

PROCÉDURE DE RÉGIE ET D'OPÉRATION STANDARD

ANALGÉSIE

Objectif: Éliminer ou réduire au minimum la douleur subie par les animaux lors de manipulations expérimentales qui peuvent causer de la souffrance ou de l'inconfort.

Application: Équipes de recherche (chercheur principal, étudiants utilisateurs d'animaux, techniciens de recherche), techniciens animaliers et vétérinaires cliniciens.

Responsable: Vétérinaire clinicien.

Description:

1. GÉNÉRALITÉS

De façon générale, on doit considérer que toute manipulation pouvant causer de la douleur ou de l'inconfort chez l'humain peut aussi créer de la douleur ou de l'inconfort chez l'animal subissant cette même manipulation.

Il est essentiel de réaliser que la perception de cette douleur, par contre, varie d'un individu à l'autre, et cela autant chez l'animal que chez l'humain. Par conséquent, aucun régime analgésique ne peut être standardisé, il doit être en tout temps ajusté aux besoins de l'animal observé.

La reconnaissance de la douleur chez l'animal est basée sur l'observation de changements de comportements ou d'apparence générale. Il est donc impératif de régulièrement observer les animaux utilisés avec attention, de connaître le comportement et l'apparence normale de cette espèce, voire de cet individu et de reconnaître les signes, ou changements de comportements, associés à la douleur et à la détresse, afin d'interpréter correctement ces observations.

2. TYPES DE DOULEURS

2.1 LA THÉORIE :

On reconnaît deux types de douleurs, la douleur aiguë et la douleur chronique.

2.1.1 Douleur aiguë

La douleur aiguë joue un rôle protecteur bénéfique en prévenant les blessures sévères, l'animal pouvant théoriquement ajuster son comportement pour fuir la source de cette douleur.

Elle est, par définition, de courte durée et cause peu de détresse. On la retrouve lorsqu'il y a inflammation des tissus. Ces derniers peuvent avoir été endommagés par une chirurgie, un trauma, une maladie métabolique, bactérienne ou virale, ou par l'exposition à une quelconque toxine.

ANALGÉSIE

La réponse tissulaire présente lors de douleur aiguë est universelle. On retrouve habituellement de la douleur, de l'œdème, de la rougeur, de la chaleur et on observe une perte de fonction du tissu affecté.

La réponse comportementale par contre peut varier d'une espèce animale à l'autre.

Tableau 1 Signes associés à une douleur aiguë

	Signification
Protection	L'animal tente de se protéger, de fuir, ou de mordre lorsqu'on approche.
Vocalisation	L'animal crie lors de la manipulation du tissu douloureux ou lorsqu'on le force à utiliser la région affectée.
Automutilation	L'animal lèche, mordille, gratte, frotte ou secoue la région touchée.
Nervosité	L'animal marche de long en large, se couche et se relève sans arrêt, ou se tient debout en transposant son poids d'une patte à l'autre.
Sudation	L'animal sue d'une façon abondante (ex. le cheval.)
Position coucher	L'animal reste en position coucher pour une période anormale.
Abattement	L'animal hésite à bouger, ou présente de la difficulté à se lever.
Apparence anormale	L'animal se tient la tête basse, l'abdomen contracté et ferme, voûté. Il peut grimacer ou présenter de la pâleur.

Référence: *Recognition and Alleviation of Pain and Distress in Laboratory Animals*

2.1.2 Douleur chronique

La douleur chronique est plus difficile à reconnaître parce qu'elle est insidieuse, que son intensité est souvent inconstante et qu'elle ne peut pas nécessairement être associée à une pathologie évidente. Elle n'a aucune fonction protectrice.

Cette douleur peut facilement créer de la détresse et provoquer des comportements anormaux. Son effet psychologique négatif est donc l'aspect néfaste primaire de la douleur chronique.

Certains signes de douleur chronique sont communs à plusieurs espèces. On peut en effet considérer la déshydratation, la perte de poids suite à la perte d'appétit, la dépression ou l'irritabilité, les changements de patron de sommeil (allongement ou raccourcissement des cycles de sommeil et d'éveil, de même que le changement dans la durée totale du temps passé à dormir), comme des signes certains.

D'autres signes par contre, sont spécifiques à chaque espèce.

ANALGÉSIE

Tableau 2 Signes de douleur et de détresse spécifiques à certaines espèces

	Douleur / détresse légère à modérée	Douleur / détresse sévère ou chronique
Souris	Paupières partiellement fermées, changement du patron respiratoire, poil hérissé, augmentation du mouvement des vibrisses, animal anormalement anxieux ou agressif, contorsions, grattage, mordillage, automutilation, dos voûté, tentatives de fuite, vocalisation agressive lorsque manipulée ou palpée, protection.	Perte de poids, déshydratation, incontinence, poil souillé, enophtalmie, paupières closes, perte de masse musculaire au niveau du dos, abdomen creux ou distendu, diminution du mouvement des vibrisses, amorphe, isolée du groupe, posture voûtée, ataxie, tournis, hypothermie, diminution des vocalisations.
Rat	Paupières partiellement fermées, dépôts de porphyrine autour des yeux et du nez, pelage hirsute avec ou sans alopecie, agressivité accrue vis-à-vis les humains ou les autres animaux de la même cage, diminution du comportement exploratoire, vocalisation agressive lorsque manipulé, léchage, mordillement et/ou grattage, protection	Paupières fermées, perte de turgidité cutanée, perte de masse musculaire au niveau du dos, déshydratation, perte de poids, incontinence, poil souillé, abattement ou indifférence à l'environnement, ventre creux ou abdomen distendu, automutilation, animal couché la tête cachée dans l'abdomen, diminution des vocalisations, hypothermie.
Hamster doré	Écoulements oculaires, agressivité accrue vis-à-vis les humains ou les autres animaux de la même cage, posture voûtée, hésitation à se déplacer.	Poil hirsute, amaigrissement, abattement, périodes de sommeil diurne augmentées, décubitus latéral, hypothermie, plaies sur les lèvres et les pattes.
Gerbille	Écoulements oculaires, paupières partiellement fermées et collées par une substance sèche, évanouissement possible lorsque manipulée, modifications de l'activité et du comportement d'enfouissement, dos arqué, posture voûtée.	Amaigrissement, plaies faciales, alopecie de la queue.
Cobaye	Enophtalmie et yeux ternes, changement du patron respiratoire, timidité accrue, somnolence, dos arqué, vocalisation plus importante lors des manipulations.	Amaigrissement, perte de poil, peau croûté, déshydratation, timidité moindre, indifférence à l'environnement, hypersalivation, augmentation de l'épilation, perte du réflexe de redressement, diminution des vocalisations, hypothermie.

ANALGÉSIE

	Douleur / détresse légère à modérée	Douleur / détresse sévère ou chronique
Lapin	Écoulements oculaires, relâchement de la membrane nictitante, photophobie, constipation ou diarrhée, abattement, retourné vers le fond de la cage, toilettage excessif, posture étirée dénotant de l'inconfort, anorexie, abattement ou agressivité lorsque manipulé, vocalisation lors de manipulation, grincement de dents.	Grincement de dents, somnolence, déshydratation, amaigrissement, poil souillé par des fèces, perte de masse musculaire au niveau lombaire, diminution de la production de fèces, indifférence à l'environnement.
Opossum	Changement du niveau d'activité (agitation, léthargie ou autre), agressivité accrue, mouvements anormaux, ataxie, alopecie, position recroquevillée, diarrhée, difficulté à respirer, appétit diminué, vocalisation lors de manipulation	Perte de poids, déshydratation, pelage de mauvaise qualité
Chien	Vigilance diminuée, rigidité de la posture, halètement, porté à mordre, léchage, grattage, agressivité accrue, vocalisation plus importante surtout lors des manipulations.	Répugnance à se mouvoir, coucher en boule, abattement ou augmentation de l'agressivité, pleurs ou plaintes lorsque manipulé ou déplacé, agitation.
Chat	Agressivité accrue lorsque approché, diminution de l'appétit, léchage excessif, isolement	Position accroupie, en boule ou étirée, agressivité accrue surtout lors des palpations, anorexie, amaigrissement, vocalisation, comportement sauvage, poil hirsute, mydriase, raideur.
Singe	Habituellement présente très peu de signes surtout en présence d'humain, activité réduite, diminution de la consommation d'eau et de nourriture.	Position accroupie ou repliée, les mains jointes sur l'abdomen, claquement ou grincement de dents, abattement ou agitation, isolement des congénères, agressivité accrue des congénères envers l'individu en douleur, anorexie, amaigrissement, toilettage diminué.

Référence: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals* et *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*

2.2 LA PRATIQUE : Les échelles de la douleur (Grimace Pain Scale)

(Traduit librement du NC3Rs <https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>)

L'atténuation efficace de la douleur chez les animaux de laboratoire dépend de notre capacité à la reconnaître et à en évaluer la gravité.

Les méthodes traditionnelles d'évaluation de la douleur basées sur la surveillance du comportement et les signes cliniques prennent beaucoup de temps et peuvent avoir des

ANALGÉSIE

limitations, par exemple, les signes observés à un moment donné peuvent ne pas être spécifiques à la douleur.

La recherche effectuée par le Dr Jeffrey Mogil et ses collègues de l'Université McGill, a démontré que, tout comme chez l'humain, les changements dans l'expression faciale fournissent un moyen fiable et rapide d'évaluer la douleur chez la souris et le rat.

Des «échelles d'expressions faciales de douleur» ont été développées pour ces espèces, en fonction des changements dans un certain nombre d'unités d'action faciale : position des oreilles, ouverture palpébrale (serrage orbitaire), la conformation des joues ou les changements de position des moustaches et de forme du nez.

Le Dr Matthew Leach, de l'Université de Newcastle, a démontré chez le lapin que ces mêmes unités d'action faciale sont modifiées en réponse à la douleur post-procédurale et qu'elles peuvent également être utilisées dans le cadre d'une évaluation clinique de la douleur chez cette espèce.

Les échelles de grimace sont utilisées pour évaluer la douleur en temps réel. Afin d'effectuer une évaluation significative de l'état de l'animal, il faut observer son comportement dans sa cage, ou enclos, avant de le manipuler.

Chaque animal doit alors être observé suffisamment longtemps pour s'assurer d'effectuer une évaluation adéquate de son état et d'éviter de noter les brèves modifications de l'expression faciale qui ne sont pas liées au bien-être de l'animal.

Ces échelles d'évaluation de la douleur ont été développées pour être utilisées chez les animaux éveillés. Elles permettent de juger autant du besoin d'analgésie que de l'efficacité du traitement administré, de la fréquence d'administration nécessaire ou de la durée du traitement (24-48-72 h ou plus).

Voir les annexes :

- Annexe ANE-01C : Échelle d'évaluation de la douleur : souris
- Annexe ANE-01D : Échelle d'évaluation de la douleur : rats
- Annexe ANE-01E : Échelle d'évaluation de la douleur : lapins

3. UTILISATION

Pour des raisons éthiques, l'utilisation d'analgésiques avant, durant ou après des manipulations douloureuses doit faire partie intégrale de tout protocole expérimental utilisant des animaux, à moins de motifs médicaux, ou scientifiques, valables et préalablement acceptés par le CDEA lors de l'étude du protocole en question.

Le choix de l'analgésique, ou de la combinaison d'analgésiques à utiliser, est multifactoriel. On doit tenir compte de la pharmacologie du produit, de sa pharmacodynamique, de sa durée d'action, des spécificités d'espèce, et des effets possibles sur les organes ou systèmes étudiés.

Par contre, même si tous ces facteurs sont importants, l'élément déterminant dans le choix du régime analgésique reste la capacité et la disponibilité du personnel utilisant les animaux à détecter et à apaiser la douleur.

ANALGÉSIE

4. FAMILLES D'ANALGÉSIIQUES

On peut diviser les analgésiques en deux principales familles, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les opiacés ou narcotiques.

Il est à noter que certains sont maintenant disponibles sous forme de formulation à libération lente (ex : buprenorphine slow release).

L'anesthésie locale, ou bloc, peut aussi être utilisée comme technique analgésique pour bloquer toute sensation provenant de la région ciblée.

4.1 Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Les AINS étaient traditionnellement considérés comme ayant un faible pouvoir analgésique, par contre l'introduction récente de nouvelles molécules a donné des produits utiles pour les animaux de laboratoire.

Certains dangers sont par contre associés à l'utilisation des AINS mais rarement, ces problèmes sont rencontrés lors d'utilisations brèves tel que deux ou trois jours post-chirurgicalement.

Ainsi, ces produits peuvent être quelques fois responsables de troubles gastro-intestinaux (ulcères et hémorragies), de néphrotoxicité, d'hépatotoxicité, de désordres plaquettaires ou autres problèmes hématologiques. Ils ont aussi été associés à des anomalies de développement fœtal.

Tableau 3 Doses d'AINS suggérées pour les animaux de laboratoire

	Souris	Rat	Cobaye	Opossum
Aspirine	120 mg/kg PO	100 mg/kg PO	87 mg/kg PO	
Carprofen	5 mg/kg SC	5 mg/kg SC		1 mg/kg PO, SC q12-24h
Diclofenac	8 mg/kg PO	10 mg/kg PO	2 mg/kg PO	
Flunixin	2.5 mg/kg SC, IM q12h	2.5 mg/kg SC, IM q12h		
Ibuprofen	30 mg/kg PO	15 mg/kg PO	10 mg/kg IM q4h	
Indométhacine	1 mg/kg PO	2 mg/kg PO	8 mg/kg PO	
Ketoprofen	10 mg/kg PO, SC	5-10 mg/kg PO, SC		
Acétaminophène	200 mg/kg PO	200 mg/kg PO		
Meloxicam	1-5 mg/kg PO, SC q24h	1-2 mg/kg PO, SC q12-24h	0.1-0.3 mg/kg PO, SC q24h	0.2 mg/kg PO, SC q12-24h
Piroxicam	3 mg/kg PO	3 mg/kg PO	6 mg/kg PO	

ANALGÉSIE

	Lapin	Chien	Chat	Primate
Aspirine	100 mg/kg PO	10-20 mg/kg PO q12h	10mg/kg PO q48-72h	20 mg/kg PO q12h
Carprofen	1.5 mg/kg PO q12h	4 mg/kg SC, PO q24h 2 mg/kg SC, PO q12h	4 mg/kg SC, IV	3-4 mg/kg IV SC (macaques pre-op)
Flunixin	1mg/kg SC, IM q12h	1 mg/kg IV, IM, SC q24-72h 1 mg/kg PO q24h jusqu'à 3 jours	0.5 mg/kg SC q24h jusqu'à 5 jours	1mg/kg IM q12h
Ibuprofen	2-7.5 mg/kg PO q4h			7 mg/kg PO q12h
Indomethacine	12.5 mg/kg PO			
Ketoprofen	3 mg/kg IM	2 mg/kg SC, IM, IV pour premier 24h, puis changer à 1 mg/kg PO q24h pour 4 jours	2 mg/kg SC pour premier 24h, puis changer à 1 mg/kg PO q24h pour 4 jours. Si douleur sévère, possible de donner 2 mg/kg parentérale 3 jours consécutifs	5 mg/kg IM q6-8h (macaques)
Acetaminophène		10-15 mg/kg PO q8h	CONTRE-INDIQUÉ	6 mg/kg PO q8h
Meloxicam	1 mg/kg PO q24h	0.2 mg/kg PO, IV, SC q24h (1 ^{ère} DOSE), puis 0.1 mg/kg PO q24h	0.3 mg/kg SC dose unique (risque insuffisance rénale aiguë si répété)	0.3 mg/kg PO, SC 24h
Piroxicam		300 mcg/kg q48h		

Référence: *Laboratory Animal Anaesthesia / A Practical Introduction for Research Workers and Technicians* et *Ketoprophen (2-(3-benzoyphenyl)-propionic acid) Main pharmaceutical properties-Outline of Toxicological and Pharmacokinetic / Exotic Animal Formulary / Plumb's Veterinary Drug Handbook 8th ed.*

ANALGÉSIE

4.2 Opiacés

Il existe une grande variété d'analgésiques opiacés disponibles pour utilisation chez les animaux. Ces produits diffèrent les uns des autres par leur potentiel analgésique, leur durée d'action et leurs effets systémiques. On les divise selon leur mode d'action en trois grandes familles (agonistes, agonistes mixtes et agonistes partiels).

Les opiacés soulagent la douleur sans altérer les autres sensations. Ils peuvent par contre avoir certains effets secondaires. Par exemple, certains opiacés (agonistes) peuvent causer une dépression respiratoire, qui n'est pas significative, cliniquement, à des doses analgésiques normales.

Ils peuvent aussi causer des vomissements chez certaines espèces comme les primates ou les chiens. Cet effet secondaire est relié à l'administration du produit à des animaux n'expérimentant pas de douleur, comme ce pourrait être le cas lors de l'utilisation pré-anesthésique.

Tableau 4 Doses d'opiacés suggérées pour les animaux de laboratoire

	Souris	Rat	Cobaye	Opossum
Buprénorphine	0.05-0.1 mg/kg SC q12h 0.6 mg/kg SC q72h (sustained release)	0.01-0.05 mg/kg SC, IV q8-12h 0.1-0.25 mg/kg PO q8-12h 0.3-1.2 mg/kg SC q48-72h (sustained release)	0.05 mg/kg SC q8-12h	0.01 mg/kg SC, IM q8h
Butorphanol	1-5 mg/kg SC q4h	1-5 mg/kg SC q4h		0.1-0.5 mg/kg SC, IM q6-8h
Morphine	2.5 mg/kg SC, IM q4h	2.5 mg/kg SC, IM q4h	2-5 mg/kg SC, IM q4h	
Nalbuphine	2-4 mg/kg IM q4h	1-2 mg/kg IM q3h	1-2 mg/kg IM q3h	
Pentazocine	5-10 mg/kg SC q3-4h	5-10 mg/kg SC q3-4h	5-10 mg/kg SC q3-4h	
Mépididine	10-20 mg/kg SC, IM q2-3h	10-20 mg/kg SC, IM q2-3h	10-20 mg/kg SC, IM q2-3h	

ANALGÉSIE

	Lapin	Chien	Chat	Primate
Buprénorphine	0.01-0.05 mg/kg SC, IV q6-12h 0.12 mg/kg SC (sustained release)	0.005-0.03 mg/kg IM, SC, IV q6-12h	0.01-0.03 mg/kg SC, IV q8-12h 0.24 mg/kg SC q72h (sustained release)	0.005-0.01 mg/kg SC, IM, IV q6-12h 0.2 mg/kg SC once (sustained release)
Butorphanol	0.1-0.5 mg/kg SC, IM, IV q4h	0.2-0.4 mg/kg SC, IM q3-4h	0.4 mg/kg SC q3-4h	0.013 mg/kg IM q8h
Morphine	2-5 mg/kg SC, IM q2-4h	0.5-2 mg/kg SC, IM, IV q4h	0.05-0.4 mg/kg IM, SC q3-6h	1-2 mg/kg SC, IM, IV q4h
Nalbuphine	1-2 mg/kg IV q4-5h	0.5-2 mg/kg SC, IM q3-4h	1.5-3 mg/kg IV q3h	2.5-5 mg/kg IM q3-4h
Oxymorphone		0.05-0.22 mg/kg IM, SC, IV q2-4h	0.2 mg/kg SC, IV	0.15 mg/kg SC, IM, IV q4-6h
Pentazocine	5-10 mg/kg SC, IM, IV q4h	1.65-3.3 mg/kg IM, IV q3-4h	Non recommandé	2-5 mg/kg IM, IV q4h
Méperidine	10 mg/kg SC, IM q2-3h	3-10 mg/kg IM q2-3h	2-5 mg/kg SC, IM q2-3h (non recommandé)	2-4 mg/kg IM, IV q2-4h

Référence: *Laboratory Animal Anaesthesia / A Practical Introduction for Research Workers and Technicians / Exotic Animal Formulary / Plumb's Veterinary Drug Handbook 8th ed.*

Bibliographie :

AMERICAN COLLEGE OF LABORATORY ANIMAL MEDECINE SERIES. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, Academic Press, 1997. p.83-104.

CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX. *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, 2^{ème} édition, Ottawa, 1993, Vol. 1, p.131-145.

FECKNELL Paul A. *Laboratory Animal Anaesthesia / A Practical Introduction for Research Workers and Technicians*. Third Edition, Academic Press Limited, 2009.

JULOU L. et al. "Ketoprofen (2-(3-benzoyphenyl)-propionic acid) Main pharmaceutical properties-Outline of Toxicological and Pharmacokinetic Data", *Scan J Rheumatology*, Suppl. 14: 33-44, 1976

NATIONAL RESEARCH COUNCIL/Committee on Pain and Distress in Laboratory Animals, Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Science. *Recognition and Alleviation of Pain and Distress in Laboratory Animals*, National Academy Press, Washington, D.C. 1992.

NC3Rs <https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>

ANALGÉSIE

SMITH Alison C., SWINDLE Michael M. Pain and Distress in Research Animals. *Research Animal Anesthesia, Analgesia and Surgery*, Scientist's Center for Animal Welfare, September 1994, p. 37-40.

ANNEXES :

Annexe ANE-01 A : Jell-O avec Buprenex pour souris
Annexe ANE-01 B : Jell-O avec Buprenex pour rats
Annexe ANE-01 C : Échelle d'évaluation de la douleur : souris
Annexe ANE-01 D : Échelle d'évaluation de la douleur : rats
Annexe ANE-01 E : Échelle d'évaluation de la douleur : lapins

APPROBATION :

 _____ Directrice	<u>2020-01-29</u> Date
 _____ Chef des services vétérinaires	<u>2020-01-29</u> Date
 _____ Responsable des soins animaliers	<u>2020-01-29</u> Date

SOU MIS AU CDEA : Date : 31 janvier 2020

Dates de modification:

2000-03-14	2018-09-14 sm
2000-03-21	2018-09-14 mal Format
2010-02-18 CP	2019-10-11 RSsm
2010-02-22 CP	2020-01-28 cl format+cdea
2017-05-25 SM	
2018-09-13 FC	
2019-10-01 RS	