

ETUDE PROSPECTIVE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement le 11/06/2008
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Mr CORTIANO Xavier
Né le 18/12/1982 à AUCH (32)

Directeur de thèse : M. le Docteur VERWAERDE Patrick

JURY

PRESIDENT :
M. VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. VERWAERDE
M. PETIT

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
Melle. JOURDAN

Docteur en Médecine

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	M.	A. MILON
Directeurs honoraires	M.	G. VAN HAVERBEKE
	M.	P. DESNOYERS
Professeurs honoraires	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELF
	M.	M. ECKHOUTTE
	M.	D. GRIESS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. AUTFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- M. BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. MARTINEAU Guy-Pierre, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
- M. SAUTET Jean, *Anatomie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DUCOS Alain, *Zootechie*
- M. DUCOS de LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. PICALET Dominique, *Pathologie infectieuse*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mlle. TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores domestiques*

INGENIEUR DE RECHERCHE

- M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
- M. SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mme BENNIS-BRET, Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCLAINVILLE –CAMUS, Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologie, Histologie*
Mme LETRON –RAYMOND, Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme TROEGELER –MEYNADIER, Annabelle, *Alimentation*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*
M. VOLMER Romain, *Infectiologie*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
Mlle GOSSOT Pauline, *Pathologie Chirurgicale*
Mlle RATTEZ Elise, *Médecine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle BIBBAL Delphine, *H.I.D.A.O.A Sciences de l'Alimentation*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*
M. PAIN Amélie, *Médecine Interne*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales*
M. TREVENNEC Karen, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

REMERCIEMENTS

A notre jury de thèse

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Anesthésiologie

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

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Claude PETIT

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pharmacie et toxicologie

Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Verwaerde

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie, Réanimation, urgence, soins intensifs

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,

Sincères remerciements.

A Mademoiselle le Docteur Jourdan

Chargé de consultation à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie, Réanimation, urgence, soins intensifs

Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A mes parents, pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez toujours prodigué sans compter.

A ma sœur, pour ta bienveillance quasi-maternelle, pour ton amour exprimé certes à ta façon...mais on ne peut plus tangible.

A mon frère, pour ton constant sourire lors de nos retrouvailles, pour ta présence chaleureuse et bienveillante.

A mon grand-père Tranquille, pour tes leçons de vie et ta sagesse. Ton enseignement n'est pas perdu...

A mes autres grands-parents, pour votre amour.

A ma marraine, pour ton soutien et pour la force dont tu fais preuve devant les obstacles de la vie.

Au « quinté miramarien » et à Julien, pour toute l'amitié que vous me portez. Qu'elle traverse les années.

A tous les professeurs qui m'ont transmis la passion de la biologie, puis de la médecine, et tout particulièrement au premier d'entre eux, **Mr Bourdères**.

Table des matières

Introduction.....	p 13
Première partie : Revue de littérature : La morphine et ses propriétés pharmacologiques....	p 15
1 : Historique.....	p 17
1-1 : De l’opium à la morphine.....	p 17
1-2 : Structure de la morphine.....	p 17
2 : Mode d’action de la morphine.....	p 19
2-1 : Les récepteurs aux opiacés.....	p 19
2-1-1 : données de base sur l’existence.....	p 19
2-1-2 : multiplicité des récepteurs.....	p 19
2-1-3 : localisations et rôles des récepteurs.....	p 22
2-2 : Les opioïdes endogènes.....	p 24
3 : Pharmacologie de la morphine.....	p 27
3-1 : Pharmacodynamie.....	p 27
3-1-1 : actions sur le système nerveux central.....	p 28
3-1-1-1 : effets sur le comportement.....	p 28
3-1-1-2 : effet analgésique.....	p 30
3-1-1-3 : effet émétisant.....	p 31
3-1-1-4 : effets sur la thermorégulation.....	p 34
3-1-1-5 : effets dépresseur respiratoire et antitussif.....	p 34
3-1-1-6 : effets sur le diamètre pupillaire.....	p 36
3-1-1-7 : effets sur le système endocrine.....	p 36
3-1-1-8 : effets sur le bas appareil urinaire.....	p 37
3-1-1-9 : tolérance et dépendance.....	p 37
3-1-2 : actions sur le système gastro-intestinal.....	p 39
3-1-3 : actions sur le système cardio-vasculaire.....	p 41
3-2 : Pharmacocinétique.....	p 43
3-2-1 : absorption/distribution.....	p 43
3-2-2 : métabolisme et élimination.....	p 44

Deuxième partie : Etude prospective sur les salivations, nausées et vomissements induits par la morphine chez les carnivores domestiques.....	p 45
1 : Problématique.....	p 47
2 : Matériel et méthodes.....	p 49
2-1 : Population de l'étude.....	p 49
2-2 : Modalités d'administration et d'observation.....	p 50
2-3 : Analyse statistique.....	p 52
3 : Résultats.....	p 53
3-1 : Observations réalisées dans l'espèce canine.....	p 53
3-1-1 : incidence des effets indésirables digestifs en fonction du nombre d'injection de morphine.....	p 53
3-1-2 : facteurs influençant l'incidence des effets indésirables digestifs dans l'espèce canine.....	p 55
3-1-2-1 : influence du sexe.....	p 55
3-1-2-2 : influence de la voie d'injection.....	p 56
3-1-2-3 : influence de la dose administrée.....	p 57
3-1-2-4 : influence de la douleur au moment de l'injection.....	p 58
3-1-2-5 : influence de la présence d'un traitement concomitant à l'acépromazine.....	p 59
3-2 : Observations réalisées dans l'espèce féline.....	p 60
3-1-1 : incidence des effets indésirables digestifs en fonction du nombre d'injection de morphine.....	p 60
3-1-2 : facteurs influençant l'incidence des effets indésirables digestifs dans l'espèce féline.....	p 61
3-2-2-1 : influence du sexe.....	p 61
3-2-2-2 : influence de la voie d'injection.....	p 62
3-2-2-3 : influence de la dose administrée.....	p 62
3-2-2-4 : influence de la douleur au moment de l'injection.....	p 63
3-2-2-5 : influence de la présence d'un traitement concomitant à l'acépromazine.....	p 63
4 : Discussion.....	p 65

Conclusions et perspectives.....	p 71
Bibliographie.....	p 73
Annexe 1 : Fiche d'inclusion.....	p 83
Annexe 2 : Fiche d'observation / administration de morphine.....	p 84
Annexe 3 : Fiche d'observation / observation des effets.....	p 85
Annexe 4 : Grille 4aVet : modèle chien.....	p 86
Annexe 5 : Grille 4aVet : modèle chat.....	p 87

Table des figures et tableaux

Table des figures :

- Figure 1 : La molécule de morphine.....p 18
- Figure 2 : Influence d'une administration sous-cutanée de morphine (0,5mg/kg) sur la pression intra gastrique chez le chien vigile.....p 32
- Figure 3 : Nombre d'animaux ayant reçu un numéro d'injection donné.....p 50
- Figure 4 : Pourcentages d'effets indésirables en fonction du numéro d'injection chez les chiens.....p 54
- Figure 5 : Pourcentages d'effets indésirables en fonction du numéro d'injection chez les chats.....p 60

Table des tableaux :

- Tableau 1 : Nomenclature des récepteurs aux opiacés.....p 21
- Tableau 2 : Les sous-types de récepteurs aux opioïdes et de leurs actions, d'après les données chez l'animal d'expérimentation.....p 23
- Tableau 3 : Répartition de la population d'étude selon le sexe et l'espèce.....p 49
- Tableau 4 : Répartition des administrations de morphine selon la dose et la voie d'injection.....p 51
- Tableau 5 : Pourcentages d'effets indésirables digestifs observés chez les chiens....p 54
- Tableau 6 : Pourcentages d'effets obtenus selon le sexe en 1^{ère} injection.....p 55
- Tableau 7 : Pourcentages d'effets obtenus selon le sexe pour les autres numéros d'injection.....p 55
- Tableau 8 : Pourcentages d'effets obtenus selon la voie d'injection en 1^{ère} injection.....p 56
- Tableau 9 : Pourcentages d'effets obtenus selon la voie d'injection pour les autres numéros d'injection.....p 56
- Tableau 10 : Pourcentages d'effets obtenus selon la dose d'injection en 1^{ère} injection.....p 57

- Tableau 11 : Pourcentages d'effets obtenus selon la dose d'injection pour les autres numéros d'injection.....p 57
- Tableau 12 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence ou non de douleur lors de la 1^{ère} administration.....p 58
- Tableau 13 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence d'un traitement concomitant à l'ACP en 1^{ère} injection.....p 59
- Tableau 14 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence d'un traitement concomitant à l'ACP pour les autres numéros d'injection.....p 59
- Tableau 15 : Pourcentages d'effets obtenus chez les chats et comparaison avec ceux obtenus chez les chiens.....p 61
- Tableau 16 : Pourcentages d'effets obtenus selon le sexe.....p 61
- Tableau 17 : Pourcentages d'effets obtenus selon la voie d'injection.....p 62
- Tableau 18 : Pourcentages d'effets obtenus selon la dose d'injection.....p 62
- Tableau 19 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence ou non de douleur lors de l'administration de morphine.....p 63
- Tableau 20 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence d'un traitement concomitant à l'ACP en 1^{ère} injection.....p 63

Introduction

La prise en charge de la douleur occupe une place de plus en plus grande dans la pratique vétérinaire actuelle. Au travers notamment de la formation continue, les praticiens s'avèrent de mieux en mieux sensibilisés aux désordres métaboliques et fonctionnels imputables à la douleur. Depuis quelques années, la morphine, en tant que chef de file des analgésiques forts, a donc naturellement fait son apparition dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire quotidien.

De nombreux freins demeurent toutefois dans son utilisation courante. Certains concernent son caractère de stupéfiant, engendrant des lourdeurs administratives liées à son approvisionnement, son utilisation et sa conservation. D'autres relèvent des nombreux effets indésirables qu'on lui attribue, parfois sans fondement scientifique. Ainsi, à notre connaissance, peu d'études se sont intéressées à l'incidence réelle de ces effets chez les carnivores domestiques. De plus, la plupart d'entre elles ne possèdent pas un échantillon assez conséquent pour pouvoir tirer des conclusions probantes. Il nous semble donc pertinent de mettre en œuvre un travail, prenant en compte un grand nombre d'administrations, afin d'évaluer l'incidence de certains effets indésirables morphino-induits rencontrés dans la pratique vétérinaire courante.

Après avoir effectué un rappel bibliographique sur la morphine et ses propriétés pharmacologiques, nous présenterons les méthodes et résultats de notre étude, qui seront discutés en dernier lieu.

Première partie

Revue de littérature :

La morphine et ses propriétés pharmacologiques.

1 : Historique

1-1 : De l'opium à la morphine

L'opium est certainement un des agents pharmacologiques les plus anciennement connus. 4000 ans avant notre ère, les sumériens connaissaient déjà les effets du jus desséché de certains pavots. Les premières traces écrites de son utilisation médicale remontent à 1500 ans avant JC où il était recommandé pour soulager la douleur. Plus tard, la médecine arabe de la fin du premier millénaire reconnut son action antidiarrhéique.

L'opium est l'exsudat laiteux desséché issu de l'incision de la capsule protégeant les graines du pavot *Papaver somniferum*, originaire d'Asie mineure. Ses principes actifs sont des alcaloïdes naturels représentant approximativement 25% de son poids. Le principal est la morphine (10% de son poids). Son isolation à partir de l'opium a été effectuée au début du XIX^{ème} siècle (1805) par un pharmacien allemand, Setürner. La morphine a été le premier alcaloïde végétal isolé à l'état pur.

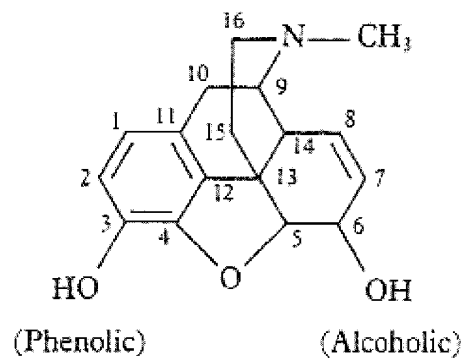
1-2 : Structure de la morphine

La molécule de morphine se compose d'un noyau phénantrène partiellement hydrogéné, d'un pont oxygène et d'une structure azotée de type éthanamine. Ses propriétés pharmacologiques reposent sur les deux groupes alcoolique et phénolique présents respectivement en C6 et C3 (*cf fig. 1*). Si on substitue un de ces 2 groupes, le profil pharmacologique de la molécule obtenue change. On obtient ainsi les dérivés semi-synthétiques de la morphine (ex : codéine, héroïne, hydromorphone...). Ils ont, en fonction des modifications apportées à la molécule initiale, des actions pharmacologiques différentes (Martin, 1984). On peut observer des relations structure-activité étroites au sein des opiacés.

Remarque de terminologie : - les opiacés sont des produits dérivés de l'opium. Ils comprennent les composés de l'opium (morphine, codéine, thébaïne,...), ainsi que les dérivés semi-synthétiques de ces molécules.

- le terme opioïde est plus global. Il s'applique à tous les agonistes et antagonistes ayant une activité se rapprochant de celle de la morphine, ainsi qu'aux peptides opioïdes naturels et synthétiques.

➤ *Figure 1 : La molécule de morphine.*



2 : Mode d'action de la morphine

2-1 : Les récepteurs aux opiacés

2-1-1 : données de base sur l'existence des récepteurs

L'hypothèse selon laquelle les effets des opiacés résultent d'une action sur des récepteurs spécifiques est née à la suite de la découverte de leurs relations structure-activité (*cf* 1.2). Ces relations révèlent l'existence d'une stéréospécificité stricte. D'autres modifications de la molécule de morphine ont ensuite permis de développer des antagonistes compétitifs (ex: naloxone), qui ont montré un effet dose-dépendant, aboutissant à un effet maximal (saturabilité) (Martin, 1967). Enfin, au début des années 70, grâce au développement de ligands radioactifs à très haute affinité et porteurs d'une activité spécifique élevée, des études de liaison ont permis d'affirmer l'existence de différents récepteurs (Goldstein et al., 1971 ; Pert et Snyder, 1973 ; Terenius, 1973 ; Simon et al., 1973).

2-1-2 : multiplicité des récepteurs

Le premier signe de l'existence de multiples types de récepteurs aux opiacés a été découvert lors de l'examen des actions d'un dérivé de la morphine, la nalorphine. Cette molécule se comporte, en présence de morphine, comme un antagoniste, mais possède les propriétés analgésiques d'un agoniste lorsqu'elle est administrée seule. Ces travaux ont permis à Martin (1967) de proposer le concept de "*dualisme du récepteur*". L'auteur a ainsi postulé l'existence de deux types de récepteurs, l'un pour la morphine (appelé M), et l'autre pour la nalorphine (appelé N).

Avec la découverte de nouveaux opiacés de synthèse, ce modèle à deux récepteurs s'est révélé insuffisant pour expliquer la diversité et la sélectivité des actions de nombreuses molécules. Ainsi, Martin et al. (1976) ont distingué le récepteur de type μ (pour morphine), le récepteur de type κ (pour ketocyclazocine) et le récepteur de type σ (pour SKF10,047 ou N-allylnormetazocine). Plus tard, Lord et al. (1977) ont décrit le récepteur de type δ (pour vas deferens). Des recherches ultérieures ont montré que le récepteur de type σ n'était pas un récepteur aux opiacés, et la classification des récepteurs opioïdes s'est maintenue aux trois sous-types, μ , δ , et κ (Dhawan et al., 1996).

L'utilisation d'antagonistes irréversibles et d'agonistes spécifiques a suggéré l'existence de différents sous-types de récepteurs aux opiacés. Ces sous-types pourraient correspondre à différents états de couplage d'un même récepteur (couplage aux protéines de transduction de type G). D'après Pasternak (1993), il y aurait deux sous-types de récepteurs μ , appelés μ_1 et μ_2 , le sous-type μ_1 étant plus affine pour la morphine que μ_2 .

De nombreuses données indiquent aussi l'existence de 2 sous-types du récepteur δ : δ_1 et δ_2 . Un certain nombre d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs δ sont d'ailleurs aujourd'hui considérés comme des ligands spécifiques de l'un ou de l'autre de ces deux sous-types (Portoghese et al., 1992 ; Sofuoglu et al., 1991).

L'existence de sous-types des récepteurs κ est moins clairement établie. Cependant, ils restent actuellement séparés en trois sous-types : κ_1 , κ_2 et κ_3 en fonction de leurs affinités respectives pour différents opiacés (Clark et al., 1989 ; Dhawan et al., 1996).

Des données récentes semblent indiquer que les récepteurs aux opiacés peuvent former des hétérodimères ayant des propriétés pharmacologiques différentes des homodimères. Ces observations pourraient au moins partiellement expliquer la pharmacologie parfois complexe de certains opiacés (Williams et al., 2001).

La classification des récepteurs aux opiacés est encore en évolution, et certaines observations suggèrent l'existence d'autres types de récepteurs. Ainsi le récepteur ϵ , le récepteur ξ et un site de haute affinité λ , pourraient en faire partie (Van Ree et al., 1999). De même, le récepteur N/OFQ (pour récepteur orphelin) qui possède un haut degré d'homologie structurale avec les récepteurs aux opiacés, pourrait faire partie de cette classification. Cependant, ses propriétés pharmacologiques induites par les agonistes classiques s'avèrent nettement différentes (Alexander et Peters, 2000).

Le comité sur les récepteurs aux opiacés de l'IUPHAR (*International Union of Pharmacology*) a proposé une autre terminologie pour les différencier : récepteurs MOP, DOP et KOP (par *Mu Opioid Peptide*, *Delta Opioid Peptide* et *Kappa Opioid Peptide*). D'autres nomenclatures existent : OP3 et MOR pour les récepteurs μ , OP1 et DOR pour les récepteurs δ , et OP2 et KOR pour les récepteurs κ (Dhawan et al., 1996 ; Alexander et Peters, 2000). (cf *Tableau 1*)

➤ *Tableau 1 : Nomenclature des récepteurs aux opiacés.*

Récepteurs aux opiacés			Ligands opiacés endogènes préférentiels
Recommandation IUPHAR	de Nomenclature classique	Autres nomenclatures	
DOP	δ	OP1, DOR	Enképhalines, β -endorphines
KOP	κ	OP2, KOR	Dynorphines
MOP	μ	OP3, MOR	Endomorphine-1

(Van Ree et al., 1999 ; Alexander et Peters, 2000)

2-1-3 : localisations et rôles des récepteurs

Les études d'hybridation *in situ*, à l'aide de sondes ARNm hautement spécifiques ont permis de découvrir la distribution des récepteurs aux opiacés au sein du système nerveux central, tout d'abord dans des modèles animaux (rat, souris, cobaye) puis chez l'homme (Mansour et al., 1994 ; Pechys et al., 1999). (*cf tableau 2*)

Le récepteur μ est présent dans la substance grise centrale impliquée dans la perception de la douleur, dans les noyaux impliqués dans le contrôle de la respiration, et dans les neurones de l'area postrema qui contient la Chemoreceptor trigger zone, point de départ du réflexe de vomissement (Delfs et al., 1994). Cette répartition est corrélée avec les aires du cerveau sur lesquelles agit la morphine, expliquant de ce fait ses actions centrales (analgésie, dépression respiratoire, vomissements ; *cf 3.1.1*). D'autres études autoradiographiques ont montré une distribution dense en récepteurs μ tout au long du tractus gastro-intestinal (Nishimura et al., 1986). D'après Pasternak (1993), le sous-type μ_1 a une haute affinité pour la morphine et semble induire ses effets analgésiques par une action au niveau supramédullaire. Le sous-type μ_2 a une plus faible affinité pour la morphine et semble être responsable de l'analgésie au niveau médullaire, de la dépression respiratoire, et de la réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal.

Le récepteur κ_1 est exprimé dans les régions hypothalamiques, rendant compte des nombreux effets neuro-endocriniens des agonistes κ sélectifs comme par exemple une libération d'ACTH (Pfeiffer, 1986). Ces substances induisent une analgésie qui n'est pas diminuée chez les animaux rendus tolérants aux agonistes μ . Le récepteur κ_1 est responsable d'une analgésie médullaire alors que le récepteur κ_3 est à l'origine d'une analgésie supramédullaire (Pasternak, 1993). Les agonistes κ induisent aussi, à un degré moindre que les agonistes μ , une dépression respiratoire. Chez l'homme, les agonistes κ produisent non pas une euphorie, ce qui est le cas avec les agonistes μ , mais des effets dysphoriques et psychodysléptiques (sensations de désorientation et/ou de dépersonnalisation) (Pfeiffer, 1986).

Les récepteurs δ sont notamment localisés dans la corne dorsale de la moelle épinière, lieu du premier relais des voies nerveuses afférentes de la douleur. Dans les modèles animaux, les agonistes relativement spécifiques induisent une analgésie, à la fois médullaire et supramédullaire, des effets de renforcement positif à un niveau supramédullaire et un effet antinociceptif à la chaleur à un niveau médullaire (Heyman et al., 1988 ; Pasternak, 1993).

➤ *Tableau 2 : Les sous-types de récepteurs aux opioïdes et de leurs actions, d'après les données chez l'animal de laboratoire.*

	Sous-types de récepteurs	Effet d'un agoniste
Analgésie: supramédullaire	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	analgésie
médullaire	$\mu_2, \delta_2, \kappa_1$	analgésie
Fonction respiratoire	μ_2	dépression
Tractus gastro-intestinal	μ_2, κ	diminution du transit
Effets psychodysléptiques	κ	augmentation
Sédation	μ, κ	augmentation
Diurèse	κ_1	augmentation
Appétit	μ, κ, δ	augmentation
Régulation hormonale:		
prolactine	μ_1	augmentation de la libération
GH	μ_2 et/ou δ	augmentation de la libération

Toutes les corrélations figurant dans ce tableau sont fondées sur des résultats d'études chez le rat et la souris, et il existe parfois des différences entre les espèces. De ce fait, toute généralisation de ces associations aux carnivores domestiques doit faire appel à la plus grande prudence. D'après Pasternak (1993).

Il est à noter qu'outre ces localisations centrales, diverses études ont permis de suspecter et d'objectiver la présence de récepteurs opiacés dans divers tissus périphériques non nécessairement de nature nerveuse comme par exemple l'articulation (Elvenes et al., 2003).

2-2 : Les opioïdes endogènes

La découverte de récepteurs spécifiques pour la morphine et ses dérivés dans le système nerveux a logiquement induit la question suivante : comment se fait-il que le système nerveux de l'homme possède des récepteurs spécifiques pour un alcaloïde extrait d'un pavot originaire d'Asie Mineure et d'Extrême Orient ?

La réponse était simple : le système nerveux produit des opiacés endogènes.

Le premier signe de l'existence d'opioïdes endogènes est issu des travaux de Hughes (1975). Ils ont montré que des extraits de cerveau possédaient une activité semblable à celle produite par les opiacés. D'autres investigations ont conduit à l'isolement et la caractérisation des enképhalines, les premiers opioïdes endogènes découverts (Hughes et al., 1975). Il s'agit de deux pentapeptides, la leucine-enképhaline et la méthionine-enképhaline, dont les actions, semblables à celles de la morphine, sont neutralisées par la naloxone, un antagoniste spécifique des récepteurs aux opiacés. Au cours des quinze dernières années, on a identifié et caractérisé dans le système nerveux de nombreux autres opioïdes endogènes. Récemment, il a été montré que ces peptides pouvaient être regroupés en trois familles, chacune dérivée d'un précurseur de haut poids moléculaire (Van Ree et al., 1999). Ces différents ligands opioïdes endogènes montrent des affinités différentes pour les différents récepteurs aux opiacés : endomorphines pour les récepteurs μ , enképhalines et β -endorphines pour les récepteurs δ et dynorphines pour les récepteurs κ (*cf Tableau 1*).

Ces peptides, et les précurseurs dont ils sont dérivés, sont contenus dans des groupes de neurones définis. Cependant plusieurs peptides peuvent co-exister dans un même neurone (Weihe et al., 1988). Il est intéressant de noter que certains peptides sont présents dans des régions du SNC impliquées dans l'expression des effets de la morphine. Par exemple, les peptides dérivés de proenképhaline sont présents notamment au niveau de la substance grise centrale et des couches I et II de la moelle épinière (action analgésique, *cf 3.1.1.2*), de l'amygdale et du cortex cérébral (effets sur le comportement, *cf 3.1.1.1*), de la moelle allongée (action émétisante, *cf 3.1.1.3*), ainsi que de l'éminence médiane (actions neuro-endocrinienne, *cf 3.1.1.7*) (Shivers et al., 1986 ; Mitchell et al., 1992 ; Van Ree et al., 2000). Ils sont aussi présents à l'extérieur du SNC, notamment au niveau du tractus gastro-intestinal (Monstein et al., 2006).

La découverte des opioïdes endogènes, de même que les études consacrées à leurs localisations et leurs effets biologiques, ont d'ailleurs permis de définir et de mieux connaître les circuits neuronaux et les mécanismes de contrôle de la douleur. Ainsi, on sait notamment que ce contrôle s'exerce à trois étages du système nerveux central : la substance grise centrale, certains noyaux du raphé et la corne dorsale de la moelle épinière. La stimulation électrique ainsi que l'application de morphine à ces différents étages sont à l'origine d'un effet analgésique (Urca et al., 1977 ; Oleson et al., 1978 ; Llewelyn et al., 1986).

De même, ces études ont permis de montrer que divers groupes neuronaux contenant des opioïdes endogènes sont présents le long des voies ascendantes de la douleur. Ils ont pour rôle de les inhiber, et constituent ainsi des voies descendantes inhibitrices de la douleur. C'est à ces différents étages (spinal et supraspinal) que s'exerce l'effet analgésique de la morphine.

3 : Pharmacologie de la morphine

3-1 : Pharmacodynamie

La morphine est un μ agoniste pur. Aux doses usuelles, elle se lie de manière relativement sélective à ce type de récepteur. La localisation des récepteurs μ est donc corrélée aux effets pharmacologiques de la morphine (*cf* 2.1.3). Il faut cependant signaler qu'à des doses plus élevées, la morphine peut se fixer sur d'autres types de récepteurs opioïdes, entraînant ainsi un changement de son profil pharmacologique. Elle est, de ce fait, capable de produire un effet analgésique chez des souris dépourvues de récepteurs μ , via des récepteurs spinaux κ . Les doses administrées sont alors supérieures à celles nécessaires pour une même intensité d'analgésie chez des souris de type sauvage (Yamada et al., 2006).

Les effets pharmacologiques de la morphine sont très variables d'une espèce à l'autre. Ces dissemblances reposent non seulement sur des variations d'affinité des récepteurs mais aussi sur des différences pharmacocinétiques. Ainsi, une donnée vraie pour une espèce ne peut en aucun cas être extrapolée à une autre.

De plus, on sait depuis maintenant plusieurs années qu'il existe des sensibilités individuelles aux effets de la morphine. Les nouveaux-nés s'avèrent très sensibles aux morphiniques en raison d'une barrière hémato-méningée assez perméable (Auguy-Valette et al., 1978). Les animaux âgés ou débilités sembleraient aussi avoir une sensibilité accrue. Inversement, la sensibilité peut être diminuée chez des animaux ayant développé une tolérance (*cf* III.1.1.9). Cependant les mécanismes expliquant ces variations interindividuelles restent souvent mal compris.

En pratique, il conviendra donc de toujours tenir compte de l'animal, de son âge et de son état de santé afin d'établir justement les indications et les doses à utiliser.

La morphine présente principalement des effets pharmacologiques au niveau de trois systèmes de l'organisme : le système nerveux central, le système gastro-intestinal et le système cardio-vasculaire.

3-1-1 : action sur le système nerveux central (SNC)

La plupart des effets induits par la morphine résulte de son interaction avec des récepteurs aux opioïdes situés dans le SNC. Tous ces effets sont dose-dépendants.

3-1-1-1 : effets sur le comportement

Les effets sur le comportement sont généralement précoces par rapport à l'administration de morphine. Au sein des mammifères, il apparaît des différences notables entre deux groupes d'espèces. Une stimulation du SNC peut être observée dans un premier groupe qui comprend le chat, le cheval, la chèvre, le mouton, le porc et la vache, tandis qu'une dépression du SNC s'avère plutôt observable chez le chien et les primates (Simon et Hiller, 1978).

Ces variations trouvent leur origine dans une répartition différente des récepteurs aux opioïdes au sein du SNC. Les plus fortes concentrations de récepteurs sont observées quelque soit le groupe dans le système limbique mais, au sein de celui-ci, il existe une différence notable au sein des amygdales et des lobes frontaux corticaux. Dans le premier groupe, on observe une densité deux fois moindre de récepteurs, comparé au second groupe, chez qui la morphine possède un effet déresseur central (Simon, 1977).

Chez le chat, du fait de ces effets excitateurs centraux qui se caractérisent par de l'agitation, de l'hyperexcitation, un comportement agressif et de l'insomnie (French et al., 1979 ; King et al., 1981), une controverse pourrait encore subsister quant à l'utilisation de la morphine dans cette espèce, notamment en pré ou péri opératoire. Cependant, ces réponses agressives dépendent fortement de la sensibilité individuelle et sont la plupart du temps liées à un surdosage. La morphine, à des doses faibles (0.1-0.3 mg/kg), est capable de procurer chez le chat un haut degré d'analgésie sans pour autant induire d'excitation (Robertson et Taylor, 2004).

Bien qu'assez mal compris, cet effet excitateur central semble être dû à une action indirecte de la morphine sur les voies noradrénergiques centrales. La morphine serait à l'origine d'une libération brutale et massive de noradrénaline (Dhasmana et al., 1972 ; Fidecka et al., 1978a et 1978b). Cette hypothèse permet d'expliquer le rôle préventif des agents adrénérgiques bloquants, comme la réserpine, la tétrabénazine, les alpha2-agonistes ou les phénothiaziques, sur ces comportements agressifs.

Ainsi, malgré son action excitatrice centrale, la morphine reste utilisable dans cette espèce à condition de maîtriser les doses administrées. Sur des chats douloureux, on obtient en fait un effet calmant qui facilite la manipulation de l'animal. De plus, si l'on souhaite augmenter les doses administrées, il est possible de prévenir tout effet excitateur central en associant la morphine à un phénothiazique comme l'acépromazine (concept de *neuroleptanalgésie*). Dans ce cas, il faudra veiller à réduire la dose préconisée pour chacun des médicaments car ils ont tous deux une action dépressive respiratoire et vasodilatatrice périphérique (*cf* 3.1.1.5 ; 3.1.3).

Au contraire, chez le chien, on observe une dépression du SNC pouvant aller jusqu'à la sédation lors de l'administration de doses élevées. Avant d'atteindre cette phase de dépression, les chiens montrent paradoxalement une brève période d'excitation centrale marquée par de l'agitation et de la polypnée. Cet effet précoce stimulant s'avère plus flagrant si on augmente démesurément les doses. A très fortes doses (180 mg/kg), la morphine provoque des convulsions (De castro et al., 1979).

Par la suite, ces signes d'excitation centrales disparaissent progressivement pour laisser place à de la stupeur, témoin d'une dépression du cortex. Ainsi, l'utilisation en pré-anesthésie de la morphine, ou tout autre agoniste μ , dans cette espèce en facilite la manipulation notamment lors de la préparation à l'induction d'une anesthésie générale.

3-1-1-2 : effet analgésique

L'analgésie peut se définir comme une diminution objective de la sensation douloureuse ne s'accompagnant pas de perte de conscience. Dans toutes les circonstances engendrant de la douleur physique, deux aspects sont à considérer : la douleur en tant que processus neurophysiologique relayé par des afférences sensorielles spécifiques, et la douleur en tant que processus neuropsychologique, c'est-à-dire l'élaboration de la perception sensorielle au niveau psychique. La douleur est donc constituée d'une sensation d'origine et d'une réaction à cette sensation qui s'apparente à une réaction de stress mental, pouvant être délétère pour l'organisme. Ainsi, la douleur est responsable d'anxiété, d'anorexie, d'insomnie, de catabolisme tissulaire et de multiples dysfonctions organiques.

Même s'il existe de nombreux moyens permettant une évaluation symptomatique de la douleur chez les carnivores domestiques, les informations sur l'efficacité analgésique de la morphine dans ces espèces sont généralement extrapolées à partir d'observations réalisées sur des patients humains ou sur des animaux de laboratoire soumis à différents types de douleur (hot plate, injection intraplantaire de carragénine, ...). Chez l'homme il est en effet possible d'évaluer par la verbalisation la réponse psychique, totalement subjective, au stimulus douloureux.

La morphine apparaît particulièrement efficace sur l'aspect émotionnel de la douleur : on observe chez les patients une augmentation de la capacité à tolérer la douleur bien que celle-ci soit parfois encore perçue en tant que sensation. Elle diminue donc les symptômes de réaction liés à la perception douloureuse et rend ainsi la perception globale de la douleur plus tolérable.

Cependant, cet effet psychologique ne constitue pas le seul mécanisme de l'analgésie morphinique : des effets neurophysiologiques sont en plus exercés par la morphine à des différents étages des voies nerveuses véhiculant la perception douloureuse (*cf* 2.2). Elle élève ainsi le seuil de déclenchement de la sensation de douleur, de façon à ce que celle-ci ne soit perçue que si l'intensité du stimulus douloureux est largement augmentée (Gourlay et Cousins, 1984 ; Willer, 1985).

Il est important également de faire la distinction entre la douleur due à la stimulation des récepteurs nociceptifs et transmise par des voies nerveuses intactes (nociception), et la douleur causée par une atteinte des structures nerveuses, impliquant souvent une hypersensibilité nerveuse (neuropathie). La douleur par excès de nociception est classiquement sensible à la morphine, alors que la douleur de type neuropathique répond mal et nécessite souvent de plus fortes doses de morphine ou des analgésiques de classe non conventionnelle (McQuay, 1988).

En résumé, la morphine est un analgésique plus efficace contre les douleurs sourdes et continues pour lesquelles la composante émotionnelle est forte, que contre les douleurs aiguës à caractère intermittent. Elle est efficace à la fois pour contrôler des douleurs viscérales et somatiques, mais soulage mal les douleurs neuropathiques. La morphine est un antalgique de palier III selon le classement de l'Organisation Mondiale de la Santé.

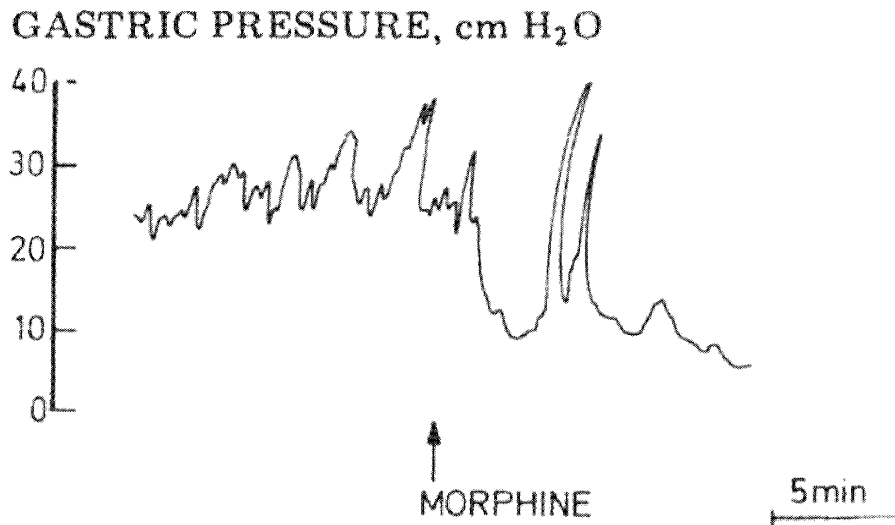
3-1-1-3 : effet émétisant

La morphine présente un effet émétisant d'origine centrale. Des vomissements précoces, en règle générale précédés de salivations et de nausées, peuvent être induits chez le chien, dans les 10 minutes suivant une administration (Valverde et al., 2004). Des défécations peuvent aussi se produire, traduisant une stimulation initiale de l'activité contractile gastro-duodénale (Vaught et al., 1985).

L'état nauséux semble être lié à une brusque variation de la pression intra gastrique. Chez l'homme, la relaxation gastrique est le phénomène gastro-intestinal le plus important durant l'état nauséux précédant le vomissement (Borison et Wang, 1953).

La figure 2 montre, chez le chien, l'influence d'une injection de morphine sur la pression intra gastrique. On observe une relaxation gastrique d'installation rapide, suivie de pics de pression traduisant les contractions de la sangle abdominale durant les vomissements. Cependant, lorsque des doses plus faibles de morphine sont administrées, on enregistre toujours une relaxation gastrique mais pas les pics de pression. Ces données apparemment contradictoires suggèrent que la relaxation gastrique et les vomissements provoqués par la morphine puissent être supportés par des mécanismes différents, ou que les réseaux neuronaux commandant la relaxation gastrique soient plus sensibles aux stimuli de basse intensité que ceux à l'origine du vomissement (Lefebvre et al., 1981).

- Figure 2 : Influence d'une administration sous-cutanée de morphine (0,5mg/kg) sur la pression intra gastrique chez le chien vigile.



Il semblerait en fait, que la morphine possède à la fois un effet émétique et anti-émétique. L'effet émétique est lié à son action activatrice de la *chemoreceptor trigger zone* (récepteurs δ), alors que l'effet anti-émétique traduit son influence inhibitrice sur le centre du vomissement (récepteurs μ et/ou δ) (Blancquaert et al., 1986).

La *chemoreceptor trigger zone* est située au niveau de l'area postrema dans la moelle allongée, hors de la barrière hémato-méningée, alors que le centre du vomissement se trouve dans le tronc cérébral, en arrière de cette même barrière (Wilson et brodie, 1961). Cette observation explique l'effet dose-dépendant de la morphine sur le vomissement. De faibles doses intraveineuses de morphine (0,3 mg/kg) induisent des vomissements, alors que des doses modérées (1 mg/kg) réduisent la survenue de tels épisodes. Les doses fortes (2 mg/kg), quant à elles, n'en entraînent pas, et préviennent de surcroît les vomissements induits par l'apomorphine, un puissant émétique agissant au niveau de la *chemoreceptor trigger zone* (Blancquaert et al., 1986 ; Scherkl et al., 1990).

A cause de sa faible liposolubilité, à doses faibles, la morphine ne traversent pas en assez grande quantité la barrière hémato-méningée et n'atteint ainsi que la *chemoreceptor trigger zone* mais pas le centre du vomissement, conduisant donc à un effet pro-vomitif. Au contraire, de fortes doses peuvent atteindre plus facilement le centre du vomissement et ainsi bloquer l'effet émétique induit par la *chemoreceptor trigger zone* (Blancquaert et al., 1986).

Chez le chat, les opioïdes μ -agonistes beaucoup plus liposolubles que la morphine, comme le fentanyl ou le sufentanil, ne provoquent pas de vomissements (Costello et Borison, 1977). Ceci reflète leur capacité à traverser facilement la barrière hémato-méningée. De même, chez le chien, ces mêmes opioïdes n'ont pas d'effet vomitif, et peuvent de surcroît bloquer l'effet émétique de l'apomorphine ou de faibles doses de morphine (Blancquaert et al., 1986), confirmant ainsi l'action anti-émétique de la morphine sur le centre du vomissement.

Dans un cadre clinique, cette action émétisante de la morphine peut s'avérer à l'origine d'un accroissement de la morbidité. Ainsi, par exemple lors de contexte clinique associé ou susceptible d'être associé à une augmentation de la pression intra crânienne et/ou intra oculaire, les vomissements ou plus simplement les nausées peuvent aggraver l'hypoxie cérébrale ou les lésions oculaires. De même, dans un contexte d'anesthésie générale les nausées peuvent être associées à une majoration du risque de pneumonie par fausse déglutition. Cependant, il est classiquement convenu que ces effets émétisants peuvent être prévenus notamment par l'administration préalable d'acépromazine (Valverde et al., 2004), ou d'un opioïde antagoniste, la méthyl-naltrexone. Ce dernier, ne traversant pas la barrière hémato-méningée, bloque les effets périphériques de la morphine, comme son effet émétique, sans altérer ses effets centraux, anti-émétique ou analgésique (Foss et al., 1993). L'association morphine-méthyl-naltrexone trouve ainsi une pertinence thérapeutique dans la prévention des vomissements induits par des chimiothérapies anti-cancéreuses, comme celles faisant appel au cisplatine (Foss et al., 1998).

3-1-1-4 : effets sur la thermorégulation

Selon l'espèce considérée, l'action de la morphine sur la thermorégulation s'avère très variable.

Chez le chien, la réponse principale à une administration de morphine est une hypothermie par libération accrue de sérotonine au niveau de l'hypothalamus, centre de la thermorégulation (Oka, 1978).

Cependant, une hyperthermie peut être initialement observée, se traduisant macroscopiquement par de la polypnée. Elle disparaît rapidement avec la baisse de la température corporelle (Lucas et al., 2001).

Au contraire, chez le chat, une injection de morphine entraîne une hyperthermie dont l'intensité est dose-dépendante. Elle peut durer 4 à 6 heures (Clark et Cumby, 1978 ; Robertson et al., 2003).

3-1-1-5 : effets dépresseur respiratoire et antitussif

La morphine induit une dépression respiratoire dose-dépendante chez les carnivores domestiques (Haji et al., 2003a). Son principal effet réside dans une réduction de la sensibilité des centres respiratoires bulbaires à l'augmentation de la pression partielle sanguine en dioxyde de carbone (chemoreflexe central) (Hurlé et al., 1982 ; Haji et al., 2003b). Rappelons qu'avec la baisse de la pression partielle sanguine en oxygène, la pression partielle en CO₂ constitue l'un des deux stimuli activateurs de la respiration automatique. Après administration de morphine, le dioxyde de carbone sanguin tend à s'accumuler, conduisant ainsi à la mise en place d'une acidémie par acidose respiratoire. La respiration devient plus lente et plus superficielle. Le volume d'air respiré par unité de temps diminue (Lewis et Kirchner, 1981).

Cette dépression ne s'affiche pas d'emblée : chez le chien, l'administration de morphine entraîne une augmentation initiale de la température corporelle stimulant le centre de la respiration. Il en résulte une polypnée temporaire (*cf 3.1.1.4*). Progressivement la température corporelle diminue et, la dépression du SNC s'installant, une dépression respiratoire peut alors être observée.

Chez le chat, un effet biphasique de la morphine sur la fréquence respiratoire est aussi observé, avec une augmentation initiale temporaire, suivie d'une lente diminution (Haji et al., 2003a).

Bien que cette dépression respiratoire soit l'effet indésirable le plus redouté, la plupart des patients peuvent tolérer la faible dépression induite par des doses thérapeutiques. Chez le chien, une dose intramusculaire de 1 mg/kg n'entraîne pas une dépression respiratoire cliniquement perceptible (Lucas et al., 2001). Seuls les animaux présentant des dommages cérébraux s'avèrent particulièrement exposés aux conséquences morbides de la « dépression respiratoire » induite par la morphine. En effet, une hypercapnie même faible augmente significativement la pression intracrânienne d'animaux ayant perdu leurs capacités d'autorégulation du débit sanguin cérébral (Williams et al., 1991).

Chez le chien, la physostigmine (anticholinestérasique) semblerait avoir la capacité d'antagoniser les effets dépressifs respiratoires induits par la morphine, sans altérer son pouvoir analgésique (Weinstock et al., 1980). Cette molécule pourrait s'avérer utile pour limiter la dépression respiratoire morphino-induite en post-opératoire.

Le réflexe de toux est également fortement inhibé par la morphine. A doses faibles, elle possède une action dépressive sur le centre de la toux situé au niveau de la moelle allongée (Yanaura et al., 1975). Ainsi, la morphine apparaît comme un excellent antitussif, et si elle ne possédait pas ses propriétés addictives (*cf 3.1.1.9*), elle serait sans doute le médicament le plus efficace et le plus utilisé contre les toux sèches non productives.

Enfin, des doses intraveineuses modérées à élevées (1-2,5 mg/kg) produisent une broncho-constriction dose-dépendante chez le chien (Shemano et Wendel, 1965). Cet effet résulte d'une libération d'histamine (*cf III.A.3*), et est antagonisé par un antihistaminique comme la chlorphéniramine (Schurig et al., 1978 ; Lewis et Kirchner, 1981).

3-1-1-6 : effets sur le diamètre pupillaire

L'action de la morphine sur le diamètre pupillaire chez les animaux est, encore une fois, variable en fonction de l'espèce considérée. En général, un myosis apparaît chez les espèces sédâtées par la morphine, alors qu'une mydriase s'installe chez les espèces excitées.

Chez le chien, la morphine stimule le contingent parasympathique des neurones du noyau du nerf crânien III (oculomoteur). Un myosis en est la résultante (Lee et Wang, 1975).

Chez le chat, bien qu'elle stimule aussi le noyau oculomoteur à l'origine d'un myosis, cet effet est masqué par une libération de catécholamines par les glandes surrénales, à l'origine d'un effet mydriatique (Wallenstein et Wang, 1979).

3-1-1-7 : effets sur le système endocrine

Une forte dose de morphine entraîne chez le chien une activation du système nerveux sympathique, du pancréas endocrine et de l'axe hypothalamo-surrénalien. Des augmentations significatives des concentrations plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline, de glucagon, d'insuline, et de cortisol ont été décrites. Il en résulte au final une hyperglycémie morphino-induite (Radosevich et al., 1984).

La morphine possède de nombreux autres effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Chez le chien, elle provoque une libération d'ADH par stimulation de l'hypophyse postérieure en réponse notamment à une baisse initiale de la pression artérielle (*cf* 2.1.3). Il en résulte une baisse de la diurèse et une rétention hydrique notables (Rockhold et al., 1983).

Chez l'Homme, elle entraîne une inhibition des libérations de LHRH et de CRF, et ainsi une diminution des taux plasmatiques respectifs de LH et FSH, et d'ACTH et β -endorphine. Par opposition, on observe une augmentation des taux plasmatiques de prolactine et de GH (Morley, 1981 ; Pfeiffer et Herz, 1984). De telles données chez le chien et le chat n'ont pas été décrites dans la littérature.

3-1-1-8 : effets sur le bas appareil urinaire

La morphine déprime le réflexe de miction qui semble être sous inhibition enképhalinergique. Il en résulte une rétention urinaire par augmentation du volume vésical. Cet effet apparaît avec des doses intraveineuses de 1 mg/kg chez le chien, et 0.3 mg/kg chez le chat (Hisamitsu et De Groat, 1984 ; Bolam et al., 1986). Il existe en matière vétérinaire un débat sur la réalité clinique de ce phénomène notamment chez le chat. Bien que souvent évoqué, il n'existe pas à ce jour d'étude montrant sa réalité lors d'utilisation de la morphine aux doses thérapeutiques conventionnelles.

3-1-1-9 : tolérance et dépendance physique

Une utilisation continue ou répétée de morphine s'accompagne invariablement de l'apparition d'une tolérance, c'est-à-dire de la nécessité d'administrer des doses de plus en plus importantes pour obtenir le même effet, et d'une dépendance physique caractérisée par l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de son administration. Ces deux phénomènes dose-dépendants se développent en parallèle (Nestler et al., 1993). Ils sont rarement rencontrés chez les carnivores domestiques car la morphine reste rarement utilisée sur des périodes prolongées dans la pratique vétérinaire courante. Cependant, le développement de l'utilisation de la morphine lors de prise en charge de douleur cancéreuse pourrait être à l'origine de l'observation au moins du phénomène de tolérance.

La tolérance ne se manifeste cliniquement qu'après deux à trois semaines de traitement. Cependant, chez le chat, un certain degré de tolérance a été observé, seulement au bout de 7 jours de traitement avec des doses relativement faibles de morphine (1-4 mg/kg/j) (French et al., 1979).

La tolérance ne se développe pas de façon équivalente pour tous les effets de la morphine. Elle apparaît rapidement pour les effets analgésiques, émétiques et déprimeur respiratoire. Au contraire, elle est inexistante quant à son action sur le diamètre pupillaire et son effet constipant.

Le syndrome de sevrage diffère selon l'espèce. Il peut inclure les signes suivants : agitation, tentatives de fuite, morsures, ébrouements, jetage, épiphora, mydriase, frissons, hyperventilation, hyperthermie, vomissements, miction, diarrhée. Chez le chien et le chat, ce syndrome a été provoqué, par l'administration de naloxone, respectivement au bout de 8 et 12 jours de traitement avec des doses relativement faibles de morphine (1-5 mg/kg/j) (French et al., 1979 ; Yoshimura et al., 1993).

Chez l'homme, ces signes apparaissent 6 à 10 heures après la dernière prise de morphine, atteignent un pic d'intensité autour de 36 à 48 heures et disparaissent au bout de 5 jours. Cependant, ce syndrome peut être minimisé si les doses de morphine administrées sont diminuées progressivement (Porter et Jick, 1980 ; Redmond et Krystal, 1984).

3-1-2 : Actions sur le système gastro-intestinal

La réponse initiale à une administration de morphine chez les carnivores domestiques est une vidange du tube digestif (*cf 3.1.1.3*). Ensuite, elle est responsable de constipations dose-dépendantes. Des récepteurs aux opioïdes sont présents tout au long des plexus nerveux sous-muqueux du tractus gastro-intestinal et leur stimulation entraîne une inhibition de la motilité du tube digestif (Knoll, 1977 ; Nishimura et al., 1986).

La morphine possède à faible dose (0.1 mg/kg en intraveineuse) un effet spasmogénique direct et persistant sur tous les muscles lisses du tube digestif (Türker et Kaymakcalan, 1971 ; Roebel et al., 1979 ; Vaught et al., 1985). Cet effet est aussi en partie dû à une action centrale (Fioramonti et al., 1984 et 1985). Il en résulte une augmentation du tonus de ces muscles lisses présents sur la totalité du tube digestif. Ce tonus excessif a pour conséquence d'interférer avec les vagues péristaltiques physiologiques. Il déprime profondément la motilité du tube digestif. De plus, les sphincters lisses, comme le sphincter anal interne, expriment un tonus spastique exacerbé. Ainsi, la durée du passage du bol alimentaire dans le tube digestif est augmentée, entraînant une réabsorption accrue d'eau. Par ailleurs, la morphine déprime le réflexe de défécation (Bouvier et al., 1986 ; Alysique et al., 1998). Toutes ces actions aboutissent à une constipation, et justifie son utilisation thérapeutique comme anti-diarrhéique.

En pratique, ces actions constituent un effet indésirable notable de la thérapie morphinique. Chez l'homme, environ 40% des patients suivant une thérapie aux opioïdes souffrent de constipation (Pappagallo, 2001). Cet effet peut en grande partie être prévenu par l'utilisation conjointe d'un antagoniste opioïde périphérique, comme la méthyl-naltrexone, tout en conservant l'effet analgésique central (Yuan, 2007 ; Takahashi et al., 2007).

La morphine possède aussi des influences sur le tractus biliaire des carnivores domestiques. A faible dose (0.1mg/kg en intraveineuse), elle augmente le tonus du sphincter biliaire. La sécrétion biliaire s'en trouve ainsi réduite (Roebel et al., 1979 ; Thune et al, 1990 ; Yokohata et al., 1994).

Enfin, chez le chien, la morphine retarde la vidange gastrique, augmente la sécrétion d'acide et la libération de gastrine (Kostritsky-Pereira et al., 1984). Administrée en pré-anesthésie, elle augmente l'incidence des reflux gastro-oesophagiens pendant l'épisode anesthésique (Wilson et al., 2005).

3-1-3 : Actions sur le système cardio-vasculaire

Chez le chien, une forte dose intraveineuse de morphine (2-3 mg/kg) induit une chute temporaire dose-dépendante de la pression artérielle. Une légère augmentation concomitante de la fréquence cardiaque est parfois observée. Cette hypotension est le reflet d'une vasodilatation périphérique causée par une libération soudaine d'histamine par les mastocytes tissulaires. Ces effets ne sont pas décrits avec une dose plus faible (0.3 mg/kg) (Schurig et al., 1978 ; Lewis et Kirchner, 1981 ; Muldoon et al., 1984).

Cette hypotension morphino-induite est susceptible d'aggraver un choc circulatoire. Ainsi, des doses élevées doivent être évitées ou utilisées avec précautions chez des patients en état de choc. Cependant, cette précaution s'avère moins pertinente si une thérapie liquidienne appropriée a été auparavant mise en oeuvre.

En 1975, Vatner et al ont montré qu'après cette tendance à la baisse, la pression artérielle revient dans les valeurs usuelles ou augmente légèrement.

Parallèlement à la survenue d'une tachycardie baroréflexe dépendante, la morphine présente un effet vagotonique central, à l'origine d'une tendance à la bradycardie. Cette action vagotonique exerce un effet protecteur contre la survenue d'une fibrillation ventriculaire. La morphine trouve ainsi une réelle pertinence thérapeutique chez des chiens stressés qui souffrent d'une vulnérabilité ventriculaire accrue (De Silva et al., 1978a et b).

La morphine possède aussi une action biphasique sur le système vasculaire coronarien du chien. Une dose de 2 mg/kg administrée en intraveineuse produit une vasodilatation coronarienne fugace, suivie d'une vasoconstriction notable et durable se traduisant par une réduction du débit sanguin coronarien. Cet effet vasoconstricteur, non observé après administration d'agents α -bloquants, semble être lié à une stimulation α -adrénergique (Vatner et al., 1975).

A l'inverse du chien, chez le chat, une administration de 0,2 mg/kg de morphine par voie sous-cutanée induit une élévation durable de la pression artérielle (Steagall et al., 2006).

3-2 : Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la morphine présente des variations inter et intra-individuelles considérables. Ainsi, les données résumées dans ce paragraphe résultent de la synthèse d'études réalisées dans diverses espèces, et doivent être prise avec précaution en fonction de l'espèce concernée.

3-2-1 : absorption/distribution

Chez les carnivores domestiques, la morphine possède une faible biodisponibilité par voie orale (17%) (Dohoo et Tasker, 1997). La voie rectale n'offre pas une alternative probante puisque la biodisponibilité par cette voie n'est pas sensiblement améliorée (20%) (Barnhart et al., 2000).

Les voies intramusculaire (IM) et sous-cutanées permettent quant à elles une délivrance rapide (t_{\max} = 10-15 min) et complète (Dohoo et al., 1994 ; Tasker et al., 1997 ; Taylor et al., 2001).

Le pic d'action analgésique est observé après 10-15 minutes par voie intraveineuse, temps nécessaire au passage de la barrière hémato-méningée.

En fait, la concentration plasmatique de la morphine n'est pas directement corrélée à ses effets pharmacologiques. On estime qu'au pic de concentration plasmatique, 0,1% d'une dose intraveineuse a atteint le système nerveux central, et qu'il faut 30 à 40 minutes pour obtenir un équilibre entre les concentrations plasmatiques et cérébrales (Yamada et al., 2003). Ceci est dû à sa faible liposolubilité, à son haut degré de ionisation au pH physiologique (75%), et à sa liaison protéique (30-35%) (Garrett et Jackson, 1979).

Son volume de distribution se situe aux alentours de 3-4 L/kg chez le chien, et 2,5 L/kg chez le chat (Taylor et al., 2001 ; KuKanich et al., 2005a).

3-2-2 : Métabolisme et élimination

Chez le chien, la morphine est rapidement métabolisée par le foie. Elle est principalement transformée en 2 métabolites glucuroconjugés, un en position 3 (75-85%), l'autre en 6 (5-10%). Le premier est dénué d'activité alors que le second est deux fois plus puissant que la morphine. Le chat produit peu de 6-glycuronyl-morphine, tendant à expliquer l'efficacité analgésique moindre de la morphine dans cette espèce (Taylor et al., 2001).

La morphine et ses conjugués sont éliminés majoritairement par voie rénale (85%), la voie biliaire étant responsable du complément (15%) (Garrett et Jackson, 1979).

Le temps de demi-vie d'élimination est à peu près égal chez le chien et le chat, et se situe aux alentours de 60 minutes (Dohoo et al., 1994 ; Taylor et al., 2001).

Chez le chien, la clairance moyenne se situe autour de 40 mL/kg/min. Chez le chat, elle se révèle plus faible avec une valeur d'environ 25 mL/kg/min (Taylor et al., 2001).

Les concentrations plasmatiques ne reflètent cependant pas l'activité analgésique de la morphine. Des données cliniques tendraient à montrer qu'elle reste efficace 2 à 4 fois plus de temps qu'elle met à disparaître du sang (Tasker et al., 1997). Administrée en perfusion intraveineuse au débit de 0.15 mg/kg/h, en bolus intraveineux à la dose de 0.5 mg/kg toutes les 2 heures, ou en injection intramusculaire à la dose de 1 mg/kg toutes les 4 heures, elle permet de maintenir un haut degré d'analgésie chez le chien (Lucas et al., 2001 ; KuKanich et al., 2005b).

2^{ème} partie

Etude prospective sur les salivations, nausées et vomissements induits par la morphine chez les carnivores domestiques.

1 : Problématique

Parmi les réticences à l'utilisation de la morphine en pratique vétérinaire, les effets indésirables tiennent une place importante chez les vétérinaires français (Hugonnard et al., 2004). En effet, dans cette étude près de 20% des praticiens déclarent ne pas utiliser les morphiniques en raison d'une crainte sur les effets indésirables induits.

Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur un grand nombre d'administrations afin d'évaluer l'incidence réelle des effets indésirables de la morphine chez les carnivores domestiques. Aussi nous est-il apparu pertinent d'effectuer une large étude prospective sur les effets digestifs classiquement décrits, à savoir les salivations, nausées et vomissements, induits précocement suite à une administration de morphine. De plus, dans cette étude, nous chercherons à préciser les facteurs susceptibles d'influencer la survenue de ces effets (sexe, voie et dose d'administration, douleur, traitements concomitants).

2 : Matériel et méthodes

2-1 : Population de l'étude

La population d'étude inclut 165 animaux admis dans les différents services de chirurgie, de médecine et d'anesthésie-réanimation-urgence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, entre les mois d'avril et de mai 2007. (cf annexe 1 : fiche d'inclusion)

Elle se compose d'un ensemble de 103 chiens et 62 chats de races pures ou mélangées, mâles ou femelles, entiers ou stérilisés. Le tableau 3 précise la population d'étude en fonction de l'espèce et du sexe.

➤ *Tableau 3 : Répartition de la population d'étude selon le sexe et l'espèce.*

		sexe		Total
		Mâles*	Femelles*	
espèce	Chiens	40	63	103
	Chats	16	46	62
	Total	56	109	165

*entiers ou stérilisés

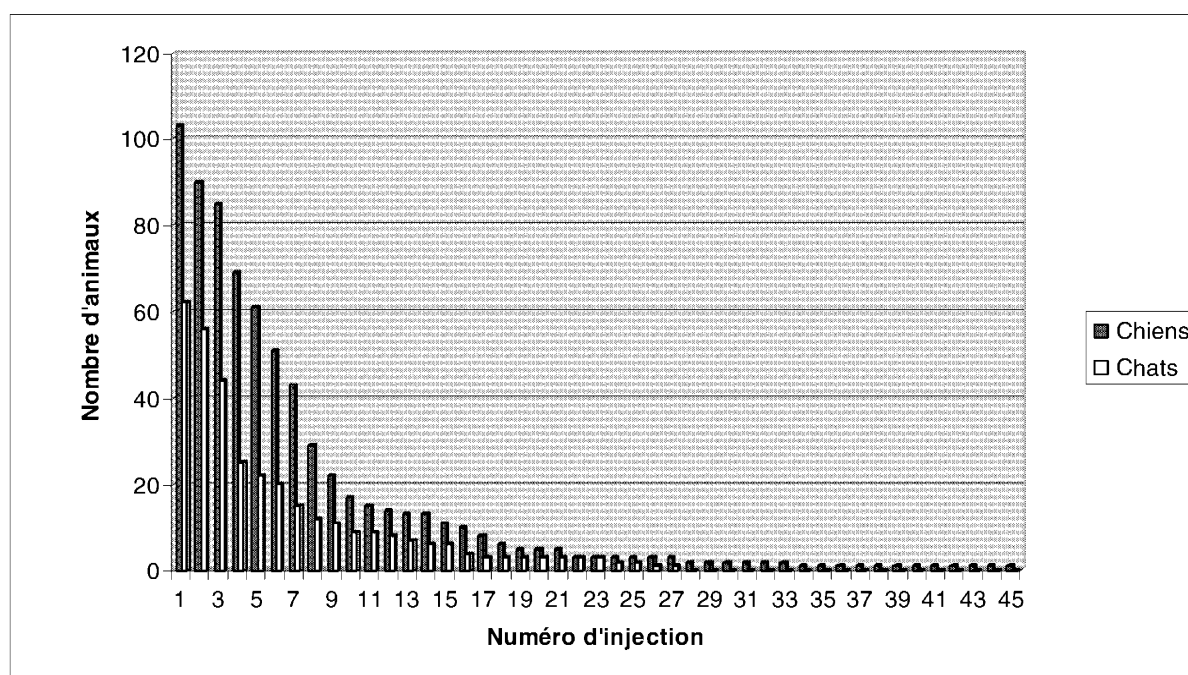
Tous les animaux inclus dans l'étude ont nécessité, dans un cadre médical ou anesthésique, le recours thérapeutique à la morphine en tant qu'antalgique palier III. Tous ont été traités avec du chlorhydrate de morphine (Chlorhydrate de Morphine AguettantND ou MéramND) pendant une durée variable correspondant à leur besoin d'analgésie. Les animaux inclus dans l'étude présentaient une douleur non iatrogène lors de leur admission, ou étaient susceptibles d'en présenter une iatrogène en raison de la réalisation d'un acte chirurgical.

Les animaux ayant reçu un traitement analgésique ou anti-inflammatoire préalablement à leur admission ont été systématiquement exclus. De même, les animaux venant consulter pour des troubles digestifs induisant des nausées ou des vomissements n'ont pas fait l'objet d'une inclusion dans cette étude.

2-2 : Modalités d'administration et d'observation

Un intervalle de 4 heures a été généralement respecté entre chaque administration. En raison d'un besoin variable en durée d'analgésie, tous les animaux n'ont pas reçu le même nombre d'injections. Un numéro a été attribué à chaque injection, faisant ainsi apparaître une notion d'ordre dans la succession des administrations effectuées sur un même animal. Par exemple, lorsque un animal n'a pas encore été traité, la première injection qu'il reçoit porte le numéro 1 ou est qualifiée de « 1^{ère} injection » ; Sur ce même animal, l'injection suivante, qui a lieu, si besoin, 4 heures après, porte le numéro 2, et ainsi de suite. La figure 3 indique le nombre de chiens et de chats ayant reçu une injection d'un numéro donné.

➤ *Figure 3 : Nombre d'animaux ayant reçu un numéro d'injection donné.*



Les administrations ont été effectuées par voie intraveineuse, au moyen d'un cathéter placé sur une veine céphalique, ou par voie sous-cutanée. Nous avons utilisé 2 types de doses : des doses faibles, inférieures ou égales à 0,1mg/kg, dont la très grande majorité étaient égales à 0,1mg/kg. Des doses fortes, supérieures à 0,1mg/kg, dont la très grande majorité étaient égales à 0,2mg/kg. Le tableau 4 détaille les doses et voies d'administration utilisées lors de notre étude.

➤ *Tableau 4 : Répartition des administrations de morphine selon la dose et la voie d'injection.*

		voie d'injection		
		Intraveineuse	Sous-cutanée	Total
Dose faible	0.05	18	4	22
	0.075	1	0	1
	0.1	600	117	717
Dose forte	0.15	7	0	7
	0.2	292	19	311
	0.3	2	0	2
Total		920	140	1060

Lors de chaque administration, plusieurs autres paramètres cliniques ou paracliniques ont été renseignés : l'état de vigilance de l'animal (vigile/anesthésié), son état douloureux (présence/absence de douleur), et l'administration éventuelle d'autres médicaments, comme l'acépromazine, qui auraient pu modifier la survenue des effets indésirables étudiés. (*cf annexe 2 : fiche d'observation / administration de morphine*)

L'appréciation de l'état algique des animaux a été réalisée par une évaluation symptomatique de la douleur au moyen de grilles spécifiques « 4aVet ». (*cf annexes 4 et 5 : grilles 4aVet*)

Après chaque administration de morphine, l'animal est gardé en observation pendant au minimum 15 minutes et l'apparition éventuelle de salivations, de nausées ou de vomissements a été notée. (*cf annexe 3 : fiche d'observation / observation des effets*)

Une salivation a été définie comme l'apparition soudaine d'écoulements salivaires au niveau des babines, en l'absence d'attrait ou de préhension alimentaire, et associés ou non à un mâchonnement.

Les nausées ont été définies comme l'apparition de contractions de la sangle abdominale sans expulsion de contenu gastrique.

Un vomissement a été défini comme une extériorisation orale active de contenu gastrique.

Nous avons qualifié de séquence complète, l'apparition successive de ces trois signes végétatifs et digestifs (salivation-nausées-vomissement) suite à une injection de morphine. Tout animal présentant l'ensemble de ces symptômes a été enregistré comme ayant vomi. Cette séquence complète correspond à un effet digestif maximal.

Tous les animaux n'ont en revanche pas présenté l'ensemble de cette séquence de symptômes. Certains ont simplement présenté des nausées précédées de salivations. Ils ont alors été enregistrés comme ayant eu des nausées. D'autres ont seulement salivés et ont été enregistrés comme tels. Quant aux animaux n'ayant présenté aucun de ces symptômes, ils ont été enregistrés comme n'ayant eu aucun effet indésirable.

2-3 : Analyse statistique

L'analyse statistique des données a fait appel au test de χ^2 . Dans cette étude descriptive, nous avons considéré toute valeur de $p < 0,05$ comme illustrant une différence significative.

3 : Résultats

Aucunes des 167 administrations de morphine effectuées sur des animaux anesthésiés (110 à des chiens et 57 à des chats) n'ont induit d'effets indésirables digestifs de type salivation, nausées ou vomissement. **En situation per-anesthésique, l'incidence des signes digestifs induits par la morphine apparaît nulle.**

Dans la suite de l'analyse, l'ensemble des résultats et descriptions ne concerne que des observations réalisées à la suite d'administration de morphine sur des animaux non anesthésiés, en séparant les chiens et les chats en deux études distinctes.

3-1 : Observations réalisées dans l'espèce canine

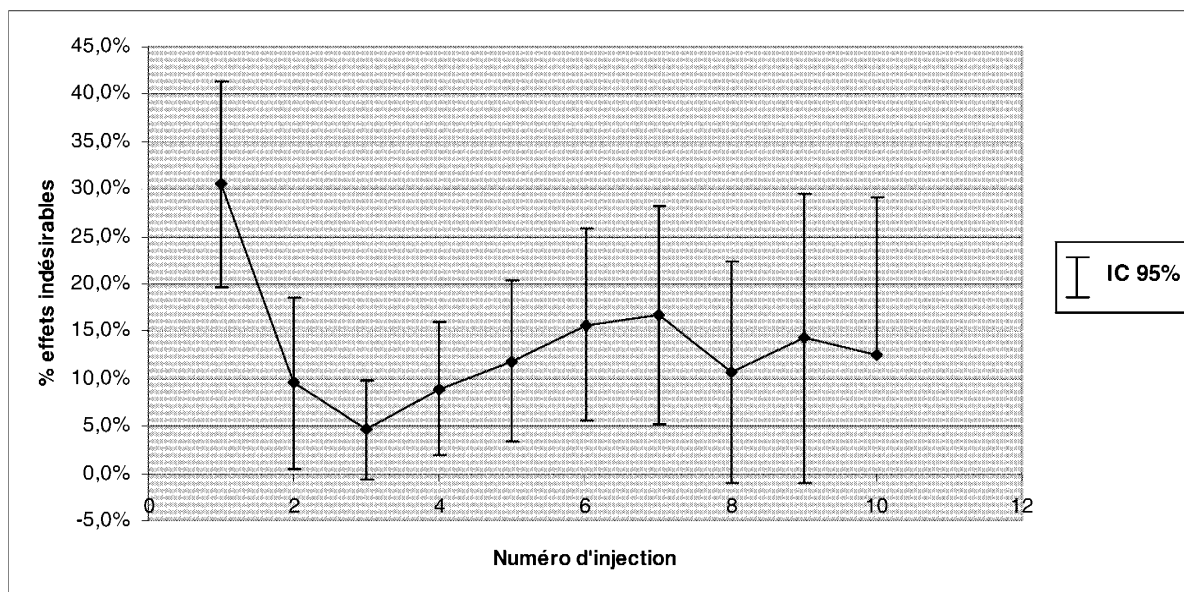
607 administrations ont été réalisées et observées sur des chiens vigiles.

3-1-1 : Incidence des effets indésirables digestifs en fonction du nombre d'injection de morphine

La *figure 4* montre les pourcentages d'effets indésirables observés en fonction du numéro d'injection. On observe que les intervalles de confiance à 95% de ces pourcentages ne se recoupent pas entre la première injection (30,6% +/- 10,9) et les injections suivantes (9,5% +/- 9,1 pour l'injection n°2, 4,6% +/- 5,2 pour la n°3, et 9% +/- 7 pour la n°4). L'incidence des effets indésirables observée lors de la première injection apparaît donc significativement supérieure à celle observée lors des injections suivantes.

A partir de la deuxième injection, les incidences oscillent autour de 10% et n'apparaissent pas significativement différentes entre elles. Par la suite de l'étude, nous aurons ainsi recours à une analyse distincte des données provenant des premières injections et de celles relatives à un numéro supérieur ou égal à 2.

➤ *Figure 4 : Pourcentages d'effets indésirables en fonction du numéro d'injection chez les chiens*



Les pourcentages observés pour chaque effet chez les chiens sont récapitulés dans le tableau 5.

➤ *Tableau 5 : Pourcentages d'effets indésirables digestifs observés chez les chiens*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
1 ^{ères} injections	50 (69,4%)	3 (4,2%)	3 (4,2%)	16 (22,2%)	72
Autres numéros d'injection	476 (89%)	35 (6,5%)	5 (0,9%)	19 (3,6%)	535

↓
↓
 $p < 0,001$

Si globalement le nombre d'effets indésirables digestifs est significativement plus élevé à la première injection de morphine, il apparaît que les vomissements (séquences complètes) sont aussi plus fréquemment observés. Cependant, bien qu'il existe une différence d'incidence des salivations et nausées à la première injection par rapport aux suivantes, cette différence n'apparaît pas significative.

3-1-2 : Facteurs influençant l'incidence des effets indésirables digestifs dans l'espèce canine

3-1-2-1 : Influence du sexe

Les tableaux 6 et 7 présentent respectivement les pourcentages d'effets indésirables observés à la suite respectivement de la 1^{ère} injection et des suivantes, en fonction du sexe de l'animal.

A la 1^{ère} injection, nous n'observons pas d'influence significative du sexe sur l'incidence des effets indésirables digestifs.

Lors des injections suivantes, les chiennes présentent significativement plus d'effets digestifs. De même, il apparaît que l'incidence des salivations s'avère significativement plus élevée. Cependant, concernant les vomissements, bien que plus fréquents chez les femelles, l'incidence n'apparaît pas significativement différente ($p=0,06$).

➤ *Tableau 6 : Pourcentages d'effets obtenus selon le sexe en 1^{ère} injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Mâles	18 (72%)	1 (4%)	0	6 (24%)	25
Femelles	32 (68,1%)	2 (4,3%)	3 (6,4%)	10 (21,2%)	47

➤ *Tableau 7 : Pourcentages d'effets obtenus selon le sexe pour les autres numéros d'injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Mâles	209 (93,3%)	8 (3,6%)	3 (1,3%)	4 (1,8%)	224
Femelles	267 (85,9%)	27 (8,7%)	2 (0,6%)	15 (4,8%)	311

↓ ↓
 $p < 0,01$ $p < 0,05$

3-1-2-2 : Influence de la voie d'injection

Les tableaux 8 et 9 décrivent respectivement les pourcentages d'effets indésirables digestifs observés lors des 1^{ères} et autres numéros d'injections en fonction de la voie d'administration.

A la 1^{ère} injection, s'il est possible d'observer une différence d'incidence entre les voies intraveineuse et sous-cutanée, elle n'apparaît pas significative. De même, il s'avère que les pourcentages respectifs de salivation, de nausées et de vomissements soient plus élevés par voie intraveineuse que sous-cutanée, mais cette différence demeure non significative.

En ce qui concerne les injections suivantes, aucune différence significative n'est observée.

➤ *Tableau 8 : Pourcentages d'effets obtenus selon la voie d'injection en 1^{ère} injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Intraveineuse	42 (66,7%)	3 (4,8%)	3 (4,8%)	15 (23,8%)	63
Sous-cutanée	8 (88,9%)	0	0	1 (11,1%)	9

➤ *Tableau 9 : Pourcentages d'effets obtenus selon la voie d'injection pour les autres numéros d'injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Intraveineuse	397 (88,6%)	32 (7,1%)	5 (1,1%)	14 (3,1%)	448
Sous-cutanée	79 (90,8%)	3 (3,4%)	0	5 (5,7%)	87

3-1-2-3 : Influence de la dose administrée

Les tableaux 10 et 11 donnent respectivement les pourcentages des effets observés lors de la 1^{ère} injection de morphine et des suivantes en fonction de la dose administrée.

Ainsi, lors de la 1^{ère} injection, en ce qui concerne les effets globaux, nous observons une différence nette d'incidence, bien que l'analyse statistique montre que cette différence est en limite de significativité ($p=0,06$). En ne considérant que les vomissements, cette différence devient alors significative. Les doses faibles de morphine induisent donc plus de vomissements que les doses fortes.

Lors des injections suivantes, un pourcentage significativement plus élevé de vomissements est observé avec de faibles doses de morphine. Néanmoins, cette différence significative ne se retrouve pas si l'on compare les pourcentages d'effets globaux.

➤ *Tableau 10 : Pourcentages d'effets obtenus selon la dose d'injection en 1^{ère} injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Dose faible	27 (61,4%)	1 (2,3%)	2 (4,5%)	14 (31,8%)	44
Dose forte	23 (82,1%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)	28

↓
 $p < 0,05$

➤ *Tableau 11 : Pourcentages d'effets obtenus selon la dose d'injection pour les autres numéros d'injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Dose faible	293 (88,5%)	20 (6%)	2 (0,6%)	16 (4,8%)	331
Dose forte	183 (89,7%)	15 (7,4%)	3 (1,5%)	3 (1,5%)	204

↓
 $p < 0,05$

3-1-2-4 : Influence de la douleur au moment de l'administration

Le tableau 12 fait apparaître les pourcentages des effets indésirables observés selon la présence ou l'absence de douleur au moment de la première injection de morphine.

Nous observons des proportions plus élevées, bien que non significatives, d'effets globaux et de vomissements en l'absence de douleur.

➤ *Tableau 12 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence ou non de douleur lors de la 1^{ère} administration.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Absence de douleur	27 (61,4%)	1 (2,3%)	2 (6,5%)	10 (32,3%)	31
Présence de douleur	32 (78%)	2 (4,9%)	1 (2,4%)	6 (1,5%)	41

↓
p=0,07

↓
p=0,07

3-1-2-5 : Influence d'un traitement concomitant à l'acépromazine

Les tableaux 13 et 14 indiquent respectivement les pourcentages des effets digestifs observés lors de la 1^{ère} injection et les suivantes en fonction de la présence d'un traitement concomitant à l'acépromazine (ACP).

Lors de la 1^{ère} injection, nous observons globalement plus d'effets ($p=0,09$), ainsi que plus de vomissements ($p=0,14$) en présence d'ACP. Cependant ces différences n'apparaissent pas significatives.

Concernant les injections suivantes, nous ne retrouvons pas ces différences. Nous notons plutôt un pourcentage de vomissements moins important en présence d'ACP, bien que cette différence ne soit pas significative.

➤ *Tableau 13 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence concomitante d'un traitement à l'ACP en 1^{ère} injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Absence d'ACP	22 (81,5%)	1 (3,7%)	0	4 (14,8%)	27
Présence d'ACP	28 (62,2%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)	12 (26,7%)	45

➤ *Tableau 14 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence concomitante d'un traitement à l'ACP pour les autres numéros d'injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Absence d'ACP	382 (88,2%)	29 (6,7%)	4 (0,9%)	18 (4,2%)	433
Présence d'ACP	94 (92,2%)	6 (5,9%)	1 (1%)	1 (1%)	102

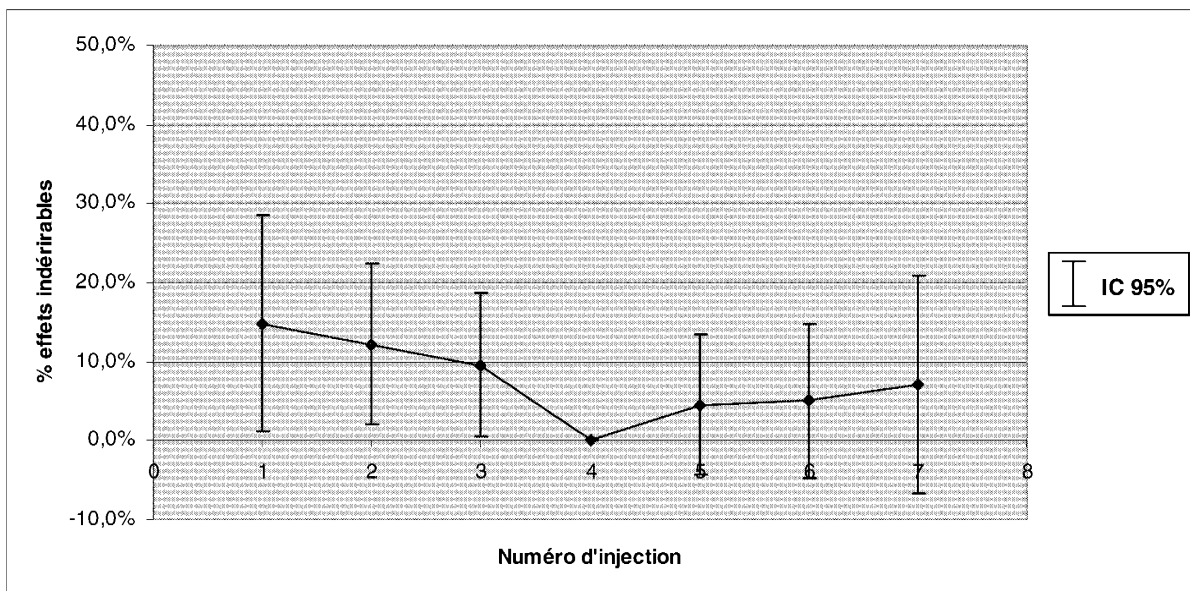
3-2 : Observations réalisées dans l'espèce féline

286 administrations ont été étudiées chez des chats vigiles.

3-2-1 : Incidence des effets indésirables digestifs en fonction du nombre d'injection de morphine

La figure 5 montre les pourcentages d'effets indésirables digestifs observés en fonction du numéro d'injection. Il apparaît qu'il n'existe pas d'influence significative du numéro d'injection sur l'incidence des effets indésirables étudiés, les intervalles de confiance à 95% des pourcentages de ces effets se recoupant tous. Dans la suite de l'étude consacrée à l'espèce féline, nous regrouperons l'ensemble des observations indépendamment du numéro d'injection auquel elles ont été réalisées.

➤ *Figure 5 : Pourcentages d'effets indésirables en fonction du numéro d'injection chez les chats.*



Les pourcentages observés pour chacun des effets digestifs étudiés chez les chats sont fournis dans le tableau 15. A titre indicatif, les pourcentages observés chez les chiens y sont aussi indiqués.

Il apparait que les pourcentages d'effets globaux, de salivation, de nausées et de vomissements sont assez similaires chez les chats et, pour l'ensemble des injections portant un numéro supérieur ou égal à 2 chez les chiens.

➤ *Tableau 15: Pourcentages d'effets obtenus chez les chats et comparaison avec ceux obtenus chez les chiens.*

		Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Chats	Totalité	261 (91.3%)	15 (5.2%)	3 (1%)	7 (2.4%)	286
Chiens	1 ^{eres} injections	50 (69,4%)	3 (4,2%)	3 (4,2%)	16 (22,2%)	72
	Autres injections	476 (89%)	35 (6,5%)	5 (0,9%)	19 (3,6%)	535

3-2-2 : Facteurs influençant l'incidence des effets indésirables digestifs dans l'espèce féline

3-2-2-1 : Influence du sexe

Le tableau 16 récapitule les pourcentages d'effets observés en fonction du sexe de l'animal.

Nous ne notons pas de différence significative entre les mâles et les femelles.

➤ *Tableau 16 : Pourcentages d'effets obtenus selon le sexe.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Mâles	144 (93,5%)	8 (5,2%)	0	2 (1,3%)	154
Femelles	117 (88,6%)	7 (5,3%)	3 (2,3%)	5 (3,8%)	132

↓
p=0,15

3-2-2-2 : Influence de la voie d'injection

Le tableau 17 met en valeur les pourcentages d'effets obtenus en fonction de la voie d'administration.

Nous n'observons pas de différence significative.

➤ *Tableau 17 : Pourcentages d'effets obtenus selon la voie d'injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Intraveineuse	219 (90,5%)	14 (5,8%)	2 (0,8%)	7 (2,9%)	242
Sous-cutanée	42 (95,4%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0	44

3-2-2-3 : Influence de la dose administrée

Le tableau 18 indique les pourcentages d'effets observés en fonction de la dose d'administrée.

Nous n'observons pas de différence significative entre l'administration d'une faible ou d'une forte dose de morphine.

➤ *Tableau 18 : Pourcentages d'effets obtenus selon la dose d'injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Dose faible	236 (90,8%)	14 (5,4%)	3 (1,2%)	7 (2,7%)	260
Dose forte	25 (96,2%)	1 (3,8%)	0	0	26

3-2-2-4 : Influence de la douleur au moment de l'administration

Le tableau 19 fait apparaître les pourcentages des effets obtenus selon la présence ou l'absence de douleur au moment de l'administration de morphine.

Nous n'observons aucune différence significative.

➤ *Tableau 19 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence ou non de douleur lors de l'administration de morphine.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Absence de douleur	31 (91,2%)	0	1 (2,9%)	2 (5,9%)	34
Présence de douleur	230 (91,3%)	15 (6%)	2 (0,8%)	5 (2%)	252

3-2-2-5 : Influence d'un traitement concomitant à l'acépromazine

Le tableau 20 indique les pourcentages des effets observés en fonction de la présence d'un traitement concomitant à l'acépromazine (ACP).

Nous n'observons pas de différence significative.

➤ *Tableau 20 : Pourcentages d'effets obtenus selon la présence d'un traitement concomitant à l'ACP en 1^{ère} injection.*

	Pas d'effets	Salivation	Nausées	Vomissement	Totaux
Absence d'ACP	196 (92,9%)	10 (4,7%)	2 (0,9%)	3 (1,4%)	211
Présence d'ACP	65 (86,7%)	5 (6,7%)	1 (1,3%)	4 (5,3%)	75

4 : Discussion

Pour la première fois, une étude prospective consacrée spécifiquement aux effets indésirables digestifs de la morphine est réalisée en reposant sur plus de 1000 observations réalisées en situation de pratique vétérinaire. Ce travail montre que chez le chien et non pas chez le chat, la première injection de morphine engendre plus d'effets indésirables (30,6% d'effets globaux ; 22,2% de vomissements) que les suivantes (11% d'effets globaux ; 3,6% de vomissements). Chez le chat, l'incidence de 8,7% d'effets globaux et 2,4% de vomissements apparait de même ampleur que l'incidence observée chez les chiens au-delà de la première injection.

Cependant, l'ensemble de ces résultats originaux appelle à quelques commentaires notamment méthodologiques.

Ainsi, nous avons inclus dans notre étude la totalité des animaux nécessitant l'usage de morphine admis dans les unités de chirurgie, de médecine interne et d'anesthésie-réanimation-urgence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse durant une période de 2 mois. Il résulte de ce recrutement une population d'étude assez disparate avec des animaux de tout âge, d'états de santé très différents et de races variées. Par manque de puissance statistique de certains sous-groupes, cette variabilité a rendu difficile l'analyse de certains facteurs susceptibles d'influencer l'occurrence des effets indésirables digestifs morphino-induits.

En outre, les animaux ont reçu, en dehors du traitement morphinique, des médicaments adaptés au mieux à leur situation médicale ou chirurgicale. Ainsi, par exemple, les protocoles anesthésiques n'ont pas été uniformisés. Ces traitements concomitants, à l'exception de l'usage d'acépromazine qui a été prise en compte, peuvent être à l'origine d'une dispersion supplémentaire de nos résultats. Toutefois, la décision d'une inclusion non uniformisée nous a semblé pertinente car elle a permis de se rapprocher au mieux d'une pratique vétérinaire courante. Elle induit simplement une dispersion plus importante de nos résultats, d'où des difficultés d'interprétation statistique. Cependant, toutes les données montrant une différence significative n'en sont que plus probantes.

Dans l'ensemble de l'étude, les administrations de morphine et les observations d'effets indésirables ont été majoritairement réalisées par des étudiants en fin de cursus vétérinaire. Les opérateurs des administrations et les observateurs des effets ont donc constamment variés selon les rotations dans les différents services. Ces changements ont pu être à l'origine de biais de type observateur. Cependant, l'ensemble de ces observateurs ont fait l'objet d'une information visant à documenter au mieux les fiches d'observation et à uniformiser la caractérisation des effets indésirables digestifs rencontrés. De plus, l'analyse rétrospective de ces mêmes fiches par le responsable de la phase animale a permis de limiter ce biais.

Concernant, les doses de morphine administrées aux animaux, il apparaît impossible d'avoir la certitude de leur absolue précision. Cependant, la variation inter-opérateur des doses administrées apparaît faible. En effet, conformément aux procédures en vigueur au sein de l'hôpital universitaire vétérinaire de Toulouse, une dilution au dixième du chlorhydrate de morphine (1mg/mL au lieu de 10mg/mL dans le contenant d'origine) est systématiquement réalisée avant usage. Cette pratique facilite ainsi l'exactitude du prélèvement de doses faibles et réduit l'incertitude liée notamment au matériel à usage unique utilisé (seringue, aiguille).

En pratique vétérinaire, l'évaluation de la douleur aigüe repose sur l'appréciation essentiellement clinique de l'état douloureux des animaux. De nature essentiellement symptomatique, cette évaluation peut apparaître comme emprunte d'une part importante de subjectivité. Dans cette étude, nous avons réalisé une évaluation de la douleur au moyen des grilles multiparamétriques de l'association 4aVet. Bien que publiées (Sarrau et al., 2007) mais non encore validées, ces grilles présentent la particularité d'être spécifiques du chien versus du chat. Par ailleurs, nos conclusions sur l'état douloureux d'un animal restent semi-quantitatives et de nombreuses études montrent la pertinence de ces outils multiparamétriques.

Notre étude montre sans contestation que la narcose annihile totalement la survenue des effets indésirables digestifs étudiés chez les carnivores domestiques. Aucuns vomissement, nausées, ni même salivation n'ont été observés après une administration de chlorhydrate de morphine per-anesthésique. Cette observation fait débat depuis plusieurs années, car les travaux de Blancquaert et collaborateurs avaient montré en 1986 que l'effet sédatif de certains médicaments utilisés en anesthésie vétérinaire ne bloquait pas totalement les vomissements induits par l'apomorphine, un opioïde possédant une action fortement émétisante en agissant, comme la morphine, au niveau de la *chemoreceptor trigger zone*. Toutefois, une autre étude a révélé 6 ans plus tôt que le mécanisme d'action de l'apomorphine et de la morphine au niveau de la *chemoreceptor trigger zone* était différent. L'apomorphine, à la différence de la morphine, présente un mécanisme pro-émétique sous dominance dopaminergique (Lefebvre et al., 1980).

Ainsi, nos résultats montrent que la dépression globale du système nerveux central associée à l'état de narcose bloque à la différence d'une simple sédation l'action de la morphine sur la *chemoreceptor trigger zone*.

En dehors du contexte anesthésique, nos résultats permettent de définir, chez le chien vigile, que l'incidence des effets indésirables digestifs globaux est de 30,6% à la première administration, alors qu'elle est de 22,2% pour les vomissements. Ces résultats apparaissent en adéquation avec les données de la littérature, puisqu'un travail récent trouve, sur un faible effectif (30 administrations de morphine (0,22mg/kg) chez le chien), une incidence de 30% (Wilson et al., 2005). En outre, nos résultats montrent de façon originale que l'incidence des effets indésirables apparaît plus faible après la première administration. Bien que cette réduction d'incidence soit souvent évoquée, elle n'avait jamais fait l'objet d'une véritable vérification. Ainsi, nous montrons que l'incidence des effets indésirables digestifs globaux est de 11,0% au delà de la première administration, et que celle des vomissements est de 3,6%.

Concernant les facteurs modulant l'incidence des troubles digestifs morphino-induits, nous avons montré que le sexe est un facteur dont l'influence est significative. Ainsi, même si l'explication des différences observées n'est pas très claire, il apparaît que les chiennes présentent globalement plus d'effets indésirables, et plus de salivations que les chiens.

La voie d'administration est souvent évoquée comme facteur modulant l'incidence des effets indésirables digestifs. Or, bien que manquant un peu de puissance statistique sur le groupe d'administration sous-cutanée, nous n'avons pas pu confirmer cette idée largement répandue dans la profession vétérinaire. Nous n'observons pas de différence entre les pourcentages d'effets indésirables obtenus lors d'administrations intraveineuses ou sous-cutanées. Notre étude prouve ainsi que la voie d'injection n'a pas d'influence notable sur l'occurrence des effets indésirables étudiés. Cette conclusion est en accord avec les données pharmacocinétiques établies, révélant une délivrance rapide et complète de la morphine par voie sous-cutanée (Tasker et al., 1997).

Qu'il s'agisse des 1^{ères} injections ou des suivantes, nos résultats montrent des différences significatives sur l'incidence des vomissements selon la dose administrée. Les doses faibles, inférieures ou égales à 0,1mg/kg avec une majorité écrasante à 0,1mg/kg, induisent plus de vomissements que les doses fortes, supérieures à 0,1mg/kg avec une grande majorité à 0,2mg/kg. Notre étude confirme donc bien les résultats obtenus dans des travaux antérieurs qui démontrent que l'effet émétique de la morphine est dose-dépendant et que l'incidence des vomissements est décroissante selon la dose administrée (Blancquaert et al., 1986). Il est à noter que l'occurrence des seuls effets « végétatifs » (salivation), c'est-à-dire liés à une modification de la balance sympato-vagale, ne semble pas être influencée par la dose de morphine administrée.

Classiquement considérée comme un facteur majorant l'incidence des effets indésirables morphino-induits, l'absence de douleur n'apparaît pas comme telle dans notre étude. Cependant, nous observons globalement plus d'effets indésirables, et plus de vomissements en l'absence de douleur mais le manque de puissance statistique ne permet pas d'observer une différence significative.

Enfin, notre étude semble indiquer qu'en présence d'acépromazine, lors des 1^{ères} injections de morphine, les effets indésirables digestifs et les vomissements soient plus fréquents. Toutefois, ces différences n'apparaissent pas clairement comme significatives. Ces résultats s'avèrent en désaccord avec une étude de 2004 montrant que l'acépromazine réduit l'incidence des vomissements induits par la morphine (Valverde et al., 2004). Cependant, dans cette étude, la diminution d'incidence n'a été obtenue que si l'acépromazine (0,05 mg/kg en intramusculaire) était administrée 15 minutes avant la morphine (0,5mg/kg en intramusculaire). Dans les cas où l'administration des 2 principes était concomitante, ce qui a été majoritairement le cas dans notre étude, les auteurs n'ont pas observé une telle réduction d'incidence. Ainsi, l'ordre et le délai entre les 2 injections n'ayant pas été notifiés au cours de notre étude, nous ne devons pas tirer de conclusions de nos résultats.

Concernant les injections suivantes, nous notons un pourcentage de vomissements légèrement moins important en présence d'un traitement concomitant à l'acépromazine, qu'en son absence. Cette différence n'étant pas significative, nous ne pouvons pas conclure. Néanmoins, ces résultats sont en accord avec l'étude précitée.

Chez le chat, contrairement au chien, nos résultats ne font pas apparaître d'influence du numéro d'injection sur l'incidence globale des effets indésirables étudiés. Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'occurrence de ces effets est similaire chez le chat, et pour l'ensemble des injections portant un numéro supérieur ou égal à 2 chez le chien.

En outre, nous ne relevons pas d'influence notable des divers paramètres considérés (sexe, voie et dose d'injection, présence/absence de douleur au moment de l'injection, présence/absence d'un traitement concomitant à l'acépromazine) sur l'incidence des effets étudiés chez cet animal. Cependant, la partie féline de notre étude manque de puissance concernant les injections par voie sous-cutanée, les doses fortes et les administrations avec absence de douleur. Dans ces conditions, nous ne devons pas tirer de conclusions trop hâtives sur l'absence d'influence supposée de ces 3 paramètres.

Une revue même large de la littérature n'a pas permis de trouver d'étude pertinente consacrée à l'utilisation et aux effets indésirables digestifs de la morphine chez le chat. Il apparaît donc que cette étude est la première à montrer la présence de nausées et de vomissements chez le chat à la suite d'une administration de morphine. Il n'en reste pas moins vrai que le faible effectif de chat dans notre étude rend délicat l'affirmation ou l'infirmité de l'influence de tel ou tel facteur sur la survenue des effets indésirables digestifs dans l'espèce féline.

Conclusions et perspectives

Cette étude prospective de grande ampleur a permis d'établir l'incidence réelle des effets indésirables digestifs de la morphine chez les carnivores domestiques. Ainsi, nous montrons, chez le chien et non pas chez le chat, que la première injection engendre plus d'effets indésirables (30,6% d'effets globaux ; 22,2% de vomissements) que les suivantes (11% d'effets globaux ; 3,6% de vomissements). Chez le chat, l'incidence de ces effets indésirables (8,7% d'effets globaux ; 2,4% de vomissements) s'avère similaire à celle observée chez les chiens au-delà de la première injection. Dans les deux espèces, la narcose annihile complètement la survenue de ces effets.

Notre étude a aussi permis de préciser, chez les chiens, l'influence de divers facteurs sur l'occurrence de ces effets. Les chiennes accusent plus d'effets indésirables que les mâles. Les doses faibles ($\leq 0,1$ mg/kg) provoquent plus de vomissements que les doses fortes ($\geq 0,1$ mg/kg). La voie d'injection ne possède pas d'influence notable, allant ainsi à l'encontre d'un préjugé souvent colporté en médecine vétérinaire. L'ensemble de nos résultats souligne la nécessité d'appuyer les pratiques cliniques sur des données avérées échappant à toute impression clinique. Concernant les chats, un nombre insuffisant d'administrations nous limite dans l'analyse des facteurs modulant l'incidence de ces troubles digestifs morphino-induits.

Bien que dans notre étude, les troubles digestifs observés n'ont jamais induits de morbidité directe ou indirecte, leur incidence doit être connue des cliniciens afin de mieux ajuster leurs prescriptions de chlorhydrate de morphine. Ce travail initial consacré aux effets indésirables des médicaments largement utilisés en anesthésie-réanimation-urgence-soins intensifs ouvre de nombreuses perspectives quant à l'intérêt d'une telle approche pour permettre de mieux maîtriser la thérapeutique médicale. Ainsi, la prolongation de cette étude, en l'orientant vers une inclusion plus large de chats ou vers une identification de l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires et respiratoires, apparaît comme pertinente pour compléter la connaissance de cet analgésique de pallier III selon l'OMS.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr Xavier CORTIANO

a été admis(e) sur concours en : 2002

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 14 Juin 2007

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Patrick VERWEARDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :


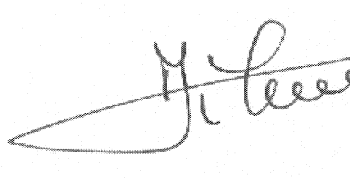
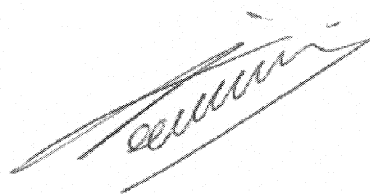
Mr Xavier CORTIANO

intitulée :

Etude prospective sur les effets indésirables du chlorhydrate de morphine chez les carnivores domestiques

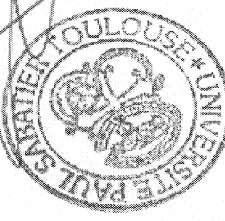
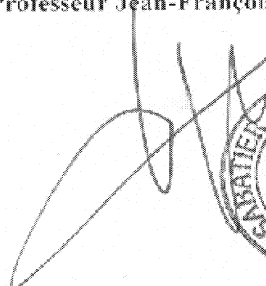
Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Patrick VERWEARDE

Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian YIRENQUE

Vu le : - 9 JAN. 2008
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU



Bibliographie

- Abysique A., Orsoni P., Bouvier M. 1998. Evidence for supraspinal nervous control of external anal sphincter mobility in the cat. *Brain Res.* **795**:147-156.
- Alexander S.P.H. and Peters J.A. 2000. Receptor and ion channel nomenclature. *Trends Pharmacol Sci Suppl.* 70-71.
- Auguy-Valette A., Cros J., Gouarderes C., Gout R., Pontonnier G. 1978. Morphine analgesia and cerebral opiate receptors : a developmental study. *Br. J. Pharmacol.* **63**:303-308.
- Barnhart M.D., Hubbell J.A., Muir W.W., Sams R.A., Bednarski R.M. 2001. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **61**:24-28.
- Blancquaert J.P., Lefebvre R.A., and Willems. 1986. Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *Eur. J. Pharmacol.* **128**:143-150.
- Bolam J.M., Robinson C.J., Hofstra T.C., Wurster R.D. 1986. Changes in micturition volume thresholds in conscious dogs following spinal opiate administration. *J. Auton. Nerv. Syst.* **16**:261-277.
- Borison H.L., and Wang S.C. 1953. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol. Rev.* **5**:193-230.
- Bouvier M., Kirschner G., Gonella J. 1986. Actions of morphine and enkephalins on the internal sphincter of the cat: relevance for the physiological role of opiates. *J. Auton. Nerv. Syst.* **16**:219-232.
- Clark J.A., Liu L., Price M., Hersh B., Edelson M., and Pasternak GW. 1989. Kappa opiate receptor multiplicity:evidence for two U50,488-sensitive kappa1 subtypes and a novel kappa 3 subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**:461-468.
- Clark W.G., and Cumby H.R. 1978. Hyperthermic responses to central and peripheral injection of morphine sulphate in the cat. *Br. J. Pharmacol.* **63**:65-71.
- Costello D.J., and Borison H.L. 1977. Naloxone antagonizes narcotic self-blockad of emesis in the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **203**:222-230.

- De castro J., Van de Water A., Wouters L., Xhonneux R., Reneman R., Kay B. 1979. Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side effects of 8 narcotics in dogs. Pethidine, piritramide, morphine, phenoperidine, fentanyl, R39 209, sufentanil, R 34 995. Comparative study on the epileptoid activity of narcotics used in high and massive doses in curarised and mechanically ventilated dogs. *Acta Anaesthesiol. Belg.* **30**:55-69.
- Delfs J.M., Kong H., Mestek A., Yu L., Reisine T., and Chesselet M.F. 1994. Expression of the mu opioid receptor mRNA in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* **345**:46-68.
- DeSilva R.A., Verrier R.L., and Lown B. 1978a. The effects of psychological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation in the conscious dog. *Am. Heart J.* **95**:197-203.
- DeSilva R.A., Verrier R.L., and Lown B. 1978b. Protective effect of vagotonic action of morphine sulphate on ventricular vulnerability. *Cardiovasc. Res.* **12**:167-172.
- Dhasmana K.M., Dixit K.S., Jaju B.P., and Gupta M.L. 1972. Role of central dopaminergic receptors in manic response of cats to morphine. *Psychopharmacologia* **24**:380-383.
- Dhawan B.N., Cesselin F., Raghubir R., Reisine T., Bradley P.B., Portoghese P.S., and Hamon M. 1996. International Union of Pharmacology: XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* **48**:567-592.
- Dohoo S.E., Tasker R.A. 1997. Pharmacokinetics of oral morphine sulphate in dogs: a comparison of sustained release and conventional formulations. *Can. J. Vet. Res.* **61**:251-255.
- Dohoo S.E., Tasker R.A., Donald A. 1994. Pharmacokinetics of parental and oral sustained-release morphine sulphate in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **17**:426-433.
- Elvenes J., Andjelkov N., Fignscau Y., Seternes T., Bjorkoy G., Johansen O. 2003. Expression of functional mu-opioid receptors in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *Biochem Biophys. Res. Commun.* **31**:202-207.
- Fidecka S., Malec D., and Langwinski R. 1978a. Central action of narcotic analgesics. II. Locomotor activity and narcotic analgesics. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **30**:5-16.
- Fidecka S., and Langwinski R. 1978b. Central action of narcotic analgesics. Part III. The role of endogenous noradrenaline in hyperactivity induced by morphine or fentanyl in mice. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **30**:537-547.

- Fioramonti J., Fargeas M.J., Bueno L. 1984. Comparative effects of morphine and cyclazocine on gastrointestinal mobility in conscious dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **270**:141-150.
- Fioramonti J., Fargeas M.J., Bueno L. 1985. Different targets for i.v. vs i.c.v. administered morphine for its effect on colonic motility in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* **117**:115-120.
- Foss J.F., Bass A.S., and Goldberg L.I. 1993. Dose-related antagonism of emetic effect of morphine by methylnaltrexone in dogs. *J. Clin. Pharmacol.* **33**:747-751.
- Foss J.F., Yuan C.S., Roizen M.F., and Goldberg L.I. 1998. Prevention of apomorphine- or cisplatin-induced emesis in the dog by a combination of methylnaltrexone and morphine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **42**:287-291.
- French E.D., Vasquez S.A., George R. 1979. Behavioral changes produced in the cat by acute and chronic morphine injection and naloxone precipitated withdrawal. *Eur. J. Pharmacol.* **57**:387-397.
- Garrett E.R., Jackson A.J. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates. III: Morphine and morphine-3-monoglucuronide pharmacokinetics in the dog as a function of dose. *J. Pharm. Sci.* **68**:753-771.
- Goldstein A., Lowney L.I., and Pal B.K. 1971. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* **68**:1742-1747.
- Gourlay G.K., and Cousins M.J. 1984. Strong analgesia in severe pain. *Drugs.* **28**:79-91.
- Heyman J.S., Vaught J.L., Raffa R.B., and Porreca F. 1988. Can supraspinal delta-opioid receptors mediate antinociception? *Trends Pharmacol. Sci.* **9**:134-138.
- Hisamitsu T. et De Groat W.C. 1984. The inhibitory effect of opioid peptides and morphine applied intrathecally and intracerebroventricularly on the micturition reflex in the cat. *Brain. Res.* **298**:51-65.
- Hughes J. 1975. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* **88**: 295-308.
- Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A., and Morris H.R. 1975. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature (London).* **258**:577-580.

- Hugonnard M., Leblond A., Keroack S., Cadoré J.L., Troncy E. 2004. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth. Analg.* **31**:154-163.
- King C., Masserano J.M., Codd E., and Byrne W.L. 1981. Effects of β -endorphin and morphine on the sleep-wakefulness behaviour of cats. *Sleep.* **4**:259-262.
- Knoll J. 1977. Two kinds of opiate receptor. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **29**:165-175.
- Kostriky-Pereira A., Woussen-Colle M.C., De Graef J. 1984. Effects of morphine, enkephalins and naloxone on postprandial gastric acid secretion, gastric emptying and gastrin release in dogs. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* **92**:19-26.
- Kukanich B., Lascelles B.D., Papich M.G. 2005a. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **28**:371-376.
- Kukanich B., Lascelles B.D., Papich M.G. 2005b. Use von Frey device for evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine after intravenous administration as an infusion or multiple doses in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **66**:1968-1974.
- Lee H.K., Wang S.C. 1975. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **192**:415-431.
- Lefebvre R.A., Willems J.L., and Bogaert M.G. 1981. Gastric relaxation and vomiting by apomorphine, morphine and fentanyl in the conscious dog. *Eur. J. Pharmacol.* **69**:139-145.
- Lewis A.J., Kirchner T. 1981. A comparison of the cardiorespiratory effects of circamadol, dezocine, morphine and pentazocine in the anesthetized dog. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **250**:73-83.
- Llewelyn M.B., Azami J., and Roberts M.H. 1986. Brainstem mechanisms of antinociception. Effects of electrical stimulation and injection of morphine into the nucleus raphe magnus. *Neuropharmacology.* **25**:727-35.
- Lord J.A., Waterfield A.A., Hughes J., and Kosterlitz H.W. 1977. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature (London).* **267**:495-499.
- Lucas A.N., Firth A.M., Anderson G.A., Vine J.H. et Edwards G.A. 2001. Comparison of the effects of morphine administered by constant rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **218**:884-891.

- Mansour A., Fox C.A., Burke S., Meng F., Thompson R.C., Akil H., Watson S.J. 1994. μ , δ , κ opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *J. Comp. Neurol.* **350**:412-438.
- Martin W.R. 1967. Opioid antagonists. *Pharmacol Rev.* **19**:463-521.
- Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A., Huppler R.E., and Gilbert P.E. 1976. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **197**:517-532.
- Martin W.R. 1984. Pharmacology of opioids. *Pharmacol. Rev.* **35**, 283-323.
- McQuay H.J. 1988. Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surv.* **7**:141-159.
- Mitchell V., Beauvillain J.C., Mazzuca M. 1992. Combination of immunocytochemistry and in situ hybridization in the same semi-thin section: detection of Met-enkephalin and pro-enkephalin mRNA in the hypothalamic magnocellular dorsal nucleus of the guinea pig. *J. Histochem. Cytochem.* **40**:581-585.
- Morley J.E. 1981. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* **30**:195-209.
- Monstein H.J., Grahn N., Ohlsson B. 2006. Proenkephalin-A mRNA is widely expressed in tissues of the human gastrointestinal tract. *Eur. Surg. Res.* **38**:464-468.
- Muldoon S.M., Donlon M.A., Todd R., Helgeson E.A., Freas W. Plasma histamine and hemodynamic responses following administration of nalbuphine and morphine. *Agents Actions.* **15**:229-234.
- Nestler E.J., Hope B.T., and Widnell K.L. 1993. Drug addiction: a model for the molecular basis of neuronal plasticity. *Neuron.* **11**:995-1006.
- Nishimura E., Buchan A.M., McIntosh C.H. 1986. Autoradiographic localization of mu- and delta-type opioid receptors in the gastrointestinal tract of the rat and guinea pig. *Gastroenterology* **91**:1084-1094.
- Oka T. 1978. 5-HT and narcotic induced hypothermia. *Gen. Pharmacol.* **9**:151-154.
- Oleson T.D., Twonbly D.A., Liebeskind C. 1978. Effects of pain-attenuating brain stimulation and morphine on electrical activity in the raphe nuclei of awake rat. *Pain.* **4**:211-230.
- Pappagallo M. 2001. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* **182**:11S-18S.

- Pasternak G.W. 1993. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacol.* **16**:1-18.
- Pechys D., Landwehrmeyer G.B. 1999. Expression of μ , δ , κ opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a 33P in situ hybridization study. *Neuroscience.* **88**: 1093-1135.
- Pert C.B. and Snyder S.H. 1973. Opiate receptor: demonstrated in nervous tissue. *Science.* **179**:1011-1014.
- Pfeiffer A., and Herz A. 1984. Endocrine actions of opioids. *Horm. Metab. Res.* **16**:386-397.
- Pfeiffer A., Brantl V., Herz A, and Emrich H.M. 1986. Psychotomimesis mediated by κ opiate receptors. *Science.* **233**:774-776.
- Pilcher W.H., Joseph S.A., and McDonald J.V. 1988. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia. *J. Neurosurg.* **68**:621-629.
- Porter J., and Jick H. 1980. Addiction rate in patients treated with narcotics. *New England J. of medicine.* **302**:p123.
- Portoghese P.S., Sultana M., Nagase H, and Takemori A.E. 1992. A highly selective delta-1 opioid receptor antagonist: 7-benzylidenenaltroxone. **218**:195-196.
- Radosevich P.M., Williams P.E., Lacy D.B., McRae J.R., Steiner K.E., Cherrington A.D., Lacy W.W., Adumrad N.N. 1984. Effects of morphine on glucose homeostasis in the conscious dog. *J. Clin. Invest.* **74**:1473-1480.
- Redmond D.E., Jr. and Krystal J.H. 1984. Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. *Ann. Rev. Neurosci.* **7**:443-478.
- Robertson S.A., Taylor P.M. 2004. Pain management in cats—past, present and future. Part 2. Treatment of pain66clinical pharmacology. *J. Feline med. Surg.* **6**:321-333.
- Rockhold R.W., Crofton J.T., Wang B.C., Share L. 1983. Effect of intracarotid administration of morphine and naloxone on plasma vasopressin levels and blood pressure in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **224**:386-390.
- Roebel L.E., Cavanagh R.L., Buyniski J.P. 1979. Comparative gastrointestinal and biliary tract effects of morphine and butorphanol (Stadol). *J. Med.* **10**:225-38.
- Sarrau S., Jourdan J., Dupuis-Soyris F., Verwaerde P. 2007. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. *J. Small Anim. Pract.* **48**:670-676.

- Scherlk R., Hashem A., Frey H.H. 1990. Apomorphine-induced emesis in the dog – routes of administration, efficacy and synergism by naloxone. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **13**:154-158.
- Schurig J.E., Cavanagh R.L., Buyniski J.P. 1978. Effect of butorphanol and morphine on pulmonary mechanisms, arterial blood pressure and venous plasma histamine in the anesthetized dog. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **233**:296-304.
- Shemano I., and Wendel H. 1965. Effects of meperidine hydrochloride and morphine sulphate on the lung capacity of intact dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **149**:379-384.
- Shivers B.D., Harlan R.E., Romano G.J., Howells R.D., Pfaff D.W. 1986. Cellular localization of proenkephalin mRNA in rat brain: gene expression in the caudate putamen and cerebellar cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **83**:6221-5.
- Simon E.J., Hiller J.M., and Edelman I. 1973. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic ³H-etorphine to rat brain homogenates. *Proc Natl Acad Sci USA.* **70**:1947-1949.
- Simon E.J. 1977. In J.R.Smythies and R.J. Bradley, eds., *Receptors in pharmacology*, p.257. New York: Marcel Dekker.
- Simon E.J., and Hiller J.M. 1978. The opiate receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **18**:371-394.
- Sofuoglu M., Portoghese P.S., and Takemori A.E. 1991. Differential antagonism of delta opioid agonists by naltrindole and its benzofuran analog (NTB) in mice: evidence for delta opioid receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**:676-680.
- Steagall P.V., Carnicelli P., Taylor P.M., Luna S.P., Dixon M., Ferreira T.H. 2006. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **29**:531-537.
- Takahashi T., Tsuchida D., et Pappas T.N. 2007. Central effects of morphine on GI mobility in conscious dogs. *Brain Res.* **1166**:29-34.
- Tasker R.A., Ross S.J., Dohoo S.E., Elson C.M. 1997. Pharmacokinetics of an injectable sustained-release formulation of morphine for use in dogs. *J. VET. Pharmacol. Ther.* **20**:362-367.
- Taylor P.M., Robertson S.A., Dixon M.J., Ruprah M., Sear J.W., Lascelles B.D., Waters C., Bloomfield M. 2001. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **24**:391-398.
- Terenius L. 1973. Characteristics of the 'receptor' for narcotic analgesics in synaptic plasma membranes fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol.* **33**:377-384.

- Thune A., Friman S., Conradi N., et Svanvik J. 1990. Functional and morphological relationships between the feline main pancreatic and bile duct sphincters. *Gastroenterology*. **98**:758-765.
- Türker R.K., and Kaymakcalan S. 1971. Effects of morphine and nalorphine on the intestinal mobility of the cat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **193**:397-404.
- Urca G., Frenk H, Liebeskind J.C., Taylor A.N. 1977. Morphine and enkephalin : analgesic and epileptic properties. *Science*. **197**: 83-6.
- Valverde A., Cantwell S., Hernandez J., and Brotherson C. 2004. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **31**:40-45.
- Van Ree J.M., Gerrets M.A., and Vanderschuren L.J. 1999. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine. *Pharmacol Rev.* **51**:341-396.
- Van Ree J.M., Niesink R.J., Van Wolfswinkwl L., Ramsey N.F., Kornet M.M., Van Furth W.R., Vanderschuren L.J., Gerrits M.A., and Van den Berg C.L. 2000. Endogenous opioids and reward. *Eur J Pharmacol.* **405**:89-101.
- Vatner S.F., Marsh J.D., and Swain J.A. 1975. Effects of morphine on coronary and left ventricular dynamic in conscious dog. *J. Clin. Invest.* **55**:207-217.
- Vaught J.L., Cowan A., and Jacoby H.I. 1985. Mu and delta, but not kappa, opioid agonists induce contractions of the canine small intestine in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* **109**:43-48.
- Walleinstein M.C., and Wang S.C. 1979. Mechanism of morphine induced mydriasis in the cat. *Am. J. Physiol.* **236**:292-296.
- Weihe E., Millan M.J., Leibold A., Nohr D., and Herz A. 1988. Co-localization of proenkephalin- and prodynorphin-derived opioid peptides in laminae IV/V spinal neurons revealed in arthritic rats. *Neurosci. Lett.* **29**:187-192.
- Willer J.C. 1985. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res.* **331**:105-114.
- Williams J.T., Christie M.J., and Manzoni O. 2001. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rew.* **81**:299-343.
- Wilson C.W. and Brodie B.B. 1961. The absence of blood-brain barrier from certain areas of the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **133**:332-334.

- Wilson B.V., Evans A.T., Miller R. 2005. Effects of preanesthetic administration of morphine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **66**:386-390.
- Yamada H., Ishii K., Ishii Y., Ieiri I., Nishio S., Morioka T., Oguri K. 2003. Formation of highly analgesic morphine-6-glucuronide following physiologic concentration of morphine in human brain. *J. Toxicol. Sci.* **28**:395-401.
- Yamada H., Shimoyama N., Sora I., Uhl G.R., Fukuda Y., Moriya H., Shimoyama M. 2006. Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain Res.* **1083**:61-69.
- Yokohata K, Kimura H., Ogawa Y., Naritomi G., et Tanaka M. 1994. Biliary mobility. Changes in detailed characteristics correlated to duodenal migrating motor complex and effects of morphine and motilin in dogs. *Dig. Dis. Sci.* **39**:1294-1301.
- Yoshimura K., Horiuchi M., Konishi M., Yamamoto K. 1993. Physical dependence on morphine induced in dogs via the use of miniosmotic pumps. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* **30**:85-95.
- Yuan C.S. 2007. Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann. Pharmacother.* **41**:984-993.

Annexe 1 : Fiche d'inclusion

Date inclusion			
Motif de consultation			
Animal	Chien	Chat	Mâle Femelle <small>Stérilisé</small> Oui/Non
A l'admission, l'animal présente t'il des troubles ?			
Digestifs (diarrhée, vomissement, constipation)	Oui	Non	Préciser :
Cardiovasculaires	Oui	Non	Préciser :
De la miction (dysurie, incontinence, globe)	Oui	Non	Préciser :
Du comportement (agitation, vocalise)	Oui	Non	Préciser :
Essayer de préciser en temps normal			
Nombre de selles par jour	Selles : dures molles liquides		
Nombres de miction par jour			
A l'admission, l'animal présente t'il des traitements ?			
Digestifs	Oui	Non	Préciser :
Cardiovasculaires	Oui	Non	Préciser :
Urinaires	Oui	Non	Préciser :
Divers	Oui	Non	Préciser :
Remarques			
Raison d'utilisation de la morphine dans les 3.5j qui suivent l'inclusion (plusieurs choix possibles)			
Contexte clinique	Chirurgical/Médical		Préciser :
Animal anesthésié	Oui	Non	Préciser protocole :
Animal algique à l'admission	Oui	Non	Préciser :
Animal en post-opératoire	Oui	Non	Préciser :
Animal en réanimation	Oui	Non	Préciser :
Animal hospitalisé	Oui	Non	Préciser :
Remarques			

Etiquette
Patient/ENVT

Annexe 2 : Fiche d'observation/Administration de morphine

Date & heure d'injection morphine	Dose mg/kg	Evaluation douleur Avant injection		Voie d'administration			Douleur avant morphine			Traitement associé (préciser la dose et l'heure de son administration)								
		clinique	4AVET	IV	SC	IM	faible	modérée	sévère	ACP	Primpéri	Cortico	AINS	Kéta	Valium	antibio	autre	
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		
19																		

Observation remarques

Annexe 3 : Fiche d'observation/Observation des effets

Date et heure de l'observation	0.5 à 2h après morphine			Troubles digestifs (état nauséux)		Etat nauséux après injection morphine (min)		Vocalisations (V), anomalie comportement (C), agressivité (A)		Emission de selles (consistance selles*)			Emission d'urine (Oui/Non)				
	FC bpm	T° C	FR mpm	saliva ^{ion}	nausée	vomis ^{mt}	Latence	Durée	Avant inj	Après inj	matin	midi	soir	matin	midi	soir	Globe Vésical
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	

Observation remarques

* Evaluation de la consistance des selles :
 1. liquides
 2. molles non moulées
 3. molles moulées
 4. moulées sèches
 5. très sèches

Annexe 4 : Grille 4aVet : modèle chien

EVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR



Identification : _____

Date et heure

--	--	--	--

:	:	:	:
---	---	---	---

Appréciation globale subjective	Pas de douleur <div style="text-align: center;">↓</div> Douleur Intolérable	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Attitude générale	Parmi les symptômes suivants (cochez la ou les cases correspondantes) : <ul style="list-style-type: none"> • présente des modifications respiratoires • gémit • vousse le dos • reste figé en posture antalgique • s'agite ou est abattu • perd l'appétit • regarde, mordille ou lèche la zone opératoire • boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer <ul style="list-style-type: none"> - Aucun signe présent - 1 seul présent - 2 à 4 présents - 5 à 8 présents 				
		0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Comportement interactif	Est attentif et répond aux caresses, à la voix Répond timidement Ne répond pas immédiatement Ne répond pas ou répond de façon progressive	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Fréquence cardiaque Valeur initiale <input type="text"/>	≤10 % augmentation 11-30 % augmentation 31-50 % augmentation > 50 % augmentation	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Réaction à la manipulation de la zone opératoire	Pas de réaction visible ou audible <ul style="list-style-type: none"> - après 4 manipulations Réactions(s) visible(s) ou audible(s) <ul style="list-style-type: none"> - à la 4^e manipulation - à la 2^e et 3^e manipulation - à la 1^{re} manipulation ou non évaluable 	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Intensité de cette réaction	Aucune réponse Répond faiblement, essaye de se soustraire Tourne la tête ou vocalise Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
SCORE TOTAL	1 à 5 : douleur légère 6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 : douleur sévère				

Annexe 5 : Grille 4a Vet : modèle chat

EVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR



Identification : _____

Date et heure

--	--	--	--

:	:	:	:
---	---	---	---

Appréciation globale subjective	Pas de douleur ↓ Douleur Intolérable	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Attitude générale	Parmi les symptômes suivants (cochez la ou les cases correspondantes) : <ul style="list-style-type: none"> • présente des modifications respiratoires • vousse le dos • reste figé en posture antalgique • s'agite, se plaint ou reste prostré au fond de la cage • ne se toilette plus • regarde, mordille ou lèche sa plaie • urine ou défèque sous lui • perd l'appétit <ul style="list-style-type: none"> - Aucun signe présent - 1 seul présent - 2 à 4 présents - 5 à 8 présents 				
		0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Comportement interactif	Est attentif et répond aux caresses, à la voix Répond timidement Ne répond pas immédiatement Ne répond pas ou répond de façon progressive	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Fréquence cardiaque Valeur initiale <input style="width: 30px;" type="text"/>	≤10 % augmentation 11-30 % augmentation 31-50 % augmentation > 50 % augmentation	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Réaction à la manipulation de la zone opératoire	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations Réactions(s) visible(s) ou audible(s) - à la 4 ^e manipulation - à la 2 ^e et 3 ^e manipulation - à la 1 ^{re} manipulation ou non évaluable	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Intensité de cette réaction	Aucune réponse Répond faiblement, essaye de se soustraire Tourne la tête ou vocalise Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
SCORE TOTAL	1 à 5 : douleur légère 6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 douleur sévère				

Toulouse, 2008

NOM : CORTIANO

Prénom : XAVIER

TITRE : ETUDE PROSPECTIVE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.

RESUME : Afin d'évaluer l'incidence des effets indésirables digestifs précoces de la morphine chez les carnivores domestiques, ainsi que l'influence de plusieurs paramètres (sexe, voie et dose d'administration, présence de douleur, autres traitements) sur celle-ci, 1060 injections de morphine ont été étudiées sur 165 animaux. Suite à chaque administration, les animaux ont été gardés en observation pendant 15 minutes, et la survenue de salivation, nausée ou vomissement a été enregistrée. Chez les chiens, l'incidence des effets indésirables globaux et celle des vomissements sont plus grandes lors des premières injections (respectivement 30,6% et 22,2%), que pour les suivantes (11% et 3,6%). Ces différences n'existent pas chez les chats, chez lesquels ces incidences s'élèvent à 8,7% et 2,4%. La sédation annihile l'apparition de ces effets. Les chiennes y sont plus sujettes. Les chiens vomissent plus aisément avec de faibles doses de morphine. La voie d'injection ne semble pas influencer l'incidence de ces effets chez les chiens.

MOTS-CLES : MORPHINE, EFFET INDESIRABLE, CHLORHYDRATE DE MORPHINE.

ENGLISH TITLE: PROSPECTIVE STUDY OF SIDE EFFECTS OF MORPHINE HYDROCHLORIDE IN DOGS AND CATS.

ABSTRACT: To evaluate the incidence of early digestive side effects of morphine in dogs and cats, and the influence of several parameters (sex, way and dose of administration, presence of pain, other treatments) on it, 1060 morphine hydrochloride injections have been studied on 165 animals. After each administration, animals were observed during 15 minutes, and occurrence of salivation, retching or vomiting was recorded. In dogs, incidences of total side effects and vomiting are significantly higher in first injections (respectively 30.6% and 22.2%), than in the others (11% and 3.6%). These differences don't exist in cats, whose global incidences are respectively 8.7% and 2.4%. Sedation prevents side effects occurring. Bitches go through more side effects. Dogs vomit more with small doses of morphine. The way of injection doesn't influence the incidence of side effects in dogs.

KEYWORDS: MORPHINE, SIDE EFFECT, MORPHINE HYDROCHLORIDE.