

Douleurs animales.

2. Evaluation et traitement de la douleur chez les ruminants

M. FAURE^{1,2}, V. PAULMIER^{1,2,4}, A. DE BOYER DES ROCHES^{3,1,2}, A. BOISSY^{1,2}, E.M.C. TERLOUW^{1,2},
R., GUATTEO^{5,6}, J. COGNIÉ^{7,8,9,10}, C. COURTEIX¹¹, D.DURAND^{1,2}

¹ INRA, UMR1213 Herbivores, F-63122 Saint-Genès-Champanelle, France

² Clermont Université, VetAgroSup, UMR1213 Herbivores, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

³ Université de Lyon, VetAgro Sup, UMR1213 Herbivores, F-69280, Marcy l'Etoile, France

⁴ ADIV, 10 rue Jacqueline Auriol – ZAC des Gravanches, F-63039 Clermont-Ferrand, France

⁵ INRA, UMR1300 BioEpaR, CS40706, F-44307 Nantes, France

⁶ LUNAM Université, Oniris, UMR BioEpaR, CS40706, F-44307 Nantes, France

⁷ INRA, UMR0085 PRC, F-37380 Nouzilly, France

⁸ CNRS, UMR7247 PRC, F-37380 Nouzilly, France

⁹ Université François Rabelais de Tours, UMR0085, F-37380 Nouzilly, France

¹⁰ IFCE, UMR0085 PRC, F-37380 Nouzilly, France

¹¹ Université d'Auvergne Clermont 1, Unité INSERM1107 Neuro-Dol, F63001 Clermont-Ferrand, France

Courriel : denys.durand@clermont.inra.fr

La douleur chez les animaux de rente, en situation expérimentale comme en élevage, doit être prise en charge pour des raisons réglementaires mais aussi éthiques. Afin d'optimiser cette prise en charge, il est indispensable de pouvoir évaluer le type et le niveau de douleur de la façon la plus précise possible.

Que ce soit en élevage ou en expérimentation, les animaux de rente sont exposés à de nombreuses sources de douleur liées à des maladies, des interventions chirurgicales ou des traumatismes accidentels. La douleur est définie, chez l'Homme, par l'« *International Association for the Study of Pain* » (IASP), comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. La douleur comporte une composante sensori-discriminative (liée à la capacité de localiser et d'analyser la durée et l'intensité de la stimulation douloureuse), une composante émotionnelle (désignant la tonalité affective désagréable, plus ou moins supportable, et l'état d'anxiété qui accompagne la douleur) et une composante cognitive (faisant référence aux expériences passées et à la mémorisation). Il est clairement admis depuis de nombreuses années que les animaux sont des êtres sensibles, doués de capacités émotionnelles et cognitives (Boissy 2005). Les parlementaires ont tout récemment validé cette notion essentielle en adoptant un amendement dans le code civil reconnaissant les animaux comme des « êtres vivants doués de sensibilité » (amendement N° 59, article 515-14).

Rapportée aux animaux, la douleur peut se définir par « une expérience sensorielle et émotionnelle aversive, représentée par la conscience qu'il y a de la rupture ou de la menace de rupture de l'intégrité de ses tissus » (Molony et Kent 1997). L'homologie des structures nerveuses impliquées dans la perception de la douleur (cortex somesthésique impliqué dans la composante sensori-discriminative et système limbique impliqué dans la composante émotionnelle) entre les mammifères suggère très fortement que les mammifères non primates sont tous capables de ressentir une douleur (Le Neindre 2009). Dès lors que les interventions chirurgicales ou les pathologies chez les animaux de rente peuvent se révéler douloureuses, la douleur doit être prise en charge. Deux principes éthiques importants ont déjà été proposés aux expérimentateurs, praticiens et éleveurs pour limiter la douleur chez les animaux, qu'elle soit subie (maladies par exemple) ou imposée (interventions de convenance par exemple) :

- La règle des 3 R, applicable en expérimentation animale, vise à *remplacer* le modèle animal, *réduire* le nombre d'animaux ou *raffiner*, c'est-à-dire améliorer la méthodologie utilisée (Russell et Burch 1959 cités par Le Neindre *et al* 2009) ;

- La règle des 3 S applicable en élevage vise à *supprimer* les sources de douleur lorsqu'elles sont inutiles, à *substituer* les pratiques à l'origine de douleur par des pratiques moins douloureuses et, lorsqu'elles sont inévitables, *soulager* la douleur (Guatteo *et al* 2012).

Néanmoins, la prise en charge et le traitement de la douleur ne peuvent être optimaux que si la douleur est diagnostiquée précocement et si son intensité est correctement quantifiée, en tenant compte également de son étiologie, du ressenti de l'animal et du contexte. L'évaluation et la prise en charge de la douleur chez les ruminants deviennent des questions de plus en plus prégnantes en expérimentation animale et en médecine vétérinaire. Cependant, les chercheurs, les éleveurs et les vétérinaires, dans de nombreuses situations, ne disposent actuellement que de moyens limités, particulièrement chez les animaux de rente, pour :

- diagnostiquer le plus précocement possible une douleur après une chirurgie ou lors d'une maladie ;

- évaluer l'intensité douloureuse et l'efficacité d'un traitement analgésique.

La mise en place d'outils performants et simples pour détecter la douleur et évaluer son intensité permettrait de répondre aux besoins des professionnels (éleveurs, vétérinaires, chercheurs...), de répondre aux interrogations de l'opinion publique envers les douleurs animales ainsi qu'aux exigences de la réglementation quant à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (cf. revue bibliographique de Coetzee 2013). Des études récentes ont déjà permis d'identifier des indicateurs comportementaux, zootechniques et physiologiques qui permettraient d'identifier la présence voire d'évaluer l'intensité d'une douleur

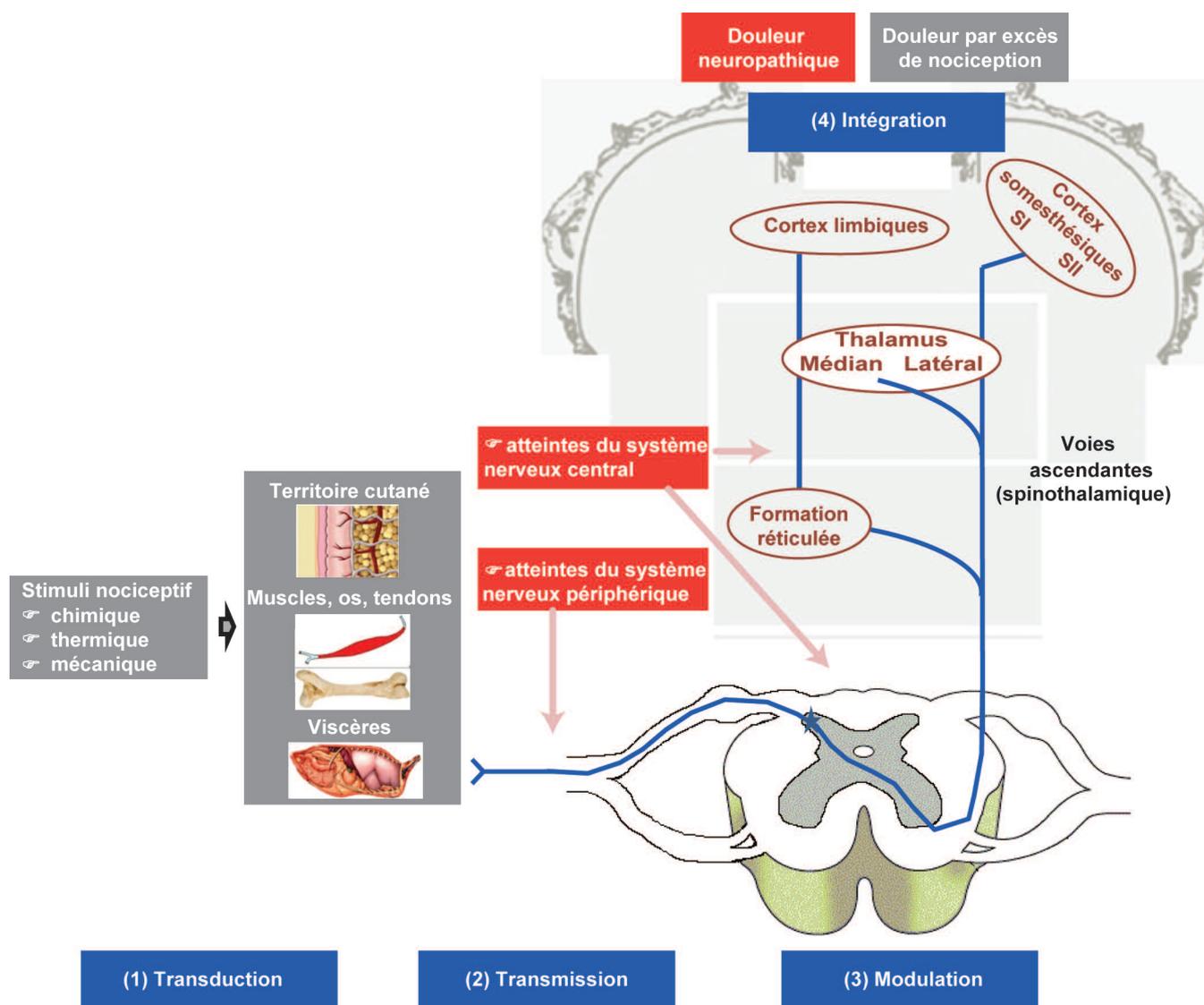
(cf. revue bibliographique de Prunier et al 2013). Néanmoins, aucune approche intégrée utilisant conjointement l'ensemble de ces indicateurs n'a été développée à ce jour. De plus, certains indicateurs sont inutilisables en pratique courante, et la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) des différents indicateurs potentiels ne sont pas toujours optimales. Une opportunité serait de combiner les indicateurs afin d'augmenter leur valeur informative. A travers cette synthèse, nous souhaitons montrer *i*) que l'évaluation du type et du niveau de douleur est indispensable à une prise en charge optimale de la douleur et *ii*) qu'une évaluation

reposant sur une approche multiparamétrique est la plus adaptée à notre objectif.

1 / Les différents types de douleur chez les ruminants

Au cours de leur vie les animaux peuvent présenter différents types de douleurs qui se distinguent, comme chez l'Homme, par leur physiopathologie, leur étiologie, leur durée d'évolution, leur intensité, mais aussi par leur localisation (tissus cutané, musculaire, viscères, système nerveux).

Figure 1. Représentation schématique des voies de la douleur (d'après Le Bars et Willer 2004 ; Meintjes et al 2012).



Un stimulus nociceptif (mécanique, thermique, chimique) va dans un premier temps être traduit en message nociceptif (1) puis sera transmis vers le Système Nerveux Central (2) où il sera modulé (activé ou inhibé) (3) et enfin il sera intégré comme douloureux ou non au niveau du cerveau (4).

Deux types de douleur peuvent être définis en fonction du mécanisme physiopathologique :

- La douleur par excès de nociception qui est provoquée par des stimuli (thermique, mécanique, chimique) appliqués au niveau des tissus somatiques (peau, tissu sous-cutané, muscle, os) et viscéraux ;
- La douleur neuropathique qui est provoquée, en partie, par des lésions du système somato-sensoriel.

1.1 / Douleur par excès de nociception

La douleur par excès de nociception est consécutive à l'activation de récepteurs spécifiques (les nocicepteurs périphériques) par des stimuli suffisamment intenses pour dépolariser la membrane neuronale et créer un Potentiel d'Action (PA). L'activation des nocicepteurs peut être déclenchée par des stimuli chimiques, mécaniques ou thermiques. Si les nocicepteurs appartiennent au tissu cutané, musculaire, articulaire ou osseux, on parlera de douleur somatique. S'ils sont localisés au niveau des zones thoracique, abdominale ou pelvienne, la douleur sera qualifiée de douleur viscérale (figure 1).

a) Douleur somatique

La douleur somatique peut être de type superficiel (atteinte des tissus cutanés) ou profond (atteinte des tissus musculaires, des articulations ou des os). Le message nociceptif élaboré au cours de douleur somatique sera transmis au système nerveux central par les fibres nerveuses A δ myélinisées et C amyéliniques (cf. revue bibliographique de Le Bars et Willer 2004).

En élevage, les douleurs somatiques peuvent être provoquées par des lésions tissulaires survenant au cours d'interventions chirurgicales ou de traumatismes accidentels, ou encore par des agents infectieux comme lors de pathologies induisant une réaction inflammatoire. Ainsi, des pratiques de convenance comme la caudectomie et la castration sont reconnues comme des procédures douloureuses liées à la lésion de tissus cutanés et musculaires (Molony et Kent 1997). D'autres procédures, telle que la césarienne, impliquent en plus de ces lésions, des tensions et des tensions des organes pelviens pouvant générer également des douleurs viscérales. Les blessures et les infections sont également des sources de douleurs somatiques, mettant en jeu un processus inflammatoire, comme dans le cas des mammites (infections du canal du trayon de la mamelle de la vache) ou des boiteries (lésions au niveau de l'épiderme de l'espace interdigité ou osseuses, et/ou infection articulaire).

b) Douleur viscérale

La douleur viscérale est quasi-exclusivement véhiculée par les fibres C non myélinisées impliquant une conduction des messages nociceptifs plus lente que les fibres A δ (0,2 – 1 m/s vs 4 – 30 m/s) (cf. revue bibliographique de Giamberardino 2003). Ainsi, la douleur viscérale est perçue moins rapidement que la douleur somatique (cf. revue bibliographique de Le Bars et Willer 2004).

Encadré. Sensibilisation des zones amputées.

Chez l'Homme, l'amputation peut induire des réorganisations cérébrales importantes se traduisant par la perception de douleur au niveau d'un membre qui ne fait physiquement plus partie du corps, c'est ce que l'on appelle les douleurs fantômes. L'amputation peut également induire des douleurs au niveau du moignon en lien avec la formation de névrome (développement anormal des terminaisons nerveuses sectionnées) qui rendrait la zone hypersensible (Garcia-Larrea et Magnin 2008, Martinez et al 2010).

En élevage, les douleurs viscérales peuvent être déclenchées par des tensions, dilatations, distensions des organes creux mais également par des inflammations au niveau du tractus digestif, génital et de la sphère thoracique. Par exemple, chez les bovins, la dilatation induite par une accumulation de gaz et/ou de liquide dans un segment intestinal est à l'origine de douleurs viscérales fortes (Caillat 2008). D'autres situations conduisent à des distensions fortes comme les coliques ou les déplacements de caillette, incidents particulièrement fréquents chez les bovins laitiers après le vêlage, les distensions de cette partie de l'estomac s'accompagnant parfois de torsions (cf. revue bibliographique de Walker et al 2011). D'autres situations de douleurs viscérales sont décrites dans le cadre de processus inflammatoires au niveau *i)* du tractus génital comme dans le cas des métrites (inflammation de la paroi utérine causée par une infection bactérienne, fréquente chez les bovins), des césariennes souvent pratiquées chez les vaches de race à viande ou des ovariectomies (cf. revue bibliographique de Walker et al 2011), et *ii)* de la sphère thoracique comme lors de maladies respiratoires (Heegaard et al 2000).

1.2 / Douleur neuropathique

La douleur neuropathique est consécutive à une lésion ou à une maladie affectant le système somato-sensoriel. Sa sémiologie inclut des douleurs spontanées (continues ou paroxystiques) et évoquées par des stimulations nociceptives (hyperalgésie : stimulus douloureux provoquant une sensation amplifiée de la douleur) ou non nociceptives (allodynie : stimulus habituellement non douloureux provoquant des sensations douloureuses) (cf. revue bibliographique de Le Bars et Willer 2004) (figure 1).

Chez l'animal d'élevage, les principales causes de douleurs neuropathiques sont liées à des atteintes des systèmes nerveux périphérique ou central lors de chirurgies ou suite à des maladies neurologiques. Certaines interventions comme la caudectomie ou l'écornage, qui sont des pratiques courantes, induisent, en plus d'une douleur somatique, une douleur neuropathique. En effet, ces techniques

induisent des sections et des nécroses des tissus nerveux parfois associées à une formation de névrome responsable d'une sensibilisation à long terme des zones amputées (revues bibliographiques de Vinueza-Fernandez et al 2007 et de Sutherland et Tucker 2011, cf. encadré). Les maladies nerveuses peuvent avoir plusieurs étiologies. Elles peuvent être d'origine virale comme dans le cas de l'arthrite encéphalite caprine, bactérienne (cas de la listériose), toxique (cas de l'ingestion de certains végétaux ou minéraux), métabolique (carence en vitamine B1) ou parasitaire (cas de la coenurose). L'arthrite encéphalite, provoquée par un lentivirus fréquemment rencontré chez les caprins, conduit en plus d'une démyélinisation des axones ou une nécrose de la substance blanche de la moelle épinière, à une inflammation de la glande mammaire et des articulations pouvant évoluer en tétraplégie (Lamara et al 2013). L'herpès virus bovin 5 (BoHV-5) est un alpha-herpès-virus responsable de méningo-encéphalite chez les jeunes bovins. Il infecte les cellules épithéliales et provoque une infection latente dans les ganglions des nerfs sensitifs à l'origine de maladies neurologiques. Quelques cas de cette maladie ont été signalés en Europe, aux Etats-Unis et en Australie, l'infection se limitant principalement à l'Amérique du Sud, notamment au Brésil et en Argentine (cf. revue bibliographique de Del Médico Zajac et al 2009).

Ainsi, comme chez l'Homme, les animaux de rente peuvent être exposés à différents types de douleur incluant les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques, ce qui complique significativement l'identification exacte de la douleur et l'évaluation fine de son intensité.

2 / Evaluation de la douleur chez les ruminants : intérêts d'une approche multiparamétrique

Suite à la perception d'une douleur, plusieurs processus directs ou indirects, comme des modifications du comportement, de l'état physiologique (hormonal, électro-physiologique, métabolique,

inflammatoire, oxydatif) ou encore des performances zootechniques, vont permettre à l'animal de s'adapter¹. C'est en s'appuyant sur l'ensemble de ces modifications que la douleur sera la plus précisément évaluée chez l'animal de rente (cf. revue bibliographique de Prunier *et al* 2013) (figure 2).

2.1 / Processus d'adaptation : comportement et physiologie

Les modifications comportementales et physiologiques permettent à l'animal d'éviter ou de limiter la douleur et de réduire ses conséquences.

a) Adaptation visant à échapper à la source douloureuse

Lors de l'application d'un stimulus nociceptif, l'animal peut adopter des comportements automatiques de retraits et/ou se soustraire de la source de douleur en adoptant un comportement de défense et/ou d'évitement.

Les comportements automatiques de retraits dépendent d'arcs réflexes spinaux provoqués par les messages nociceptifs. Les comportements de défense et/ou

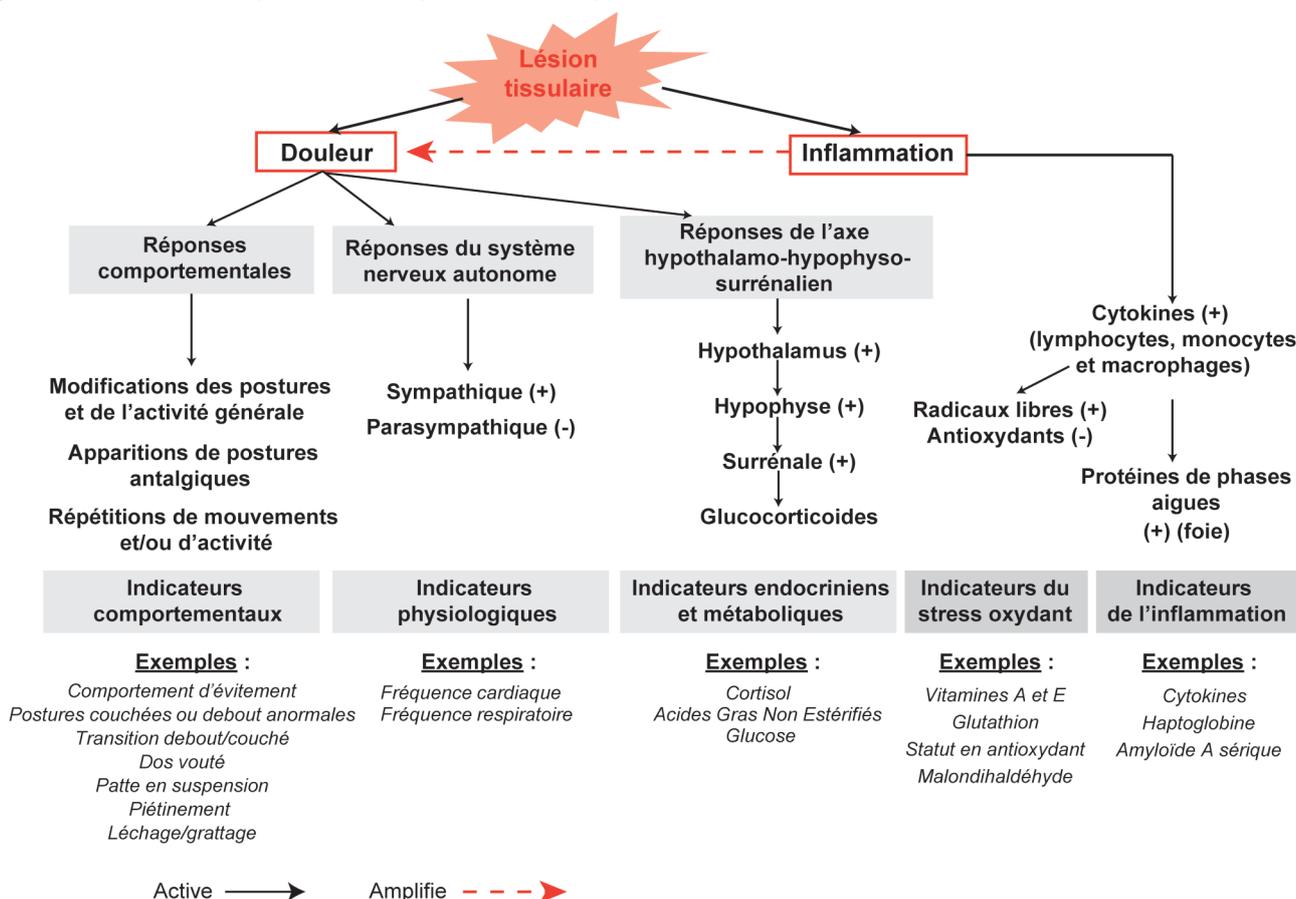
d'évitement sont induits par la perception d'une douleur intégrée au niveau des structures cérébrales. Pendant une castration, des veaux expriment des comportements de lutte, en donnant des coups de pieds et en vocalisant (revue bibliographique de Coetzee 2013). Ils sont également plus agités, piétinent et remuent fréquemment la queue : cela peut être considéré comme une tentative d'échappement au stimulus (Robertson *et al* 1994). Pendant une biopsie du foie effectuée avec une anesthésie locale mais sans analgésie, les vaches sont plus agitées et effectuent plus de mouvements de la tête (Mølgaard *et al* 2012). Néanmoins, ces comportements ne sont pas spécifiques de la douleur, ils peuvent également être observés lors d'évènement non douloureux comme lors de situations stressantes pour l'animal.

b) Adaptation visant à limiter la douleur

Dans les heures ou les jours qui suivent l'application du stimulus, l'animal modifie certaines activités générales et/ou adopte des postures/mouvements antalgiques (cf. revue bibliographique de Prunier *et al* 2013).

Concernant les modifications d'activités de l'animal, certains auteurs ont montré des modifications du budget temps après une intervention douloureuse. Par exemple, après une biopsie hépatique, les vaches passent plus de temps debout que les témoins (266 ± 137 s vs 168 ± 77 s) (Mølgaard *et al* 2012). Le 1^{er} jour suivant une césarienne réalisée uniquement sous anesthésie locale, sans prise en charge de la douleur post-opératoire, Kolkman *et al* (2010) montrent que les vaches changent plus souvent de posture debout/couchée ($5,5 \pm 2$ vs $3,7 \pm 0,9$) et passent plus de temps couchées ($80 \pm 32,4$ min vs $39,5 \pm 41,2$ min) que des vaches ayant vélé par voie naturelle. Les animaux peuvent également adopter des postures antalgiques. Par exemple, dans le cas de boiteries, les bovins voussent le dos, écartent leurs membres et reportent leur poids du corps sur les membres non douloureux (Yunta *et al* 2012). Les animaux qui ressentent une douleur peuvent répéter certains mouvements comme par exemple des comportements auto-dirigés tels que le léchage ou le grattage de la zone douloureuse. Sur une période d'une heure après une castration effectuée sans

Figure 2. Processus d'adaptation et de réparation mis en place chez l'animal suite à une lésion tissulaire.



¹ Adaptation à une douleur : ajustement de l'organisme en réponse à une douleur afin d'en atténuer les processus qui se traduisent par des modifications comportementales et physiologiques.

anesthésique ni analgésique, les agneaux se lèchent plus souvent la plaie que les agneaux non castrés (nombre de léchages : 1,8 vs 0) (Paull *et al* 2012). Les animaux peuvent également modifier leurs interactions sociales en s'isolant des congénères ou en devenant plus agressifs vis-à-vis de leurs congénères ou de l'Homme.

c) Adaptation physiologique

Les changements comportementaux sont associés à des modifications physiologiques. Le système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, régule les fonctions des organes et de l'appareil circulatoire pour les adapter aux besoins immédiats. Les organes (cœur, poumons, viscères...) sont innervés par les fibres de ces deux systèmes qui jouent un rôle activateur ou inhibiteur assurant leur bon fonctionnement (Serratrice et Verschuere 2005). Une douleur, tout comme un stress émotionnel ou physique, peut induire une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, qui peut être mesurée par l'augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire et par la libération des catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Stewart *et al* (2010) montrent une augmentation de la fréquence cardiaque et du taux de catécholamines chez les bovins pendant la castration. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est également activé lors d'une situation douloureuse (revue de Prunier *et al* 2013). Son activation peut être évaluée par le dosage des glucocorticoïdes. Ainsi, le taux de cortisol plasmatique peut être multiplié par 11 après une castration par pose d'élastique chez des agneaux (Mellema *et al* 2006). Ces modifications physiologiques induisent des modifications métaboliques. En effet, la stimulation du système sympathique et de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien lors d'un événement douloureux, augmente la néoglucogenèse et le catabolisme protéique et lipidique modifiant les concentrations plasmatiques de glucose, de lactate et d'acides gras non estérifiés (Otto et Short 1998).

Cependant, ces indicateurs physiologiques sont sensibles, mais restent peu spécifiques car ils peuvent être exprimés aussi bien après un stress émotionnel ou physique qu'à la suite d'une douleur (cf. revue de Prunier *et al* 2013). Ils sont également difficilement utilisables sur le terrain.

2.2 / Processus de réparation après une agression : inflammation et stress oxydant

Suite à des situations douloureuses liées à des atteintes tissulaires aiguës ou

chroniques d'origine inflammatoire, lésionnelle ou infectieuse, l'organisme met en place des processus de réparation visant essentiellement à contrôler l'inflammation et à cicatrifier les tissus lésés. Ces processus incluent en particulier la production d'Espèces Réactives Oxygénées (ERO), de cytokines et d'autres médiateurs comme le facteur de coagulation et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Toutes ces réponses peuvent être utilisées pour évaluer la présence et/ou l'intensité des atteintes tissulaires en question.

Ainsi, la réponse inflammatoire suite à une lésion comporte trois phases : une phase d'initiation permettant d'alerter l'organisme d'un danger en activant les nocicepteurs, une phase d'amplification à l'origine des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale et une phase de réparation permettant la cicatrification des tissus lésés. Au cours de la phase d'initiation, les cellules phagocytaires comme les macrophages libèrent des ERO permettant une action bactéricide locale. La production de ces radicaux oxygénés, dangereux pour l'organisme à forte concentration, est contrôlée par les antioxydants endogènes comme le glutathion. Le glutathion en passant de sa forme réduite (GSH) à sa forme oxydée (GSSG) stabilise les ERO. Ainsi, le rapport GSH/GSSG peut être considéré comme excellent indicateur indirect du processus inflammatoire (Gladine 2006). Au cours de la phase d'amplification, des cytokines anti-inflammatoires (interleukines 10, IL-10) et pro-inflammatoires (IL-1, -6 et -8, TNF α) agissent d'abord de façon paracrine au niveau du site inflammatoire, puis certaines cytokines comme l'IL-6 agissent au niveau du foie pour augmenter ou diminuer la production des protéines de phase aiguë (APP) synthétisées. Plus précisément, la synthèse des protéines de phase aiguë positive (APP+), comme par exemple l'haptoglobine ou l'amyloïde A sérique (SAA), est stimulée alors que la synthèse des protéines de phase aiguë négative (APP-), comme l'albumine, est diminuée lors d'une inflammation (Petersen *et al* 2004). L'haptoglobine ou la SAA exercent différentes fonctions dont des fonctions antioxydantes et de réparation tissulaire (cf. revue bibliographique de Humblet et Godeau 2005). L'haptoglobine est donc utilisée comme indicateur de l'inflammation permettant ainsi de mesurer la sévérité de la réponse inflammatoire chez les ruminants lors de pathologies ou après une chirurgie. Lors de pathologies respiratoires chez les bovins, les concentrations en haptoglobine sont corrélées à la sévérité des signes cliniques (Heegaard *et al* 2000). L'haptoglobine est également utilisée chez les bovins pour diagnostiquer les mammites et les métrites (Ohtsuka *et al* 2001, Murata

et al 2004, Petersen *et al* 2004). Dans un contexte chirurgical, comme par exemple après une castration chirurgicale chez des taurillons, la concentration en haptoglobine trois jours après l'intervention est neuf fois plus élevée que chez les animaux non opérés (Earley et Crowe 2002). Les cytokines sont également utilisées en tant que marqueurs directs du processus inflammatoire.

2.3 / Altération des performances zootechniques

La douleur peut également altérer les performances zootechniques des animaux. En effet, la douleur, comme le stress émotionnel, peut induire des modifications comportementales (diminution de l'appétit) et physiologiques (stimulation du système sympathique et de l'axe corticotrope) modifiant ainsi le métabolisme des animaux (augmentation de la mobilisation des réserves, modification de la partition des nutriments entre les différents tissus...), cette cascade d'événements entraînant une altération des performances zootechniques. Les modifications comportementales et physiologiques peuvent, par exemple, induire une baisse de la production laitière, une diminution du gain de poids (Gain Moyen Quotidien = GMQ) ou encore une réduction des performances de reproduction (cf. revue bibliographique de Le Neindre *et al* 2009). Différentes pathologies, comme les métrites ou les boiteries ont été associées à des retards de reproduction allant de 6 à 30 jours (Fourichon *et al* 2000). La production laitière est également diminuée (de 0,3 à 2,5 kg/jour) par certaines pathologies comme les boiteries ou les déplacements de caillette (Fourichon *et al* 1999). Les périodes de vêlages, et particulièrement les vêlages difficiles, induisent une diminution de la production laitière (cf. revue bibliographique de Mainau et Manteca 2011). Ainsi, l'altération des performances zootechniques peut être utilisée pour détecter une douleur, néanmoins c'est un indicateur peu sensible pouvant apparaître tardivement par rapport à l'apparition d'une douleur. Il est également peu spécifique car un stress émotionnel peut également entraîner les mêmes effets (revue de Le Neindre *et al* 2009). Des études ont montré que la prise en charge de la douleur permettait de limiter les altérations des performances zootechniques. Par exemple, l'application d'un traitement antalgique (anesthésie locale et/ou une analgésie) lors de castration chez le veau limitait significativement la chute du GMQ comparativement à une castration sans prise en charge de la douleur (Earley et Crowe 2002).

En résumé, l'ensemble des réponses décrites précédemment (processus d'adaptation et de réparation, altération

des performances) peut être utilisé comme indicateurs de douleur chez l'animal de rente. L'utilisation de marqueurs de l'activation du système sympathique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien comme seuls indicateurs de douleur pose un problème d'interprétation car ces systèmes peuvent également être activés par un stress émotionnel seul voire même par une activité physique importante. Ces indicateurs sont non spécifiques et doivent être évalués en fonction du contexte potentiellement générateur de douleur ou non. Les indicateurs comportementaux sont largement utilisés dans l'évaluation de la douleur animale parce qu'ils sont facilement utilisables sur le terrain, peu coûteux et sensibles. Néanmoins les postures antalgiques semblent être les plus spécifiques d'une douleur. Les indicateurs zootechniques sont peu sensibles, non spécifiques, et souvent tardifs par rapport à l'émergence de la douleur. Ainsi, comme nous venons de le voir, l'évaluation de la douleur chez l'animal ne peut pas être appréhendée à partir d'un seul indica-

teur, mais plutôt à partir d'un ensemble d'indicateurs mis en jeu dans les différentes réponses à un processus douloureux. Il apparaît donc évident que cette combinaison d'indicateur est nécessaire pour discriminer le type et le niveau de douleur, ces éléments étant primordiaux pour établir un protocole analgésique approprié, thème que nous allons développer dans la partie suivante.

3 / Traiter la douleur chez les ruminants : modalités et intérêts d'une prise en charge optimale

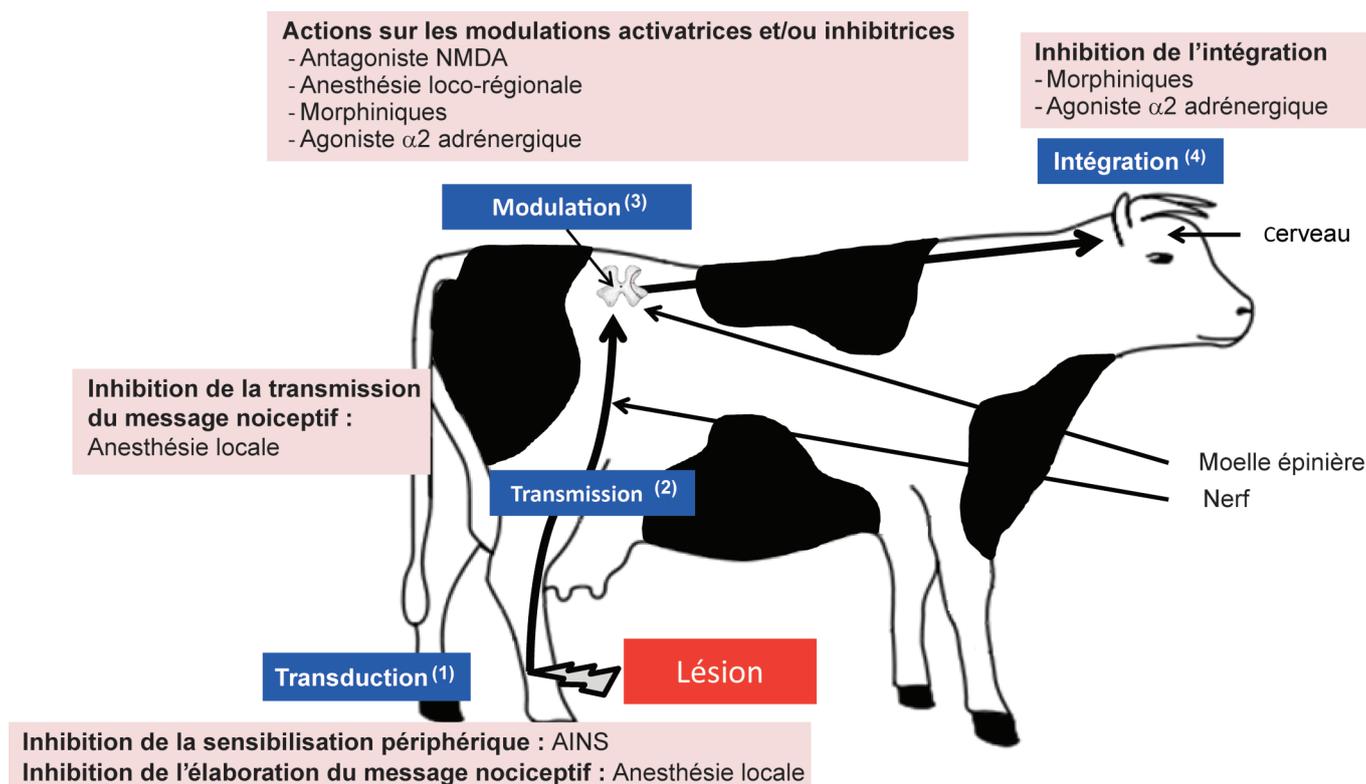
Le choix du protocole médicamenteux doit tenir compte de l'étiologie de la douleur, de son intensité, mais aussi du contexte dans lequel se trouve l'animal (stade physiologique, conditions d'hébergement...). Ainsi, il est important de connaître précisément les mécanismes d'action des médicaments utilisables en pharmacie vétérinaire. Après

avoir rapporté les mécanismes d'action des principales molécules thérapeutiques utilisables chez les ruminants, nous montrerons le bénéfice qu'il y a à réaliser une analgésie multimodale.

3.1 / Anesthésiques et analgésiques disponibles chez les ruminants

Les molécules disponibles chez les ruminants appartiennent à trois grandes classes : les anesthésiques (locaux ou dissociatifs), les analgésiques (comprenant les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les morphiniques) et les sédatifs analgésiques (comme les alpha 2-agonistes) (cf. revues bibliographiques de Boreve 2010 et de Meintjes 2012). Ces molécules se distinguent par leurs mécanismes d'action : les anesthésiques agissent au niveau de l'élaboration et de la transmission du message nociceptif alors que les analgésiques et sédatifs agissent au niveau de la modulation et au niveau de l'intégration du message nociceptif (figure 3).

Figure 3. Principes et cibles d'action des différentes familles de molécules anesthésiques et analgésiques disponibles dans la pharmacopée vétérinaire.



(1,2) Système nerveux périphérique

(3,4) Système nerveux central

Suite à une lésion (au niveau de la patte par exemple), le message nociceptif est élaboré et transmis de la périphérie jusqu'aux structures supra-spinales grâce à 4 processus physiologiques : la transduction, la transmission, la modulation et l'intégration. Au niveau du système nerveux périphérique, les anesthésiques locaux et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) permettent de limiter les processus de transduction et de transmission. Au niveau du système nerveux central, les morphiniques, les agonistes $\alpha 2$ -AD, les bloqueurs de canaux sodiques et les antagonistes du N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) s'opposent à la transmission et à l'intégration du message nociceptif.

a) Molécules agissant sur l'élaboration et la transmission des messages nociceptifs : les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux, en bloquant les canaux sodiques, s'opposent aux décharges d'activité neuronale ectopique, au niveau périphérique. L'anesthésique est soit déposé à la surface de la zone cutanée, soit injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Il permet d'insensibiliser les nocicepteurs, l'anesthésie est dite locale. L'anesthésique peut également être injecté en amont de la zone à anesthésier, bloquant la transmission du message nociceptif jusqu'à la moelle épinière, l'anesthésie est dite régionale ou loco-régionale (Holopherne et Guatteo 2008). Chez les ruminants, la procaine est une molécule bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elle est utilisée en préopératoire dans des situations de chirurgie de terrain comme la castration ou la césarienne. Peu d'effets secondaires ont été rapportés hormis une toxicité si une dose trop importante est administrée (cf. revue bibliographique de Valverde 2005).

b) Molécules agissant sur la modulation activatrice des messages nociceptifs : anti-inflammatoires non stéroïdiens et antagonistes des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate

L'activation exagérée et l'abaissement du seuil d'activation des nocicepteurs par des facteurs algogènes et/ou sensibilisants (prostaglandines, histamine, substance P, protons (H⁺), sérotonine, bradykinine) libérés au cours de la réponse inflammatoire sont responsables d'un phénomène de sensibilisation se traduisant par de l'hyperalgésie ou de l'allodynie. Ces modulations activatrices peuvent avoir lieu au niveau du site d'élaboration du message nociceptif (sensibilisation périphérique) ou au niveau de la transmission synaptique dans la moelle épinière (sensibilisation centrale) (Paulmier *et al* 2015 ce numéro). Au cours du processus inflammatoire, la phospholipase A2 est activée et provoque la libération d'acide arachidonique (à partir des phospholipides membranaires) qui sera lui-même transformé en ProstaGlandine (PG) sous l'action des cyclo-oxygénases. Les prostaglandines synthétisées vont participer à la sensibilisation des nocicepteurs augmentant le nombre de messages nociceptifs élaborés et transmis vers les neurones spinaux (cf. revue de Le Bars et Willer 2004). L'action anti-inflammatoire et antalgique des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) est liée à leur action inhibitrice vis-à-vis des cyclo-oxygénases bloquant ainsi la synthèse des prostaglandines (cf. revue bibliographique de Blain *et al* 2000) (figure 4).

Les AINS bénéficiant d'une AMM chez le bovin sont la flunixin, le kétoprofène,

Figure 4. Mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Suite à une lésion tissulaire, la phospholipase A2 libère de l'acide arachidonique à partir des phospholipides qui sous l'action des cyclo-oxygénase se transforme en prostaglandines. Ces prostaglandines induisent une sensibilisation des nocicepteurs. Les AINS ont la propriété de limiter la sensibilisation des nocicepteurs en inhibant la synthèse des prostaglandines par limitation de l'accès de l'acide arachidonique par les sites actifs des cyclo-oxygénases (COX) (Blain *et al* 2000, Le Bars et Willer 2004).

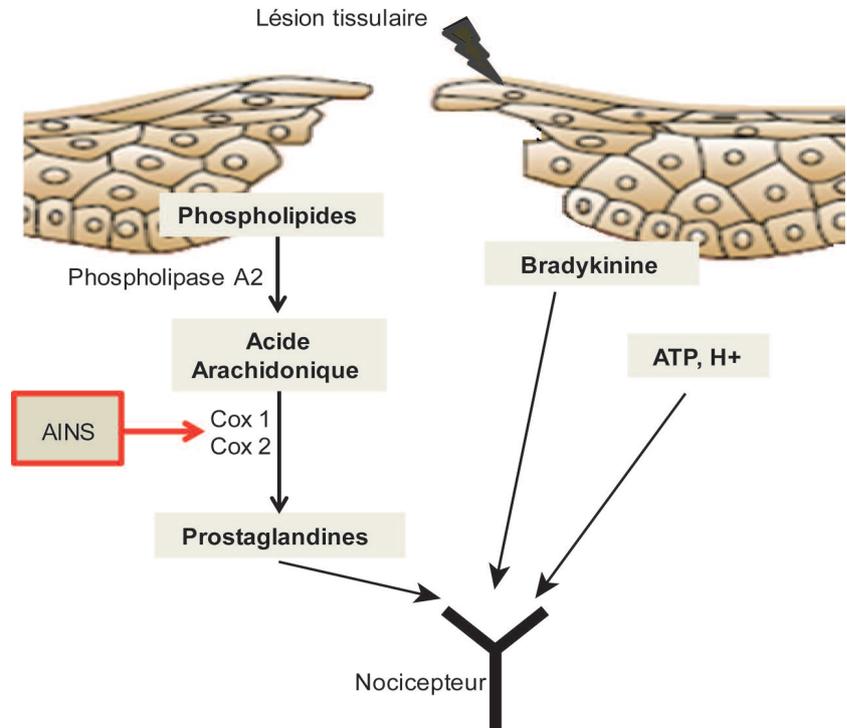
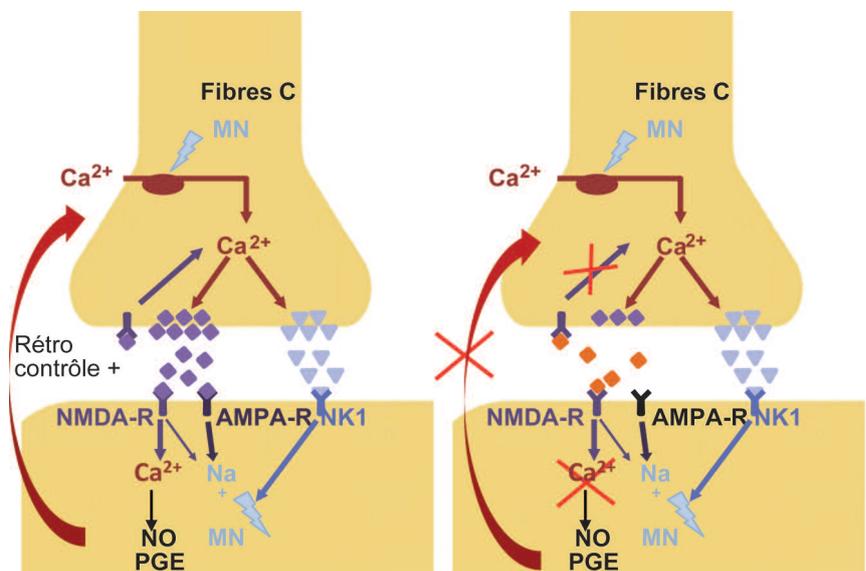


Figure 5. Mécanismes d'action de la kétamine.

Le récepteur NMDA, perméable au calcium, est présent sur les neurones pré et post-synaptiques. Le glutamate libéré dans la fente synaptique, suite à un message nociceptif, va se fixer sur des récepteurs NMDA post-synaptiques induisant l'entrée de calcium, mais aussi pré-synaptiques favorisant sa propre libération. Par ailleurs, le calcium en se fixant à des protéines de liaison va induire la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines (PG). Le NO et les PG vont à leur tour diffuser vers le neurone pré-synaptique et favoriser l'entrée de calcium. Ces rétrocontrôles positifs liés aux récepteurs NMDA sont à l'origine du phénomène de sensibilisation centrale. L'action antagoniste de la kétamine sur les récepteurs NMDA inhibe ces mécanismes et limite le phénomène de sensibilisation centrale (Le Bars et Willer 2004).



MN : Messages Nociceptifs ◆ Glutamate ♦ Antagoniste NMDA ▼ Substance P

le carprofène, le méloxicam, l'acide tolfénamique, le métamizole et l'acide acétylsalicylique. Ces molécules sont utilisées pour des douleurs générées par excès de nociception préférentiellement d'origine somatique (douleurs musculo-squelettique, mammites, boiteries...), mais certaines molécules comme la flunixin sont également conseillées dans le cadre de douleurs viscérales (Fitzpatrick *et al* 1998, Heinrich *et al* 2010, Coetzee 2011, Lizarraga et Chambers 2012) (tableau 1). Les AINS peuvent induire des effets secondaires comme des érosions gastro-intestinales ou une toxicité rénale, néanmoins ceux-ci sont limités chez les ruminants si la posologie est respectée.

La sensibilisation centrale observée lors des états douloureux chroniques neuropathiques ou inflammatoires est caractérisée par une facilitation de la transmission synaptique excitatrice spinale, sous-tendue par les récepteurs-

canaux du glutamate, en particulier le récepteur au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), dont l'activité est augmentée. Dans des conditions de douleur soutenue, le glutamate libéré par les fibres afférentes primaires, en se liant au récepteur NMDA provoque une entrée massive de Ca²⁺ dans le neurone post-synaptique. Une cascade de signalisation est mise en place au niveau du neurone post-synaptique, induisant l'activation de l'activité de deux enzymes : la NO Synthase (NOS) et les Cyclo-Oxygénases (COX). Ces enzymes vont catalyser la formation de monoxyde d'azote (NO) et de Prostaglandines (PG). Le NO et les PG diffusent vers le neurone présynaptique renforçant la libération de glutamate dans la fente synaptique (cf. revue de Le Bars et Willer 2004). L'effet résultant est une facilitation de la transmission glutamatergique se traduisant par une augmentation du nombre de récepteurs NMDA sur la membrane postsynaptique et de leur activité. Les

antagonistes des récepteurs NMDA réduisent donc la sensibilisation centrale en inhibant l'action excitatrice du glutamate (Meintjes 2012) (figure 5).

Parmi les antagonistes aux récepteurs NMDA, la kétamine, qui bénéficie d'une AMM chez les ruminants, a une action anesthésique à forte dose ou analgésique à faible dose (cf. revue de Valverde 2005) (tableau 1). L'administration de la kétamine est bénéfique en pré- ou peropératoire. La kétamine permet également de potentialiser les effets analgésiques d'autres molécules administrées conjointement comme les morphiniques (cf. revue de Boreve 2010). De plus, elle permet de diminuer la douleur post-opératoire dans des situations de douleurs chroniques répondant mal au traitement initial comme les douleurs neuropathiques chez l'animal (cf. revue bibliographique de Vinuela-Fernandez *et al* 2007) et chez l'Homme (cf. revue bibliographique de Hocking et Cousins 2003).

Tableau 1. Principales molécules à propriétés analgésiques et anesthésiques utilisées chez les animaux d'élevage (d'après Valverde 2005).

Molécules	Voies d'administrations	Principes actifs	Mode d'action	Type de douleur ciblée	AMM bovin
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Intraveineuse Intramusculaire	Flunixin	Inhibiteur non sélectif des COX	Douleur viscérale	oui
		Kétoprofène	Inhibiteur préférentiel des COX 1	Douleur musculo-squelettique	oui
		Carprofène	Inhibiteur préférentiel des COX 2	Douleur par excès de nociception (Infections respiratoires et mammites aiguës)	oui
		Méloxicam	Inhibiteur préférentiel des COX 2	Douleur par excès de nociception (Infections respiratoires et mammites aiguës)	oui
		Acide tolfénamique	Inhibiteur non sélectif des COX	Douleur par excès de nociception (Syndromes respiratoires, mammites aiguës et boiteries)	oui
Sédatifs	Intraveineuse Intramusculaire Péridurale	Xylazine	Agoniste des récepteurs α_2 -AD	Douleur viscérale et orthopédique (cheval)	oui
		Détomidine	Agoniste des récepteurs α_2 -AD		oui
Dérivés morphiniques	Intraveineuse Intramusculaire Epidurale Transdermal Intra-articulaire	Morphine	Agoniste μ	Douleur orthopédique (cheval) Douleur somatique et viscérale (mouton)	non
		Fentanyl			
		Meperidine			
		Butorphanol	Agoniste κ et antagoniste μ	Douleur viscérale (cheval) Douleur somatique (mouton)	utilisation de la « cascade »
		Buprénorphine	Agoniste μ partiel et antagoniste κ	Douleur somatique	non
Antagonistes du récepteur NMDA	Epidurale Intraveineuse Intramusculaire Sous-cutanée	Kétamine	Antagoniste NMDA	Douleur par excès de nociception et neuropathique	oui
Anesthésiques locaux	Locale Loco-régionale	Procaïne	Bloque les canaux sodiques	Douleur par excès de nociception et neuropathique	oui

c) Molécules agissant sur la modulation inhibitrice et sur l'intégration des messages nociceptifs : les morphiniques et les agonistes $\alpha 2$ -adrénergiques

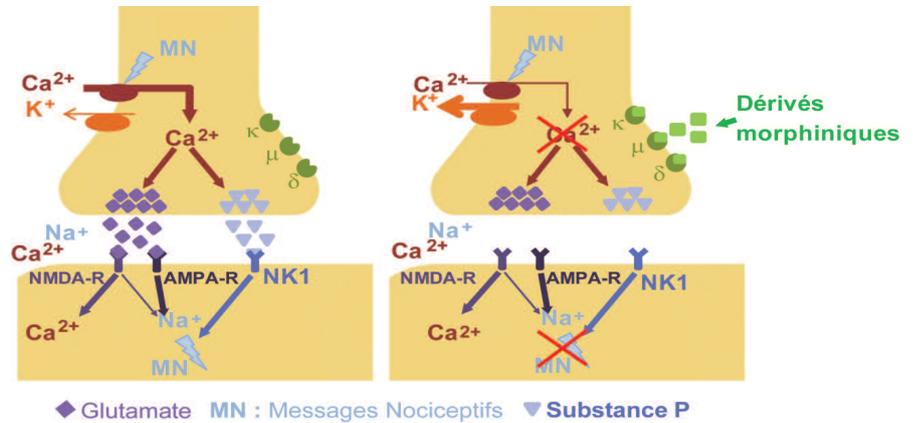
Le message nociceptif est soumis à divers systèmes de contrôles inhibiteurs lors de sa transmission au cerveau (Paulmier *et al* 2015 ce numéro). Les morphiniques agissent au niveau spinal et supra-spinal en déprimant la transmission synaptique et/ou en activant la modulation inhibitrice. Les récepteurs aux morphiniques sont des récepteurs opioïdes μ , κ et δ . La fixation des morphiniques sur ces récepteurs va induire la fermeture de canaux calciques et l'ouverture de canaux potassiques induisant une hyperpolarisation du neurone bloquant ainsi la transmission des potentiels d'action et donc des messages nociceptifs (Lizarraga et Chambers 2012) (figure 6).

La fixation des morphiniques sur leurs récepteurs μ , κ et δ explique les effets analgésiques mais également certains effets indésirables comme la sédation, l'euphorie, la dépression respiratoire, la diminution du transit digestif et du diamètre de la pupille. Ils agissent également en renforçant les voies descendantes inhibitrices par leur action sur des récepteurs opioïdes présents au niveau de la substance grise périaqueducale (Bille 2008). Les morphiniques peuvent être utilisés par voie intraveineuse, intramusculaire, intra-articulaire ou par voie périurale. Ils sont efficaces dans la plupart des douleurs modérées à sévères par excès de nociception. Ils ont un intérêt plus limité pour traiter les douleurs neuropathiques. Chez les ruminants, aucun morphinique ne possède d'AMM. Seul le butorphanol peut être utilisé dans le cadre du principe de la « cascade » (cf. revue bibliographique de Boreve 2010). Le butorphanol, grâce à son action antagoniste μ , est intéressant car ses effets indésirables sont moins marqués que ceux de la morphine (cf. revue bibliographique de Coetzee 2011).

Les agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques ($\alpha 2$ -AD) induisent une sédation, une analgésie et un relâchement musculaire (Otto et Short 1998). Ces récepteurs sont présents au niveau du bulbe (*loecus coeruleus*) et au niveau du système limbique impliqués entre autres dans les régulations de l'état de veille/sommeil et des émotions. Comme pour les morphiniques, la fixation des agonistes $\alpha 2$ -AD sur leurs récepteurs spinaux induit une hyperpolarisation des neurones bloquant ainsi la transmission des messages nociceptifs. En se liant aux récepteurs $\alpha 2$ -AD du système nerveux sympathique, les agonistes $\alpha 2$ -AD induisent une diminution de l'activité de ce système qui explique le relâchement

Figure 6. Mécanismes d'action des morphiniques.

Les récepteurs opioïdes μ , κ et δ sont les cibles des morphiniques ; leur activation induit la fermeture de canaux calciques et l'ouverture de canaux potassiques membranaires. Ces deux actions au niveau membranaire vont entraîner une hyperpolarisation de la membrane des neurones, bloquant ainsi la transmission des potentiels d'action et donc des messages nociceptifs (Lizarraga et Chambers 2012).



musculaire et les effets secondaires sur les systèmes cardiovasculaires, respiratoires (bradycardie et hypotension) et digestifs (diminution de la motilité intestinale) (Lizarraga et Chambers 2012). Les agonistes $\alpha 2$ -AD peuvent être utilisés par voie intraveineuse, intramusculaire ou périurale. Chez les bovins, les agonistes $\alpha 2$ -AD possédant une AMM sont la xylazine et la detomidine (cf. revue de Boreve 2010). Ils sont principalement utilisés chez les ruminants comme sédatifs facilitant la contention de l'animal. Chez le cheval, ils sont utilisés comme analgésiques dans le traitement des douleurs somatiques (douleurs orthopédiques) et viscérales (coliques) (cf. revue de Valverde 2005).

3.2 / Intérêts et modalités d'une prise en charge optimale de la douleur chez les ruminants

Une prise en charge optimale de la douleur doit à la fois limiter l'élaboration et la transmission des messages nociceptifs mais également limiter la modulation activatrice à l'origine des processus de sensibilisations périphériques et centrales, on dit alors qu'elle est multimodale. Elle doit aussi être adaptée au type de douleur et à l'intensité douloureuse. L'emploi concomitant de différents principes actifs permet en outre d'optimiser leurs actions respectives et ce, à moindre dose : les effets secondaires de chacun d'entre eux s'en trouvent également limités. Enfin, il apparaît qu'une prise en charge la plus précoce possible d'une douleur améliore sa réduction.

a) Comment limiter de façon précoce les processus de sensibilisation périphérique et centrale ?

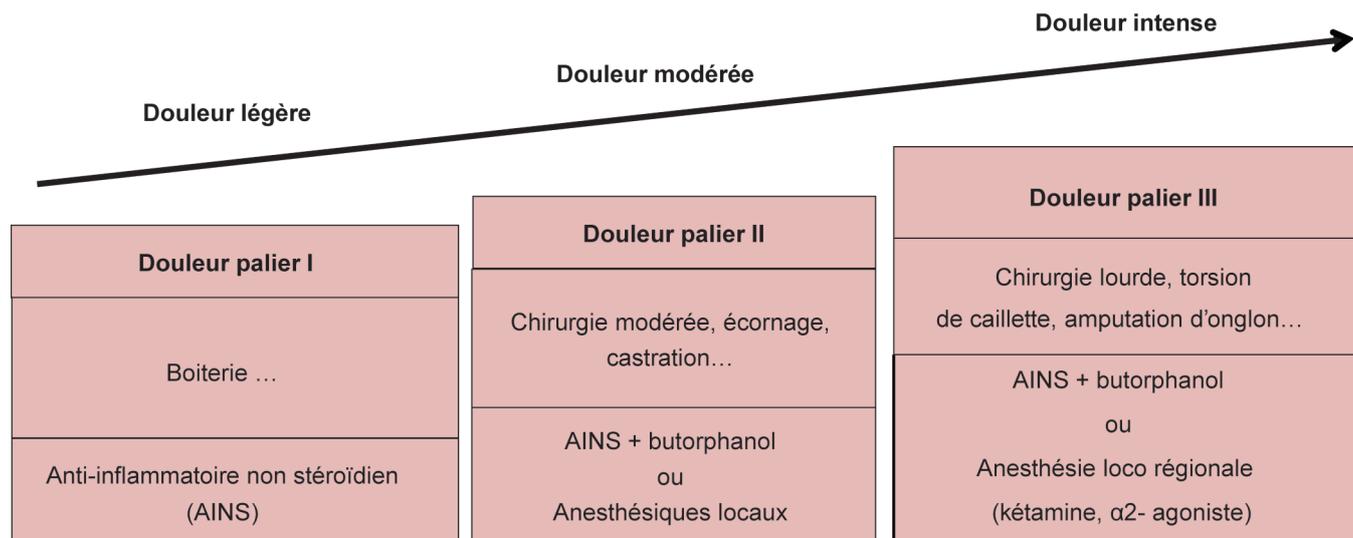
L'intérêt d'une prise en charge précoce de la douleur est de limiter les processus

d'hyperalgésie et d'allodynie (cf. revue de Le Bars et Willer 2004). Certaines molécules peuvent être administrées juste avant une intervention chirurgicale afin de limiter les modulations activatrices. La kétamine ou les AINS par exemple, utilisés en pré-opératoire permettent de limiter efficacement les processus de sensibilisation par une action périphérique et centrale (Levionnois 2008). En périphérie, les AINS permettent de limiter l'action sensibilisatrice des prostaglandines. Au niveau central, l'action antagoniste de la kétamine permet de limiter la douleur pouvant se prolonger plusieurs heures après l'arrêt du stimulus initial (revue de Boreve 2010).

b) Comment s'adapter au type de douleur et pourquoi préconiser une analgésie multimodale ?

Le traitement pharmacologique des douleurs par excès de nociception repose sur l'utilisation des anesthésiques locaux, des morphiniques, des AINS et des antagonistes des récepteurs NMDA. Le choix du traitement est réalisé en fonction de l'étiologie, du type et de la localisation de la douleur. Ainsi, les AINS présentent l'avantage d'être utilisés en cas de douleurs somatiques et viscérales. Dans des situations de douleurs plus intenses les AINS peuvent être associés à des agonistes $\alpha 2$ -AD ou à des morphiniques permettant d'obtenir une action synergique et d'améliorer l'analgésie (cf. revue de Valverde 2005). Les morphiniques, bien que peu utilisés en pratique, sont préconisés dans le cas des douleurs viscérales dont l'origine est de type tension/distension.

Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques repose, chez les ruminants, sur l'utilisation des anesthésiques locaux (bloquant la transmission

Figure 7. Protocoles analgésiques en fonction de l'intensité douloureuse (Boreve 2010).

des messages nociceptifs et les décharges ectopiques) et des antagonistes des récepteurs NMDA (bloquant l'action activatrice du glutamate et limitant la sensibilisation centrale).

Il est maintenant bien admis que l'inhibition des messages nociceptifs à plusieurs niveaux (transduction, transmission, modulation, intégration) est la méthode la plus efficace pour réduire la douleur (analgésie multimodale). L'association d'un sédatif aux AINS est beaucoup plus efficace pour limiter des douleurs de type somatique et probablement neuropathique comme dans les situations d'écornage (cf. revue bibliographique de Stafford et Mellor 2005). Cette association permet de limiter les processus de sensibilisation périphérique et centrale. L'association du butorphanol, des AINS et des agonistes $\alpha 2$ -AD permet de potentialiser leurs effets analgésiques et sédatifs respectifs, mais également de réduire les doses administrées. De même, l'association d'un AINS et d'un anesthésique local administrés avant une castration est plus efficace pour réduire la douleur que la monothérapie (Earley et Crowe 2002, Stafford *et al* 2002).

c) *S'adapter à l'intensité de la douleur (antalgiques de paliers I, II et III)*

Comme chez l'Homme et les animaux de compagnie, les différentes douleurs rencontrées en élevage ont été classées en trois paliers (cf. revue de Boreve 2010). Les protocoles médicamenteux potentiels ont ensuite été proposés selon

le palier de douleur considéré (figure 7). Ainsi, pour des douleurs de palier I, comme par exemple dans le cas des boiteries, des AINS seuls sont préconisés. Pour des douleurs de paliers II, comme par exemple lors de l'écornage, l'anesthésie locale ou un AINS associé à un morphinique léger sont conseillés. L'anesthésie loco-régionale, la sédation et le butorphanol sont, eux, recommandés pour des douleurs de palier III comme par exemple lors de torsion de caillette (cf. revue de Boreve 2010). Cependant ce classement par palier n'a été proposé, chez les animaux de rente, que dans le cadre de quelques pathologies les plus courantes, comme les boiteries ou lors de chirurgies de terrain.

En définitive, l'arsenal thérapeutique disponible en médecine vétérinaire est assez large pour pouvoir intervenir sur les différents mécanismes de la douleur, de la transduction du stimulus à l'intégration du message nociceptif. Sur la base des connaissances disponibles chez les ruminants, il apparaît que l'approche d'une thérapie multimodale est plus apte à limiter au mieux la douleur. La prise en charge de la douleur, la plus efficace possible, implique d'évaluer à la fois le type et l'intensité de la douleur.

Conclusion

En élevage, comme en expérimentation animale, les ruminants peuvent être exposés à différents types de douleur (par excès de nociception ou neuropathique)

qui sont à l'origine de modifications comportementales, physiologiques et zootechniques. Les pathologies infectieuses et virales, les interventions chirurgicales et les traumatismes représentent la majorité des sources de douleur. Par ailleurs, en raison de l'absence d'indicateurs spécifiques susceptibles de caractériser chaque type de douleur, l'évaluation multiparamétrique d'une situation douloureuse apparaît comme indispensable. Des grilles d'évaluation basées principalement sur des indicateurs comportementaux et quelques indicateurs physiologiques ont été développées pour les animaux de compagnies (Laboissiere 2006) et certains animaux de laboratoire comme les rongeurs (Langford *et al* 2010). Elles sont beaucoup plus rares chez les animaux de rente et sont le plus souvent spécifiques d'une espèce ou d'une pathologie/chirurgie. Une approche multiparamétrique intégrant des indicateurs comportementaux, physiologiques, inflammatoires, métaboliques, oxydatifs et zootechniques pourrait être envisagée au vue des indicateurs rapportées par la bibliographie. Cette évaluation, en discriminant plus précisément des profils de réponses en fonction du type de douleur et/ou de l'intensité devrait conduire à une utilisation plus ciblée et plus adaptée de l'arsenal thérapeutique actuellement à disposition des praticiens.

Références

- Bille C., 2008. Morphine and its derivatives systemic administration in the treatment of perioperative pain in dogs and cats. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 43, 97-107.
- Blain H., Jouzeau J.Y., Netter P., Jeandel C., 2000. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev. Méd. Int.*, 21, 978-88.
- Boissy A., 2005. Emotions and cognition: an original approach to study the emotions in animal. *Bull. Acad. Vét., France*, 158, 3.
- Boreve guide, 2010. Prise en charge de la douleur chez les bovins. *Recommandations pour le vétérinaire*, 67p.
- Caillat L.C., 2008. La chirurgie de l'intestin du veau et de la vache. Thèse, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Faculté de Médecine Créteil, France, 122p.
- Coetzee J.F., 2011. Review of pain assessment techniques and pharmacological approaches to pain relief after bovine castration: Practical implications for cattle production within the United States. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 135, 192-213.
- Coetzee J.F., 2013. Assessment and management of pain associated with castration in cattle. *Vet. Clin. Food Anim.*, 29, 75-101.
- Del Médico Zajac M.P., Ladelfa M.F., Kotsias F., Muylkens B., Thiry J., Thiry E., Romera S.A., 2010. Biology of bovine herpesvirus 5. *Vet. J.*, 184, 138-145.
- Earley B., Crowe M.A., 2002. Effects of ketoprofen alone or in combination with local anesthesia during the castration of bull calves on plasma cortisol, immunological and inflammatory responses. *J. Anim. Sci.*, 80, 1044-1052.
- Fitzpatrick J.L., Young F.J., Eckersall D., Logue D.N., Knight C.J., Nolan A., 1998. Recognising and controlling pain and inflammation in mastitis. *Anim. Health*, 36-44.
- Fourichon C., Seegers H., Bareille N., Beaudeau F., 1999. Effects of disease on milk production in the dairy cow: a review. *Preventive Vet. Med.*, 41, 1-35.
- Fourichon C., Seegers H., and Malher X., 2000. Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*, 53, 1729-1759.
- Garcia-Larrea L., Magnin M., 2008. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. *Presse Med.*, 37, 315-340.
- Giamberardino M.A. 2003. La douleur viscérale : de la physiopathologie au diagnostic et au traitement. La lettre de l'Institut UPSA de la Douleur n°21.
- Guatteo R., Levionnois O., Fournier D., Guemene D., Latouche K., Leterrier C., Mormède P., Prunier A., Servièrre J., Terlouw C., Le Neindre P., 2012. Minimising pain in farm animals: the 3S approach 'Suppress, Substitute, Soothe'. *Animal*, 6, 1261-1274.
- Heegaard P.M.H., Godson D.L., Toussaint M.J.M., Tjørnhøj K., Larsena L.E., Viuff B., Rønsholt L., 2000. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 77, 151-159.
- Heinrich A., Duffield T.F., Lissemore K.D., Millman S.T., 2010. The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cauterization with a local anesthetic. *J. Dairy Sci.*, 93, 2450-2457.
- Hocking G., Cousins M.J., 2003. Ketamine in Chronic Pain Management : An Evidence-Based Review. *Anesth. Analg.*, 97, 1730-1739.
- Holopherne D., Guatteo R., 2008. Techniques d'anesthésie locale et locorégionale chez les bovins. *Bull. G.T.V.*, 44, 35-44.
- Humblet M.F., Godeau J.M., 2005. L'haptoglobine, marqueur protéique de l'inflammation aiguë dans l'espèce bovine. *Ann. Med. Vet.*, 149, 20-33.
- Kolkman I., Aerts S., Vervaecke H., Viccal J., Vandeloek J., Kruif A., Opsomer G., Lips D., 2010. Assessment of differences in some indicators of pain in double muscled Belgian Blue cows following naturally calving vs caesarean section. *Reprod. Dom. Anim.*, 45, 160-167.
- Laboissiere B., 2006. Validation statistique des grilles 4A-Vet d'évaluation de la douleur post-opératoire chez le chien et le chat. Thèse Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 247p <http://hdl.handle.net/10068/810809>.
- Lamara A., Fieni F., Chatagnon G., Larrat M., Dubreil L., Chebloune Y., 2013. Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) replicates productively in cultured epididymal cells from goats. *Comp. Immunol., Microbiol. Infect. Dis.*, 36, 397-404.
- Langford D.J., Bailey A.L., Chanda M.L., Clarke S.E., Drummond T.E., Echols S., Glick S., Ingrao J., Klassen-Ross T., LaCroix-Fralish M.L., Matsumiya L., Sorge R.E., Sotocinal S.G., Tabaka J. M., Wong D., Van den Maagdenberg A.M.J.M., Ferrari M.D., Craig K.D., Mogil J.S., 2010. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature Method.*, 7, 447-449.
- Le Bars D., Willer J.C., 2004. Physiologie de la douleur. *EMC-Anesth. Reanim*, 1, 227-266.
- Le Neindre P., Guatteo A., Guéméné D., 2009. Douleurs Animales, les identifier, les comprendre, les limiter chez les animaux d'élevage. INRA Edition, Expertises collectives, Rapport d'expertise réalisé par l'INRA à la demande du Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche et du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, 339p.
- Levionnois O., 2008. Thérapeutique antidouleur chez les bovins : données pratiques. *Bull. GTV*, 44, 8p.
- Lizarraga I., Chambers J.P., 2012. Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *New Zealand Vet. J.*, 60, 87-94.
- Mainau E., Manteca X. 2011. Pain and discomfort caused by parturition in cows and sows. *App. Anim. Behav. Sci.*, 135, 241-251.
- Martinez V., Attal N., Bouhassira D., Lanteri-Minet M., 2010. Chronic neuropathic pain: Diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French society for the study and treatment of pain. *Douleurs-Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 11, 3-21.
- Meintjes R.A., 2012. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *The Vet. J.*, 193, 344-348.
- Mellema S.C., Doherr M.G., Wechsler B., Thueer S., Steiner A., 2006. Influence of local anaesthesia on pain and distress induced by two bloodless castration methods in young lambs. *Vet. J.*, 172, 274-283.
- Mølgaard L., Damgaard B.M., Bjerre-Harpøth V., Herskin M.S., 2012. Effects of percutaneous needle liver biopsy on dairy cow behavior. *Res. Vet. Sci.*, 93, 1248-1254.
- Molony V., Kent J.E., 1997. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J. Anim. Sci.*, 75, 266-272.
- Murata H., Shimada N., Yoshioka M., 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Vet. J.*, 168, 28-40.
- Ohtsuka H., Kudo K., Mori K., Nagai F., Hatsugaya A., Tajima M., Tamura K., Hoshi F., Koiwa M., Kawamura S., 2001. Acute phase response in naturally occurring coliform mastitis. *J. Vet. Med.*, 63, 675-678.
- Otto K.A., Short C.E., 1998. Pharmaceutical control of pain in large animals. *App. Anim. Behav. Sci.*, 59, 157-169.
- Paull D.R., Small A.H., Lee C., Palladin P., Colditz I.G., 2012. Evaluating a novel analgesic strategy for ring castration of ram lambs. *Vet. Anaesth. Anal.*, 39, 539-549.
- Paulmier V., Faure M., Durand D., Boissy A., Cognie J., Eschalier A., Terlouw C., 2015. Douleurs animales. 1. Les mécanismes. *INRA Prod. Anim.*, 28, 217-230.
- Petersen H.H., Nielsen P.J., Heegaard P.M.H. 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.*, 35, 163-187.
- Prunier A., Mounier L., Le Neindre P., Leterrier C., Mormède P., Paulmier V., Prunet P., Terlouw C., Guatteo R., 2013. Identifying and monitoring pain in farm animals: a review. *Anim.*, 7, 998-1010.
- Robertson I.S., Kent J.E., Molony V., 1994. Effect of different methods of castration on behaviour and plasma cortisol in calves of three ages. *Res. Vet. Sci.*, 56, 8-17.
- Serratrice G., Verschuere A., 2005. Système nerveux autonome. *EMC-Neurol.*, 2, 55-80.
- Stafford K.J., Mellor D.J., Todd S.E., Bruce R.A., Ward R.N., 2002. Effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods of castration. *Res. Vet. Sci.*, 73, 61-70.

Stafford K.J., Mellor D.J., 2005. Dehorning and disbudding distress and its alleviation in calves. *Vet. J.*, 169, 337-349.

Stewart M., Verkerk G.A., Stafford K.J., Schaefer A.L., Webster J.R., 2010. Noninvasive assessment of autonomic activity for evaluation of pain in calves, using surgical castration as a model. *J. Dairy Sci.*, 93, 3602-3609.

Sutherland M. A., Tucker C.B., 2011. The long and short of it: A review of tail docking in farm animals. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 135, 179-191.

Valverde A., 2005. Pain management in horses and farm animals. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, 15, 295-307.

Viñuela-Fernandez I., Jones E., Welsh E.M., Fleetwood-Walker S.M., 2007. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *Vet. J.*, 174, 227-239.

Walker K.A., Duffield T.F., Weary D.M., 2011. Identifying and preventing pain during and after surgery in farm animals. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 135, 259-265.

Yunta C., Guasch I., Bach A., 2012. Short communication: Lying behavior of lactating dairy cows is influenced by lameness especially around feeding time. *J. Dairy Sci.*, 95, 6546-6549.

Résumé

Les ruminants sont des animaux sensibles, doués de capacités émotionnelles et cognitives, pouvant être soumis à différents types de douleur (excès de nociception ou neuropathique) et ceci dans différents contextes (élevage ou expérimentation). L'évaluation de ces douleurs est souvent délicate car, dans la plupart des cas, il n'existe pas d'outil unique et spécifique mais plutôt un ensemble d'indicateurs dont les valeurs informatives sont complémentaires. Une évaluation adéquate de la douleur est essentielle afin d'optimiser sa prise en charge en utilisant au mieux l'arsenal thérapeutique actuellement à la disposition des prescripteurs. A travers cette synthèse, nous montrerons en quoi *i)* l'évaluation du type et du niveau de douleur est indispensable à une prise en charge optimale de la douleur, *ii)* une évaluation reposant sur une approche multiparamétrique est l'approche la plus adaptée à cet objectif.

Abstract

Animal pains. 2. Assessment and treatment in ruminants

Ruminants are sentient beings, endowed with emotional and cognitive abilities, which can perceive different types of pain (nociceptive or neuropathic) in different types of contexts (breeding / experimentation). Assessing pain is often difficult because, in most situations of pain, there is not a unique and specific tool but rather a set of complementary indicators. An accurate assessment of pain is essential to optimize care and use of the therapeutic arsenal currently available to prescribers. Indeed, since the therapeutic arsenal has different mechanisms of action, it is necessary to quantify pain intensity and the type of pain assessment. Through this review, we will show how: *i)* accurate assessment is essential for optimal management of pain, *ii)* an evaluation based on a multi-approach is best suited to this purpose.

FAURE M., PAULMIER V., DE BOYER DES ROCHES A., BOISSY A., TERLOUW E.M.C., GUATTEO R., COGNIÉ J., COURTEIX C., DURAND D., 2015. Douleurs animales. 2. Evaluation et traitement de la douleur chez les ruminants. *INRA Prod. Anim.*, 28, 231-242.