

ANNEE 2021 THESE : 2021 – TOU 3 – 4062

ETUDE DES EFFETS TRANQUILLISANTS DE LA GABAPENTINE CHEZ LE CHAT STRESSE LORS D'UNE CONSULTATION DE MEDECINE PREVENTIVE

THESE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

BERTIN Louise

Née le 18/10/95 à ORLEANS (45)

Directrice de thèse : Mme Aude FERRAN

JURY

PRESIDENTE :

Mme Annabelle MEYNADIER

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURES :

M. Aude FERRAN

Mme Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

Remerciements

À Madame le Professeur Annabelle MEYNADIER

Professeur en Alimentation Animale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Docteur Aude FERRAN

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer et de prendre part à ce travail, Pour votre aide précieuse et votre confiance, mes plus sincères remerciements.

À Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, mes sincères remerciements.

Au Docteur Pétra ROUCH BUCK et au Docteur Océane RICHARD

Docteurs vétérinaires du service de médecine préventive du CHV de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pour votre participation et implication dans cette étude. Pour m'avoir permis de la réaliser au sein du service de médecine préventive, mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Remerciements	3
Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
Liste des annexes	11
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : LE STRESS CHEZ LE CHAT	15
I. Physiopathologie du stress	15
A. Définitions	15
B. Stress aigu	15
1. Système nerveux orthosympathique	15
2. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	16
3. Système de régulation	18
C. Anxiété et dépression.....	20
II. Manifestations du stress chez le chat.....	21
A. Signes cliniques	21
B. Signes comportementaux.....	21
III. Sources de stress chez le vétérinaire.....	27
A. Le transport.....	27
B. La salle d'attente.....	28
C. La consultation	29
DEUXIEME PARTIE : LA GABAPENTINE	33
I. Structure et propriétés pharmacologique de la gabapentine	33
A. Structure chimique.....	33
B. Mécanisme d'action.....	34
C. Pharmacocinétique de la gabapentine	36
D. Effets indésirables	38
II. Les usages de la gabapentine.....	41
A. Autorisation de mise sur le marché et réglementation.....	41
B. En médecine humaine	41
1. Traitement antiépileptique	41
2. Traitement de la douleur.....	42
C. En médecine vétérinaire	44
1. Gestion de la douleur	44

2. Gestion du stress	46
3. Autres indications de la gabapentine.....	47
TROISIEME PARTIE : EVALUATION DES EFFETS DE LA GABAPENTINE CHEZ LE CHAT STRESSE EN CONSULTATION DE MEDECINE PREVENTIVE	49
I. Objectifs	49
II. Matériel et méthodes.....	49
A. Population d'étude.....	49
1. Critères d'inclusion des animaux.....	49
2. Critères d'exclusion	50
B. Protocole	50
1. Déroulement de la première consultation	50
2. Déroulement de la deuxième consultation.....	51
3. Paramètres étudiés	51
C. Statistiques	52
III. Résultats	53
A. Population d'étude.....	53
B. Evaluation du comportement général du chat lors de la consultation.....	54
C. Evaluation de la difficulté de réalisation de l'examen clinique par le vétérinaire	56
D. Fréquences cardiaque et respiratoire.....	59
E. Points de vue des propriétaires.....	59
F. Effets indésirables	59
IV. Discussion.....	60
CONCLUSION	63
Bibliographie	65
Annexes	69

Liste des figures

Figure 1 : Organisation schématique de la réponse de l'organisme face à un stimulus	17
Figure 2 : Schématisation des rétrocontrôles de l'axe corticotrope.....	19
Figure 3 : Mimiques faciales indicatrices des émotions du chats extrait du livre Comportement du chat : biologie et clinique (Chappuis-Gagnon 2003).	22
Figure 4 : Attitudes posturales du chat selon son état émotionnel extrait du livre Comportement du chat : biologie et clinique (Chappuis-Gagnon 2003).	23
Figure 5 : Chats montrant un langage corporel associé au stress (Carney, Gourkow 2016)	24
Figure 6 : Chat stressé cherchant à se cacher. (Carney, Gourkow 2016)	25
Figure 7 : Expression facial d'un chat stressé et agressif envers l'élément déclencheur (Carney, Gourkow 2016)	26
Figure 8 : Sortie forcée de la caisse de transport d'un chat pouvant être perçu comme stressant (Taylor 2016).....	30
Figure 9 : Utilisation de gants de contention sur un chat (Taylor 2016).....	31
Figure 10 : Structures chimiques de la gabapentine et du neurotransmetteur GABA.	33
Figure 11 : Autoradiographie du cerveau de rat (coupe horizontale) montrant la liaison de la [3H] gabapentine dans diverses régions. Des niveaux élevés de liaison de la [3H] gabapentine sont représentés par des grains blancs (Hill, Suman-Chauhan, Woodruff 1993).	35
Figure 12 : Moyennes des notations du comportement des chats lors de la première et de la deuxième consultation	55
Figure 13 : Comparaison des évaluations réalisées par le vétérinaire praticien et l'observateur extérieur lors de la deuxième consultation.	57
Figure 14 : Moyennes des évaluations de la difficulté de réalisation des actes vétérinaires de la première et de la deuxième consultation.	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sources de stress liées au transport en fonction des particularités du chat	28
Tableau 2 : Sources de stress liées à la salle d'attente en fonction des sens impliqué chez le chat	29
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques pharmacologique de la gabapentine	37
Tableau 4 : Effets indésirables de la gabapentine chez l'Homme extrait de la notice du médicament GABAPENTINE RATIOPHARM 100 mg, gélule.	39
Tableau 5 : Liste des chats participants à l'étude.	53
Tableau 6 : Evaluation du score de comportement des chats lors de la première et deuxième consultations	54
Tableau 7 : Résultats sur le fait que le chat soit sorti seul ou non de sa caisse de transport au début de la première et de la deuxième consultation.	56

Liste des annexes

Annexe n°1 : Fiche protocole première consultation

Annexe n°2 : Fiche de consultation

Annexe n°3 : Questionnaire du propriétaire

Annexe n°4 : Consentement des propriétaires

Annexe n°5 : Fiche protocole de deuxième consultation

INTRODUCTION

En France, la population féline ne cesse de croître et atteignait, en 2018, 14,2 millions d'individus avec en moyenne 1,63 chats par foyer. Mais si la population féline augmente de 3% chaque année, seuls 58,1% des chats sont médicalisés contre 84,7% des chiens (Icad, 2018). La perception par les propriétaires du niveau de stress de leurs chats pendant le transport et la visite vétérinaire est un véritable obstacle à la médicalisation de la population féline. Pourtant, les soins préventifs sont essentiels pour la santé et le bien-être des animaux permettant par ses visites de prévenir mais aussi de détecter précocement des maladies.

Cette problématique est au cœur des améliorations de la médecine vétérinaire féline, avec le développement des pratiques « cat friendly » visant à limiter le stress du chat au travers d'aménagements de la clinique plus adaptés, ou encore via des manipulations de l'animal plus douces et en corrélation avec son statut de proie et de prédateur.

Une des médicalisations qui a été envisagée dans le but de réduire le stress chez le chat est la gabapentine. Même si son mécanisme d'action reste encore incertain, c'est une molécule qui est majoritairement bien tolérée et des études s'accordent sur l'idée que la gabapentine entraînerait un effet légèrement sédatif chez le chat, permettant de faciliter sa manipulation et donc la visite médicale de l'animal. La gabapentine, initialement utilisée en médecine humaine, est aujourd'hui prescrite chez le chat et le chien pour différentes indications thérapeutiques comme la gestion de douleurs musculosquelettiques et la gestion de l'épilepsie.

Ainsi cette étude, à la fois bibliographique et expérimentale, a pour objectif de déterminer l'intérêt de la gabapentine chez le chat stressé avant une consultation de médecine préventive.

PREMIERE PARTIE : LE STRESS CHEZ LE CHAT

I. Physiopathologie du stress

A. Définitions

Hans Selye, spécialiste en endocrinologie, est un des pionnier du concept de stress, qu'il définit comme un « syndrome général d'adaptation » à une menace (Selye 1936).

Le stress peut s'identifier à un ensemble de réponses biologiques suscitées quand un individu perçoit une menace à son bien-être, ou à son homéostasie (Moberg, Mench 2000). Face à un évènement stressant la réponse de l'organisme se compose en trois phases :

- La phase d'alarme : les organes sensoriels perçoivent le stimulus ; le cortex et le système limbique l'analysent et mettent en place une réponse via le système orthosympathique. La réponse est quasiment instantanée.
- La phase de résistance : si le stimulus persiste, l'organisme essaie de maintenir l'homéostasie en activant l'axe hypothalamo-hypophysaire qui provoque des modifications endocrines sur le long terme.
- La phase d'épuisement : si la réponse n'est pas adaptée, ou si les ressources sont épuisées alors l'organisme n'est plus capable de maintenir l'homéostasie. Dans ce cas, un stress chronique se met en place et des troubles apparaissent.

B. Stress aigu

Le stress aigu est la conséquence d'un stimulus isolé, dont la durée est limitée dans le temps. Cette réponse de l'organisme est physiologique.

1. Système nerveux orthosympathique

Le premier système à être activé est le système nerveux orthosympathique : il stimule la médulla de la glande surrénale. Les cellules chromaffines sécrètent alors

des catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline, dans la circulation générale. Ce système a une durée très limitée dans le temps, la demi-vie des catécholamines étant très courte (de l'ordre de 1 à 3 minutes) (Rijnberk, Kooistra 2010).

Au niveau du métabolisme, ces catécholamines vont stimuler la glycolyse, la néoglucogénèse et la lipolyse et ainsi induire une hyperglycémie.

Les conséquences cliniques de l'activation de ce système sont une augmentation de la fréquence cardiaque ; une augmentation de la fréquence respiratoire et une vasoconstriction périphérique redistribuant le sang vers les artères coronaires et les muscles striés, et diminuant la motilité gastro-intestinale.(Moberg, Mench 2000; Rijnberk, Kooistra 2010)

Cet ensemble de mécanismes permet ainsi à l'animal de disposer des ressources nécessaires s'il doit fuir ou combattre : c'est la réaction comportementale (Levine 2008).

2. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Si le stimulus persiste, la réponse neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou axe corticotrope intervient en synergie avec le système orthosympathique (cf. figure 1), cette réponse est responsable de la réaction biologique face au stress.

Le stimulus perçu entraîne la libération de CRH (Corticotropin-releasing hormone en anglais) et de vasopressine (VP) par l'hypothalamus. Ces deux hormones agissent au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse, qui va sécréter l'hormone corticotrope (adrénocorticotrophie hormone ou ACTH en anglais). L'ACTH a ensuite un effet sur le cortex de la surrénale et provoque la libération de glucocorticoïdes (cortisol) quelques minutes après l'évènement stressant (Rijnberk, Kooistra 2010 ; Moberg, Mench 2000).

Chez le chat, contrairement au chien, le moindre stress comme une contention ou une injection entraîne une augmentation importante de la concentration en cortisol dans le plasma (Rijnberk, Kooistra 2010).

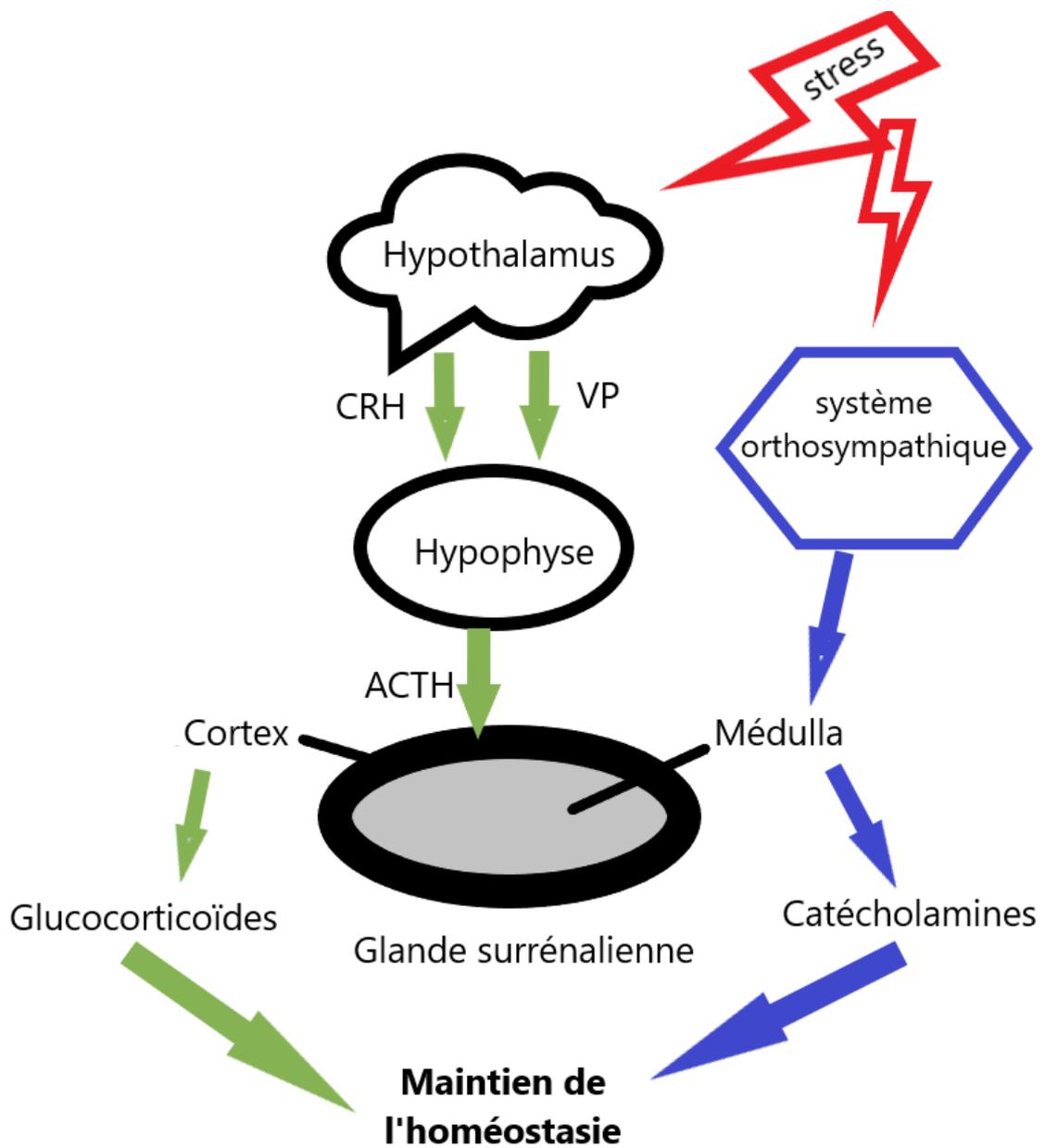


Figure 1 : Organisation schématique de la réponse de l'organisme face à un stimulus.

CRH: Corticotropin-releasing hormone; VP: vasopressine; ACTH: adrenocorticotrophic hormone.

Les glucocorticoïdes sont retrouvés dans le plasma plusieurs minutes après l'activation de l'axe corticotrope, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 3 heures après. Leur durée d'action est plus longue, exposant ainsi l'organisme à des modifications biochimiques à plus long terme.

Les glucocorticoïdes ont de multiples actions biologiques, en particulier sur le métabolisme glucidique, prenant ainsi le relais des catécholamines. En effet, le cortisol va par induction et répression des enzymes du foie favoriser la néoglucogénèse et inhiber la glycolyse. Il favorise également la lipolyse, à l'origine d'une hypercholestérolémie. Des effets endocriniens sont aussi causés par les glucocorticoïdes car ces derniers inhibent la synthèse de GnRH et des gonadotropines hypophysaire (LH, FSH), induisant un phénomène de stérilisation chimique. Enfin, ils ont une action sur la libération de facteurs anti-inflammatoires et ont un effet immunosuppresseurs. Ainsi sur le long terme l'organisme présentera donc une immunodéficiences, soit une sensibilité accrue aux pathogènes (Levine 2008).

3. Système de régulation

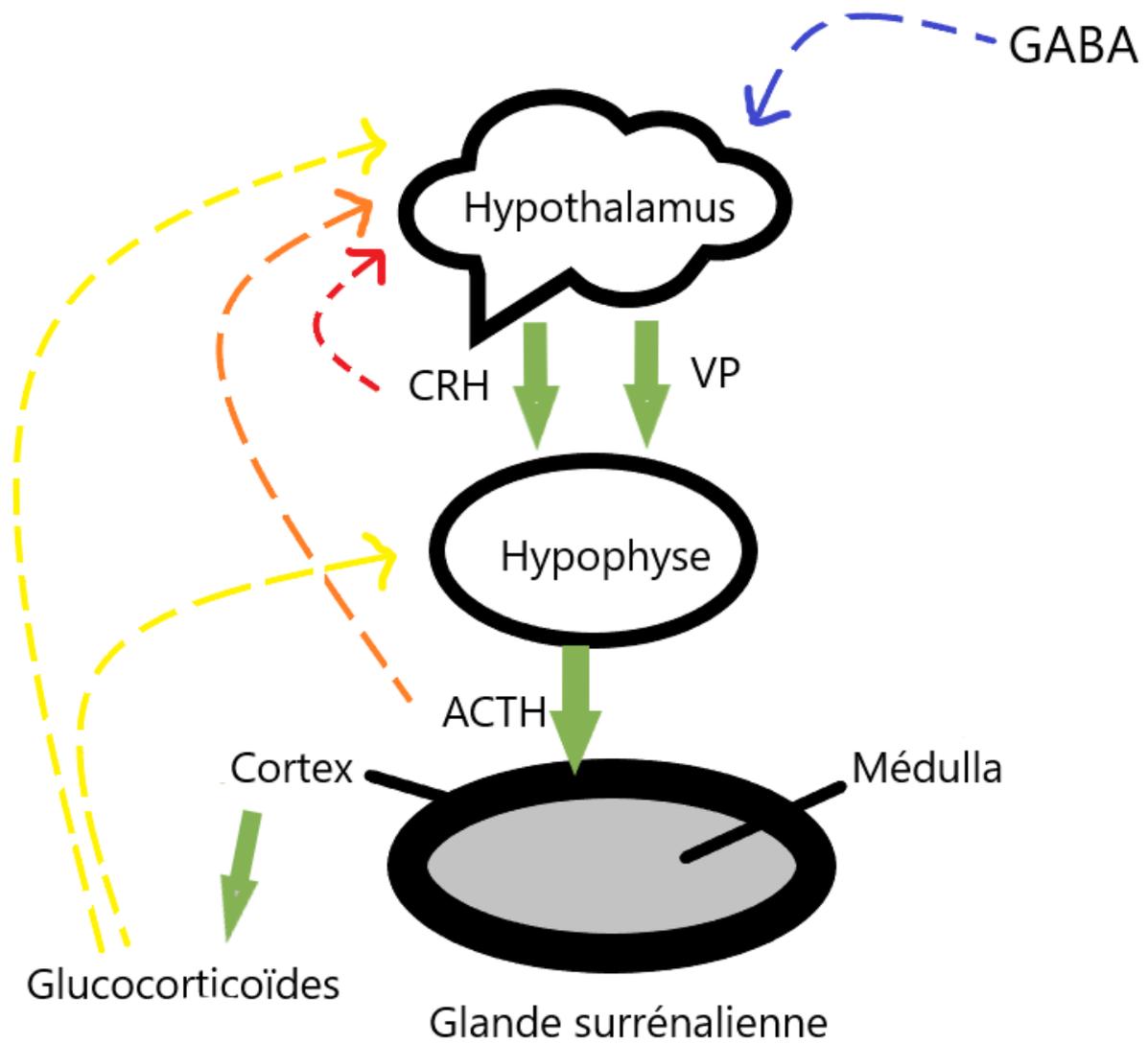
L'axe corticotrope est régulé de sorte qu'en conditions physiologiques et lorsque le stimulus cesse, l'organisme retrouve son état initial. Ce rétrocontrôle négatif s'effectue à plusieurs niveaux (cf. figure 2).

Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et sur l'hypothalamus, qui a pour conséquence directe une diminution de sécrétion de CRH, de vasopressine et d'ACTH : c'est un rétrocontrôle long.

A cela, s'ajoute une action inhibitrice de l'ACTH sur l'hypothalamus et la production de CRH et de vasopressine : c'est un rétrocontrôle court.

De même que la CRH a un effet inhibiteur sur sa propre sécrétion : c'est un rétrocontrôle ultra-court.

Enfin, d'autres influences peuvent s'exercer sur l'axe corticotrope, comme le GABA (l'acide gamma-aminobutyrique) neurotransmetteur inhibiteur des centres nerveux supérieurs qui agirait directement comme répresseur de cet axe.



- > rétrocontrôle négatif long
- > rétrocontrôle négatif court
- > rétrocontrôle négatif ultra court
- > autre rétroncontrôle négatif

Figure 2 : Schématisation des rétrocontrôles de l'axe corticotrope.

C. Anxiété et dépression

A la différence du stress aigu que l'on qualifie de « bon stress » qui permet à l'organisme de réagir rapidement face à un stimulus isolé ; l'anxiété intervient lors d'une durée de stress trop importante ou d'une répétition d'un évènement stressant.

L'anxiété est un état pré-pathologique qui puise dans les ressources de l'organisme le rendant vulnérable à de nombreuses pathologies (Moberg, Mench 2000).

En effet, l'anxiété est provoquée par un hyperfonctionnement de l'axe corticotrope qui échappe aux rétrocontrôles. L'excès de cortisol entraîne peu à peu une résistance des récepteurs aux glucocorticoïdes empêchant ainsi au système inhibiteur de fonctionner normalement conduisant à une perte de contrôle sur les systèmes activés lors de stress aigu pour une période prolongée (Moberg, Mench 2000).

Les neurotransmetteurs impliqués dans l'anxiété sont les catécholamines : avec une hyperactivité adrénérergique, noradrénérergique et dopaminérergique ; la sérotonine ; et le GABA (l'acide gamma-aminobutyrique) (Chappuis-Gagnon 2003).

L'hyperproduction de cortisol induit également un état d'immunodéficience, qui amène à l'apparition de processus infection ou tumoraux (Levine 2008). L'association de cet état anxieux et l'apparition de maladie augmente la probabilité d'apparition d'un syndrome dépressif chronique chez le chat.

II. Manifestations du stress chez le chat

A. Signes cliniques

Le système orthosympathique, avec la libération de catécholamines après un stimulus stressant, va agir sur l'ensemble de l'organisme.

Tout d'abord, l'impact des catécholamines sur le système cardio-respiratoire est majeur. Elles ont en effet un effet chronotrope positif avec une augmentation du rythme cardiaque, qui se situe physiologiquement entre 150 et 200 battements par minutes chez le chat. Une tachypnée est également observée, avec plus de 40 mouvements par minutes, ainsi qu'une légère hyperthermie au-dessus de 39°C (Moberg, Mench 2000; Levine 2008; Chappuis-Gagnon 2003).

De plus, des réactions neuro-végétatives sont observées à des degrés variables telles qu'une mydriase ; une transpiration au niveau des coussinets ; une vidange des glandes anales ; une émission de fèces et d'urines (Chappuis-Gagnon 2003).

B. Signes comportementaux

Le répertoire gestuel du chat s'articule autour de la face : avec les mouvements des moustaches, des oreilles et la variation du diamètre des pupilles ; et du corps avec les mouvements des poils ainsi que le port et les mouvements de la queue.

Différentes mimiques faciales du chat sont décrites selon son état émotionnel (cf. figure 3), mais il est important d'être attentif aux mouvements des oreilles qui sont parfois les seules variations que l'on peut observer. Lorsque les oreilles sont droites, pointées en avant, mobiles et indépendantes l'une de l'autre cela montre un chat en confiance, à l'écoute de son environnement ; lors d'un état d'alerte, le pavillon s'oriente alors vers la source sonore ; enfin si les oreilles sont aplaties latéralement et de façon symétrique cela signifie que le chat est stressé et en position défensive.

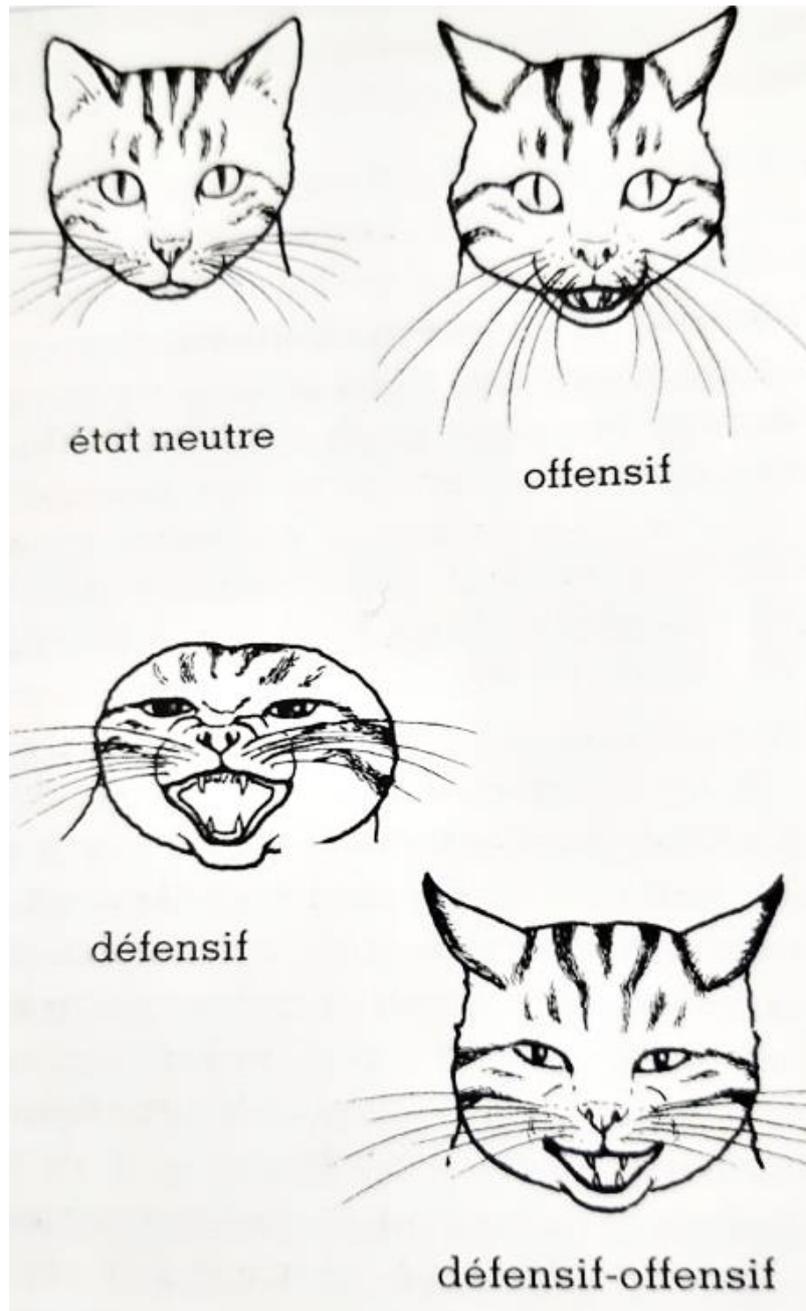


Figure 3 : Mimiques faciales indicatrices des émotions du chats extrait du livre Comportement du chat : biologie et clinique (Chappuis-Gagnon 2003).

S'il on considère l'ensemble du corps du chat il existe de nombreux signes indiquant son état émotionnel (cf. figure 4), comme par exemple la posture défensive où l'ont observe le chat avec le dos arqué, les poils hérissés, la queue dressée. A cela, il s'ajoute généralement des vocalises, et des feulements permettant d'intimider son adversaire (Chappuis-Gagnon 2003).

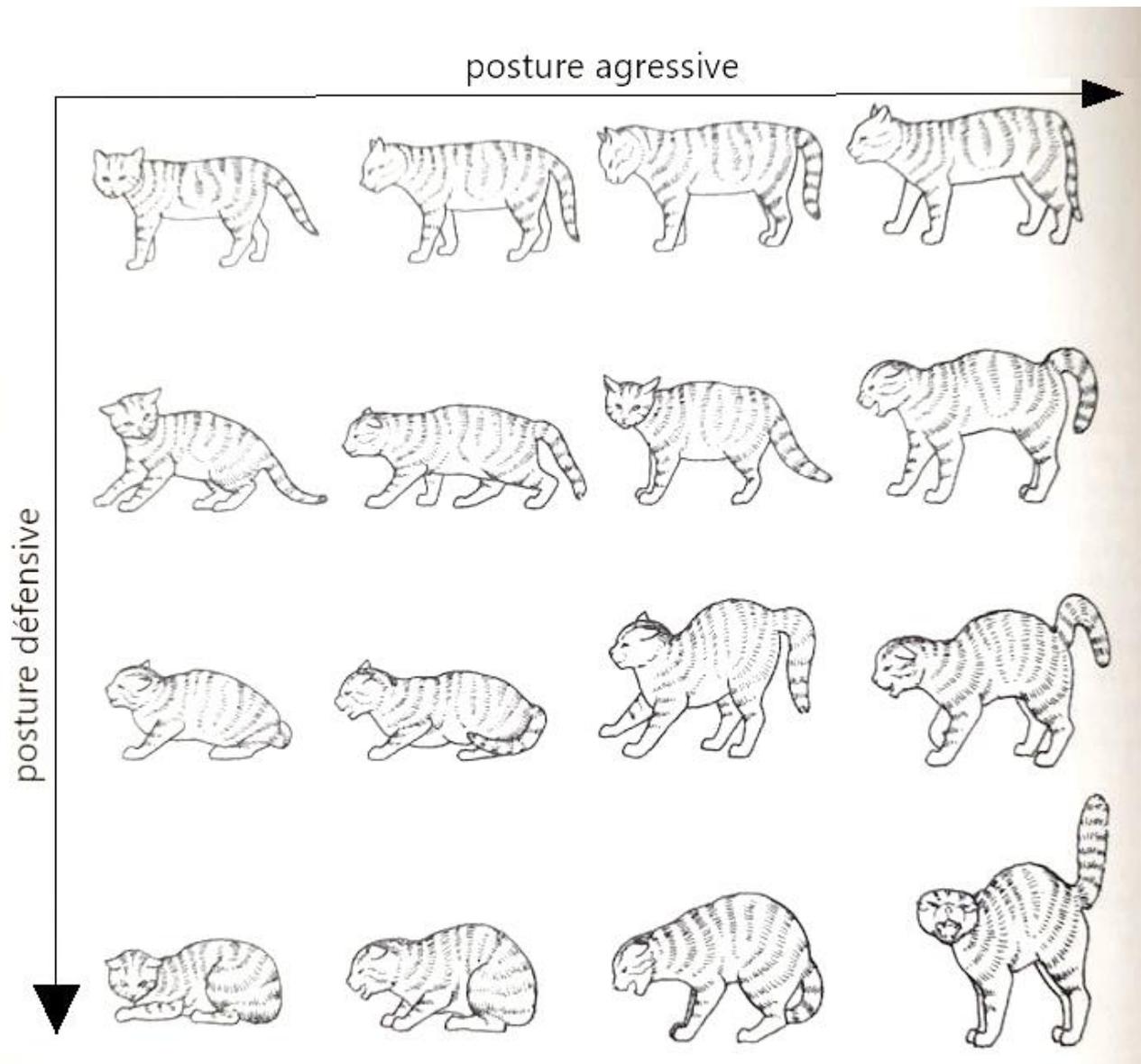


Figure 4 : Attitudes posturales du chat selon son état émotionnel extrait du livre Comportement du chat : biologie et clinique (Chappuis-Gagnon 2003).

Le langage corporel chez un chat stressé est donc très différent de celui détendu. Les premières réactions seront de protéger le corps, pour cela on pourra observer : une tension musculaire ; une posture ramassée, fermée ; des pupilles dilatées ; la queue repliée et les oreilles aplaties contre la tête (cf. figure 5) (Carney, Gourkow 2016).



Figure 5 : Chats montrant un langage corporel associé au stress (Carney, Gourkow 2016).

(a, b, c) : chats ramassés ; se cachant ; pupilles dilatées ; oreilles couchées. (d) : illustre la différence de posture entre un chat stressé et un chat relativement détendu.

Suite à ce stress, le chat va ensuite réagir selon trois possibilités : « les trois F » en anglais « Flight – Freeze – Fight » (Mills 2016) qui correspondent à :

- Fuir : c'est souvent la stratégie préférée car la plus sécuritaire et permet d'échapper à la situation stressante.

Le chat cherche alors à créer une distance entre le facteur de stress et lui-même. Pour cela, il va soit faire des mouvements lents en s'éloignant progressivement ; ou bien partir à grande vitesse cela dépendra du caractère de l'animal et du contexte. (Carney, Gourkow 2016).

- S'immobiliser : le chat va ne plus se mouvoir afin de ne pas faire face à la situation ; et d'éviter de se faire repérer ; de minimiser la provocation à l'agression.

Généralement quand la fuite n'est pas envisageable ; l'animal cherche à se cacher, il reste en revanche attentif à la situation et à ce qui l'entoure. A première vue le chat semblera être en train de dormir, et d'être détendue mais

à la différence d'un chat relaxé, en cas de stress les muscles resteront tendus ; le ventre ne sera pas exposé ; et la tête non reposée sur le sol. Les comportements habituels comme le toilettage seront également inhibés (Carney, Gourkow 2016). (cf. figure 6).



Figure 6 : Chat stressé cherchant à se cacher. (Carney, Gourkow 2016).

- **Combattre** : ce comportement consiste à essayer d'évincer la menace de manière agressive.

Quand un chat ne peut fuir et éviter la menace (lorsqu'il est confiné ou retenu), d'autres comportements comme des vocalisations ; des feulements sont dirigés directement contre le facteur de stress. On peut également observer une salivation plus importante ; des tremblements et une respiration accélérée avec parfois la gueule ouverte dans les cas les plus extrêmes. L'animal va ensuite présenter un comportement agressif en essayant de griffer et de mordre. (Carney, Gourkow 2016) (cf. figure 7).



Figure 7 : Expression faciale d'un chat stressé et agressif envers l'élément déclencheur (Carney, Gourkow 2016).

III. Sources de stress chez le vétérinaire

Les chats deviennent stressés lors de consultation chez le vétérinaire, pour cette raison de nombreux propriétaires préfèrent ne pas l'emmener consulter ; c'est un des facteurs contribuant à la diminution des visites chez un praticien : 40% des chats ne seraient pas allés chez un vétérinaire à cause du stress contre seulement 15% chez le chien (Volk et al. 2011).

A. Le transport

Le stress chez le chat, commence généralement avant même qu'il soit entré dans la clinique vétérinaire.

En effet, le chat est un animal très territorial, c'est pourquoi le simple fait d'être retiré – parfois de façon forcée et pressée – de son environnement conduit à un stress. Le chat est ensuite installé dans une caisse de transport qui lui est la plupart du temps non familière et qui peut contenir des odeurs provenant d'autres animaux ou des phéromones de stress déjà présentes dues à une précédente expérience négative. Le maître du chat, anticipant la difficulté que peut consister cette tâche renvoie également des signaux de stress que l'animal perçoit.

Le chat ne pouvant répondre à cette situation stressante par la manière qui lui est préférée, c'est-à-dire la fuite, conduit à un sentiment de frustration accumulant une fois de plus un sentiment de crainte.

A cela s'ajoute d'autres facteurs de stress comme les bruits et l'odeur de la voiture non habituels pour un chat ; les mouvements de la voiture qui peuvent être source de nausée, ainsi que le type de caisse de transport utilisé qui ne permet généralement pas une vision d'ensemble de l'environnement pour le chat qui peut alors se sentir vulnérable (cf. tableau 1) (Taylor 2016).

Tableau 1 : Sources de stress liées au transport en fonction des particularités du chat.

Particularité du chat	Sources de stress
Animal territorial	Environnement inconnu
Sens développés	Propriétaire stressé ; phéromones de stress
Animal proie et prédateur	Manipulation de force, dans la précipitation
	Pas de possibilité de fuite : vulnérabilité

B. La salle d'attente

Dans la salle d'attente, là encore, le chat se retrouve confronté à de multiples sources de stress. Toujours enfermé dans sa caisse de transport, les éléments de stress sont perçus par trois sens de l'animal : la vue ; l'ouïe et l'odorat. Aucune échappatoire n'est possible, amplifiant le sentiment de vulnérabilité et de stress. Les facteurs de stress rencontrés dans la salle d'attente sont résumés dans le tableau suivant (cf. tableau 2) (Chappuis-Gagnon 2003; Taylor 2016).

Pour limiter ce stress, les cliniques vétérinaires aménagent de plus en plus leur salle d'attente de façon plus « cat friendly » avec des étagères pour installer la caisse de transport du chat en hauteur ; en séparant les salles d'attentes chats et chiens de

sorte à limiter les contacts (direct, olfactif ou visuel) ; ou encore en utilisant des diffuseurs de phéromones apaisantes pour le chat.

Tableau 2 : Sources de stress liées à la salle d'attente en fonction des sens impliqué chez le chat.

Sens impliqué	Sources de stress
Vue	Présence d'autres animaux ; Champs de vision réduit (cage posée au sol) Lumière blanche : éblouissement
Ouïe	Téléphone Voix humaines inconnues Aboiement
Odorat	Désinfectant Phéromones de stress Odeurs d'autres animaux

En plus de ces paramètres, il est également important de tenir compte du stress du propriétaire qui est perçu par son animal, ainsi que le temps passé dans la salle d'attente : plus celui-ci sera long plus le stress sur le chat aura des effets sur la consultation à venir, mais aussi sur les prochaines visites car le chat se souviendra de cette situation désagréable et stressante qu'il anticipera les fois suivante (Taylor 2016).

C. La consultation

Au moment d'entrer dans la salle de consultation, le chat a déjà fait face à de nombreux stimuli stressants.

La consultation commence ensuite par la sortie du chat de sa caisse de transport qui si le temps est compté, peut être forcé à sortir. Cela est perçu comme une menace par

l'animal pour plusieurs raisons : par le fait de ne pas avoir le choix ; par le contact rapproché avec le vétérinaire qui lui est inconnu ; et enfin à cause de la sortie qui peut être brutale si le chat est pris par la peau du cou et tracté hors de sa caisse, ou bien si la caisse est basculée et secouée pour obliger l'animal à en sortir (cf. figure 8) (Taylor 2016).



Figure 8 : Sortie forcée de la caisse de transport d'un chat pouvant être perçu comme stressant (Taylor 2016).

Le comportement du vétérinaire est ensuite déterminant ; considéré comme un étranger, voire un ennemi par le chat, certains comportements peuvent être interprétés comme une menace comme des mouvements brusques, une approche frontale ou brutale, un contact visuel direct prolongé.

Le matériel utilisé lors de la consultation a lui aussi son importance, des équipements bruyants (téléphone, emballages de seringues...) n'aideront pas le chat à se sentir à l'aise ; de même que les équipements de contention (masque à chat, gants de contention, cage de contention...) qui paraissent parfois nécessaire sont une source de stress et peuvent conduire à une agressivité chez le chat car ils augmentent la sensation de piège et sont couverts de phéromones d'alertes et d'odeurs d'anciens chats (cf. figure 9).



Figure 9 : Utilisation de gants de contention sur un chat (Taylor 2016).

Lors de l'examen clinique, une contention non appropriée telle que la prise par la peau du cou ; le maintien dans une position inconfortable ou non physiologique peut être mal vécue par le chat. Il est aussi important de tenir compte de la durée et de l'ordre des manipulations : certains actes peuvent braquer l'animal pour le reste de la consultation. Enfin, avoir tout l'équipement nécessaire pour réaliser l'examen clinique dans une même salle est essentiel pour éviter les aller-retours ou bien de devoir emmener l'animal dans une autre pièce pour le peser par exemple peuvent être un motif de stress supplémentaire (Taylor, 2016).

DEUXIEME PARTIE : LA GABAPENTINE

I. Structure et propriétés pharmacologique de la gabapentine

A. Structure chimique

La formule chimique de la gabapentine est l'acide 1-(aminométhyl) cyclohexane acétique. Il s'agit d'un analogue structurel du neurotransmetteur GABA, l'Acide Gamma-Aminobutyrique (cf. figure 10).

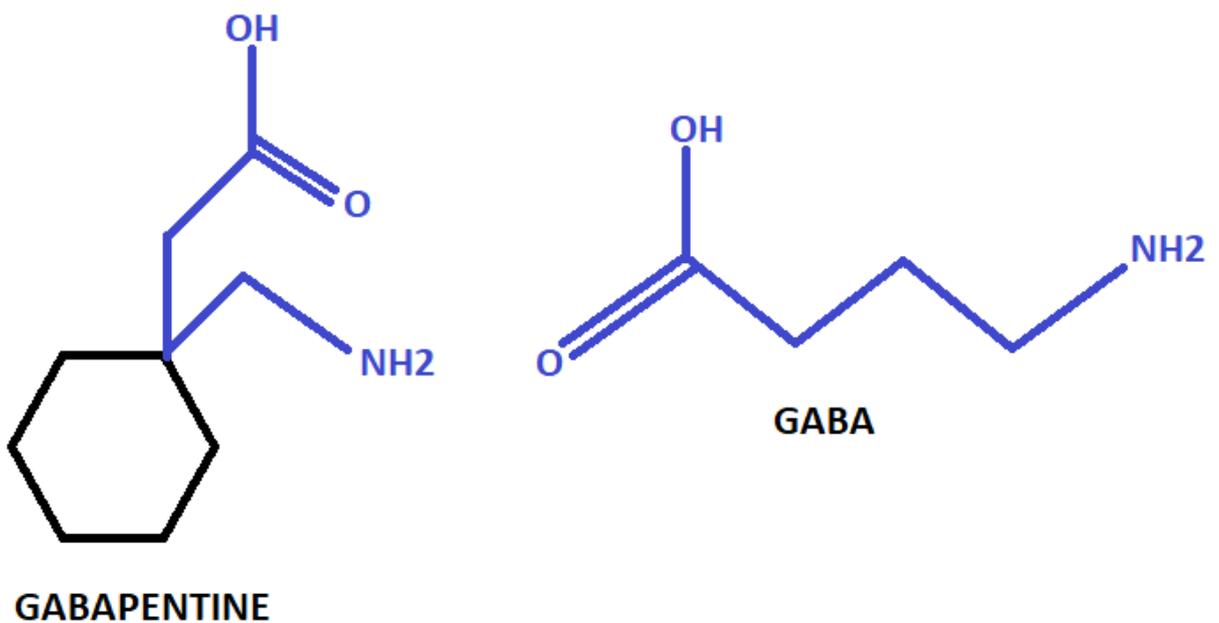


Figure 10 : Structures chimiques de la gabapentine et du neurotransmetteur GABA.

B. Mécanisme d'action

Bien que son apparence structurale ressemble au neurotransmetteur GABA, aucune donnée ne semble indiquer que la gabapentine interagit avec les récepteurs GABA. Le site de liaison spécifique de la gabapentine est en réalité la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants (Gee et al. 1996).

La sous-unité $\alpha 2\delta$ est une protéine auxiliaire à la sous-unité principale $\alpha 1$ qui est la protéine formant le canal. La gabapentine n'est pas un bloqueur du canal calcique : elle exerce son action en perturbant la fonction régulatrice de $\alpha 2\delta$ et ses interactions avec d'autres protéines. La gabapentine empêche le transport des canaux calciques vers la membrane cellulaire, réduit l'activation des canaux par la sous-unité $\alpha 2\delta$, diminue la signalisation conduisant à la libération de neurotransmetteurs. La plupart des propriétés pharmacologiques de la gabapentine s'expliquent par sa liaison à une seule isoforme ($\alpha 2\delta$ -1) parmi les quatre isoformes connues de la protéine $\alpha 2\delta$ (Maneuf, Luo, Lee 2006).

Des études auto-radiographiques ont démontré que ces sites de liaison sont exprimés de manière hétérogène dans tout le cerveau et sont probablement situés sur les neurones. Les niveaux de liaison les plus élevés entre la gabapentine et les récepteurs sont observés dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. Une liaison modérée est observée dans le thalamus et le striatum (cf. figure 11) (Hill, Suman-Chauhan, Woodruff 1993).

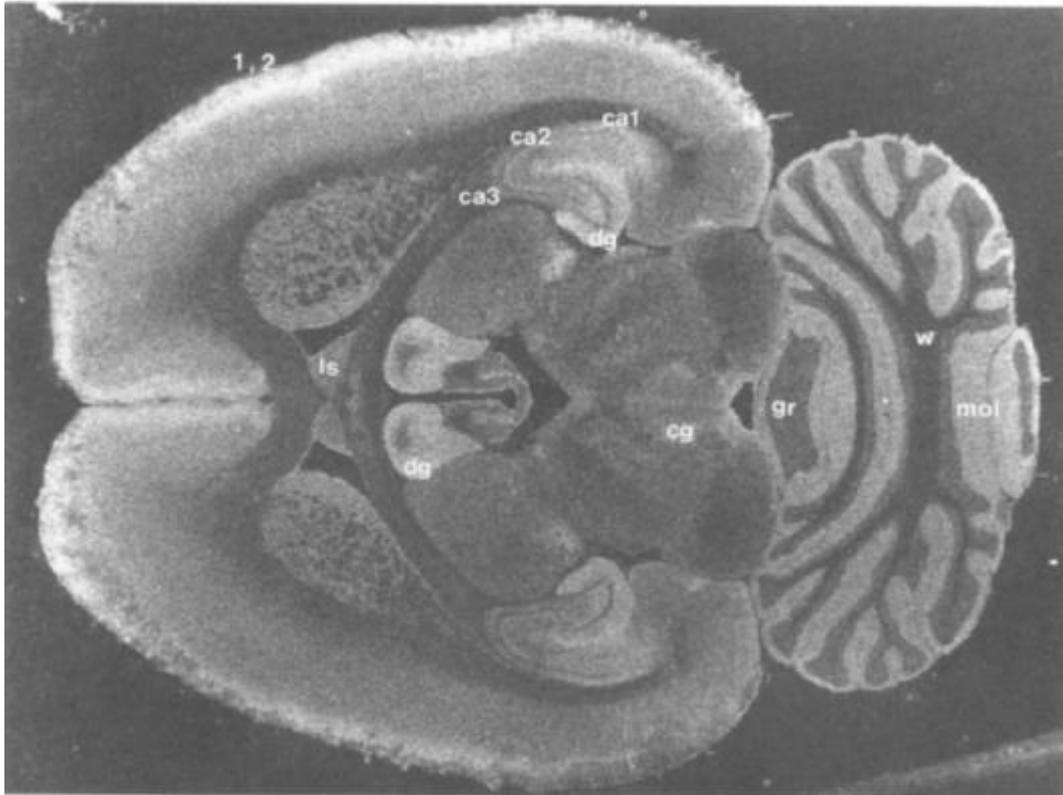


Figure 11 : Autoradiographie du cerveau de rat (coupe horizontale) montrant la liaison de la [3H] gabapentine dans diverses régions. Des niveaux élevés de liaison de la [3H] gabapentine sont représentés par des grains blancs (Hill, Suman-Chauhan, Woodruff 1993).

Légende : Couches I et II du cortex cérébral (1,2), champs Cal, Ca2 et Ca3 de la corne d'Ammon de l'hippocampe, gyrus denté (dg), gris central (cg), granule (gr) et moléculaire (mol) couches du cervelet, septum latéral (ls), substance blanche (w).

L'interaction avec la sous-unité $\alpha 2\delta$ permet à la gabapentine de diminuer l'influx de calcium par les canaux calciques voltage-dépendants (Stefani, Spadoni, Bernardi 1998).

En effet, il a été démontré que la gabapentine réduit de manière réversible le flux de calcium des canaux de $79,9 \pm 3,8\%$, diminuant ainsi la dépolarisation dans les synaptosomes donc l'influx nerveux. A la vue de ces résultats, il a été émis l'hypothèse que la gabapentine pourrait jouer un rôle dans le traitement de la douleur (Sutton et al. 2002).

C. Pharmacocinétique de la gabapentine

Peu de données sur la pharmacocinétique de la gabapentine existent chez le chat, certaines informations ne sont référencées que chez l'Homme.

L'absorption et la biodisponibilité de la gabapentine chez l'Homme sont dose-dépendantes : le T_{max} (temps pour atteindre la concentration maximale) est d'environ 1,7 heures pour une doses de 100mg de gabapentine chez un homme adulte ; et augmente jusqu'à 3-4 heures pour une dose plus élevée. Chez le chat, le T_{max} obtenue après une dose de 10mg/kg est de 1,05 heure en moyenne. La gabapentine est hydrophile, et est absorbée activement dans l'intestin grêle via les transporteurs d'acides aminés de type-L (LAT), en particulier le transporteur LAT1. Une saturation de ces transporteurs est possible.

Des essais cliniques chez l'Homme ont décrit une biodisponibilité allant de 73,8% à 18,3% lorsque la dose administrée passe de 100 à 1600mg. Chez le chat, pour une posologie de 10mg/kg, la biodisponibilité est de 94,8%. Celle-ci n'est pas influencée par la prise alimentaire, en revanche l'administration simultanée avec un antiacide peut réduire la biodisponibilité de la gabapentine de 25%. (Bargel et al. 2021).

Une fois absorbée, la gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatique et son volume de distribution chez l'Homme est de 0,65-1L/kg (Tribut, Bentué-Ferrer, Verdier 2010).

Son élimination est principalement rénale, après une administration orale 80% de la gabapentine sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Son élimination est décrite comme étant linéaire sauf en cas d'insuffisance rénale (Tribut, Bentué-Ferrer, Verdier 2010). Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, un ajustement de la posologie est recommandé.

L'ensemble des caractéristiques de la gabapentine extraites de plusieurs études sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous (Adrian et al. 2018), (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010).

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques pharmacologiques de la gabapentine.

Paramètre	Espèce	Posologie	Valeur
Biodisponibilité (%)	Chat	10mg/kg PO	94,8 (82,5 – 122,8)
Tmax (heure)	Chat	10mg/kg PO	1,05 (0,74-2,11)
T1/2 (minutes)	Chat	10mg/kg PO	177± 25
Vd (L/kg)	Homme	-	0,65-1
Clairance (mL/min)	Homme	-	120-130

Légende : Tmax = Temps pour atteindre la concentration maximale ; T1/2 = Temps de demi-vie ; Vd = Volume de distribution.

D. Effets indésirables

La gabapentine est bien tolérée chez l'Homme, peu d'effets indésirables sont décrits. Dans les essais cliniques on retrouve principalement des effets de somnolence, d'ataxie mais des cas de vertiges et de crises convulsives sont cités. L'association d'alcool ou de dérivés morphiniques avec la gabapentine aggrave l'effet sédatif (Tribut, Bentué-Ferrer, Verdier 2010).

Le tableau 4 répertorie les effets indésirables aux doses thérapeutiques connus chez l'Homme ainsi que leur fréquence d'apparition (seuls les effets indésirables les plus fréquents soit supérieurs à 1/100 sont répertoriés).

Tableau 4 : Effets indésirables de la gabapentine chez l'Homme extrait de la notice du médicament GABAPENTINE RATIOPHARM 100 mg, gélule.

Classe anatomique et fonctionnelle	Très fréquents (>1/10)	Fréquents (<1/10 ; >1/100)
Infections et infestations	Infection virale	Pneumonie ; Infection respiratoire ; Infection urinaire ; Otite moyenne
Hématologique		Leucopénie
Métabolisme et nutrition		Anorexie ; Augmentation de l'appétit
Affection psychiatrique		Agressivité ; Confusion ; Dépression Anxiété ; Trouble de la pensée
Affection du système nerveux	Somnolence ; Etourdissement ; Ataxie	Convulsions ; Hyperkinésie ; Amnésie ; Tremblement ; Insomnie Nystagmus ; Trouble de la coordination
Affection oculaire		Troubles visuels
Affection de l'oreille		Vertige
Affection vasculaire		Hypertension artérielle ; Vasodilatation
Affection respiratoire		Dyspnée ; Bronchite ; Pharyngite ; Toux ; Rhinite
Affection gastro-intestinale		Vomissement ; Nausées ; Anomalie dentaires ; Gingivite ; Diarrhée ; Douleur abdominale ; Constipation ; Flatulence
Affection de la peau et du tissus sous cutanée		Œdème facial ; Purpura ; Prurit ; Acné
Affection musculosquelettique		Arthralgie ; Myalgie ; Dorsalgie
Troubles généraux	Fatigue ; Fièvre	Trouble de la marche ; Douleur ; Malaise

Il n'a pas été décrit de toxicité menaçant le pronostic vital en cas de surdosage de la gabapentine. Les patients présentent alors des étourdissements, des troubles de la vision, de l'élocution, de la somnolence et une diarrhée légère ; tous les patients ont montré une récupération complète avec un traitement de soutien.

Avec une élimination exclusivement rénale, la gabapentine peut être éliminée par hémodialyse si besoin.

Chez le chat lors d'essais clinique, un cas a présenté une ataxie et des trémulations musculaires après avoir reçu une dose de 10mg/kg de gabapentine par voie orale (Guedes et al. 2018); d'autres ont présenté des vomissements, une hypersalivation ; un cas ayant présenté une anisocorie a également été répertorié (van Haaften et al. 2017). Il s'agit donc d'une molécule bien tolérée chez la plupart des chats ; aucun effet indésirable engageant le pronostic vital n'a été décrit.

II. Les usages de la gabapentine

A. Autorisation de mise sur le marché et réglementation

Découverte en 1977, la gabapentine a été développée aux Etats-Unis comme traitement antiépileptique pour l'Homme et a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1993.

Aucune AMM n'existe à ce jour chez le chat, son utilisation est donc autorisée seulement si le principe de la « cascade » est respecté.

En effet, un vétérinaire se doit de prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée, et pour l'indication thérapeutique souhaitée. Dans la situation où aucun médicament vétérinaire approprié ne bénéficie d'autorisation de mise sur le marché, le vétérinaire a la possibilité de prescrire les médicaments suivants : un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce pour la même indication thérapeutique ; ou un médicament pour un animal de la même espèce mais pour une indication thérapeutique différente. Si cela n'est de nouveau pas envisageable, une prescription pour un médicament vétérinaire autorisé pour un animal d'une autre espèce et une indication thérapeutique différente est alors possible. Enfin, si aucun des médicaments mentionnés n'existe, un médicament autorisé pour l'usage humain peut être prescrit par un vétérinaire (Article L5143-4 - Code de la santé publique - Légifrance).

B. En médecine humaine

1. Traitement antiépileptique

La première indication de la gabapentine est le traitement de l'épilepsie en association avec d'autres agents anticonvulsivants dans le traitement de crises partielles avec ou sans généralisation chez les patients de plus de 12 ans.

Le mécanisme d'action conduisant à son effet anticonvulsivant reste encore incertain ; son action semble dépendante de sa concentration.

La gabapentine présente un intérêt car elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, n'est pas métabolisée et n'induit pas d'enzymes hépatiques ; des propriétés qui réduisent la probabilité d'interactions médicamenteuses avec d'autres anticonvulsivants. (McLean 1999 ; Andrews, Fischer 1994).

Utilisée à des doses variants de 600 à 1800mg/jour, la gabapentine permet de réduire la fréquence des crises de plus de 50% chez 18 à 28% des patients présentant des crises partielles réfractaires (Goa, Sorkin 1993).

2. Traitement de la douleur

Une seconde utilisation courante de la gabapentine est la gestion de l'hyperalgésie post-opératoire. En effet, les études menées sur son mécanisme d'action ont révélé son interaction sur les processus nociceptifs permettant de réduire l'hyper sensibilité associées aux lésions nerveuses.

La gestion de la douleur post-opératoire implique principalement l'utilisation d'opioïdes tels que la morphine, le fentanyl ou encore le tramadol. Bien que très efficaces, ces molécules sont associées à de nombreux effets indésirables comme la somnolence, la dépression respiratoire, l'hypotension, la bradycardie ou encore les nausées, les vomissements. La gestion multimodale en associant plusieurs médicaments de classes et de mécanismes différents permet par des actions combinées une prise en charge de la douleur adéquate tout en réduisant l'utilisation d'opioïdes ainsi que leurs effets indésirables. C'est dans cet optique que l'utilisation de la gabapentine a été intéressante, en effet son action anti-hyperalgésie n'implique pas les même procédés que les opioïdes, et il s'agit en plus d'une molécule bien tolérée ne présentant que peu d'effets indésirables.

Une étude a comparé 14 essais cliniques sur l'utilisation de la gabapentine en pré et post opératoire lors d'une hystérectomie abdominale chez la femme sous anesthésie générale afin de déterminer son effet sur la gestion de la douleur post opératoire. Un score de douleur a été enregistré selon une échelle allant de 0 (aucune douleur) à 100 (douleur maximale). Selon les essais la douleur a été observée pour

des durées différentes, afin de pouvoir les comparer seules les 24 premières heures post opératoire ont été conservées. De plus, dans 10 de ces études la consommation d'opioïdes a également été rapportée, ainsi que les effets indésirables. Dans huit essais la gabapentine a été administrée seulement en période préopératoire ; et dans six essais elle a été donnée en périodes pré et post opératoire. Au total, ces études regroupent 448 femmes ayant reçu de la gabapentine et 443 femmes pour le groupe témoin.

Le résultat de cette revue montre que les scores de douleurs sont réduits lorsque la gabapentine a été administrée en période préopératoire comparé au groupe témoin ; en revanche lorsque la gabapentine a été administrée en pré et post-opératoire la différence de score de douleur n'était pas significative.

Par ailleurs, la consommation de morphine dans les 24 heures post-opératoire est significativement plus faible lorsque la gabapentine a été administrée. Cette réduction est plus marquée dans le groupe ayant reçu la gabapentine uniquement en période préopératoire comparé au groupe l'ayant reçu en pré et post-opératoire.

Enfin, l'effet indésirable le plus observé était la nausée ; celui-ci était moins décrit dans les groupes avec la gabapentine que dans le groupe témoin, cela s'explique par la diminution de la consommation d'opioïdes source majeure de vomissements en post-opératoire (Alayed et al. 2014).

De la même manière, Sudha Arumugam a mené une méta-analyse étudiant l'intérêt de l'administration de la gabapentine en période préopératoire dans la gestion de la douleur post-chirurgicale et son impact sur la consommation d'opioïdes et ce pour différents types de chirurgie.

L'administration préopératoire de gabapentine a majoritairement réduit la consommation d'opioïdes au cours des 24 premières heures suivant la chirurgie. Les résultats de cette étude démontrent que la gabapentine est plus bénéfique dans le cas de chirurgie comme la mastectomie et les chirurgies de la colonne vertébrale, de l'abdomen et de la thyroïde. En revanche aucune différence, ou une très légère diminution de la consommation d'opioïdes a été observé dans les cas de césarienne, prostatectomie, ou de thoracotomie.

Concernant les effets indésirables, la réduction des opioïdes postopératoires avec la gabapentine préopératoire a augmenté la somnolence postopératoire, mais aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence des nausées et des vomissements. (Arumugam, Lau, Chamberlain 2016)

Ainsi, ces essais suggèrent qu'il est pertinent d'introduire la gabapentine dans les traitements multimodaux pour la prise en charge de douleur post-opératoire en médecine humaine.

C. En médecine vétérinaire

1. Gestion de la douleur

L'utilisation principale de la gabapentine en clinique vétérinaire est la gestion de douleurs chroniques ou post-opératoire.

En effet, chez l'animal âgé beaucoup souffrent de douleurs arthrosiques, les traitements pouvant être actuellement mis en place sont des anti-inflammatoires, des chondroprotecteurs mais les effets indésirables et les pathologies souvent concomitantes comme l'insuffisance rénale limitent leurs utilisations. C'est pourquoi la gabapentine trouve un intérêt particulier pour cette indication de par le peu d'effets indésirables connus.

En juin 2018, une enquête sur les prescriptions vétérinaires lors de douleurs musculosquelettiques chroniques chez le chat a été réalisée auprès de 36 676 vétérinaires aux Etats-Unis, tous membres du réseau d'informations vétérinaire. En trois semaines 1056 praticiens ont répondu au sondage. Le questionnaire comprenait des questions sur la fréquence de prescription et la posologie des traitements. La gabapentine a été le traitement le plus fréquemment prescrit (71% des réponses), suivi

des compléments alimentaires pour les articulations (67,8%), du méloxicam (64,0%), puis des opioïdes (62,6%) (Adrian et al. 2019).

Cette étude souligne un décalage entre les thérapies disposant de données cliniques pour étayer leur utilisation et celles qui sont le plus souvent utilisées ; de fait la gabapentine est le traitement le plus utilisé d'après ce sondage, pourtant les données sur les propriétés analgésiques de cette molécule restent incertaines (Adrian et al. 2019).

Une étude menée sur 20 chats ; âgés de 11 à 18 ans ; présentant de l'arthrose a été réalisée pour évaluer les analgésiques de la gabapentine. Une dose de gabapentine à 10mg/kg ou un traitement placebo leur a été administré de façon aléatoire par voie orale toutes les 12 heures pendant deux semaines. Le niveau d'activité de ces chats a ensuite été mesuré à l'aide d'un collier associé à un accéléromètre, et évalué par les propriétaires grâce à un questionnaire.

L'activité mesurée était significativement plus grande lors de l'administration du placebo comparé à la gabapentine d'après l'accéléromètre. En revanche, le questionnaire rempli par les propriétaires accorde une amélioration de l'activité au cours du traitement pour le groupe de chat ayant reçu la gabapentine : 13 propriétaires ont décrit une progression de l'état de leur chat ; 4 propriétaires ne décrivent pas de changement ; et une personne rapporte que l'état était moins bon avec le traitement de la gabapentine.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 9 chats durant l'étude incluant un effet sédatif ; de l'ataxie ; des trémulations musculaires ; et de la diarrhée.

Les résultats de cette étude semblent donc être partagés, à la vue des propriétaires la gabapentine entraîne une amélioration de l'état général et un meilleur confort de vie chez la majorité des chats, même si l'accéléromètre décrit une activité moins importante. Compte tenu du fait que la gabapentine peut entraîner un effet sédatif cela pourrait expliquer la baisse d'activité perçue par l'accéléromètre (Guedes et al. 2018).

2. Gestion du stress

Une autre utilisation majeure en médecine vétérinaire est un effet tranquilisant recherché principalement chez le chat lors de consultations vétérinaires mais aussi en prévention de stress lors d'un voyage en voiture par exemple.

Cet effet tranquilisant est rapporté dans une étude réalisée sur 20 chats observés en consultation vétérinaire après l'administration d'une gélule de 100mg par chat par voie orale de gabapentine 90 minutes avant la consultation comparée à l'administration d'un placebo. Durant la consultation, un score de stress leur a été attribué par leurs propriétaires et le vétérinaire, basé sur l'attitude général du chat pendant la consultation et la facilité ou non à le manipuler ; des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont également été effectuées. Les chats ont été filmés au cours de la consultation permettant aussi une évaluation par un observateur extérieur. Le vétérinaire a pu faire un examen clinique complet sur l'ensemble des 20 chats de l'étude, pour 4 d'entre eux cet examen n'a pu être complet qu'après l'administration de gabapentine et non lors de l'administration du placebo.

Les évaluations faites par les propriétaires ont montré un score d'évaluation de stress significativement inférieur lorsque le chat a reçu une gélule de gabapentine, de même que le score attribué par l'observateur via la vidéo. Aucune différence significative n'a été observée sur les valeurs de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Cette étude met en évidence l'intérêt de la gabapentine dans la réduction du stress chez le chat avant une visite chez le vétérinaire, permettant de diminuer l'agressivité des chats et d'améliorer leur coopération lors de l'examen clinique. Compte tenu que la gabapentine peut présenter des effets analgésiques il est important pour le vétérinaire d'en tenir compte car cela pourrait en effet masquer des signes de douleurs lors de l'évaluation clinique. (van Haften et al. 2017).

La gabapentine ne diminue pas les concentrations de cortisol et de glucose ; un effet sédatif plutôt qu'une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, responsable du comportement de stress, peut être à l'origine d'une évaluation du stress plus faible (Hudec, Griffin 2020).

3. Autres indications de la gabapentine

Certains vétérinaires utilisent également la gabapentine pour un effet orexigène, cette indication est décrite dans une étude démontrant l'intérêt de la gabapentine dans la reprise de l'alimentation post-opératoire chez le chat sain en faisant l'hypothèse que cette molécule inhibe la libération de noradrénaline et de sérotonine ; deux neurotransmetteurs anorexigènes.

L'étude a été réalisée sur 60 chats présentés pour une ovariectomie, 20 chats ont reçu une dose de gabapentine à 5mg/kg par voie orale ; 21 chats se sont vu administrer de la mirtazapine à 1,88mg/chat et 19 chats ont reçu un placebo. Les administrations étaient avant la chirurgie puis renouvelées 6 heures après l'extubation. De la nourriture leur a ensuite été présentée à 2h, 4h, 6h et 8h après la chirurgie. Les quantités ingérées ont été mesurées, révélant que les chats ayant reçu de la gabapentine ou de la mirtazapine ont présenté un meilleur appétit que le groupe témoin : après 8h post-opératoire 85% des chats ayant reçu la gabapentine avaient repris une alimentation contre seulement 42% du groupe témoin. Aucune différence significative entre le groupe de gabapentine et celui de mirtazapine n'a été identifiée (Fantinati et al. 2020).

Le mécanisme d'action de la gabapentine expliquant son effet orexigène est encore inconnu, ses effets analgésiques pouvant être mis en cause sont ici exclu car aucune différence dans le score de douleur n'a été identifié entre le groupe de gabapentine et celui ayant reçu le placebo (Fantinati et al. 2020).

Enfin la gabapentine peut aussi être utilisée pour la gestion de crises convulsives, cette indication est en effet décrite chez le chien. Les crises épileptiques chez le chien sont majoritairement traitées avec du phénobarbital, parfois associé au bromure de potassium ; seulement il arrive que malgré cette combinaison thérapeutique certains chiens présentent toujours des crises convulsives. Pour ces animaux, l'utilisation de la gabapentine en association avec le phénobarbital et le bromure de potassium a été initiée et a permis un arrêt complet des crises épileptiques chez 3 chiens parmi les 17 de l'étude (soit 17%), et une diminution de la violence des crises et du temps de récupération ; ainsi qu'une augmentation de la période interictale, période entre deux crises, chez 8 chiens (soit 47%). Les doses de gabapentine utilisées dans cette étude étaient de 35 à 50mg/kg/jour. Cette étude montre donc l'intérêt de l'utilisation de la gabapentine en addition avec le phénobarbital et le bromure de potassium chez les patients réfractaires (Govendir, Perkins, Malik 2005).

Si l'épilepsie est un motif fréquent en neurologie chez le chien, c'est une affection rare chez le chat ; les cas d'épilepsie primaire ou essentielle chez le chat sont peu décrits il existe donc peu d'informations dans ce domaine. Certains auteurs contestent même l'existence de cette pathologie chez le chat. Les manifestations épileptiformes sont principalement secondaires chez le chat ; comme chez le chien les causes peuvent être extra-crâniennes ou intracrâniennes, en plus de sa sensibilité particulière aux toxiques comme la perméthrine, ou aux maladies infectieuses et virales spécifiques de l'espèce féline (péritonite infectieuse féline, virus de l'immunodéficience féline et la leucémie féline) (Goffart 2015).

TROISIEME PARTIE : EVALUATION DES EFFETS DE LA GABAPENTINE CHEZ LE CHAT STRESSE EN CONSULTATION DE MEDECINE PREVENTIVE

I. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets de la gabapentine et son intérêt d'utilisation chez le chat stressé en consultation de médecine préventive.

II. Matériel et méthodes

L'étude a été menée au sein du service de médecine préventive du centre hospitalier universitaire de l'école nationale vétérinaire de Toulouse.

A. Population d'étude

1. Critères d'inclusion des animaux

Les chats inclus dans cette étude sont des animaux présentés au service de médecine préventive identifiés comme stressés ou agressifs pendant une première consultation. Les chats devaient également être âgés de plus de 6 mois et peser plus de 2,5kg dans le but d'éviter tout risque de surdosage du fait des formes galéniques disponibles non adaptées.

Enfin, les consultations étant au frais des propriétaires, il devait s'agir d'une consultation nécessitant une seconde visite pour ne pas ajouter de frais aux propriétaires des participants.

2. Critères d'exclusion

Les chattes gestantes et les chats présentant une insuffisance rénale ou hépatique ont été exclus.

Une fiche résumant ces caractéristiques et indiquant les démarches à suivre une fois le chat inclus dans la thèse a été mise à disposition pour l'ensemble des intervenants du service de médecine préventive (cf. annexe 1).

B. Protocole

1. Déroulement de la première consultation

Les chats inclus ont été observés lors d'une consultation de médecine préventive. Les informations sur leur âge, leur sexe, leur poids ont été répertoriées. Puis chaque étape de la consultation a été réalisée en indiquant à chaque fois la difficulté ou non de sa réalisation, ainsi que la réaction de l'animal : cela allant de la sortie de la caisse de transport par le chat, jusqu'à la réalisation de l'examen clinique par le vétérinaire ainsi que les actes classiquement menés lors d'une consultation de médecine préventive (lecture du transpondeur électronique, vaccination) (cf. annexe 2).

Un questionnaire a également été donné aux propriétaires permettant d'évaluer leur perception de leur animal au cours de la consultation et de connaître les conditions de transport du domicile jusqu'à l'entrée en consultation (cf. annexe 3).

Enfin, un consentement a été signé par les propriétaires concernant leur participation à cette étude (cf. annexe 4).

2. Déroulement de la deuxième consultation

Avant la seconde visite, il a été demandé aux propriétaires d'administrer à leur chat une gélule contenant 100mg de gabapentine 1h30 avant la consultation, soit le temps nécessaire à la gabapentine pour atteindre sa concentration maximale.

Cette consultation se déroule sur le même principe que la première, le chat doit avoir la possibilité de sortir seul de sa caisse de transport s'il le souhaite avant d'être manipulé, si après 2 minutes le chat n'est toujours pas sorti alors le vétérinaire peut le sortir lui-même. Ensuite, l'examen clinique de l'animal ainsi que la vérification de l'identification et l'injection vaccinale sont réalisées comme la première fois.

Les mêmes questionnaires sur le déroulement de la consultation et sur l'évaluation du comportement du chat par son propriétaire sont complétés.

Cette seconde consultation a été filmée, permettant à un observateur extérieur d'observer et de juger également le comportement du chat durant cette consultation en évaluant sur la même échelle que le vétérinaire les manipulations de ce dernier. Cet évaluateur était un étudiant vétérinaire en dernière année d'étude qui n'a pas eu connaissance des informations sur le traitement de la gabapentine reçu avant la consultation.

3. Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés sont la capacité du chat à sortir seul ou non de sa caisse de transport au début d'une consultation vétérinaire ; son comportement général classé sur une échelle de 1 à 4 (1 : animal détendu, qui explore son environnement – 2 : animal calme – 3 : animal craintif, inhibé dans son comportement – 4 : animal agressif) ; la difficulté de réalisation des étapes de la consultation évaluée de 1 (très facile) à 4 (impossible) ; enfin la fréquence cardiaque et respiratoire ont aussi été mesurées.

C. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, en utilisant le test de Student apparié qui permet de comparer deux séries de données provenant d'un même échantillon. Des résultats sont considérés comme significativement différents lorsque la p-value obtenue est inférieure à 0,05.

III. Résultats

A. Population d'étude

Neufs chats ont été inclus dans l'étude (cf. tableau 5). Le groupe de chats était composé de 2 mâles castrés, 1 mâle entier, 4 femelles stérilisées et 2 femelles non stérilisées. Les chats étaient âgés de 6 mois à 12 ans avec une moyenne d'âge de 4,4 ans. Leurs poids variaient de 2,8kg à 6,1kg avec une moyenne de poids de 4,1kg et une note d'état corporelle moyenne à 5,1/9.

Tableau 5 : Liste des chats participants à l'étude.

	Nom	Age (ans)	Poids (kg)	NEC	Sexe	Motif de consultation
1	Chipie	6	2,9	5	FS	Primo-vaccination
2	Scotch	4	5,4	6	MC	Primo-vaccination
3	Ettocha	2	2,9	5	F	Primo-vaccination
4	Tor	3	6	6	MC	Primo-vaccination
5	Sterling	0,7	4,6	5	M	Primo-vaccination
6	Kimi	8	2,8	4	FS	Primo-vaccination
7	Magouille	4	3,6	4	FS	Primo-vaccination
8	Dido	12	6,1	7	FS	Reprise de vaccination
9	Lilith	0,5	2,8	4	F	Primo-vaccination

NEC : Note d'état corporelle

M : mâle entier

MC : mâle castré

F : Femelle

FS : Femelle stérilisée

Deux chats n'ont pas pu être évalués lors de la deuxième consultation car les propriétaires ne se sont pas présentés, ou ont annulé le deuxième rendez-vous. Un chat n'a pas reçu le traitement de la gabapentine avant la consultation car les propriétaires n'ont pas réussi à le lui administrer. Au total trois animaux ont donc été exclus de l'étude.

B. Evaluation du comportement général du chat lors de la consultation

Lors des deux consultations, le comportement général du chat a été évalué selon une échelle allant de 1 à 4 (cf. tableau 6). Pour la première consultation le score minimal est de 3 et le maximum 4. Lors de la seconde visite, le plus petit score observé était de 1, et le maximum de 3.

Cinq chats ont été évalués par le même vétérinaire pour les deux consultations, un chat a été évalué par deux vétérinaires différents entre la première et la deuxième consultation.

Tableau 6 : Evaluation du score de comportement des chats lors de la première et deuxième consultations.

Chat	Consultation 1	Vétérinaire consultation 1	Consultation 2	Vétérinaire consultation 2
1	4	A	3	A
2	4	A	2	A
3	3	A	1	A
4	4	A	2	A
5	4	A	1	A
8	3	A	2	B

1 : ronronne, explore – 2 : calme – 3 : craintif, inhibé – 4 : feule, agressif

On obtient un score moyen de 3,67 lors de la première consultation et de 1,83 pour la deuxième consultation, lorsque les chats ont reçu de la gabapentine (cf. figure 12).

Le score est significativement plus élevé lors de la première consultation, avec une p-value de 0,0019, et un intervalle de confiance à 95%. Lorsque les chats ont reçu une gélule de gabapentine ils sont ainsi considérés comme plus calme au moment de la consultation vétérinaire.

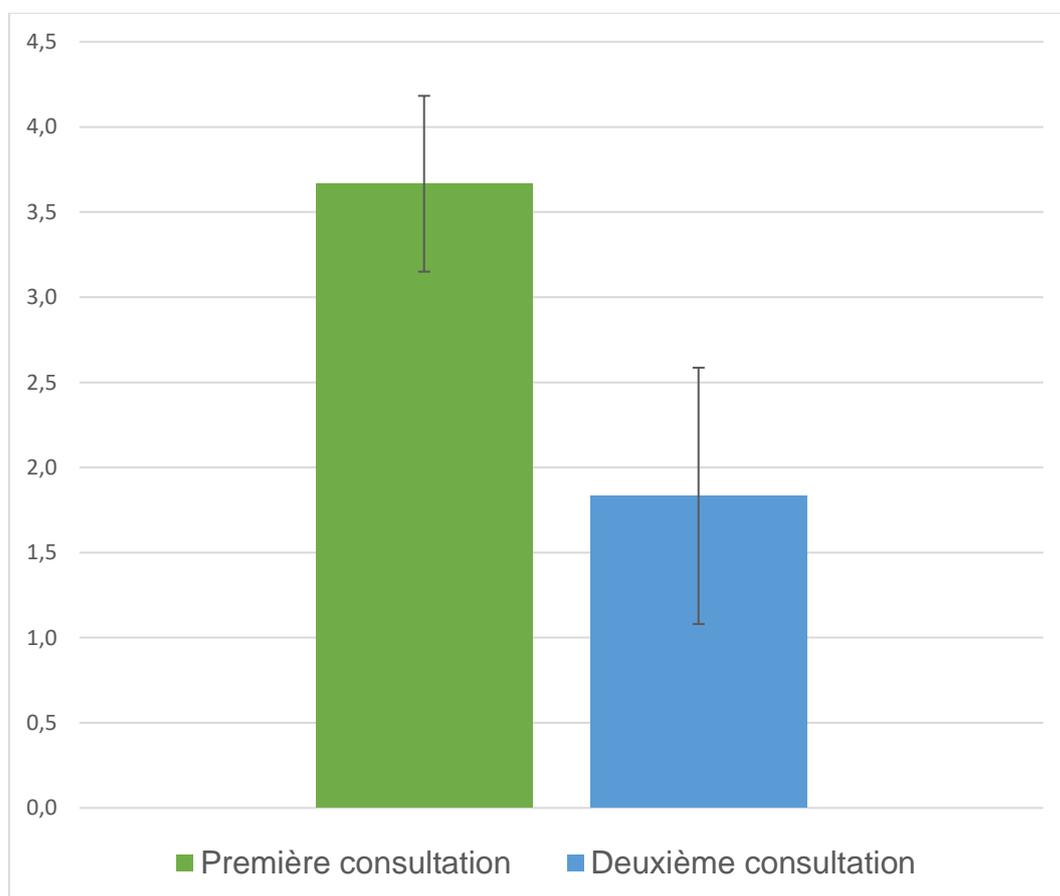


Figure 12 : Moyennes des notations du comportement des chats lors de la première et de la deuxième consultation.

C. Evaluation de la difficulté de réalisation de l'examen clinique par le vétérinaire

Au début de chaque consultation, il a été laissé la possibilité au chat de sortir seul de sa caisse de transport. Pendant la première consultation, 1 chats sur les 5 observés est sorti seul contre 2 chats sur 5 lors de la deuxième consultation (cf. tableau 7). Un chat n'a pas pu être évalué sur ce critère lors de la première visite car son état clinique à l'arrivée a nécessité l'intervention du vétérinaire (il présentait un coup de chaleur qui a dû être pris en charge avant le début de la consultation) il a donc été exclu pour l'évaluation de ce paramètre.

Tableau 7 : Résultats sur le fait que le chat soit sorti seul ou non de sa caisse de transport au début de la première et de la deuxième consultation.

Chat	1ère consultation	2ème consultation
1	Non	Non
2	Non	Non
4	Non	Oui
5	Oui	Oui
8	Non	Non

La difficulté des manipulations du vétérinaire a ensuite été quantifiée sur une échelle allant de 1 (très facile) à 4 (impossible).

Les évaluations faites par le vétérinaire lors de la deuxième consultation, et celle de l'observateur extérieur réalisée à partir du film de la deuxième consultation n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les scores attribués par les deux personnes (cf. figure 13). Cela laisse supposer que le fait de savoir ou non que le chat ait reçu de la gabapentine n'a pas influencé l'évaluation comportementale au moment de la deuxième consultation.

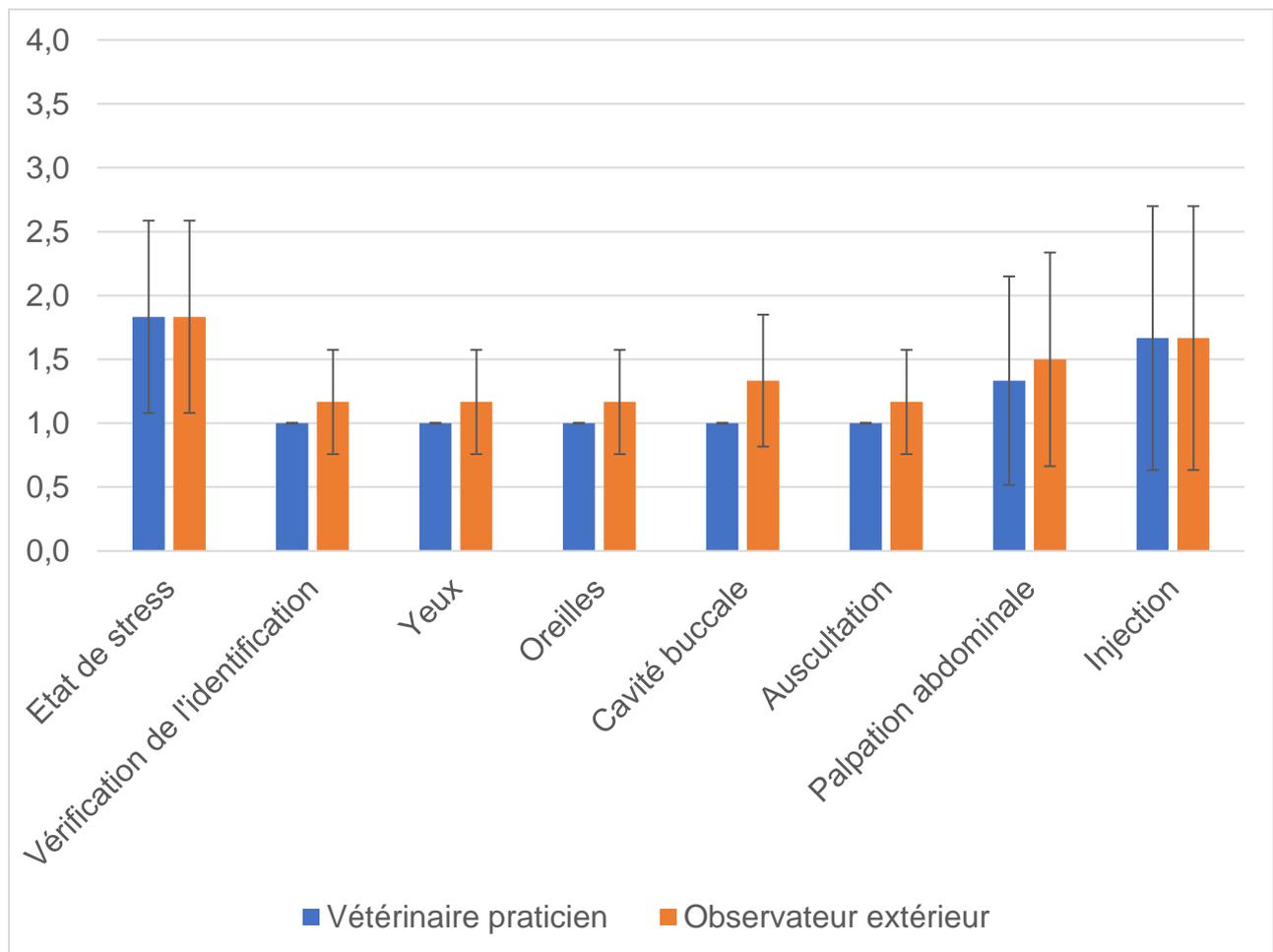


Figure 13 : Comparaison des évaluations réalisées par le vétérinaire praticien et l'observateur extérieur lors de la deuxième consultation.

En comparant les résultats de la première consultation avec ceux de la deuxième, on observe que pour la vérification de l'identification, l'examen des yeux, des oreilles, de la cavité buccale, pour l'auscultation ainsi que pour la palpation abdominale les moyennes de score obtenues sont significativement plus faibles lorsque les chats ont reçu de la gabapentine. En revanche il n'y a pas de différence significative entre les deux visites concernant la réalisation de l'injection sous cutanée (cf. figure 14).

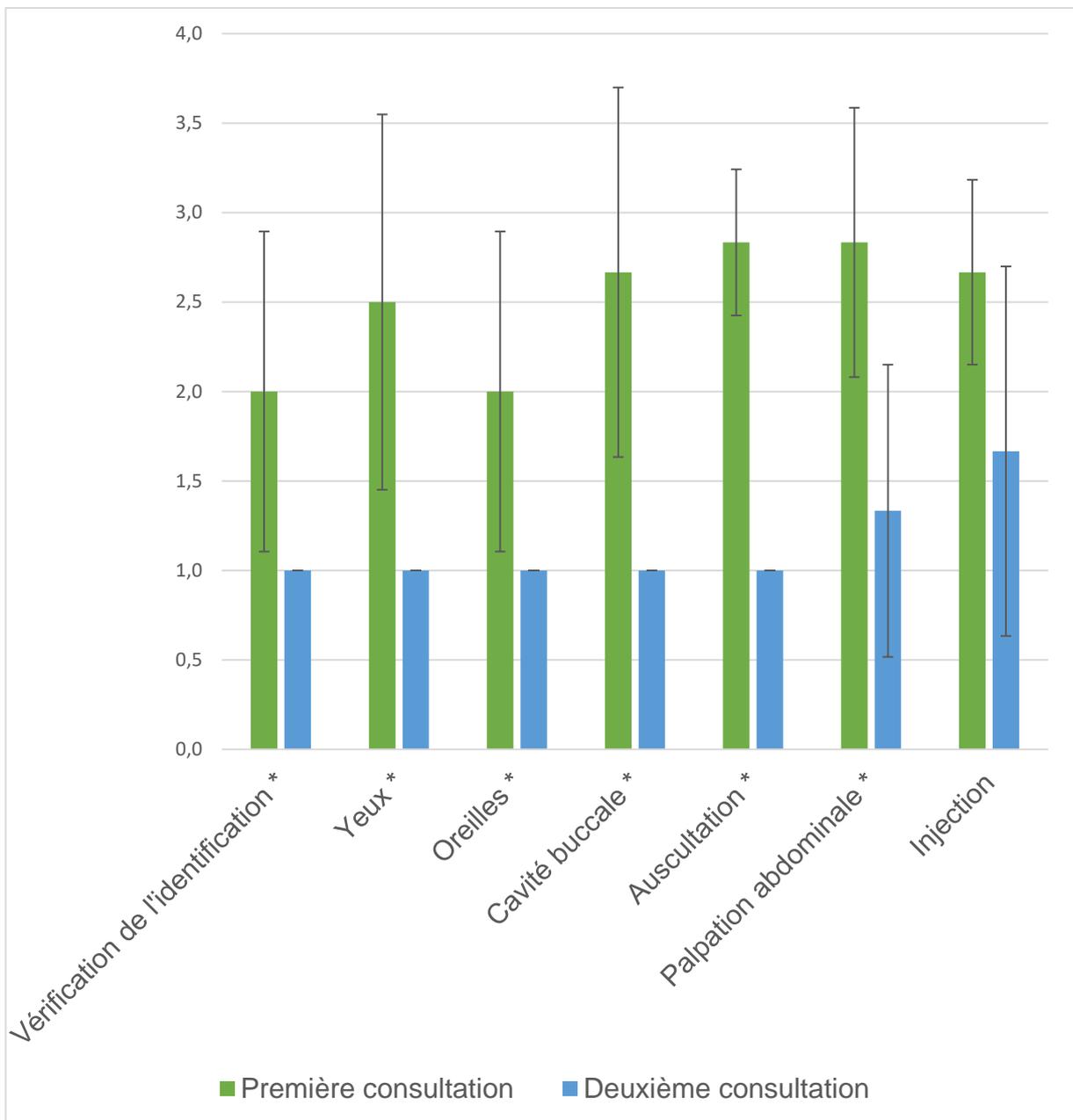


Figure 14 : Moyennes des évaluations de la difficulté de réalisation des actes vétérinaires de la première et de la deuxième consultation.

* : p value < 0,05 pour ce paramètre

D. Fréquences cardiaque et respiratoire

Les fréquences cardiaque et respiratoire moyennes mesurées au cours de la première consultation étaient respectivement de 193,4 battements par minute et 60,0 mouvements par minute ; et de 158,0 battements par minute et 47,0 mouvements par minute lorsque les chats ont reçu la gabapentine.

Les analyses statistiques montrent que lors de la deuxième consultation la fréquence cardiaque est significativement plus faible, avec une p-value de 0,02. Pour la fréquence respiratoire, il n'y a pas de différence significative entre les deux consultations.

E. Points de vue des propriétaires

Cinq propriétaires ont décrit que leur chat été plus calme lorsque celui-ci avait reçu la gabapentine en comparaison avec la première consultation ; un seul propriétaire a décrit son chat comme plus agité lors de la seconde visite.

F. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors de l'administration de la gabapentine.

IV. Discussion

La gestion du stress chez le chat est devenue un point essentiel aujourd'hui pour les cliniques vétérinaires, beaucoup de chat ne sont actuellement pas médicalisés car les propriétaires estiment qu'il est trop compliqué de les amener chez un vétérinaire. Le chat est un animal territorial qui, dans un environnement inconnu avec des stimuli tels que des odeurs et bruits étrangers, ressent un stress qui se manifeste soit par la fuite ; soit par de l'agressivité si la fuite est impossible. Dans ces conditions, la réalisation d'une consultation vétérinaire est extrêmement difficile.

Les éléments bibliographiques sur l'utilisation de la gabapentine chez le chat suggèrent qu'elle serait intéressante dans la gestion des chats stressés en consultation. En effet, cette molécule est bien tolérée chez le chat et peu d'effets secondaires sont décrits dans la littérature. Bien que son mécanisme d'action reste encore incertain, les différentes études réalisées rapportent un intérêt chez le chat lors de douleurs musculosquelettiques ou lors de stress induit par une visite chez le vétérinaire. Plusieurs études s'accordent sur le fait que la gabapentine rendrait l'animal plus calme et donc plus apte à la manipulation par un effet sédatif plutôt qu'anxiolytique.

Dans la partie expérimentale de cette thèse, nous avons préconisé l'administration d'une gélule de 100mg de gabapentine aux chats stressés qui devaient revenir pour une consultation. Compte-tenu de l'organisation des cliniques, et du contexte de la covid-19 qui a limité le nombre de patients, seuls 6 chats ont pu être vus en consultation avant et après administration de gabapentine.

Durant ces deux consultations, les chats ont été évalués sur leur attitude générale ainsi que sur la difficulté de leur manipulation et de la réalisation d'acte vétérinaire généralement pratiqués en médecine préventive comme la vérification de l'identification et l'injection vaccinale. Des scores de stress ont été attribués par le vétérinaire praticien pour les deux consultations ; un observateur extérieur au travers du film de la deuxième visite a pu également noter les animaux selon les mêmes

critères pour la deuxième consultation seulement ; enfin les propriétaires ont également rendu compte de leur jugement sur le caractère de leur chat lors des deux visites.

L'évaluateur extérieur était un étudiant vétérinaire en dernière année d'étude, aucune indication sur la gabapentine ne lui a été communiquée afin de rendre impartial son jugement. Les biais que nous devons inclure pour cette notation est la vision parfois partielle de la scène car l'angle de vue n'était pas toujours idéal pour bien observé l'ensemble du corps du chat et donc les signes comportementaux qu'il a renvoyés.

A la vue des résultats, les évaluations comportementales faites par le vétérinaire, et les propriétaires ont montré que les chats de l'étude étaient plus calmes et plus manipulables lors de la deuxième consultation alors qu'ils avaient reçu une gélule de 100mg de gabapentine 1h30 avant la visite chez le vétérinaire. De plus, une diminution de la fréquence cardiaque a été observée ; aucune différence n'apparait en revanche concernant la fréquence respiratoire. Cette diminution de fréquence cardiaque pourrait être expliquée par le fait que la gabapentine intervient sur le mécanisme du stress avec notamment l'axe hypothalamo-hypophysaire qui est responsable de tachycardie.

L'une des limites de cette étude est la taille de l'échantillon observé qui est trop faible pour représenter une population plus globale de chats et ainsi étendre les résultats obtenus. Cela est en parti dû au mode de recrutement des animaux dans cette étude aux seuls les chats ayant été vus en consultation au service de médecine préventive. Or, nous savons qu'un grand nombre de chats n'est pas médicalisé à cause de leur tempérament stressé, voir agressif déjà connu par le propriétaire et n'ont ainsi pas pu être candidats à cette étude.

Lorsque le comportement des chats a été comparé entre la première et la seconde consultation avec l'administration préalable de la gabapentine, il ressort que les animaux sont plus faciles à manipuler et à ausculter par le vétérinaire. Il aurait été

pertinent de faire cette comparaison avec l'administration d'un placebo donné aléatoirement à la place de la gabapentine en aveugle pour le propriétaire, et l'examineur. Malheureusement, du fait du faible nombre de chats recrutés, nous avons fait le choix de ne faire qu'un seul groupe de chats traités. Le biais que nous devons donc inclure dans l'étude est une possible habitude du chat à la consultation, c'est-à-dire qu'il soit moins stressé à la deuxième consultation qu'à la première. Ce biais aurait pu être analysé avec un placebo.

Il est également possible que le comportement du propriétaire et/ou du vétérinaire, sachant que l'animal a été traité, ait pu influencer le comportement du chat et limiter son stress. Ce biais aurait pu aussi être observé avec le placebo en aveugle et comme l'habitude, ce biais aurait pu contribuer à améliorer le score des chats dans le groupe placebo. Au final, une habitude ou un effet placebo (notamment en modifiant le comportement du propriétaire) auraient modéré nos conclusions sur la gabapentine.

Au final, malgré les limites, les chats de l'étude ont tous eu un comportement amélioré ou identique à la deuxième consultation. Aucun n'a montré un stress plus important. Un seul chat a été décrit comme plus agité par son propriétaire. Par ailleurs, puisqu'aucun effet indésirable n'a été rapporté dans cette étude et peu dans la littérature, le rapport bénéfice-risque pour la gabapentine peut être considéré comme très favorable chez le chat adulte sain. Il manque de données pour une indication chez les jeunes chats âgés de moins de 6 mois, ainsi que les chats adultes présentant des pathologies.

CONCLUSION

Le chat est un animal très sensible au changement d'environnement et aux stimuli qui l'entourent, c'est pourquoi la visite chez le vétérinaire est un véritable défi dans la gestion du stress de cet animal. Pourtant médicaliser son animal est essentiel pour sa santé et son bien-être et cela passe avant tout par des visites préventives.

Cette étude montre l'intérêt d'utilisation de la gabapentine en prévention du stress chez le chat avant une consultation de médecine préventive. En effet, une gélule de 100mg de gabapentine administrée chez un chat adulte sain, 1h30 avant la consultation, permet de rendre le chat plus calme et plus manipulable par le vétérinaire facilitant ainsi le déroulement de la visite médicale. Aucun effet secondaire n'a été rapporté au cours de l'étude expérimentale et de rares effets d'ataxie ou de vomissements sont décrits dans la littérature sans jamais nuire au pronostic vital du chat, ce qui fait de la gabapentine une molécule bien tolérée.

Le mécanisme d'action de la gabapentine n'est pas encore connu dans son ensemble ; il a tout de même été démontré qu'elle interagit avec la sous-unité $\alpha 2\delta$ permettant de diminuer l'influx nerveux. De plus, plusieurs études s'accordent sur le fait que la gabapentine rendrait l'animal plus calme et donc plus apte à la manipulation par un effet sédatif de la gabapentine plutôt qu'anxiolytique ; même si une diminution de la fréquence cardiaque lorsque les chats ont reçu une gélule de gabapentine lors de l'étude pourrait suggérer un effet sur le stress responsable de tachycardie.

En conclusion, malgré les limites de cette étude, le rapport bénéfice-risque pour l'utilisation de la gabapentine peut être considéré comme favorable chez le chat adulte sain. Il serait maintenant intéressant de poursuivre cette étude à plus grande échelle et également d'étudier son utilisation chez le chat malade qui permettrait d'étendre la prescription de la gabapentine dans le but, par exemple, de faciliter la réalisation d'examen complémentaires nécessaires dans une recherche de diagnostic.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Aude FERRAN, Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **BERTIN Louise** intitulée « **Etude des effets tranquillisants de la gabapentine chez le chat stressé lors d'une consultation de médecine préventive** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 11/10/2021
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Docteure Aude FERRAN



Vu :
La Présidente du jury
Professeure Annabelle MEYNADIER



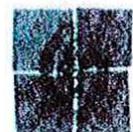
Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul
Sabatier
Monsieur Jean-Marc BROTO
Par délégation, le Doyen de la faculté de
Médecine de Toulouse-Rangueil
Monsieur Elie SERRANO



Mme BERTIN Louise
a été admis(e) sur concours en : 2016
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 06/07/2021
a validé son année d'approfondissement le: 14/10/2021
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



Bibliographie

ADRIAN, Derek E, RISHNIW, Mark, SCHERK, Margie et LASCELLES, B Duncan X, 2019. Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2019. Vol. 21, no. 6, p. 495-506. DOI 10.1177/1098612X18787910.

ADRIAN, Derek, PAPICH, Mark G., BAYNES, Ronald, STAFFORD, Emma et LASCELLES, B. Duncan X., 2018. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2018. Vol. 32, no. 6, p. 1996-2002. DOI 10.1111/jvim.15313.

ALAYED, Nada, ALGHANAIM, Nadin, TAN, Xianming et TULANDI, Togas, 2014. Preemptive Use of Gabapentin in Abdominal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. juin 2014. Vol. 123, no. 6, p. 1221-1229. DOI 10.1097/AOG.0000000000000289.

ANDREWS, Carlota O. et FISCHER, James H., 1994. Gabapentine : un nouvel agent pour la gestion de l'épilepsie. *Annals of Pharmacotherapy*. 1 octobre 1994. Vol. 28, no. 10, p. 1188-1196. DOI 10.1177/106002809402801011.

Article L5143-4 - Code de la santé publique - Légifrance, sans date. [en ligne]. [Consulté le 7 avril 2021]. Consulté à l'adresse:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024198050/

ARUMUGAM, Sudha, LAU, Christine SM et CHAMBERLAIN, Ronald S., 2016. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis. *Journal of Pain Research*. 12 septembre 2016. Vol. 9, p. 631-640. DOI 10.2147/JPR.S112626.

BARGEL, Sophie, BECAM, Jenny, CHANU, Lucie, LANOT, Thomas, MARTIN, Marie, VAUCEL, Jules, WILLEMANN, Theo et FABRESSE, Nicolas, 2021. Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 mars 2021. Vol. 33, no. 1, p. 44-63. DOI 10.1016/j.toxac.2020.10.019.

CARNEY, Hazel et GOURKOW, Nadine, 2016. Chapter 3: Impact of stress and distress on cat behaviour and body language. In: *Feline stress and health : managing negative emotions to improve feline health and wellbeing*. Dr S Ellis and Dr A Sparkes. UK: International Cat Care. p. 31-39.

CHAPPUIS-GAGNON, Anne-Claire, 2003. *Comportement du chat : biologie et clinique*. Les éditions du Point Vétérinaire. France. ISBN 2-86326-193-2.

FANTINATI, Marco, TRNKA, Julien, SIGNOR, Amélia, DUMOND, Séverine, JOURDAN, Géraldine, VERWAERDE, Patrick et PRIYMENKO, Nathalie, 2020. Appetite-stimulating effect of gabapentin vs mirtazapine in healthy cats post-ovariectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2020. Vol. 22, no. 12, p. 1176-1183. DOI 10.1177/1098612X20916391.

GEE, N. S., BROWN, J. P., DISSANAYAKE, V. U., OFFORD, J., THURLOW, R. et WOODRUFF, G. N., 1996. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *The Journal of Biological Chemistry*. 8 mars 1996. Vol. 271, no. 10, p. 5768-5776. DOI 10.1074/jbc.271.10.5768.

GOA, Karen L. et SORKIN, Eugene M., 1993. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs*. septembre 1993. Vol. 46, no. 3, p. 409-427. DOI 10.2165/00003495-199346030-00007.

GOFFART, Élodie, 2015. L'épilepsie chez le chien et le chat - Ma revue n° 1622 du 01/03/2015 - Le Point Vétérinaire.fr. [en ligne]. mars 2015. [Consulté le 16 août 2021]. Consulté à l'adresse: <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article-asv/n-87/l-epilepsie-chez-le-chien-et-le-chat.html>

GOVENDIR, M., PERKINS, M. et MALIK, R., 2005. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal*. 2005. Vol. 83, no. 10, p. 602-608. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2005.tb13269.x>.

GUEDES, Alonso G. P., MEADOWS, Julie M., PYPENDOP, Bruno H., JOHNSON, Eric G. et ZAFFARANO, Bianca, 2018. Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. septembre 2018. Vol. 253, no. 5, p. 579-585. DOI 10.2460/javma.253.5.579.

HILL, David R., SUMAN-CHAUHAN, Nirmala et WOODRUFF, Geoffrey N., 1993. Localization of [3H]gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*. février 1993. Vol. 244, no. 3, p. 303-309. DOI 10.1016/0922-4106(93)90156-4.

HUDEC, Christopher P. et GRIFFIN, Craig E., 2020. Changes in the stress markers cortisol and glucose before and during intradermal testing in cats after single administration of pre-appointment gabapentin. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2020. Vol. 22, no. 2, p. 138-145. DOI 10.1177/1098612X19830501.

LEVINE, Emily D., 2008. Feline Fear and Anxiety. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2008. Vol. 38, no. 5, p. 1065-1079. DOI 10.1016/j.cvsm.2008.04.010.

MANEUF, Y.P., LUO, Z.D. et LEE, K., 2006. $\alpha\delta$ and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. octobre 2006. Vol. 17, no. 5, p. 565-570. DOI 10.1016/j.semcd.2006.09.003.

MCLEAN, M. J., 1999. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia*. 1999. Vol. 40 Suppl 6, p. S39-50; discussion S73-74. DOI 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00932.x.

MILLS, Daniel, 2016. Chapter 1: What are stress and distress, and what emotions are involved ? In: *Feline stress and health : managing negative emotions to improve feline health and wellbeing*. Dr S Ellis and Dr A Sparkes. UK: International Cat Care. p. 7-18.

MOBERG, Gary P. et MENCH, Joy A., 2000. *The Biology of Animal Stress : Basic principles and implications for animal welfare*. Wallingford, Royaume-Uni ; New York : CABI Pub.

RIJNBERK, Adam et KOOISTRA, Hans S., 2010. *Clinical endocrinology of dogs and cats : an illustrated text*. 2nd. revised edition. Hannover : Schlütersche.

SELYE, Hans, 1936. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. juillet 1936. Vol. 138, no. 3479, p. 32-32. DOI 10.1038/138032a0.

SIAO, Kristine T., PYPENDOP, Bruno H. et ILKIW, Jan E., 2010. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *American Journal of Veterinary Research*. juillet 2010. Vol. 71, no. 7, p. 817-821. DOI 10.2460/ajvr.71.7.817.

STEFANI, Alessandro, SPADONI, Francesca et BERNARDI, Giorgio, 1998. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology*. janvier 1998. Vol. 37, no. 1, p. 83-91. DOI 10.1016/S0028-3908(97)00189-5.

SUTTON, K G, MARTIN, D J, PINNOCK, R D, LEE, K et SCOTT, R H, 2002. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *British Journal of Pharmacology*. janvier 2002. Vol. 135, no. 1, p. 257-265. DOI 10.1038/sj.bjp.0704439.

TAYLOR, Samantha, 2016. Chapter 5: Causes of stress and distress for cats in the veterinary clinic. In: *Feline stress and health : managing negative emotions to improve feline health and wellbeing*. Dr S Ellis and Dr A Sparkes. UK: International Cat Care. p. 55-63.

TRIBUT, Olivier, BENTUÉ-FERRER, Danièle et VERDIER, Marie-Clémence, 2010. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gabapentine. *Thérapies*. janvier 2010. Vol. 65, no. 1, p. 57-60. DOI 10.2515/therapie/2009069.

VAN HAAFTEN, Karen A., FORSYTHE, Lauren R. Eichstadt, STELOW, Elizabeth A. et BAIN, Melissa J., 2017. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 2017. Vol. 251, no. 10, p. 1175-1181. DOI 10.2460/javma.251.10.1175.

VOLK, John O., FELSTED, Karen E., THOMAS, James G. et SIREN, Colin W., 2011. Executive summary of the Bayer veterinary care usage study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mai 2011. Vol. 238, no. 10, p. 1275-1282. DOI 10.2460/javma.238.10.1275.

Annexes

Annexe n°1 : Fiche protocole première consultation

Critères d'inclusion des chats :

- Chat se présentant en médecine préventive dont on sait qu'une **seconde visite** sera nécessaire.
- Chat de nature **très stressé rendant très difficile la réalisation de la consultation, ou agressif** : chat qui peut attaquer durant la consultation.
- Chat de plus de 6 mois d'âge.
- Chat de plus de 2,5 kg.

Critères d'exclusion des chats :

- Chatte gestante
- Chat présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique

➔ Si le chat entre **dans l'ensemble de ses critères**, il peut être inclus dans l'étude.

- **proposer de la gabapentine** à son chat 1h30 avant la deuxième consultation de médecine préventive à l'école.

Si le propriétaire refuse de donner de la gabapentine :

- **Remplir les questionnaires (propriétaire et consultation)**
- Proposer que le chat soit filmé à la deuxième visite
 - Si oui, faire signer le consentement

Si le propriétaire accepte de donner de la gabapentine :

- **Remplir les questionnaires (propriétaire et consultation)**
- Délivrer la gabapentine pour la prochaine consultation : une gélule par chat à donner 1h30 avant la consultation
- Proposer que le chat soit filmé à la deuxième visite
 - Si oui, faire signer le consentement
- Bien noter le 2^{ème} RDV, organiser la présence de Petra, Océane, Louise ou autre étudiant pour le film et les questionnaires.

Prendre les questionnaires en photo.

Annexe n°2 : Fiche de consultation

Date :

Heure de début de consultation :

Visite : 1 – 2

Caractéristiques du chat :

- Age :

- Poids actuel : - Poids idéal : BCS :

- Sexe : Mâle Femelle

- Stérilisé : Oui Non

- Comportement du chat chez le vétérinaire en général :

Sortie de la cage de transport :

- sort seul en moins de 2 min aidé par le propriétaire/vétérinaire

Réaction du chat au cours de la consultation :

1. Très détendu : ronronne, explore 3. Stressé/Anxieux : craintif mais inhibé
 2. Normal, calme 4. Agressif : feule, attaque

Manipulation par le vétérinaire :

	très facile	facile	difficile	impossible
- Vérification de l'identification	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Examen des muqueuses oculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Examen des oreilles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Examen de la gueule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Auscultation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FC :				
FR :				
- Palpation abdominale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Réalisation de l'injection vaccinale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autres remarques sur le comportement général ou sur autres événements de la journée (vomissements, diurèse, diarrhée, apathie, ...) :

Annexe n°3 : Questionnaire du propriétaire

Nom :

Nom du chat :

Date :

Temps de trajet entre le domicile et la clinique :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Moins de 15 min | <input type="checkbox"/> Entre 30 min et 1 heure |
| <input type="checkbox"/> Entre 15 et 30 min | <input type="checkbox"/> Plus d'1 heure |

Comment était votre chat durant le trajet :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Calme | <input type="checkbox"/> Vocalise |
| <input type="checkbox"/> Agité | <input type="checkbox"/> Vomissement |
| <input type="checkbox"/> Miction/Défécation | <input type="checkbox"/> Autre : |

Temps passé à l'accueil principale :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Moins de 5 min | <input type="checkbox"/> Entre 15 et 30 min |
| <input type="checkbox"/> Entre 5 et 15 min | <input type="checkbox"/> Plus de 30 min |

Temps passé en salle d'attente « chat » :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Moins de 5 min | <input type="checkbox"/> Entre 15 et 30 min |
| <input type="checkbox"/> Entre 5 et 15 min | <input type="checkbox"/> Plus de 30 min |

Votre animal a-t-il été stressé par un chien avant la consultation ?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|------------------------------|------------------------------|

Comment décririez-vous l'état de votre chat aujourd'hui par rapport à la consultation précédente ?

Identique

Plus calme

Plus agité

Avez-vous remarqué d'autres changements ou autres évènements ?

.....

Avez-vous donné de la gabapentine à votre chat ?

Oui

Non

Si oui,

par quel moyen avez-vous donné la Gabapentine à votre chat :

Dans la nourriture

Directement dans la gueule

Autre :

A quelle heure la gabapentine a-t-elle été donnée ?

Le chat a-t-il recraché ou vomi la gabapentine ?

Annexe n°4 : Consentement des propriétaires

Le service de Médecine Préventive de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, vous propose de participer à un projet de recherche menée par Louise Bertin, étudiante vétérinaire dans le cadre de sa thèse d'exercice vétérinaire dont l'encadrante est Petra Buck, docteur vétérinaire.

Avant de décider de participer à cette recherche, prenez le temps de lire les informations suivantes. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider d'y participer ou non.

Si vous acceptez, vous pouvez également ne pas répondre à toutes les questions qui vous sont posées où arrêter de répondre à tout moment sans avoir à vous justifier.

Le contexte dans lequel s'inscrit ce projet de recherche est de réduire le stress des chats lors des consultations vaccinales. L'objectif est d'étudier les effets de la gabapentine pour réduire ce stress. Nous vous proposons d'inclure votre chat dans cette étude car il a manifesté de l'anxiété ou de l'agressivité lors de sa première consultation vaccinale. Des données scientifiques suggèrent que la prise de gabapentine pourrait améliorer le comportement de votre chat à la prochaine consultation. Nous prescrivons à votre chat de la gabapentine à administrer avant la prochaine consultation. Vous restez libre d'administrer ou non la gabapentine à votre chat qui restera inclus dans l'étude si vous l'acceptez. A la prochaine consultation, nous vous poserons des questions sur le comportement de votre chat et nous filmerons votre chat. Les données récoltées permettront d'évaluer les effets sédatifs de la gabapentine sur les chats et de comparer le comportement des chats qui ont reçu de la gabapentine avec ceux qui n'en ont pas reçu.

Votre participation à cette recherche consistera : à *répondre à un questionnaire lors de la première et deuxième consultation vaccinales et à accepter que votre chat soit filmé* et aura une durée estimée à *15 minutes*.

Les informations que vous fournirez dans le cadre de cette enquête sont réservées à l'usage du service portant le projet, pour l'objectif indiqué ci-dessus. **Les informations recueillies ne concerneront que votre animal.** Ces informations pourront être diffusées dans des publications scientifiques après anonymisation. Celle-ci sera garantie par un retrait des informations vous concernant (nom, adresse et numéro de téléphone), du retrait du numéro d'identification et de l'origine de vos animaux.

Si vous souhaitez accéder, rectifier ou effacer les données qui vous concernent veuillez-vous adresser à : Louise Bertin. louise.bertin_16@envt.fr

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous avez la possibilité d'introduire une réclamation auprès de la CNIL par courrier postal : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés 3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 ou en ligne <http://www.cnil.fr/>

Annexe n°5 : Fiche protocole de deuxième consultation

Déroulement de la 2^{ème} consultation :

- **Ne pas demander au propriétaire s'il a donné ou non de la gabapentine**
- Prendre la feuille de suivi de consultation à remplir : penser à coller l'étiquette
- Mettre la caisse de transport du chat sur la table.
- Lancer la vidéo, **filmer l'étiquette du chat** en premier
- Ouvrir la porte de la caisse. Ne pas interagir avec le chat pendant 2 min, profiter de ce temps pour parler avec le propriétaire, et voir si le chat sort tout seul ou non de sa caisse de transport.
- Après 2 minutes, si le chat n'est toujours pas sorti, le vétérinaire/étudiant ou le propriétaire peut sortir le chat de sa caisse de transport
- Réaliser l'examen clinique classique du chat et faire remplir la fiche en fonction de la difficulté de sa réalisation par les étudiants
- A la fin de la consultation, remplir le **questionnaire avec le propriétaire**
- **Prendre en photo les questionnaires**

Nom : BERTIN Prénom : Louise

Titre : Etude des effets tranquilisants de la gabapentine chez le chats stressé en consultation de médecine préventive.

Résumé : De nos jours, de nombreux chats ne sont toujours pas médicalisés à cause du stress trop important qu'engendre une visite vétérinaire. Etant un animal territorial le changement d'environnement et sa manipulation représentent de grandes sources de stress. La gabapentine, à l'origine utilisée chez l'Homme, semble avoir de multiples intérêts chez le chat, dont un effet tranquilisant. Cette étude a pour but de répertorier les connaissances actuelles sur la gabapentine, et d'identifier ses effets sur le chat stressé en consultation de médecine préventive pour déterminer son intérêt d'utilisation. Six chats ont été observés lors d'une consultation avec et sans gabapentine, montrant un comportement amélioré ou identique lors de son administration. Aucun effet indésirable n'a été observé. Les résultats de cette étude, en accord avec la littérature semblent indiquer que le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de la gabapentine est favorable chez le chat adulte sain lors de stress.

Mots-clés : stress, chat, gabapentine, tranquillisation

English title: Study of the tranquilizing effects of gabapentin on stressed cat in preventive medicine consultation.

Abstract: Nowadays, many cats are still not medicalized because of the too much stress that a visit to the veterinarian generates. The cat is a territorial animal, which is why the change of environment and its handling represent major sources of stress. Gabapentin, originally used in human medicine, appears to have multiple benefits in cats, including a tranquilizing effect. The purpose of this study is to identify current knowledge of gabapentin, and its effects on stressed cats in preventive medicine consultation to determine the benefit of its use. Six cats were observed during a veterinary visit with and without gabapentin, showing improved or identical behaviour when the gabapentin was administered. No adverse effects were observed. The results of this study are in agreement with the data of the literature and seem to indicate that the benefit-risk ratio of the use of gabapentin is favourable in healthy adult cats under stress.

Key words: stress, cats, gabapentin, tranquillization