperatively. In : Dutch Belted Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2009, **48** (3), 279-285.

29- CORBI S.

Comparaison de l'efficacité de trois morphiniques dans le contrôle de la douleur lors d'ovariectomie chez la chienne: buprenorphine versus morphine versus butorphanol. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Nantes, 2009. 115p.

30- CORTIANO X.

Etude prospective sur les effets indésirables du chlorhydrate de morphine chez les carnivores domestiques. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse, 2008, 87 p.

31- COSOLA C., ALBRIZIO M. , GUARICCI A. , DE SALVIA M. , SIORSI R., MI NOIA R.

Opioide agonist/antagonist effect of naloxone in modulating rabbit jejunum contractility in vitro. *Journal of physiology and pharmacology.*, 2006, **57** (3), 439-49.

32- CRAIG A.D., DOSTROVSKY J.O.

Processing of nociceptive information at supraspinal levels. In: YAKSH T.L., LYNCH C. III, Zapol w.m. et al., editors. *Anesthesia: biologic foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, 625-642.

33- CROSS S.A.

Symposium on pain management, part I. *Mayo Clin. Pro*, 1994 **69**, 375-383.

34-DESCHAMPS J. Y.

Vade-mecum de gestion de la douleur chez le chien et le chat. Ed M. c. Editions, Paris, 2001 p 154.

35- DESFONTIS J. C.

Critères de choix entre buprénorphine, butorphanol et morphine. *Le point vétérinaire*, 2010, **303**, 74.

36- DESMARCHELIER M.

Rongeurs et lagomorphes. Pour une meilleure gestion de la douleur. *Action vét*, 2005, (1715), 19-21.

37- EISELE P.H.

Signs of pain in small mammals In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida, Jan 11-15, 1997, Vol.11, 795-796.

38- FIELDS H.L.

Douleur. Paris: Medsi-Mac Graw-Hill, 299 p. Fish R. ; Brown M. ; Danneman P. ;KARAS. : Anesthésia and Analgésia in Laboratory Animals 2th edition. Academic Press, 2008, 1989, 672.

39- FLETCHER T.F.

Spinal cord and meninges. *In* : EVAN H.E. Miller's anatomy of the dog, 3rd edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1993, 800-828.

40- FLECKNELL P.

Pain Assessment *In* : Flecknell, P., Waterman-Pearson, A., (eds). *Pain Management in Animals*, Saunders, Londres, 2000, 53-79.

41- FLECKNELL P., LILES J.

Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Veterinary Anaesthesia and analgesia*, 1990, **17** (1), 24-29.

42- GAYNOR J. S

Is postoperative pain management important in dogs and cats? *Vet. Med.*, 1999, **94**, 254-257.

43- GAYNOR J.S., MUIR III W.W.

Handbook of veterinary pain management. 2nd Edition. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, 2009.

44- GOGNY M.

Douleur et traitement de la douleur.- *Le Point Vétérinaire*, janvier février, 1993, **24**, n°149, 577-586

45- GOGNY M., HOLOPHERNE D.

Les médicaments de la douleur. *La Dépêche Vétérinaire Supplément technique*, 2005a, n°96, 21-28.

46- GOGNY M., HOLOPHERNE D.

Qu'est-ce que la douleur ? : La douleur chez l'animal, Document d'enseignement, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 2005b.

47- GOSNELL B., LIPTON J.

Opiode peptide effects on feeding in rabbit *peptides*, 1986, **7**(5),745-747.

48- GOUJON I.

Les Essentiel de l'Analgésie : chapitre 2 comprendre des morphiniques. Sogeval, laval, 2010, 24p.

49- GRIMM K., TARNQUILLI W., LAMONT L .

Essentials of small animal anesthésia and analgésia 2nd Edition. Wiley-Blackwell, West Sussex, 2011, 584.

50- GUNN D., MORTON D.B.

Inventory of the behaviour of New Zealand White rabbits in laboratory cages. *Applied Animal Behaviour Science*, 1995, n°45, 277-292.

51- HACPILLE L.

La douleur cancéreuse et son traitement Approche globale en soins palliatifs. 2° édition.- Paris, Frison-Roche, Chap 7, Bases physiologiques et psychologiques de la douleur, 1994, 67-81.

52- HANSEN B.

Acute pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2000, **30**, 4, 899-915.

53- HARDIE E.M., HANSEN B.D., CARROLL G.S.

Behavior after ovariohysterectomy in the dog : what's normal ? *Appl Anim Behav Sci*, 1997, **51**, 1-2, 111-128.

54- HELLYER P.W.

Pain identification. In : Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th edition. Saint Louis (Missouri) : Saunders, 2005.

55- HOLTON L.L., SCOTT E.M., NOLAN A.M., REID J., WELSH E.

Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using numerical rating scales. *J Small Anim Pract*, 1998, **39**, 10, 469-474.

56- HUGONNARD M.

Douleur, souffrance et antalgie en médecine et chirurgie des petits animaux; étude bibliographique et enquête auprès des praticiens de la région Rhône-Alpes. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 2001, 265p.

57- JOHNSTON M.

Clinical approaches to analgesia in ferrets and rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 2005, **14** (4), 229-235.

58- JOHNSON R.E., FUDALA P.J., PAYNE R.

Buprenorphine: considerations for pain management. *Journal of pain and symptom management*, 2005, **29**, 297-326.

59- JOHNSON R. E., STRAIN E. C., AMASS L.

Buprenorphine: how to use it right. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, **70**, 59-77.

60- JUNOT S.

Comment diagnostiquer la douleur? *La Dépêche Vétérinaire Supplément technique*, 2005, n°96, 11-19.

61- KÄSTNER S. B. R.

A2-agonists in sheep: areview. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2006, **33**: 79-96.

62- KEHLET H., RUNG G. W., CALLESEN T.

Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration? *Journal of clinical anesthesia*, 1996, 8, 441-445.

63- KITCHELL R.L.

Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **191**, 1195-1199.

64- KITCHELL R.L.

Introduction to the nervous system In : Evan H.E. editor, *Miller's Anatomy of the dog*, 3th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993, 758-775.

65- KUO W.C., KEEGAN R.D.

Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2004, **65 (7)**, 931-937.

66- LABOISSIERE B.

Validation statistique des grilles 4A vet d'évaluation de la douleur postopératoire chez le chien et le chat. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire Nantes, 2006, p 246

67- LAMONT L.A., TRANQUILLI W.J., GRIMM K.A.

Physiology of pain. Management of pain, *Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice*, juillet 2000, **30**, n°4, 703-727.

68- LAMONT L.A.

Feline perioperative pain management. *Vet. Clin. North Small Anim. Pract.*, 2002, **32**, 747-763.

69- LAZORTHES Y.

Les douleurs rebelles : évaluation et stratégies thérapeutiques. 3^o edition.- Paris, Maloine, Chap 2, Anatomie et physiologie de la douleur, 1993, 27-52.

70- LEACH M., ALLWEILER S., RICHARDSON C., ROUGHAN J., FELECKNELL P.

Behavioural effects of ovariohysterectomy and oral administration of meloxicam in laboratory housed rabbits. *Research in Veterinary Science*, 2009, **87(2)**, 336-347.

71- LEACH M.C., ALLWEILER S., RICHARDSON C., ROUGHAN J.V., NARBE R., FLECKNELL P.A.

Behavioural effects of ovariohysterectomy and oral administration of meloxicam in laboratory-housed rabbits. *Res. Vet. Sci.*, 2009, **87**, 336-347.

72-LE BARS D.

Physiologie de la douleur.- In : Forum Douleur Animale, Cahier du VETOCUM, Compte rendu des conférences du 22 novembre 1997, Congrès CNVSPAGEMI, 19-31.

73- LEBARS D.

Physiologie de la douleur. *Pratique de la Médecine et de la Chirurgie des animaux de compagnie*, 1998, **33**, 99-105

74- LE BARS D., GOZARIUM M., CADDEN S.

Animal Models of Nociception. *Pharmacologia Review*, 2001, **53** (4), 597-625.

75- LECACHEUX A.

Morphine et morphiniques dans la gestion de la douleur péri-opératoire chez les carnivores domestiques. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse, 2003 p166.

76- LICHTENBERGER M.

Anesthésia and analgesia for small mammals and birds. *Veterinary Clinics of North America : Exotic Animal practice*, 2007, 10(2), 293-315.

77- LING W., WESSON D. R.

Clinical efficacy of buprenorphine: Comparisons to methadone and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, **70**, 549-557.

78- LIPMAN N., MARINI R., FLECKNELL P.

Anesthesia and analgesia in rabbits. In Kohn D.; Wixson S.; Whitte W.; Benson G: Anesthesia and analgesia in laboratory. Academic press, san diego, 1997, 450.

79- MARCHAND S.

Le phénomène de la douleur : comprendre pour mieux soigner.- Masson, Chap 3, Neurophysiologie de la douleur, 1998, 63-98.

80- MATHEWS K. A.

Pain assessment and general approach to management. *Veterinary clinic of north America: small animal practice*, 2000, **30**, 729-755.

81- MERSKEY H.M

Pain terms: a list of definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain*, 1979, 6, 249-252.

82- MERSKEY H., BOGDUK N.

Part III : pain terms, A current list with definitions and Notes on Usage (On-line).In : IASP Task force on Taxonomy : classification of Chronic pain, second Edition, IASP press, Seattle, 1994, 209-214.

83- MINAMI, M., SATOH, M.

Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neuroscience Research*, 1995, 23, 121-145.

84- MITCHELL M., TULLY T.

Manual of exotic pet practice. Saunders, Missouri, 2009, 560.

85- MUIR W.W., WOOLF C.J.

Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001, **219**, 10, 1346-1356.

86-NINO V.

Les effets des analgésiques opioïdes chez le lapin : comparaison morphine-méthadone. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire Nantes, 2013. 116p.

87- O'HAGAN B.

Neuropathic pain in a cat amputation. *Australian Veterinary Journal*, 2006, **84** (3) 83-86.

88- OWEN D.A.A.

Inflammation, histamine and 5-hydroxytryptamine. *Br. Med. Bull.*, 1987, **43**, 256-269.

89- PAUL-MURPHY J.

Critical Care of the Rabbit. *Veterinary Clinics : Exotic Animals*, 2007, Vol. **10**, 437-461

90-PAPICH, M.

Principles of analgesic drug therapy. *Sem Vet Med Surg (SA)*, 1997, **12**, 2, 80-93.

91- PAPICH M.G.

Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2000, **30**, 4, 815-835.

92- PASCOE P.J.

Opioid analgesics. - Management of pain, *Veterinary Clinics Of North America : Small Animal Practice*, juillet 2000, **30**, n°4, 757-772.

93- PIBAROT P.

Traitement de la douleur postopératoire. In: Congrès CNVSPA, Paris, 1995, pp 29-35

94- PIBAROT P., GRISNEAUX E.

Importance de l'analgésie pour la récupération post opératoire. In: Congrès annuel de l'AFVAC, Paris, 1997, 513-515.

95- PIBAROT P., GRISNEAUX E.

Conséquences physiologiques de la douleur chirurgicale. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de compagnie*, 1998, 33 : 211-216.

96- PLUMB D.

Veterinary drug handbook, 7th edition. Wiley-blackwell, philadelphia (USA), oxford (UK), 2011, 1584.

97- PORTH C.M., GASPARD K.J.

Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Sixth ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

98- PORTNOY L., HUSTEAD D.

Pharmacokinetics of butorphanol tartrate in rabbits. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, 52(4), 541-543.

99- POSNER L. P.

Butorphanol or buprenorphine: Which should I use? Proceedings of the North American Veterinary Conference, 19-23 janvier 2008. Orlando, Floride, 2008, pp 128-129.

100- QUESENBERRY K.

Carpenter J.: Ferrets, Rabbits and Rodents clinical Medicine and surgery, 3rd edition. Elsevier, 2011, 608.

101- RAIMO V. J. M., SAVOLA V., SAANO, NYMAN L.

Characterization of the selectivity, specificity, and potency of medetomidine as an alpha2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol*, 1988, **150**:9-14).

102- RANG H.P., BEVAN S., PRAY A.

Nociceptive peripheral neurons : cellular properties. In : WALL P.D., MELZACK R., editors. Textbook of pain. New-York : Churchill Livingstone, 3rd ed., 1994, 57-78.

103- REICHLING D.B., KWIAT G.C., BASBAUM A.I.

Anatomy, physiology and pharmacology of the periaqueducal gray contribution to antinociceptive controls. In : Fields H.L., Besson J.M., editors. Progress in brain research : pain modulation. Amsterdam : Elsevier, 1988, 31-46.

104- RIVIERE J. E., PAPICH M. G.

Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Edt. edition. WILEY BLACKWELL, 2009.

105- ROBERTSON S.A.

How do we know if they hurt ? Pain assessment in small animals. *Vet Med*, 2003, **98**, 700-708.

106- ROBERTSON S.A.

Managing pain in feline atients. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2005, **35**, 129-146.

107- ROBERTSON SA, LASCELLES BD, TAYLOR PM, SEAR JW. PK-PD

modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *J. Vet Pharmacol. Ther.* , 2005; **28**: 453e60.

108- ROBERTSON S. A., TAYLOR, P. M.

Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, **6**, 321-333.

109- SACKMAN J.E.

Pain : its perception and evaluation in dogs and cats. Part I. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1991, **13**(1), 71-79.

110- SALMON J.A., HIGGS G.A.

Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. *Br. Med. Bull.*, 1987, **43**, 285-296.

111- SINDOU M., MERTENS P., KERAVAL Y.

Neurochirurgie de la douleur (I). Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-700 B10, 1996, 5p.

112-SOSNOWSKI M., LEBRUN P., FODDERIE L.

Receptors, neuropathways and mechanisms. *Anesth. Clin. North. Am.*, 1992, **10**, 211-228.

113- SATOH M., MINAMI M.

Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacology and therapeutics*, 1995, **68**, 343-364.

114- STEAGALL P.V., TAYLOR P.M., BRONDANI J.T., LUNA S.P., DIXON M.J.

Ferreira TH. Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. *Vet Anaesth. Analg.*, 2007; **34**: 344e50.

115- STONER H.B., FRAYN K.N., LITTLE R.A., THRELFALL C.J., YATES D.W., BARTON R.N.

Metabolic aspects of hypothermia in the elderly. *Clin. Sci.* 1980, 59:19e27.

116- TALBOT J.D., MARRETT S., EVANS A.C., MEYER E., BUSHNELL M.C., DUNCAN G.H.

Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 1991, **251**, 1355-1358.

117- TAYLOR P.M., KIRBY J.J., ROBINSON C., WATKINS E.A., CLARKE D. D., FORD M. A., CHURCH K.E.

A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 2009.

118- TAYLOR P.M., HOULTON J.E.F.

Post operative analgesia in the dog. A comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J. Small Animal Pract.* 1984; **25**: 437e45.

119- THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J.

Perioperative pain and distress. In : *Lumb and Jones veterinary anesthesia*, 3rd ed. Baltimore: Lea and Febiger, 1996, 40-60.

120- TRANQUILLI W., THURMON J., GRIMM K., LUMB, JONES.

Veterinary Anesthesia and Analgesia 4th edition. Blackwell Publishing, Iowa, 2007, 1096.

121- TRESHOT A., DATTA S., LEE M.H.

Opioid pharmacology. *Pain physician*, 2008, **11** (2S) S133-S153.

122- TRIM C.M.

Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1983, **44(2)**, 329-331.

123- TRONCY E., KEROAK S.

Bien gérer la douleur. *Prat Méd Chir Anim Comp*, 34, numéro spécial Pathologie Féline, juin, 1999, 405-419.

124- YAKSH T.L.

CNS mechanisms of pain and analgesia. *Cancer Survey*, 1988, 7(1), 5-28.

125-VANDAELE E.

La buprenorphine, analgésique morphinique de palier II de longue durée. *Le point vétérinaire*, 2009, 40, 20-21.

126- WALLACE K.G.

The pathology of pain. *Crit. Care Nurs. Q.*, 1992, 15, 1-13.

127- WEISBORTH S., BLAZE C., LINDER D., ANDERUTIS K., KARAS A.

A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2010, 49 (6), 845-851.

128- WELSH, E.M., NOLAN, A.M., REID, J

Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet. Rec.*, 1997, 141, 251-253.

129- WENGER S.

Anesthesia and Analgesia in rabbit and Rodents. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 2012, 21(1), 7-16.

130- WEAVER L., BLAZE C., ANDRUTIS K., KARAS A.

A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits. *Journal of the American Association for laboratory Animal Science*, 2010, 49 (6), 845-851.

131- WILLIS W.D., CHUNG J.M.

Central mechanism of pain. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, 191, 1200-1202.

ANNEXES

Annexe 1 :

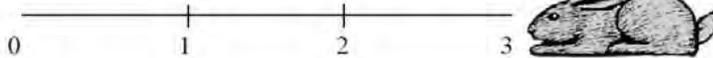
Gille d'évaluation de la production de selles chez le lapin (WEAVER et al., 2009).

SCORE	DESCRIPTION	PHOTOGRAPHIE
0	Moins de 20 à 40 crottes. Selles peu moulées, habituellement petites et déformées.	
1	1 poignée de crottes, la totalité pouvant être regroupée dans une main. Mélange de selles moulées (de forme rondes) et peu moulées (de forme ovales).	
2	2 poignées de crottes, la totalité pouvant être regroupée dans les deux mains. La plupart étant moulées (de forme rondes) et quelques unes sont peu moulées (de forme ovales).	
3	Plusieurs tas de crottes ne pouvant pas être ramassée qu'avec deux mains. Presque toutes étant moulées (de forme rondes).	
4	Plusieurs tas de crottes très denses et qui recouvrent une large portion du plateau.	

Annexe 2 : Grille d'évaluation de la douleur du lapin (Benoit, 2009)

Date : _____ Heures des évaluations : H1 = _____ H2 = _____ H3 = _____
EVA : cocher sur l'axe le niveau de douleur estimé (0 : pas de douleur/10 : douleur intolérable)

APPRECIATION GLOBALE SUBJECTIVE (0 : pas de douleur / 3 : douleur intense)



	H1	H2	H3
0	0	0	0
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3

OBSERVATION A DISTANCE

Niveau d'activité			
	H1	H2	H3
Animal très alerte, se déplaçant dans sa cage, réactif aux événements extérieurs	0	0	0
Animal éveillé, attentif (tête levée) mais sans grande activité	1	1	1
Animal éveillé mais restant prostré	2	2	2
Animal très apathique ou inconscient	3	3	3

Comportement			
	H1	H2	H3
Normal : toilettage régulier, exploration de l'environnement, activités entrecoupées de périodes calmes de repos	0	0	0
Agitation, nervosité (ronge les barreaux, ingestion de corps étrangers) ou au contraire apathie	1	1	1
Absence d'un comportement caractéristique (toilettage, caecotrophie,...)	2	2	2
Automutilation	3	3	3

Posture au repos			
	H1	H2	H3
Normale : repos "confortable", allongé ou position "en sphynx"; étirements avant ou après les périodes de repos.	0	0	0
Animal plus agité : difficultés à trouver une position confortable, changements de position	1	1	1
Posture antalgique lors du repos (membre étendu sur le côté, abdomen levretté...) ou animal en permanence recroquevillé sur lui-même	2	2	2

Apparence			
	H1	H2	H3
Normale : poil bien entretenu, oeil propre et brillant, orifices naturels non souillés, allure détendue	0	0	0
Poil piqué/piloérection, possibles sécrétions nasales ou oculaires ou pyalisme	1	1	1
Poil souillé, et/ou mydriase, tremblements ou spasmes	2	2	2

Alimentation	Quantité habituellement ingérée :			
		H1	H2	H3
	S'alimente normalement	0	0	0
	S'alimente moins (1/3 de la ration en moins)	1	1	1
	S'alimente très peu (2/3 de la ration en moins)	2	2	2
	Ne s'alimente pas	3	3	3

REACTIONS A LA MANIPULATION

Mouvement à la sollicitation			
	H1	H2	H3
Normal : mouvements fluides, aisance lors du déplacement	0	0	0
Hésitations lors de l'initiation du mouvement mais locomotion quasi-normale	1	1	1
Locomotion anormale (boiterie, marche remplaçant les sauts,...) ou diminution de l'amplitude de mouvement	2	2	2
Refus de tout mouvement, défense éventuelle lors de mouvement forcé	3	3	3

Manipulation de la zone douloureuse			
	H1	H2	H3
Aucune réaction ou réponse normale	0	0	0
Réponse augmentée (augmentation du tonus musculaire, retrait du membre, sursaut)	1	1	1
Sursaut, tentative de fuite	2	2	2
Réaction violente (se débat, crie)	3	3	3

SCORE TOTAL :

1 à 7 : douleur légère
8 à 14 : douleur modérée
15 à 22 : douleur sévère

Annexe 3

Suivi de la fréquence cardiaque et respiratoire

	T-5min	T0 réveil	T 30min	T 60min	T 90min	T 120min	T1 50min	T 210min	T 240min	T 24H
Fréquence cardiaque										
Fréquence respiratoire										

Suivi de la consommation d'aliment et d'eau

Jours	-24h	+24h	2j	3j	4j
Consommation alimentaire					
Consommation d'eau					

Suivi de la production de selles

Jours	-24h	+24h
Poids de selles		
Score de selles		

Annexe 4

Lot:

Lapin N°:

Durée de l'intervention : Début = (min) fin= (min)

Suivi de la température, glycémie et score de la douleur

	-5min	E1	E2	E3
Température				
Glycémie				
Score de la douleur				

Résumé

L'objectif de cette étude est de comparer les effets analgésiques de la buprénorphine et du butorphanol en association avec la kétamine et la métédomédine lors d'ovario-hystérectomie ainsi que l'innocuité via les effets cardiaque, respiratoire et digestif en post opératoire chez la lapine. Cette étude a été réalisée sur 15 lapines ovario-hystérectomisées. La douleur a été évaluée par le suivi de la combinaison des paramètres cliniques (la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la fonction digestive et la température), de paramètre biochimique (la glycémie) et puis à l'aide d'une grille de douleur spécifique au lapin. Au cours de cette étude, les animaux ayant reçu de la buprénorphine ont présenté un confort post-opératoire légèrement supérieur à celui du butorphanol, sans effet secondaire notable. Au vu de ces résultats, la buprénorphine semble donc constituer une efficacité supérieure au butorphanol lors de chirurgies entraînant des douleurs modérées chez la lapine.

Mot clés : lapine - douleur - analgésie - buprénorphine. butorphanol

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the analgesic effects of buprenorphine and butarphanol in combination with ketamine and metometodine during ovary-hysterectomy as well as harmlessness via the cardiac, respiratory and digestive effects in the postoperatively in rabbit. This study was carried out on 15 rabbits ovariohysterectomised. The pain was assessed by monitoring the combination of the clinical parameters (heart rate, respiratory rate, digestive function and temperature), the biochemical parameters (glucose), and then by using a pain grid specific to rabbit. During this study, animals receiving buprenorphine presented a postoperative comfort, slightly higher than butorphanol without significant side effects. Regarding these results, buprenorphine seems to have higher efficiency comparing to butorphanol during surgery inducing moderate pain in rabbits.

Key words: rabbit - pain - analgesia - buprenorphine. Butorphanol.

ملخص

لهدف من هذه الدراسة هو مقارنة تأثيرات مسكنة مرزالبوسيين ووفين وبوتوفولولفبيت رليبية مع الكيتامين وبتوتوفولول خلال استئصال البيض وللرحم، لذلك آثار ضارة على قلب والحوال جازالتقسى والحوال جازالعضى في ألرنب. وقد أجريت هذه الدراسة على 15 أرنب استئصال البيض والرحم، يتم تقييم الألم من خلال رصد مجموعة من المعلمات السريرية (معدل ضربات القلب ومعدل التنفس، ووظيفة الجهاز العضلي ودرجة الحرارة)، التي أساسات الفسيولوجية (الجلوكوز)، بعد ذلك باستخدام شبكة ألم محددة لأرنب. وخلال هذه الدراسة، قد يمثل حيوان استئصال بوسيين ووفين راحف عدل على الجراحة لعل قى لايلا بوتوفولول دون آثار جانبية خطيرة. فيم ايجل قلب هذه النتائج بديل بوسيين ووفين أرنب كون لعل كفاءة مقارنته بوتوفولول لتأثيرات الجراحة أحداث ألم معدل في الأرنب.

للألم اى ولى سىة: أرنب - ألل مسكن لىن البوسيين ووفين بوتوفولول.