



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 8812

**To cite this version :**

Trnka, Julien. *Intérêt de la Gabapentine et de la Mirtazapine dans la reprise de l'alimentation en période post-opératoire chez le chat sain : synthèse bibliographique et étude clinique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 90 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

**INTERET DE LA GABAPENTINE ET DE LA MIRTAZAPINE DANS  
LA REPRISE DE L'ALIMENTATION EN PERIODE  
POSTOPERATOIRE CHEZ LE CHAT SAIN :  
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETUDE CLINIQUE**

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

*par*

**Julien TRNKA**

Né, le 15 juillet 1986, Sèvres (92)

---

**Directrice de thèse : Mme. Nathalie PRIYMENKO**

---

**JURY**

PRESIDENT :

**M. Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEURS :

**Mme. Nathalie PRIYMENKO**

**M. Patrick VERWAERDE**

Maitre de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maitre de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. A. MILON

**Directeurs honoraires** M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

**Professeurs honoraires** :

<b>NEGRE</b>	M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES
	M. C. LABIE	M. JF. GUELF	M. DORCHIES
	M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
	M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
	M. A. RICO	M. CABANIE	
	M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
	Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

**PROFESSEURS CLASSE  
EXCEPTIONNELLE**

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*  
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*  
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1°  
CLASSE**

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*  
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 2°  
CLASSE**

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*  
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*

Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*  
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT  
AGRICOLE**

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

**MAITRES DE CONFERENCES HORS  
CLASSE**

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe  
normale)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

**MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*  
M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

<b>ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS</b>
---

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*  
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*  
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*



A notre président de thèse :

**Monsieur Christian VIRENQUE**  
Professeur des Universités

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

*Hommages respectueux.*

A notre jury de thèse :

**Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO**  
Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Alimentation*

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'accepter la direction de cette thèse. Pour sa disponibilité et son soutien depuis des années.

*Sincères remerciements.*

**Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE**  
Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Anesthésie, Réanimation*

Qui nous a fait l'honneur de s'associer à nous dans la réalisation de cette thèse. Pour son aide et son implication.

*Sincères reconnaissances.*

**Madame Séverine DUMOND**  
Infirmière à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Anesthésie, Réanimation*

Qui nous a fait le plaisir de participer à la réalisation de cette thèse. Pour son investissement et soutien.

*Très chaleureux remerciements*



À ma maman, pour m'avoir mis au monde mais aussi pour cette joie de vivre quotidienne. Tu m'as appris à profiter de chaque instant et à toujours voir le meilleur autour de moi. Jamais je ne te remercierai assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

À mon papa, pour m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même et pour son soutien constant. Sans toi je ne serai certainement pas arrivé aussi loin et je t'en remercie de tout cœur. Certes la moto est loin, mais la Porsche arrive j'en suis certain !

À mon petit frère, pour toutes les cicatrices qu'il me doit, pour cette complicité depuis toujours et surtout pour les vacances qu'on va se faire ensemble très bientôt.

À ma cousine Léa, pour toutes ces rigolades et ces confidences. Promis, un jour je t'apprendrai le snowboard. Reste perchée !

À mon cousin Antoine, pour les boîtes de nuit de Bretagne, le catamaran sans vent ou encore la planche à voile. Déjà beaucoup d'aventures et encore plein d'autres je n'en doute pas !

À ma famille charentaise, Patrick, Agnès, Valentin et Cécile. Pour les éclades, les spectacles, le Moulin, et les soirées d'aventure, de musique et de voyages que vous nous offrez.

À Matthieu, pour cette amitié et tous les délires qui vont avec. Tu as toujours été là et c'est que le début ! Je prépare mon sac, mon pouce et en route pour la Russie et ses massages si particuliers.

À Marie-Laure, déjà pour supporter Matthieu, et pour tout ce que tu nous pousses à faire et à voir. Vraiment je n'oublierai jamais.

A Paupau, pour toutes ces années, les randos et les soirées. Ces derniers temps, on s'est peu vus mais c'était toujours génial !

À Stouf, pour cette amitié et ces soirées de fête et de plans foireux. Pour l'Aqua Club, le 4L Trophy ou encore la Croatie. Tu resteras toujours pour moi le plus grand nain du monde et un ami pour la vie.

À Sandra, pour cette épaule sur laquelle j'ai toujours pu m'appuyer. Malgré ton sale caractère je t'adore !

À Marion, ma SDF, pour son sourire et sa bonne humeur matinale. Une semaine par mois c'est pas assez, vivement cet été la Thaïlande !

À Belot, pour la fête de la musique, les soirées Xbox ou encore les débats fondamentaux : Joe Dassin est et sera toujours !

À Mathieu, pilier de bar et talon au rugby. Pour en avoir bavé avec toi sur le terrain et pour mon premier silure. Dépêche-toi de revenir, cette année les inters sont à Toulouse !

À Floriane, ma seconde maman. Pour les préchauffes QPC et les saumons à l'aneth.

À la Taupe, cette année on ne se sera pas beaucoup vu, mais en même temps quelle idée de sauver des poneys ?!!

Aux Minimois, je vous attends à Levroux .

Aux deuxièmes mamans de Cartouche, Amélia, Iris, Anouk et Julie. Merci d'avoir pris soin de Toutouche. Et Antoine, merci aussi à toi !

À Manon, joyeux anniversaire et merci pour cette amitié et ces moments inoubliables et insolites !

À mes poulots, David et Chloé(s), Fanny, Marie, Nonne, Beber, Dugland, Audrey... On se dit à dans un an aux Remparts !

A mes co-internes et à Marine, grosse année mais aussi plein de bons moments !

Et à tous les autres, tous ceux qui ont fait de mon passage à l'ENVT une période que je n'oublierai pas et dont je me souviendrai avec nostalgie. Gardez-moi une place au bar, « la place du vieux ».

Finalement, à la clinique du Boulevard de Suisse et surtout à Maxence et Jarek pour m'avoir accueilli aux Urgences mais surtout pour le vin et le fromage du poker ! Merci de tout cœur de m'avoir intégré aussi chaleureusement à l'équipe.

# PLAN

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
<b>ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>I. La faim.....</b>	<b>25</b>
<b>1. Définitions.....</b>	<b>25</b>
<b>2. La régulation à court terme de la prise alimentaire.....</b>	<b>25</b>
a. Les voies physiologiques.....	25
b. Conséquences pratiques en ce qui concerne les modalités alimentaires du chat hospitalisé.....	27
<b>3. L'importance de la réalimentation post-opératoire précoce chez le chat .....</b>	<b>28</b>
a. Les réponses métaboliques au jeûne .....	28
b. Les avantages de la réalimentation précoce après une chirurgie chez le chat.....	29

**II. Données bibliographiques concernant les molécules employées dans cette étude ..... 30**

**1. La gabapentine..... 30**

- a. Présentation ..... 30
- b. Utilisation..... 30
- c. Mécanismes d'action ..... 31
- d. Effets secondaires..... 33
- e. Considérations pharmacologiques..... 34

**2. La mirtazapine..... 35**

- a. Présentation ..... 35
- b. Utilisation..... 35
- c. Mécanismes d'action..... 36
- d. Effets secondaires..... 36
- e. Considérations pharmacologiques..... 37

**3. Hypothèses concernant l'implication des molécules étudiées dans la gestion de la  
faim et de la satiété..... 38**

- a. La gabapentine ..... 38
- b. La mirtazapine ..... 39

# ÉTUDE EXPERIMENTALE

<b>I. Introduction .....</b>	<b>41</b>
<b>II. Matériel et méthodes.....</b>	<b>42</b>
<b>1. Les animaux .....</b>	<b>42</b>
a. Critères d'inclusion.....	42
b. Critères de non inclusion et d'exclusion.....	42
<b>2. Facteurs étudiés et contrôlés.....</b>	<b>42</b>
<b>3. Préparation des doses à administrer .....</b>	<b>43</b>
a. Doses placebo.....	43
b. Doses de gabapentine : 5 mg/kg.....	44
c. Doses de mirtazapine : 3.75 mg/ chat.....	44
<b>4. Prise en charge des animaux et déroulement général de la procédure d'étude.....</b>	<b>45</b>
a. Admission .....	45
b. Temps préopératoire.....	45
c. Temps post-opératoire immédiat .....	46
d. Observations post-opératoires.....	47
e. Enquête téléphonique.....	48

<b>5. Analyses statistiques .....</b>	<b>49</b>
a. Homogénéité des groupes .....	49
b. Comparaison entre les groupes.....	49
<b>III. Résultats.....</b>	<b>50</b>
<b>1. Descriptions des animaux inclus dans l'étude.....</b>	<b>50</b>
<b>2. Observations post-opératoires .....</b>	<b>52</b>
a. Ingestion immédiate post-opératoire .....	52
b. Douleur immédiate post-opératoire.....	55
c. Effets secondaires au réveil de l'animal.....	56
<b>3. Observation sur vingt-quatre heures post-opératoires : interrogatoire des         propriétaires d'animaux.....</b>	<b>57</b>
a. Ingestion à distance du réveil.....	57
b. Changement de comportement à distance du réveil.....	59
<b>4. Bilan général .....</b>	<b>60</b>
a. Ingestion sur 24 heures post-opératoires .....	60
b. Satisfaction des propriétaires concernant la prise en charge post-opératoire de leur animal.....	61
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>63</b>

**CONCLUSION..... 67**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 69**

**ANNEXES ..... 73**



## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Mécanismes de régulation de la faim et de la satiété à court terme
- Figure 2 :** Formule chimique de la gabapentine
- Figure 3 :** Autoradiographie d'un cerveau de rat en coupe transversale montrant les sites d'action de la gabapentine. (extrait de Maneuf et coll., 2006)
- Figure 4 :** Hypothèses sur l'action de la gabapentine dans la neurotransmission du glutamate expliquant son effet antiépileptique (d'après Podell 1998)
- Figure 5 :** Formule chimique de la mirtazapine
- Figure 6 :** Hypothèses concernant l'action centrale de la gabapentine sur la faim et la satiété
- Figure 7 :** Hypothèses ne permettant pas d'expliquer l'effet orexigène de la mirtazapine
- Figure 8 :** Hypothèses permettant d'expliquer l'effet orexigène de la mirtazapine
- Figure 9 :** Ingestion moyenne post-opératoire 2, 4 et 6 heures après l'extubation, en fonction de la molécule administrée
- Figure 10 :** Ingestion post-opératoire moyenne cumulée 2,4 et 6 heures après l'extubation en fonction de la molécule administrée
- Figure 11 :** Scores de douleur pour chaque échelle et scores de douleur moyens en période post-opératoire immédiate en fonction de la molécule administrée
- Figure 12 :** Ingestion post-opératoire moyenne cumulée pendant 24 heures post-opératoires en fonction de la molécule administrée



## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Effets indésirables de la gabapentine décrits chez l'homme (extrait de la notice, Gabapentine 100mg, Biogaran<sup>®</sup>)
- Tableau 2 :** Paramètres pharmacinétiques de la gabapentine, d'après Bruno, 2010 ; Siao, 2010 ; Solla 2001 et DrugBank (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00996>)
- Tableau 3 :** Effets indésirables de la mirtazapine chez l'homme (extrait de la notice, Mirtazapine 15mg, Biogaran<sup>®</sup>)
- Tableau 4 :** Paramètres pharmacinétiques de la mirtazapine, d'après Quimby, 2010 ; DrugBank (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00370>)
- Tableau 5 :** Liste des animaux exclus de l'étude et raisons ayant conduit à cette décision
- Tableau 6 :** Répartition et caractéristiques des chattes incluses dans les trois groupes
- Tableau 7 :** Ingestion moyenne à chaque repas en post-opératoire immédiat selon la molécule administrée
- Tableau 8 :** Ingestion moyenne cumulée pour chaque repas en post-opératoire immédiat selon la molécule administrée
- Tableau 9 :** Scores de douleur pour chaque échelle et scores de douleur moyens en fonction de la molécule administrée
- Tableau 10 :** Anomalies au réveil en fonction du groupe de chattes expérimentées
- Tableau 11 :** Répartition des animaux en fonction de leur heure d'intervention chirurgicale
- Tableau 12 :** Ingestion moyenne lors des repas du soir et du lendemain matin et ingestion totale, selon la molécule administrée
- Tableau 13 :** Scores de changement de comportement en fonction de la molécule administrée
- Tableau 14 :** Ingestion totale post-opératoire en fonction de la molécule administrée
- Tableau 15 :** Notes de satisfaction moyenne concernant la prise en charge post-opératoire de l'animal en fonction de la molécule administrée, et note moyenne totale sur l'ensemble de l'étude expérimentale



## **LISTE DES ANNEXES**

- Annexe 1 :** Protocole de préparation des doses (fiche 1)
- Annexe 2 :** Détermination de la molécule administrée selon le numéro de dossier
- Annexe 3 :** Informations recueillies sur l'animal au cours de sa prise en charge avant l'intervention chirurgicale (fiche 2)
- Annexe 4 :** Observations de la prise alimentaire aux hopitaux (fiche 3)
- Annexe 5 :** Grille « 4A VET » chez le chat (d'après Coppens et coll., 2001)
- Annexe 6 :** Echelle de douleur féline (d'après Colorado State University, 2006)
- Annexe 7 :** Examen clinique et évaluation de la douleur viscérale (d'après Thierry Poitte, 2010)
- Annexe 8 :** Protocole à suivre par le propriétaire chez lui (fiche 4)
- Annexe 9 :** Matrice de questions utilisées pour l'enquête téléphonique le lendemain de l'intervention chirurgicale (fiche 5)



# INTRODUCTION

La reprise de l'alimentation après une intervention chirurgicale n'est pas toujours suivie avec attention par les vétérinaires. En particulier à la suite d'une intervention de convenance, les animaux restent couramment à jeun vingt-quatre heures. En médecine humaine, au contraire, la réalimentation précoce est devenue un enjeu important à la suite de nombreuses études menées depuis déjà une trentaine d'années à ce sujet. Par exemple, il a été démontré que l'apport de nourriture dans les heures qui suivent une césarienne favorise la reprise d'un transit digestif normal et accélère la convalescence (Benzineb et coll., 1995). Malgré des recherches encore incomplètes, il est d'usage dans de nombreux centres hospitaliers d'administrer un aliment liquide dès le réveil d'une césarienne puis une alimentation solide dès la sixième heure postopératoire. Aucune étude à ce sujet n'existe en médecine vétérinaire. Toutefois, on peut penser qu'il en est de même chez l'animal et que, même si la convalescence est théoriquement de courte durée après une intervention chirurgicale de convenance, la reprise précoce de l'alimentation favorise le confort postopératoire de l'animal, notamment chez le chat dont le comportement naturel consiste à effectuer de nombreux repas fractionnés.

Ce travail a été mené afin d'étudier la réalimentation spontanée de jeunes chattes à la suite d'une ovariectomie de convenance. Nous avons testé le potentiel orexigène de deux molécules utilisées chez l'homme : la gabapentine, employée dans le traitement des douleurs neuropathiques et la mirtazapine, à visée anxiolytique. Pour cela, nous avons comparé la reprise alimentaire après une ovariectomie de chattes réparties de manière aléatoire dans trois groupes, l'un recevant de la gabapentine, l'autre de la mirtazapine et le troisième étant le groupe placebo et recevant de l'eau. Le même aliment humide, destiné à la réalimentation des animaux en phase critique, donc particulièrement appétant, a été proposé aux chattes dès la deuxième heure suivant leur réveil de l'intervention chirurgicale. Cette étude expérimentale a été réalisée en double aveugle au sein des hôpitaux de chirurgie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Ce document présente successivement les données essentielles concernant les mécanismes de la faim, les spécificités de l'alimentation du chat en milieu hospitalier et les molécules testées dans cette étude. A la suite de cette partie bibliographique, notre travail expérimental sera présenté.



# ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## I. LA FAIM

### 1. Définitions

La faim est un ensemble de sensations provoquées par la privation de nourriture, qui incitent l'homme ou l'animal à rechercher des aliments, et que l'ingestion de nourriture fait disparaître (O.M.S.)<sup>(1)</sup>.

La prise alimentaire est un comportement complexe qui assure la consommation périodique de substances sources d'énergie et de nutriments tirés de l'environnement (Bellisle, 2005).

La satiété se définit comme l'état d'absence de faim, d'absence de désir de manger (Le Magnen, 1982).

### 2. La régulation à court terme de la prise alimentaire

#### a. Les voies physiologiques

La faim apparaît lorsque les apports énergétiques sont insuffisants pour couvrir les besoins de l'organisme.

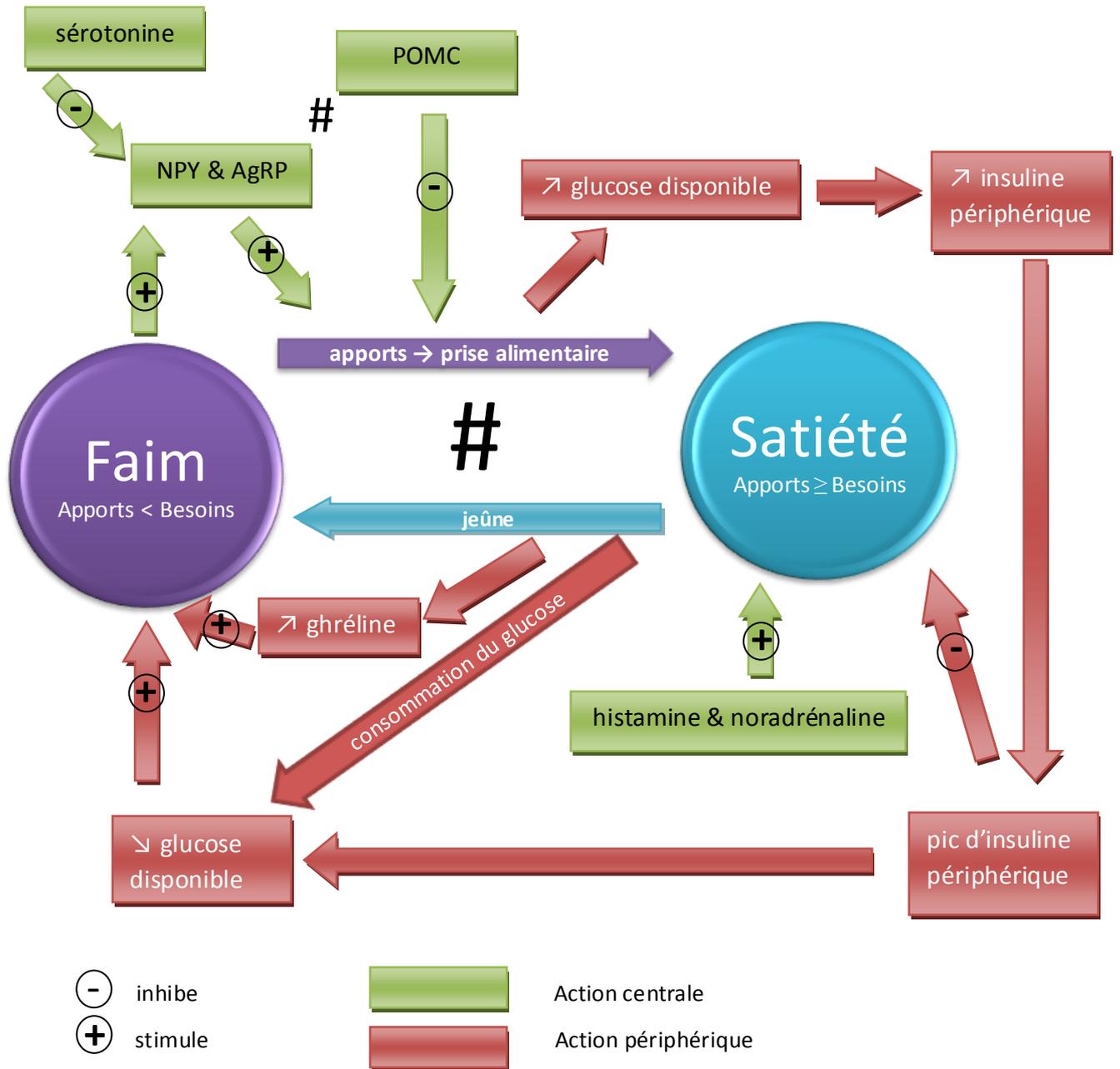
La faim à court terme est contrôlée par la glycémie. Ainsi que l'a démontré Le Magnen (1982), une diminution transitoire de la disponibilité en glucose dans l'organisme déclenche la prise alimentaire chez le rat de laboratoire. Cette diminution de glycémie est précédée d'un pic d'insuline systémique qui représente donc le second signal du déclenchement de la faim à court-terme.

En période de jeûn, la ghréline, un peptide produit par l'estomac, voit sa concentration stomacale augmenter ce qui stimule la prise alimentaire (Bellisle, 2005).

Selon le modèle d'Halford et coll. (2003), dans le noyau arqué de l'hypothalamus, les neuropeptides Y (NPY) et agouti related (AgRP), deux médiateurs orexigènes, sont activés lorsque le bilan énergétique est négatif (apports inférieurs aux besoins de l'organisme), ce qui déclenche la prise alimentaire. Ces neuropeptides sont en permanence en compétition dans le noyau arqué avec la pro-opiomélanocortine (POMC) : lorsque le système NPY/AgRP

domine sur POMC, la prise alimentaire est déclenchée et inversement (Stanley et coll., 2005).

La satiété est obtenue avec l'inhibition du NPY par la sérotonine (5-HT) dans le noyau paraventriculaire. D'autres facteurs de satiété centraux connus sont l'histamine et la noradrénaline endogènes (Bellisle, 2005).



**Figure 1** : Mécanismes de régulation de la faim et de la satiété à court terme

Ce modèle de régulation à court-terme est modulé par un mécanisme à plus long-terme dit « lipostatique » (Kennedy, 1953) selon lequel la prise alimentaire dépend également des réserves adipeuses de l'individu. La leptine, sécrétée par le tissu adipeux lui-même, agit au niveau du noyau arqué paraventriculaire de l'hypothalamus basomédian en inhibant les neurones qui produisent le NPY et l'AgRP.

A long terme également, l'insuline cérébrale a un rôle de modulateur de la motivation de manger (Havel, 2001). L'insuline périphérique, par un transport actif, peut traverser la barrière hématoencéphalique : l'action centrale de l'insuline inhibe l'activité des neurones produisant le NPY et l'AgRP et potentialise l'effet anorexigène de la CCK au niveau du tube digestif.

Finalement la prise alimentaire est aussi fonction de l'environnement de l'animal : plus l'aliment est difficile à obtenir, plus les repas sont rares mais copieux afin de maintenir une ration quotidienne identique (Collier et Johnson, 2004).

b. Conséquences pratiques en ce qui concerne les modalités alimentaires du chat hospitalisé

Le meilleur moyen d'alimenter un chat en milieu hospitalier est d'améliorer son confort : il est nécessaire qu'il dispose d'une cage individuelle pour limiter le stress, d'une gamelle loin de la litière. Il faut également réduire les manipulations au maximum, éviter de réaliser des actes douloureux dans la cage et gérer la douleur, les nausées et les vomissements (Yaguiyan-Colliard, 2009). L'aliment doit être distribué tiède, en petites quantités, sans être laissé en permanence dans la cage afin d'éviter de provoquer une aversion alimentaire (Bradshaw et Thorne, 1992).

Dans tous les cas, les chats hospitalisés ne couvrent pas leur besoins dans de telles conditions environnementales, quelque soit l'origine de leur présence (Priymenko et coll., 2002).

### 3. L'importance de la réalimentation post-opératoire précoce chez le chat

#### a. Les réponses métaboliques au jeûne

Pendant les premières heures de jeûne, le glucose est principalement produit à partir du glycogène hépatique grâce à la réaction de glycogénolyse :



Chez les mammifères, les réserves en glycogène s'épuisent rapidement, la néoglucogenèse prend le relai et devient la principale source de glucose pour l'organisme après une journée de jeûne. Elle utilise comme principaux substrats des acides aminés glucoformateurs issus du catabolisme protéique. Toutefois le chat, carnivore strict, est incapable de réguler son catabolisme protéique et utilise donc, dès le début du jeûne, ses protéines également (Hendricks et coll., 1997).

Après vingt-quatre heures sans alimentation, la diminution de glycémie entraîne une chute de l'insulinémie qui conduit à son tour à une diminution sériée en hormones thyroïdiennes (responsables des deux-tiers du catabolisme énergétique). Le foie produit alors des corps cétoniques (molécules énergétiques alternatives) et ce, jusqu'à épuisement des réserves des adipocytes (Yaguiyan-Colliard, 2009). Aussi à très court terme, le chat se retrouve incapable de pourvoir à ses besoins énergétiques.

En cas de privation alimentaire prolongée, des phénomènes tels que la lipidose hépatique peuvent se mettre en place chez le chat, mais leur description sort du cadre de notre étude car ces mécanismes nécessitent plusieurs semaines de jeûne pour se mettre en place (Biourge et coll., 1994).

b. Les avantages de la réalimentation précoce après une chirurgie chez le chat

Il a été démontré chez l'homme, qu'une réalimentation post-opératoire précoce réduit les risques de complications infectieuses (Beier-Holgersen, 2001). En chirurgie humaine, les études montrent que 15 % des patientes présentent un iléus à la suite d'une intervention gynécologique majeure. Associée à l'administration d'hydroxyde de magnésium, une réalimentation dans les 8 heures qui suivent l'intervention chirurgicale réduit ce risque à 1 % (Fanning, 2011). Finalement, réalimenter précocement permet de maintenir les concentrations plasmatiques en sodium et potassium (Beier-Holgersen, 2001) et favorise une reprise rapide de la motricité intestinale (Chantarasorn et Tannirandorn, 2006).

Les données concernant l'effet d'une telle pratique chez le chat ne sont actuellement pas disponibles dans la littérature. On peut néanmoins supposer que des désordres métaboliques semblables apparaissent lors de jeûne chez cet animal et qu'une réalimentation précoce après une intervention chirurgicale permettrait de les limiter.

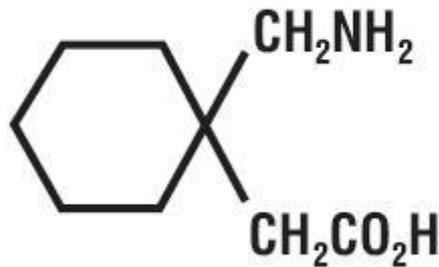
Après avoir présenté la faim et les systèmes qui la contrôlent, nous allons à présent nous attacher à décrire les molécules employées dans cette étude, la gabapentine et la mirtazapine, et à expliquer par quels mécanismes elles peuvent moduler la prise alimentaire chez le chat.

## II. Données bibliographiques concernant les molécules employées dans cette étude

### 1. La gabapentine

#### a. Présentation

A l'origine, la gabapentine a été développée pour traiter l'épilepsie chez l'homme. Son brevet date de 1977 et son autorisation de mise sur le marché (AMM) américain de 1993. De formule chimique acide 1-(aminométhyl)cyclohexane acétique (figure 1), la gabapentine est un analogue GABA.



*Figure 2 : formule chimique de la gabapentine*

#### b. Utilisation

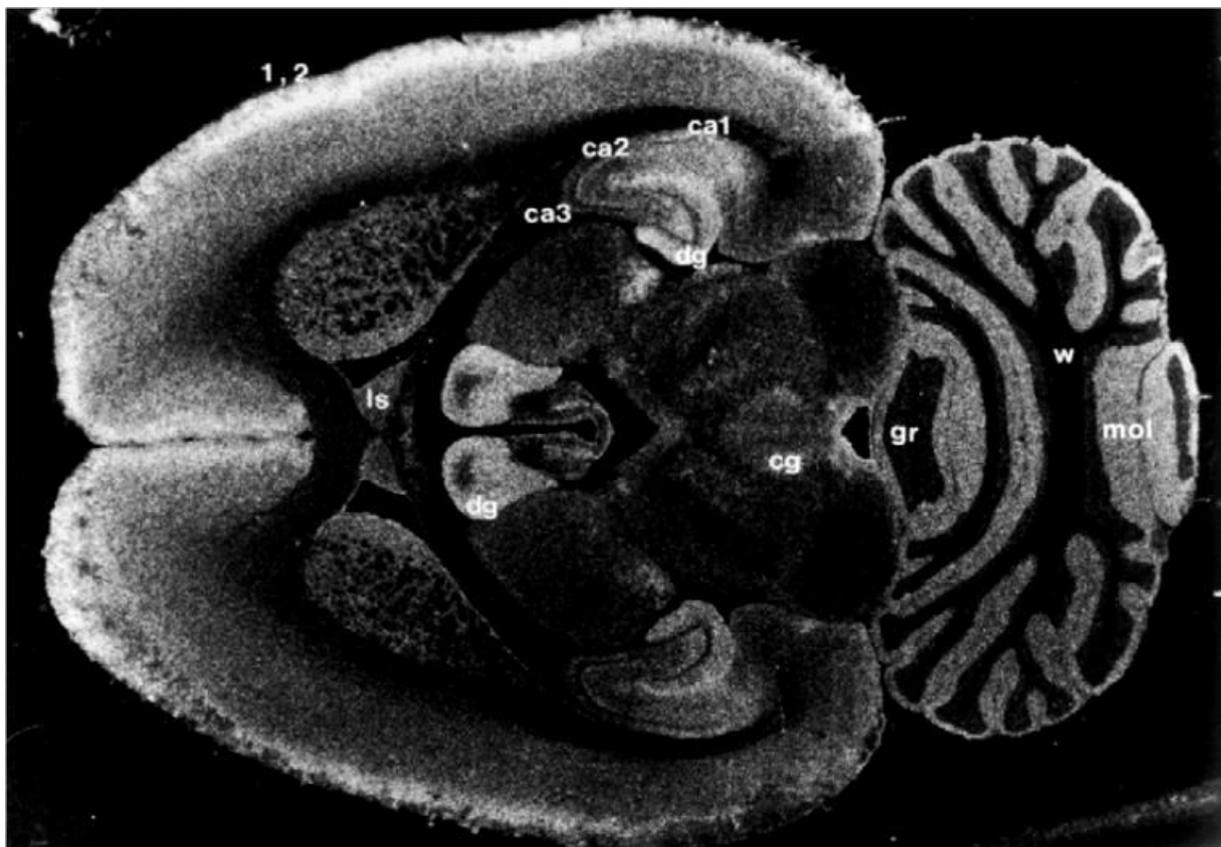
Actuellement, la gabapentine est principalement utilisée chez l'homme dans le traitement des douleurs neuropathiques (neuropathie diabétique, post-zostérienne ou cancéreuse). Elle est également associée au traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Ne disposant pas d'AMM vétérinaire, la gabapentine est toutefois employée pour soulager les douleurs neuropathiques chez les carnivores domestiques.

### c. Mécanismes d'action

Dans le cortex cérébelleux, les cellules de Purkinje présentent des canaux calciques voltage-dépendants contrôlés par deux sous-unités :  $\alpha 2\delta$  et  $\alpha 1$ . La sous-unité  $\alpha 2\delta$  est capable de moduler l'activité de la sous-unité  $\alpha 1$  du même canal calcique. La co-expression de ces deux sous-unités entraîne une augmentation de la densité de courant calcique (de l'extra vers l'intracellulaire) et une accélération dans l'activation/inactivation du canal (Maneuf et coll., 2006).

La gabapentine est un analogue GABA. En se fixant sur les sous-unités  $\alpha 2\delta$ , elle empêche le recrutement de la sous-unité  $\alpha 1$  et inhibe ainsi l'entrée de calcium dans les cellules de Purkinje (Stephani et coll., 1998). Cette réduction de l'influx calcique au niveau des nerfs pré-synaptiques terminaux inhibe la libération d'acides aminés excitateurs dans des régions cérébrales précises (figure 2).



**Figure 3** : Autoradiographie d'un cerveau de rat en coupe transversale montrant les sites d'action de la gabapentine (extrait de Maneuf et coll., 2006)

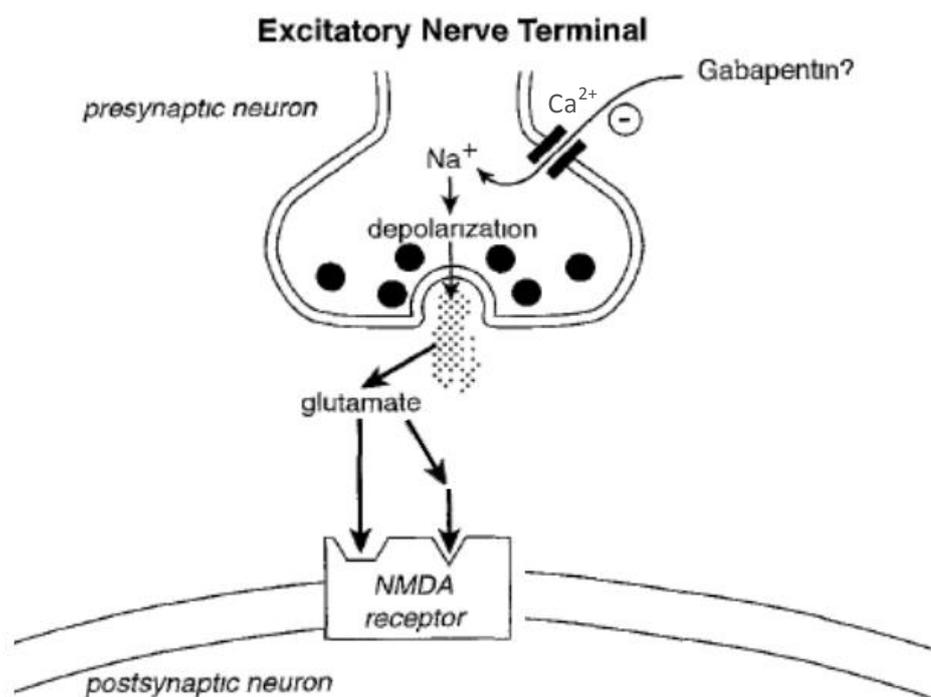
Les zones claires correspondent aux sites de fixation de la gabapentine sur son récepteur  $\alpha 2\delta$ .

**Abréviations** : 1,2: couches superficielles du néocortex ; ca1, ca2 et ca3: aires de l'hippocampe ; cg : substance grise périaqueducale ; ls : septum latéral ; gr, mol et w : couche granuleuse, moléculaire et substance blanche du cervelet

Certaines études tendent à démontrer que la gabapentine est capable d'inhiber la libération de neurotransmetteurs monoamines tels que la noradrénaline (Fink et coll., 2002), la dopamine (Reimann, 1983) ou encore la sérotonine.

Dans le contexte de douleurs chroniques, les sous-unités  $\alpha 2\delta$  sont plus exprimées, ce qui correspond au phénomène d'hyperalgie (Maneuf et coll., 2006). En se fixant sur les sous-unités  $\alpha 2\delta$ , la gabapentine a démontré ses effets anti-allodyniques (Luo et coll., 2002). Toutefois les mécanismes précis concernant l'implication des sous-unités  $\alpha 2\delta$  dans la douleur chronique restent inconnus à ce jour.

En ce qui concerne le traitement de l'épilepsie, toutes les études ne sont pas d'accord. Actuellement, on s'accorderait à penser que la gabapentine, comme les autres médicaments antiépileptiques, inhiberait l'ouverture des canaux sodiques, empêchant ainsi la dépolarisation de la membrane présynaptique et, par ce mécanisme, la libération de glutamate dans la synapse. En bloquant ainsi l'influx nerveux, la crise d'épilepsie serait stoppée (Podell, 1998) (figure 4).



**Figure 4 :** Hypothèses sur l'action de la gabapentine dans la neurotransmission du glutamate expliquant son effet antiépileptique (d'après Podell, 1998)  
En bloquant les canaux sodiques, la gabapentine empêche la libération du glutamate dans la fente synaptique.  
**Abréviation** NMDA : N-méthyl-D-aspartate

#### d. Effets secondaires

Chez le chat, les effets indésirables de la gabapentine sont peu connus. En revanche, en médecine humaine de nombreux effets secondaires sont décrits lors de l'utilisation de la gabapentine dans le traitement de l'épilepsie (dose 300 à 900 mg par voie orale par jour). Le tableau suivant résume ces effets en fonction de leur fréquence.

Classe anatomique et fonctionnelle	Très fréquent > 1/10	Fréquent > 1/100
<b>Infections et infestations</b>	infection virale	pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		leucopénie.
<b>Troubles du métabolisme</b>		anorexie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>		agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée
<b>Affections du système nerveux</b>	somnolence, étourdissements, ataxie	convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs (paresthésie, hypoesthésie, absence de réflexes...)
<b>Affections oculaires</b>		troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
<b>Affections de l'oreille</b>		vertige
<b>Affections vasculaires</b>		hypertension artérielle, vasodilatation
<b>Affections respiratoires</b>		dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite
<b>Affections gastro-intestinales</b>		vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		impuissance
<b>Troubles généraux</b>	fatigue, fièvre	œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
<b>Investigations</b>		diminution du nombre de globules blancs, prise de poids
<b>Lésions et intoxications</b>		lésions accidentelles, fracture, abrasion

**Tableau 1 :** Effets indésirables de la gabapentine décrits chez l'homme (extrait de la notice, Gabapentine 100mg, Biogaran®)

#### e. Considérations pharmacologiques

Très peu de données de pharmacocinétique sont connues chez le chat. Celles-ci sont résumées dans le tableau ci-dessous. Ces paramètres sont ceux correspondant à une administration par voie orale (VO) de gabapentine à la dose de 5 à 10 mg/kg. Les autres paramètres sont issus de la médecine humaine.

Paramètre pharmacodynamique	Espèce	Dose	Valeur moyenne
<b>T max</b>	Chat	5 mg/kg PO	60 min
<b>C max</b>	Chat	5 mg/kg PO	6.34 ng/mL
<b>Biodisponibilité par VO</b>	Chat	10 mg/kg PO	92%
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Chat	10 mg/kg PO	3h
<b>Vd</b>	Homme		0,6-0,8 L/kg
<b>L. prot</b>	Homme		3%
<b>Cl</b>	Homme		190mL/min
<b>Elimination</b>	Homme		Rénale

**Tableau 2 :** Paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine, d'après Bruno et coll., 2010 ; Siao et coll., 2010 ; Solla 2001 et DrugBank<sup>(2)</sup>

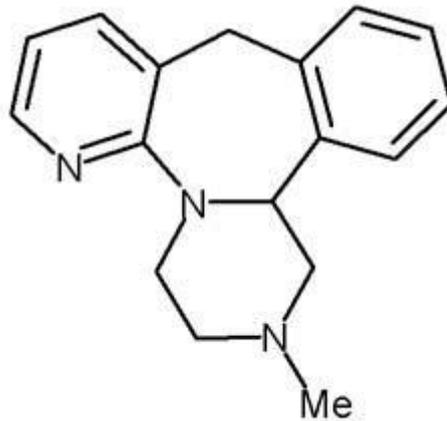
**Abréviations :** T max (temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale), Cmax (concentration plasmatique maximale), T<sub>1/2</sub> (temps de demi-vie), Vd (volume de distribution), L.prot (pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques), Cl (clairance)

En fonction de son utilisation, la gabapentine est employée à des doses différentes chez le chat : dans le traitement de douleurs chroniques, les doses recommandées varient de 5 à 10 mg/kg (Lascelles et Robertson, 2010).

## 2. La mirtazapine

### a. Présentation

La formule chimique de la mirtazapine est le 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthylpyrazino[2,1- $\alpha$ ]pyrido[2,3-c]benzazépine et sa structure est présentée sur la figure 5. Son AMM américain en médecine humaine date de 1996.



**Figure 5 :** Formule chimique de la mirtazapine

La mirtazapine est classée parmi les antidépresseurs noradrénergiques et sérotonergiques spécifiques (NaSSA). Elle présente la même efficacité thérapeutique que les antidépresseurs tricycliques mais sans leurs effets cardiovasculaires et anticholinergiques (tachycardie, tremblements, hypotension).

### b. Utilisation

Chez l'homme, la mirtazapine est utilisée pour son action anxiolytique lors de dépression modérée à majeure.

En médecine vétérinaire, c'est l'effet orexigène de la mirtazapine qui est principalement recherché. Elle est parfois administrée à des chiens souffrant de troubles gastriques, d'insuffisance rénale ou en association à des traitements causant dysorexie ou nausée (Giorgi et coll., 2011).

Chez le chat, une étude récente démontre que l'administration orale de mirtazapine (3,75 mg in toto par chat) augmente d'environ 40% la quantité d'aliment ingérée et déclenche une prise alimentaire chez 89% des chats totalement anorexiques (Quimby et coll., 2010).

### c. Mécanismes d'action

La mirtazapine est un antagoniste des récepteurs présynaptiques  $\alpha_2$  adrénergiques. Elle augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique en bloquant les récepteurs présynaptiques inhibiteurs. Cela conduit finalement à une augmentation de la quantité de norépinephrine libérée dans la fente synaptique et donc à sa plus grande disponibilité post-synaptique (de Boer, 1996). Ce mécanisme est à l'origine des propriétés antidépresseurs de la mirtazapine (Timmer et coll., 2000).

La mirtazapine est également un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub> responsable du vomissement et présent dans la zone CTZ (Chimioréceptive Trigger Zone) du cerveau. Cet antagonisme confère à la mirtazapine ses effets anti-émétique, anti-nauséuse et orexigène que Quimby et coll. ont démontré en 2010.

### d. Effets secondaires

N'ayant pas de spécialité en médecine vétérinaire, les effets indésirables de la mirtazapine sont principalement décrits chez l'homme et présentés dans le tableau suivant.

Classe anatomique et fonctionnelle	Très fréquent	Fréquent
	> 1/10	> 1/100
<b>Investigations</b>	prise de poids	
<b>Affections du système nerveux</b>	somnolence, sédation, céphalée	léthargie, sensations vertigineuses, tremblements
<b>Affections gastro-intestinales</b>	sécheresse de la bouche	nausées, diarrhée, vomissements
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		exanthème
<b>Affections musculo-squelettiques</b>		arthralgies, myalgies, rachialgies
<b>Troubles du métabolisme</b>	augmentation de l'appétit	
<b>Affections vasculaires</b>		hypotension orthostatique
<b>Troubles généraux</b>		œdème périphérique, fatigue
<b>Affections psychiatriques</b>		rêves anormaux, confusion, anxiété, insomnie

**Tableau 3 :** Effets indésirables de la mirtazapine chez l'homme (extrait de la notice, Mirtazapine 15mg, Biogaran®)

#### e. Considérations pharmacologiques

En médecine féline, la dose de mirtazapine couramment employée est de 3.75 mg in toto par chat, quelque soit le poids de l'animal, même si certaines publications tendent à prouver que des doses plus faibles sont tout aussi efficaces pour stimuler l'appétit du chat (Quimby et coll., 2010).

Le tableau suivant présente les paramètres pharmacocinétiques connus de la mirtazapine observés à la suite d'une administration de 3.75 mg de mirtazapine in toto par voie orale chez le chat. Les autres paramètres sont issus de la médecine humaine.

Paramètre pharmacodynamique	Espèce	Valeur moyenne
<b>T max</b>	Chat	60 min
<b>C max</b>	Chat	184 ng/mL
<b>Biodisponibilité</b>	Homme	50 %
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Chat	16 h
<b>Vd /F</b>	Chat	13.7 L
<b>L. prot</b>	Homme	85 %
<b>Cl /F</b>	Chat	9.8mL/min/kg
<b>Elimination</b>	Homme	Rénale (75%)

**Tableau 4 :** paramètres pharmacocinétiques de la mirtazapine (d'après Quimby et coll., 2010 ; DrugBank <sup>(3)</sup>)

**Abréviations :** T max (temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale), Cmax (concentration plasmatique maximale), T<sub>1/2</sub> (temps de demi-vie), Vd (volume de distribution), L.prot (pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques), Cl (clairance), F (facteur quantitatif de biodisponibilité)

3. Hypothèses concernant l'implication des molécules étudiées dans la gestion de la faim et de la satiété

a. La gabapentine

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, les études de Fink et coll. (2002) et Reimann (1983) tendent à prouver que la gabapentine est capable d'inhiber la libération de noradrénaline et de sérotonine. En empêchant la libération de deux neurotransmetteurs anorexigènes, on comprend comment la gabapentine peut stimuler l'appétit. La levée de l'inhibition de la sérotonine sur le système NPY/AgRP permet à ce dernier de surpasser le système POMC et de déclencher la prise alimentaire (figure 6).

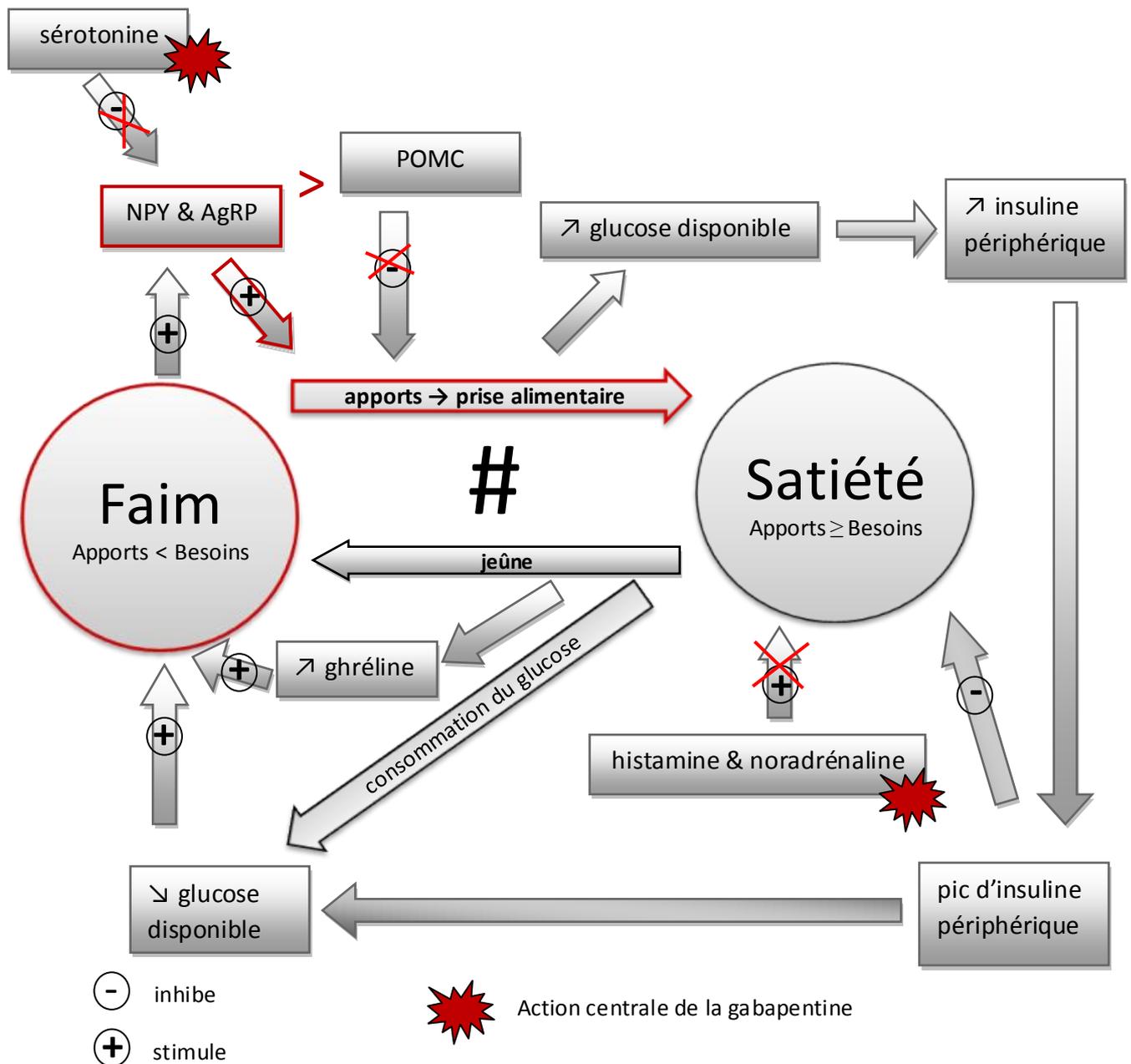
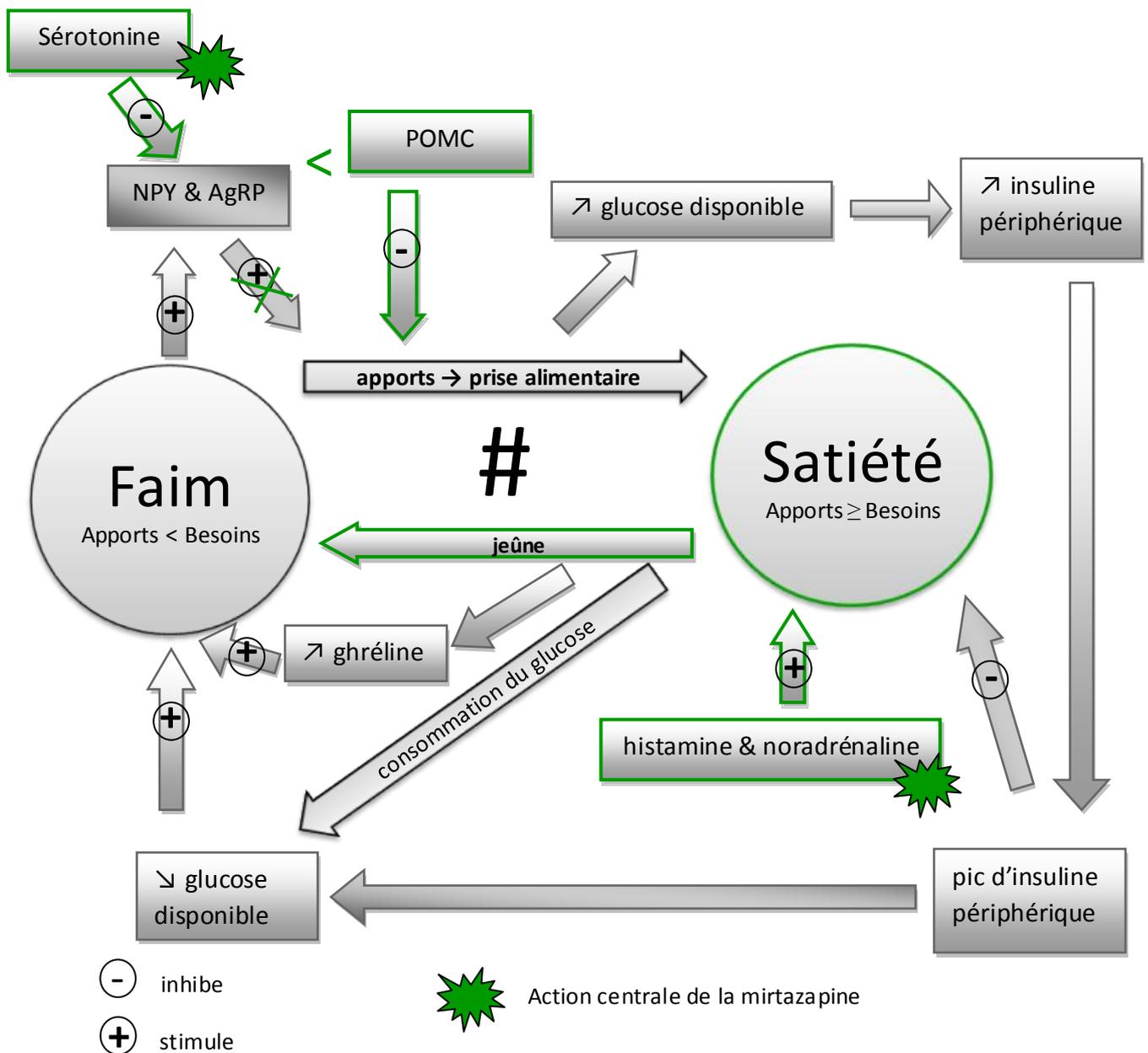


Figure 6 : Hypothèses concernant l'action centrale de la gabapentine sur la faim et la satiété

## b. La mirtazapine

En ce qui concerne la mirtazapine, il semble nécessaire de séparer les mécanismes du système nerveux central de ceux systémiques périphériques.

Au niveau central, la mirtazapine est un antagoniste des récepteurs pré-synaptiques  $\alpha_2$  adrénergique et stimule ainsi la neurotransmission de la noradrénaline et de la sérotonine. Or ces deux molécules sont anorexigènes: la noradrénaline stimule la glycolyse et donc augmente la glycémie, ce qui réduit la sensation de faim <sup>(4)</sup>. La sérotonine a pour action centrale d'inhiber le neuropeptide Y comme nous l'avons déjà évoqué. Ce n'est donc pas cette voie qui pourrait expliquer le caractère orexigène de la mirtazapine (figure 7).



**Figure 7 :** Hypothèses ne permettant pas d'expliquer l'effet orexigène de la mirtazapine

Au niveau périphérique, il existe également des récepteurs  $\alpha 2$  adrénergique sur les cellules des îlots de Langherans. La mirtazapine se lie à ces récepteurs et stimule ainsi la synthèse d'insuline. Or, c'est le pic d'insuline périphérique qui est le premier signal déclencheur de la faim (Le Magnen, 1982).

La mirtazapine est de surcroit un antagoniste des récepteurs 5-HT3 responsables des vomissements (Quimby et coll., 2010,). En inhibant les sensations de nausée, il est probable que la mirtazapine stimule l'appétit par cette voie.

Une dernière piste est évoquée par Brooks en 2007 <sup>(5)</sup> : la mirtazapine serait capable de contrecarrer l'effet périphérique de la sérotonine circulante au niveau du tube digestif. Cette dernière, en stimulant les récepteurs 5-HT3 des terminaisons vagues du tube digestif, déclenche les vomissements <sup>(6)</sup>. On comprend donc comment la mirtazapine, en inhibant l'action périphérique de la sérotonine, stimulerait l'appétit en empêchant les nausées (figure 8).

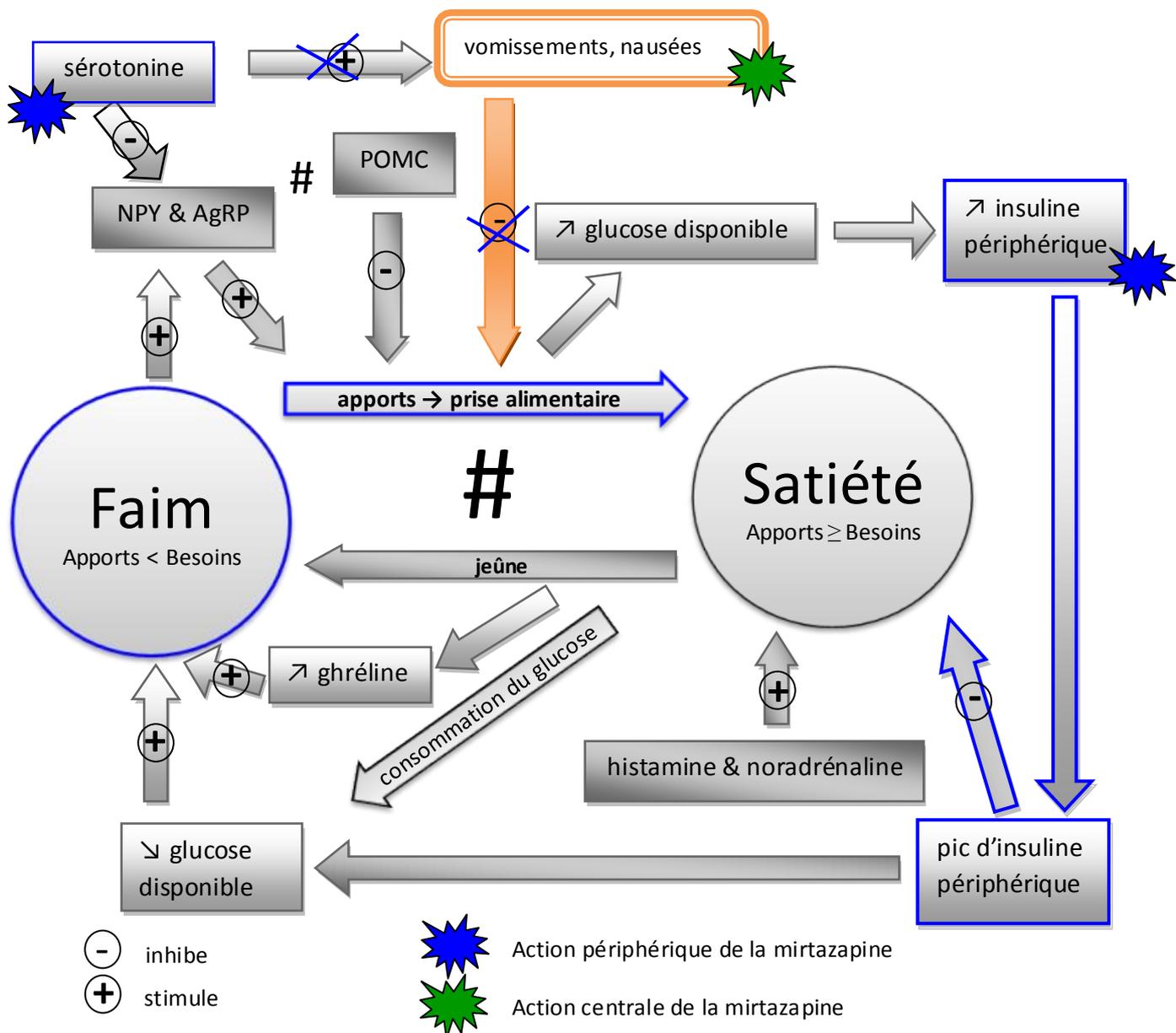


Figure 8 : Hypothèses permettant d'expliquer l'effet orexigène de la mirtazapine

# ETUDE EXPERIMENTALE

## I. Introduction

Le caractère orexigène de la gabapentine et de la mirtazapine a été observé mais seule la mirtazapine a fait l'objet de recherches à ce sujet chez le chat (Quimby et coll., 2010). Cette étude pourrait rendre l'utilisation de ces molécules en post-opératoire plus courante du fait de leur valence préventive de douleur neuropathique mais également orexigène.

A l'heure actuelle chez les carnivores domestiques, la gabapentine est surtout employée pour ses propriétés analgésiques et anticonvulsivantes. La mirtazapine quant à elle est plutôt utilisée comme antidépresseur et antiémétique.

Il faut tout de même noter que le caractère orexigène de la mirtazapine est largement connu. Une étude comparative entre les deux molécules est donc envisageable.

L'objectif de notre étude est de tester le caractère orexigène de deux médicaments modulateurs du système nerveux central : la mirtazapine et la gabapentine, et d'observer leurs effets sur la prise alimentaire de chattes ayant subi une ovariectomie de convenance.

## II. Matériel et méthodes

### 1. Les animaux

Les animaux inclus dans cette étude ont été sélectionnés selon leur correspondance aux critères d'inclusion et de non-inclusion.

#### a. Critères d'inclusion

- ❖ chatte âgée de moins de 2 ans admise à l'École Vétérinaire de Toulouse pour subir une ovariectomie par la ligne blanche,
- ❖ animal ASA I (Animal cliniquement en bonne santé).

#### b. Critères de non inclusion et d'exclusion

- ❖ animal présentant des signes d'agressivité ou un comportement ne permettant pas facilement un examen clinique et les manipulations post-opératoires prévues dans le protocole,
- ❖ animal ayant reçu une injection de kétamine ou une seconde injection de morphine lors de l'intervention chirurgicale (critère d'exclusion).

### 2. Facteurs étudiés et contrôlés

Les facteurs étudiés sont le comportement alimentaire, la rapidité de la reprise de nourriture et la récupération (douleur, confort...) à la suite d'une ovariectomie chez des chattes auxquelles est administrée l'une des deux molécules (gabapentine ou mirtazapine) ou un placebo. L'expérimentateur principal ne connaît pas la molécule administrée. Ainsi l'étude est réalisée en double aveugle.

Les facteurs contrôlés sont des **groupes homogènes** à tester en matière : d'opération subie, d'âge, de race et de durée de chirurgie.

Le deuxième facteur contrôlé est **la nourriture proposée** : il s'agit toujours d'aliment humide a/d (Hill's®).

Le troisième facteur contrôlé est la **formulation des produits** (placebo, gabapentine, mirtazapine) utilisés. L'administration se fait par voie orale. Quelque soit la molécule administrée, elle est toujours solubilisée dans de l'eau pour préparation injectable (eau ppi). Le placebo est composé d'eau ppi pure.

Le quatrième facteur contrôlé est le **volume de produit administré** : il dépend du poids de l'animal et non de la molécule choisie.

### 3. Préparation des doses à administrer

Lors de cette étude, le caractère orexigène des molécules a été testé pendant les 24 heures post-opératoires. Pour cela, il est nécessaire que le principe actif (gabapentine ou mirtazapine) soit efficace durant toute cette période. Or, la gabapentine possède un temps de demi-vie bien plus court que la mirtazapine (respectivement 3 et 16h). C'est pour cette raison que la gabapentine a été administrée deux fois lors de l'étude et la mirtazapine une seule fois (la seconde administration du protocole dans le lot mirtazapine correspondant à de l'eau ppi afin que l'expérimentateur principal demeure en double aveugle).

Le protocole de préparation des doses est décrit ci-dessous, un mémo récapitulatif (Annexe 1) a été distribué à la préparatrice. Les dilutions sont faites de telle sorte que le volume à administrer dépend du poids du chat et non de la molécule utilisée, ceci dans le but de laisser l'expérimentateur principal en double aveugle.

#### a. Doses placebo

La dose préopératoire a été obtenue en prélevant un volume d'eau pour préparation injectable (eau ppi), fonction du poids de l'animal (Annexe 1), dans une seringue de 1 ou 2 mL. L'expérimentateur principal n'a pas assisté pas à l'administration de cette dose. Le produit a été administré par le responsable de l'anesthésie.

La dose de Text+6h (dose administrée 6h après l'extubation post-opératoire de l'animal) a été obtenue de la même manière. La seringue a été entourée d'un adhésif opaque afin de masquer la nature de la solution qu'elle contient. Elle a été administrée par l'expérimentateur principal.

b. Doses de gabapentine : 5 mg/kg

La dose préopératoire a été obtenue de la façon suivante. Le contenu d'une gélule de 100 mg de gabapentine (Gabapentine 100 mg gélule, Biogaran<sup>®</sup>) préalablement ouverte est déposé dans un tube de laboratoire de 10mL. 5mL d'eau ppi y ont été ajoutés. Le tout a été mélangé à l'aide d'un Vortex jusqu'à limpidité. A l'aide d'une seringue de 1 ou 2mL, un volume fonction du poids du chat (Annexe 1) a été prélevé avec une aiguille de 18G (aiguille rose). Le produit a été administré par le responsable de l'anesthésie.

La dose de Text+6h (préparée à partir de la même préparation que la dose préopératoire) a été obtenue de la même manière. La seringue a été entourée d'un adhésif opaque afin de masquer la nature de la solution qu'elle contient. Elle a été administrée par l'expérimentateur principal.

c. Doses de mirtazapine : 3.75 mg/ chat

La dose préopératoire a été obtenue de la façon suivante. Un comprimé de 15 mg de mirtazapine (Mirtazapine 15 mg comprimé, Biogaran<sup>®</sup>) a été déposé dans un tube de laboratoire de 10 mL. A l'aide d'une seringue de 5 mL, un volume d'eau ppi équivalent au poids du chat y a été ajouté (exemple : pour un chat de 4 kg on ajoute 4 mL d'eau ppi). Le tout a été mélangé à l'aide d'un Vortex jusqu'à limpidité. A l'aide d'une seringue de 1 ou 2 mL, un volume fonction du poids du chat (Annexe 1) a été prélevé.

La dose Text+6h a été obtenue en prélevant un volume d'eau ppi, fonction du poids de l'animal (Annexe 1) dans une seringue de 1 ou 2 mL.

NB : les doses préopératoires (doses A) et Text+6h (doses B) ont été préparées en même temps à 8 h (ou 14 h si les expériences se sont déroulées l'après midi). Les doses B ont

ensuite été conservées au réfrigérateur à 4°C jusqu'à leur administration, 6 h après l'extubation.

#### 4. Prise en charge des animaux et déroulement général de la procédure d'étude

##### a. Admission

Les chattes ont été récupérées à 8 h (ou 14 h si l'intervention chirurgicale était prévue l'après midi) par les étudiants en rotation d'anesthésie. La molécule que chaque animal a reçu a été déterminée par le tableau de randomisation de l'Annexe 2. Le numéro de dossier correspond à l'ordre d'arrivée de l'animal.

##### b. Temps préopératoire

Les étudiants en charge de l'anesthésie de chaque animal ont réalisé un examen clinique pré-anesthésique (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, temps de recoloration capillaire, état d'hydratation, température rectale) puis lui ont posé un cathéter périphérique au niveau d'une des veines céphaliques.

A To, les étudiants en charge de l'anesthésie ont réalisé la prémédication en salle de préparation (acépromazine 0.025 à 0.05 mg/kg par voie intraveineuse).

A To+5 min, la responsable d'anesthésie a administré, en salle de préparation, par voie orale à l'aide d'une seringue de 3 mL, la solution préalablement préparée et contenant une des molécules testées.

A To+10 min, les étudiants ont administré l'analgésique en salle de préparation, soit 0.2 mg/kg de morphine par voie intraveineuse. La chatte a ensuite été déplacée en salle de chirurgie. En cas de vomissements, l'expérience a continué mais l'incident a été noté.

A To+20 min, les étudiants en charge de l'anesthésie ont induit la chatte en salle de chirurgie avec du propofol ou de l'alfaxalone par voie intraveineuse et par titration.

Une fois l'animal induit, celui-ci a été intubé avec une sonde endotrachéale à l'aide d'un pas-d'âne après avoir réalisé une analgésie de la trachée à l'aide d'une pulvérisation de

xylocaïne spray sur les cartilages aryténoïdes. Le ballonnet de la sonde a été gonflé afin d'éviter toute fuite d'isoflurane pendant l'intervention chirurgicale. La sonde a été fixée à la tête de l'animal à l'aide d'un lien et a été branchée à l'appareil d'anesthésie volatile qui a délivré pendant l'opération 200 mL/kg/min d'oxygène (avec un minimum de 1 L/min) auquel a été ajouté 0.5 à 2.5 % d'isoflurane en fonction de l'état de conscience de l'animal lors de l'intervention chirurgicale. Une perfusion de NaCl 0.9% a été administrée tout au long de l'intervention chirurgicale à 10 mL/kg/h et pouvait être modulée per-opératoire en fonction de la réponse de la chatte à l'anesthésie générale et à l'opération. Une antibioprophylaxie a été réalisée en début d'intervention (amoxicilline 20 mg/kg IV). Une goutte d'Ocrygel® a été déposée dans chaque œil en début d'anesthésie.

L'animal a ensuite été placé en décubitus dorsal et attaché à la table de chirurgie à l'aide de liens. Son ventre a été tondu sur les 2/3 de sa largeur depuis crânialement à son ombilic jusqu'à la symphyse pubienne. La zone opératoire a été nettoyée à l'aide de 5 lavages à la chlorexidine savon entrecoupés de rinçage au Versol®. A la fin du nettoyage la zone opératoire a été aspergée de chlorhexidine solution. L'intervention chirurgicale a été réalisée par la ligne blanche par les étudiants de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse en rotation de chirurgie.

### c. Temps post-opératoire immédiat

A la fin de l'opération, l'apport d'isoflurane a été coupé et la chatte a reçu de l'oxygène de la machine d'anesthésie tant qu'elle était incapable de respirer par elle-même. La chatte a été placée en décubitus sternal et lorsqu'elle a dégluti, la sonde endotrachéale a été retirée après avoir dégonflé son ballonnet : la chatte a été extubée et cet instant est appelé T ext. L'animal a été alors emmené à la chatterie des hôpitaux de chirurgie, placée dans une cage en inox avec une collerette. Son réveil a été surveillé par les étudiants en charge de son anesthésie qui ont réalisé un examen clinique post-opératoire (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, temps de recoloration capillaire, état d'hydratation, température rectale) : l'hypothermie a été corrigée par la mise en place de bouillottes contre le corps de l'animal et l'hyperthermie par des bouteilles d'eau froide placées de même. Les étudiants en charge de son intervention ont appelé les propriétaires de l'animal pour les rassurer sur le bon déroulement de l'intervention chirurgicale et convenir de l'heure de départ.

La chatte a ensuite été prise en charge par les étudiants des hôpitaux de chirurgie jusqu'à ce qu'elle soit récupérée par son propriétaire. Ces étudiants ont réalisé des examens cliniques réguliers et lui ont administré l'analgésie post-opératoire (buprenorphine 15 µg/kg par voie intra veineuse 3h15 après la morphine de To+10min) et l'antibiothérapie post-opératoire (amoxicilline 20 mg/kg par voie intraveineuse) juste avant son départ des hôpitaux. Les informations concernant l'animal, son intervention chirurgicale et son anesthésie ont été consignées dans une fiche présente en Annexe 3.

#### d. Observations post-opératoires

L'expérimentateur principal a réalisé la première observation à Text+2h. A l'aide d'une balance électronique (précision au gramme près), 50 g de pâté Hill's<sup>®</sup> a/d ont été placés dans une gamelle blanche à bords surélevés. A l'entrée dans la chatterie, la position de la chatte a été notée (debout/ assise/ décubitus sternal/ décubitus latéral) ainsi que l'ambiance dans la chatterie (0 à 2, 0 étant une ambiance calme et 2 très bruyante). Si la chatte était couchée, elle a été relevée pour lui présenter la gamelle. Son comportement alimentaire est noté pendant 15 min (à l'aide de la fiche en Annexe 4) ainsi que toute attitude particulière.

Ainsi les pratiques d'alimentation destinées au chat en milieu hospitalier proposées par Yaguiyan-Colliard (2011) ont été respectées afin de favoriser la prise alimentaire.

Une seconde observation a été réalisée à Text+4h, exactement comme la précédente observation (Text+2h).

La dernière observation a été réalisée à Text+6h, avec le même protocole que les précédentes. A la fin de cette observation, une évaluation de la douleur a été réalisée à l'aide de trois grilles présentées en Annexes 5,6 et 7. La dose B (Text+6h) a été administrée par voie orale à l'animal par l'expérimentateur principal. Avant le départ du chat des hôpitaux de chirurgie, le cathéter périphérique a été retiré.

La personne en charge des observations a rendu le chat à son propriétaire, avec une prescription de meloxicam (Metacam<sup>®</sup>) à 0.1 mg/kg, à donner une fois par jour par voie orale, à commencer le lendemain midi et à poursuivre pendant 5 à 7 jours. Un document d'aide à l'alimentation (Annexe 8) a également été remis au propriétaire. Il détaille l'alimentation recommandée pour les 18 prochaines heures (1/3 de boîte de Hill's<sup>®</sup> a/d le

soir et 2/3 de Hill's<sup>®</sup> a/d le matin) et informe le propriétaire qu'il sera contacté par l'école vétérinaire le lendemain midi par téléphone pour suivre la récupération de son chat.

#### e. Enquête téléphonique

Lors de cet entretien téléphonique, l'expérimentateur principal a abordé trois points avec le propriétaire : toutes les informations sont retranscrites à l'aide d'un dossier présenté en Annexe 10.

Tout d'abord l'alimentation a été abordée, à savoir si, lors des 2 repas (soir et lendemain matin), le chat a mangé tout ou partie de sa gamelle.

Ensuite une évaluation de la récupération de l'animal a été réalisée à l'aide de cinq questions concernant le confort, les vocalises, l'interactivité avec l'environnement, l'activité et le changement de comportement. Pour chacun de ces points, le propriétaire a annoncé une note sur une échelle de 0 à 10, 0 étant la note correspondant à aucun changement et 10 celle évoquant une grande modification de comportement par rapport au comportement habituel du chat. Seule la note de l'activité a été graduée de -10 à +10, 0 correspondant à aucun changement, -10 à une chatte prostrée et +10 à une chatte hyper-active par rapport à son habitude. Finalement, il a été demandé au propriétaire de donner une note de satisfaction de la prise en charge post-opératoire de son animal.

A partir du midi suivant l'opération, le suivi de l'animal s'est achevé et celui-ci a reçu son alimentation habituelle. L'ensemble des données collectées pendant l'étude est résumé dans le tableau de l'Annexe 9.

Lorsque l'animal a été opéré l'après-midi, celui-ci n'a été rendu que le lendemain à son propriétaire. L'enquête téléphonique n'a alors pas été réalisée. Toutefois l'animal a été nourri comme s'il était chez son propriétaire avec 1/3 de boîte Hill's<sup>®</sup> a/d le soir et 2/3 le lendemain matin. La prise alimentaire a été notée de manière identique (gamelle terminée ou pas et en combien de temps).

## 5. Analyses statistiques

### a. Homogénéité des groupes

Afin de garantir l'homogénéité des groupes, les chattes ont été distribuées dans les groupes suivant un tableau de randomisation (Annexe 2) par un intervenant extérieur aux observations. De plus l'expérimentateur principal est resté en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude expérimentale.

Cette homogénéité des groupes sera évaluée par un test de Fisher.

### b. Comparaison entre les groupes

Etant donné le faible effectif dans chaque groupe, on peut appliquer le test de Student afin de comparer le groupe placebo aux groupes mirtazapine et gabapentine. Dans les cas où les résultats ne seraient pas significatifs, le nombre d'animaux qui serait nécessaire par groupe pour obtenir un résultat significatif (si il existe réellement une différence significative) sera fourni. Pour cela nous utiliserons la formule (Greenwood et Nikulin, 1996) :

$$N / \text{groupe} = 2 ( U_{1-\alpha/2} + U_{1-\beta} )^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$$

N / groupe : nombre d'animaux par groupe

$$U_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$1 - \beta = 0.8 \text{ donc } U_{1-\beta} = 0.84$$

$\sigma$  = variance intra-groupe

$\Delta$  = écart détectable souhaité.

Lorsque  $\Delta$  renverra à une quantité ingérée, nous choisirons par défaut  $\Delta = 1/3$  de la quantité d'aliment proposé. Par exemple, pour comparer la prise alimentaire à Text+2h (50g d'aliment pâté proposé), nous prendrons  $\Delta = 1/3 \times 50g$ .

### III. Résultats

#### 1. Descriptions des animaux inclus dans l'étude

Initialement, 28 chattes ont été incluses dans l'étude qui s'est déroulée du 6 janvier 2012 au 22 juin 2012. Toutefois certaines ont dû être écartées de l'expérience en raison de l'acte chirurgical pratiqué, des doses analgésiques administrées, du caractère difficile de l'animal ou pour d'autres raisons présentées dans le tableau 5.

Numéro de dossier	Molécule administrée	Raison de l'exclusion de l'animal
<b>T12-2994</b>	Gabapentine	Animal agressif : impossible de lui administrer les doses complètes
<b>T12-3334</b>	Gabapentine	Ovario-hystérectomie
<b>T11-6484</b>	Mirtazapine	Injection d'une dose supplémentaire de morphine
<b>T12-3338</b>	Mirtazapine	Injection d'une dose supplémentaire de morphine
<b>T12-3368</b>	Placebo	Injection d'une dose supplémentaire de morphine
<b>T12-3336</b>	Placebo	Ovario-hystérectomie

**Tableau 5 :** Liste des animaux exclus de l'étude et raisons ayant conduit à cette décision

Finalement, 22 chattes ont été incluses dans cette étude. La répartition et les caractéristiques des animaux inclus dans les différents groupes sont les suivantes :

MOLECULE ADMINISTRÉE	NOMBRE DE CAS RETENUS	AGE MOYEN (MOIS)	POIDS MOYEN (KG)	DURÉE MOYENNE DE CHIRURGIE (MIN)	DURÉE MOYENNE ENTRE L'ADMINISTRATION ET L'EXTUBATION (MIN)
<b>Gabapentine</b>	7	9,6 ± 4,6	3,0 ± 1,1	85,0 ± 15,0	115,0 ± 35,0
<b>Mirtazapine</b>	7	8,2 ± 3,8	3,1 ± 0,9	82,1 ± 22,9	116,4 ± 21,4
<b>Placebo</b>	6	8,8 ± 3,2	3,2 ± 0,8	71,7 ± 18,3	116,7 ± 63,7

**Tableau 6 :** Répartition et caractéristiques des chattes incluses dans les trois groupes

Les trois groupes sont homogènes en termes de taille, d'âge (*Fisher, p=0.913*) et de poids (*Fisher, p=0.957*). Ils sont également comparables en termes de durée de chirurgie (*Fisher, p=0.773*).

Après son administration, chaque molécule est éliminée avec le temps. Pour pouvoir comparer deux groupes, il est important que les temps qui séparent l'administration ( $T_0+5\text{min}$ , cf Matériel et Méthodes) des observations ( $\text{Text}+2\text{h}$ ,  $\text{Text}+4\text{h}$ ,  $\text{Text}+6\text{h}$ ) soient similaires entre ces groupes. Ces temps sont directement conditionnés par la durée entre l'administration ( $T_0+5\text{min}$ ) et l'extubation de l'animal ( $\text{Text}$ ): il n'existe pas de différence significative de cette durée entre les groupes d'après le tableau 6 (*Fisher, p=0.999*).

Il est important de noter que toutes les mesures (ingestion, douleur ...) n'ont pas pu être réalisées sur toutes les chattes en raison de variations indépendantes de l'expérimentateur principal (ex : chatte ayant reçu le soir chez elle la totalité de la boîte de pâté au lieu du tiers prévu, propriétaire injoignable ...). C'est pour cette raison que les données concernant certains animaux sont parcellaires et que, pour certains paramètres, la totalité des animaux n'a pu être inclus.

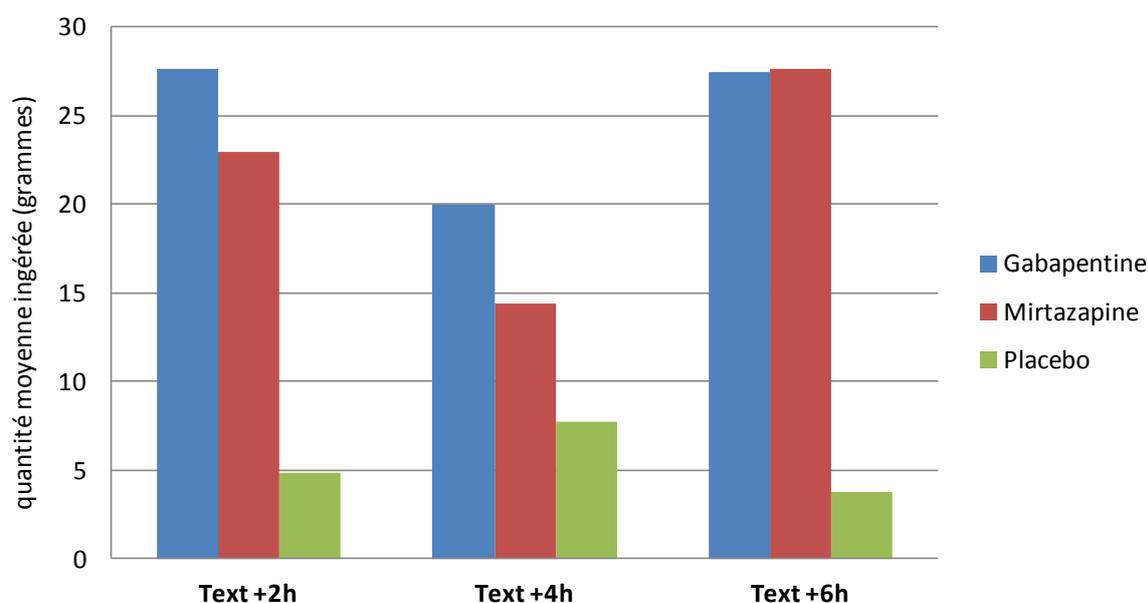
## 2. Observations post-opératoires

### a. Ingestion immédiate post-opératoire

Les trois observations réalisées aux hôpitaux de chirurgie par l'expérimentateur principal permettent de tester la prise alimentaire des chattes, 2, 4 et 6 heures après leur extubation. Ces observations consistent en de courts repas de 15 minutes pendant lesquels 50 grammes d'aliment humide de type pâté a/d leur sont proposés. La quantité moyenne d'aliment ingéré à chaque repas est transcrite dans le tableau 7 et représentée sur la figure 9.

MOLECULE ADMINISTREE	NOMBRE DE CAS RETENUS	INGESTION MOYENNE A Text +2h (G)	INGESTION MOYENNE A Text +4h (G)	INGESTION MOYENNE A Text +6h (G)
<b>Gabapentine</b>	7	27,6 [0;50]	20,0 [0;50]	27,4 [0;50]
<b>Mirtazapine</b>	7	22,9 [0;50]	14,4 [0;50]	27,6 [0;50]
<b>Placebo</b>	6	4,8 [0;29]	7,7 [0;46]	3,8 [0;22]

**Tableau 7 :** Ingestion moyenne à chaque repas en post-opératoire immédiat selon la molécule administrée



**Figure 9 :** Ingestion moyenne post-opératoire 2, 4 et 6 heures après l'extubation, en fonction de la molécule administrée

Lors de chaque repas, la prise alimentaire moyenne des chattes ayant reçu de la gabapentine ou de la mirtazapine est supérieure à celles ayant reçu le placebo.

Les chattes sous gabapentine mangent en moyenne 475 % d'aliment en plus que celles sous placebo lors du repas effectué deux heures après l'extubation (Text+2h) (*Student, p=0.031*), 159 % pour le repas quatre heures après l'extubation (Text+4h) (*Student, p=0.148, 20 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 50/3$* ) et 360 % pour celui réalisé six heures après l'extubation (Text+6h) (*Student, p=0.019*).

Les chattes sous mirtazapine mangent en moyenne 377 % d'aliment en plus que celle sous placebo lors du repas effectué deux heures après l'extubation (Text+2h) (*Student, p=0.058, 18 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 50/3$* ), 87 % pour le repas quatre heures après l'extubation (Text+4h) (*Student, p=0.275, 19 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 50/3$* ) et 298 % pour celui réalisé six heures après l'extubation (Text+6h) (*Student, p=0.06*).

La comparaison des groupes gabapentine et mirtazapine ne met pas en évidence de différences significatives, avec des animaux sous gabapentine qui ingèrent en moyenne plus d'aliment lors des deux premiers repas (*Student, p=0.718 et p=0.627*) mais moins lors du troisième que les animaux sous mirtazapine (*Student, p=0.990*).

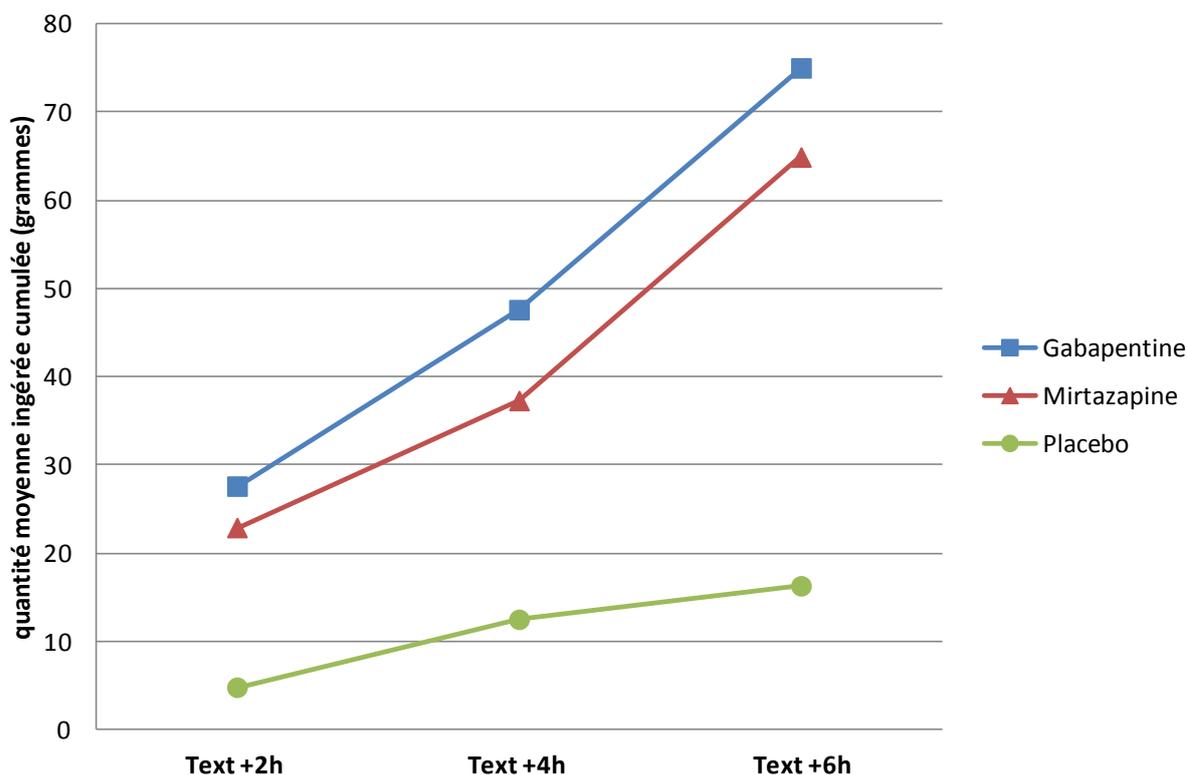
La comparaison des ingestions cumulées sur les trois repas, présentée dans le tableau 8, reflète encore d'avantage les différences entre les groupes et met en évidence des différences d'efficacité entre la gabapentine et la mirtazapine sur la quantité ingérée en post-opératoire immédiat.

MOLECULE ADMINISTRÉE	NOMBRE DE CAS RETENUS	INGESTION MOYENNE A Text +2h (G)	INGESTION MOYENNE CUMULÉE A Text +4h (G)	INGESTION MOYENNE TOTALE A L'ISSUE DES 3 REPAS (G)
<b>Gabapentine</b>	7	27,6 [0;50]	47,6 [0;100]	75,0 [0;144]
<b>Mirtazapine</b>	7	22,9 [0;50]	37,3 [0;100]	64,9 [0;150]
<b>Placebo</b>	6	4,8 [0;29]	12,5 [0;75]	16,3 [0;75]

**Tableau 8 :** Ingestion moyenne cumulée pour chaque repas en post-opératoire immédiat selon la molécule administrée

$$\text{ingestion moyenne cumulée à Text+4h} = \text{ingestion moyenne à Text+2h} + \text{ingestion moyenne à Text+4h}$$

Pendant les six premières heures post-extubation et en comparaison avec le placebo, la gabapentine permet d'augmenter la quantité moyenne totale d'aliment ingérée de 368 % (*Student*,  $p=0.015$ ) et la mirtazapine 298 % (*Student*,  $p=0.038$ ). Cette différence est clairement visible sur la figure 10.



**Figure 10 :** Ingestion post-opératoire moyenne cumulée 2,4 et 6 heures après l'extubation en fonction de la molécule administrée

Même si la figure 10 semble mettre en évidence une légère différence entre la gabapentine et la mirtazapine pour stimuler l'appétit en post-opératoire immédiat, le résultat n'est toutefois pas significatif (*Student*,  $p(\text{Cumulé Text}+2h)=0.718$ ,  $p(\text{Cumulé Text}+4h)=0.656$ ,  $p(\text{Cumulé Text}+6h)=0.721$ ).

Au terme de ces 6 heures post-opératoire : 6 chattes sur 7 sous gabapentine ont repris une alimentation (86%), 6 sur 7 également pour la mirtazapine (86%) et seulement 3 sur 6 pour le placebo (50%). Ainsi il semble que les chattes sous gabapentine ou mirtazapine ont plus tendance à reprendre une alimentation post-opératoire précoce que les chattes sous placebo.

b. Douleur immédiate post-opératoire

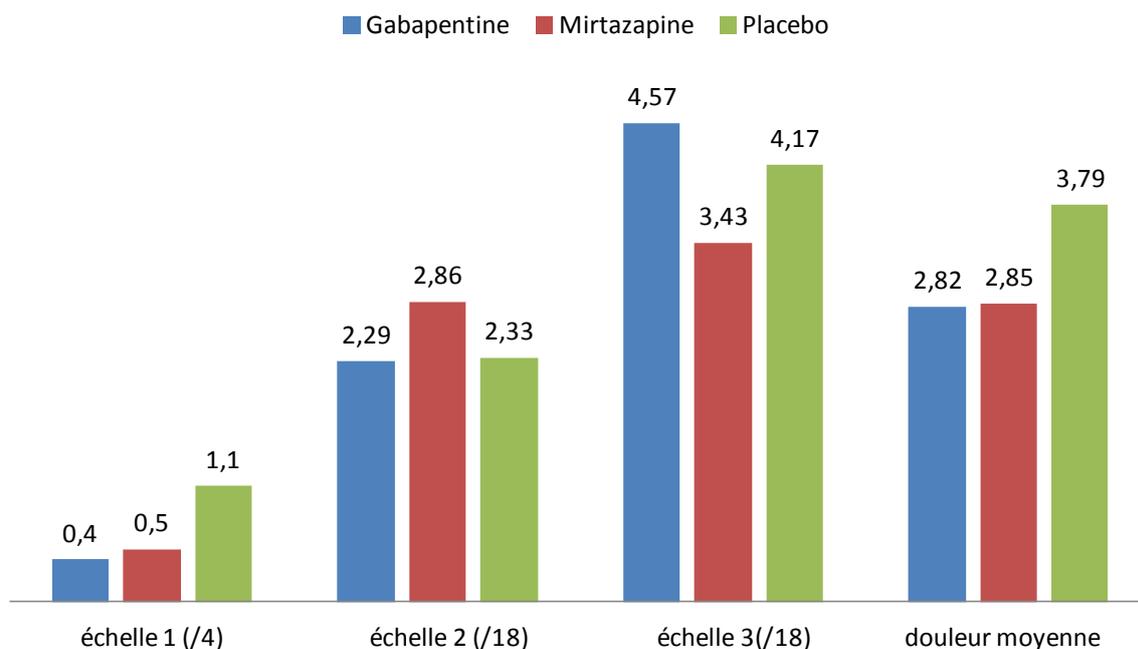
La douleur a été évaluée six heures après l'extubation des chattes à l'aide de trois grilles présentées en Annexes 5 (échelle 3), 6 (échelle 1) et 7 (échelle 2) : celles-ci sont respectivement notées sur 18, 3 et 18. Les scores moyens sont présentés dans le tableau 9. La douleur moyenne représente la moyenne des scores de douleur des trois échelles.

MOLECULE ADMINISTRÉE	NOMBRE DE CAS RETENUS	DOULEUR ECHELLE 1 (/4)	DOULEUR ECHELLE 2 (/18)	DOULEUR ECHELLE 3 (/18)	SCORE MOYEN (/18)
<b>Gabapentine</b>	7	0,4 [0;2] ( = 1.8 / 18 )	2,29 [0;7]	4,57 [0;10]	2.82 [0 ;5.8]
<b>Mirtazapine</b>	7	0,5 [0;3,5] ( = 2.25 / 18 )	2,86 [0;5]	3,43 [1;12]	2.85 [0.3 ;10.9]
<b>Placebo</b>	6	1,1 [0;2,5] ( = 4.95 / 18 )	2,33 [0;4]	4,17 [2;10]	3.79 [0.7 ;7.3]

**Tableau 9:** Scores de douleur pour chaque échelle et scores de douleur moyen en fonction de la molécule administrée

L'administration de gabapentine ou de mirtazapine ne semble pas avoir un réel impact sur la gestion de la douleur post-opératoire immédiate : en fonction des échelles choisies ces molécules semblent parfois améliorer le score de douleur mais parfois le détériorer par rapport au placebo. Les scores de douleur moyenne des groupes gabapentine et mirtazapine ne sont pas significativement différents de ceux du groupe placebo ( $p(\text{gabapentine})=0.286$ ,  $p(\text{mirtazapine})= 0.304$ ).

La figure 11 met en évidence cette homogénéité des scores moyens quelque soit la molécule administrée :



**Figure 11** : Scores de douleur pour chaque échelle et scores de douleur moyens en période post-opératoire immédiate en fonction de la molécule administrée

### c. Effets secondaires au réveil de l'animal

Certains animaux ont présenté des anomalies au réveil (agitation, hyperthermie). Les animaux ayant reçu des doses supplémentaires d'analgésiques ont été, dans ce cas, intégrés dans l'étude afin de donner une impression plus globale des effets secondaires rencontrés lors de cette expérience. La répartition de ces animaux et des anomalies présentées est retranscrite dans le tableau 10 :

MOLECULE ADMINISTRÉE	NOMBRE DE CAS RETENUS	NOMBRE DE CAS AYANT PRÉSENTÉ UNE HYPERTHERMIE AU RÉVEIL	NOMBRE DE CAS AYANT PRÉSENTÉ UNE AGITATION AU RÉVEIL
<b>Gabapentine</b>	8	0 (0%)	1 (12.5%)
<b>Mirtazapine</b>	9	2 (22%)	2 (22%)
<b>Placebo</b>	8	3 (37.5%)	1 (12.5%)

**Tableau 10**: Anomalies au réveil en fonction du groupe de chattes expérimentées

### 3. Observation sur vingt-quatre heures post-opératoires : interrogatoire des propriétaires d'animaux

#### a. Ingestion à distance du réveil

La majorité des animaux opérés le matin sont repartis le soir chez eux : après les six heures post-extubation, les observations ont été réalisées par les propriétaires et l'appel téléphonique réalisé le lendemain par l'expérimentateur principal a permis de recueillir les données.

Certains animaux inclus dans l'étude ont été opérés l'après midi. Dans ce cas, les observations à plus de six heures post-extubation ont été effectuées par les étudiants de garde aux hôpitaux de chirurgie, l'animal est reparti le lendemain matin, l'appel téléphonique n'a pas été réalisé et donc certaines données concernant ces animaux sont manquantes.

Dans le tableau 10 ci-dessous est présentée la répartition des animaux en fonction de l'heure de leur intervention chirurgicale :

MOLECULE ADMINISTREE	NOMBRE DE CAS RETENUS	NOMBRE DE CAS OPERES LE MATIN	NOMBRE DE CAS OPERES L'APRES-MIDI
<b>Gabapentine</b>	7	6 (86%)	1 (14%)
<b>Mirtazapine</b>	7	4 (57%)	3 (43%)
<b>Placebo</b>	6	6 (100%)	0 (0%)

*Tableau 11: Répartition des animaux en fonction de leur heure d'intervention chirurgicale*

Toutefois malgré cette différence de gestion post-opératoire (alimentation le soir à la maison ou aux hôpitaux), la prise en charge alimentaire est restée similaire dans la mesure où les animaux restés aux hôpitaux ont reçu à manger le soir de l'intervention chirurgicale et le lendemain matin. L'ingestion a été notée dans ce cas par les étudiants de garde aux hôpitaux de chirurgie et non par le propriétaire.

Que ce soit à leur domicile ou aux hôpitaux, pour chaque animal, une gamelle de 50 g d'aliments de type pâté a/d a été distribuée le soir de l'intervention chirurgicale et laissée à disposition. Le lendemain matin, la même opération a été réalisée avec cette fois-ci 100 g du même aliment. Lorsque la gamelle a été terminée, le temps d'ingestion était noté. Lorsqu'elle n'a pas été terminée, la quantité ingérée était évaluée et le temps mis pour ingérer cette quantité était noté.

Les ingestions du soir et du lendemain matin consécutifs à l'intervention chirurgicale sont transcrites dans le tableau 11.

MOLECULE ADMINISTRÉE	NOMBRE DE CAS RETENUS	INGESTION MOYENNE LE SOIR (G)	INGESTION MOYENNE LE LENDEMAIN MATIN (G)	INGESTION MOYENNE TOTALE CUMULÉE (DU SOIR AU LENDEMAIN MATIN) (G)
<b>Gabapentine</b>	6	41,7 [0;50]	76,7 [0;100]	118,3 [0;150]
<b>Mirtazapine</b>	5	47,8 [37;50]	86,4 [66;100]	133,8 [103;150]
<b>Placebo</b>	5	37,5 [0;50]	60 [0;100]	95 [0;150]

**Tableau 12:** Ingestion moyenne lors des repas du soir et du lendemain matin et ingestion totale, selon la molécule administrée

Lors de chaque repas, la prise alimentaire moyenne des chattes ayant reçu de la gabapentine ou de la mirtazapine est supérieure à celle ayant reçu le placebo, même si ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Les chattes sous gabapentine mangent en moyenne 33 % d'aliment en plus que celles sous placebo lors du repas du soir (*Student*,  $p=0.367$ , 21 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 50/3$ ) et 13 % pour le repas du lendemain matin (*Student*,  $p=0.261$ , 21 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 100/3$ ).

Les chattes sous mirtazapine mangent en moyenne 27 % (*Student*,  $p=0.109$ , 11 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 50/3$ ) d'aliment en plus que celles sous placebo lors du repas du soir et 44 % pour le repas du lendemain matin (*Student*,  $p=0.117$ , 12 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 100/3$ ).

En terme d'ingestion totale chez le propriétaire, les animaux sous gabapentine mangent en moyenne 26% (*Student*,  $p=0.272$ , 20 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 150/3$ ) de plus que sous placebo et ceux sous mirtazapine 41% (*Student*,  $p=0.113$ , 11 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 150/3$ ).

A plus de six heures de l'extubation, même si la mirtazapine semble plus efficace que la gabapentine pour stimuler la prise alimentaire, ce résultats n'est pas significatif (*Student*,  $p=0.602$ ).

## b. Changement de comportement à distance du réveil

Lors de l'appel téléphonique au propriétaire réalisé le lendemain de l'intervention chirurgicale, le changement de comportement de l'animal a été évalué à l'aide du questionnaire présent en Annexe 9. Plus la note est basse et moins le propriétaire a noté de changement de comportement de son animal par rapport à d'habitude.

Les animaux restés aux hôpitaux de chirurgie le soir de leur intervention n'ont pas été évalués.

Les scores d'évaluation totaux (sur 50 points) présentés dans le tableau 12 sont obtenus par la somme des valeurs absolues des scores des différentes échelles de la feuille d'évaluation de l'Annexe 9.

MOLECULE ADMINISTREE	NOMBRE DE CAS RETENUS	EVALUATION COMPORTEMENT PROPRIETAIRE (/50)
Gabapentine	4	6 [2;12]
Mirtazapine	4	9,8 [5;15]
Placebo	6	10,4 [0;21]

**Tableau 13:** Scores de changement de comportement en fonction de la molécule administrée

Il semble que les propriétaires aient moins remarqué de changement de comportement post-opératoire chez leur animal lorsque celui-ci est sous gabapentine (score de 6 contre 10.4 pour le placebo). Toutefois cette différence n'apparaît pas significative (*Student*,  $p=0.172$ ). Les scores des animaux sous mirtazapine ne sont pas non plus significativement différents de ceux des animaux sous placebo (*Student*,  $p=0.444$ ).

#### 4. Bilan général

##### a. Ingestion sur 24 heures post-opératoires

En résumé, dans les vingt-quatre heures qui ont suivi l'intervention chirurgicale, les animaux ont reçu 300 grammes d'aliments de type pâté a/d. Cette quantité a été répartie en trois repas de 15 minutes avec une distribution de 50 grammes d'aliments et deux repas sans limite de temps avec la distribution de 50 et 100 grammes respectivement.

Les quantités totales moyennes ingérées pour chaque groupe sont présentées dans le tableau 13.

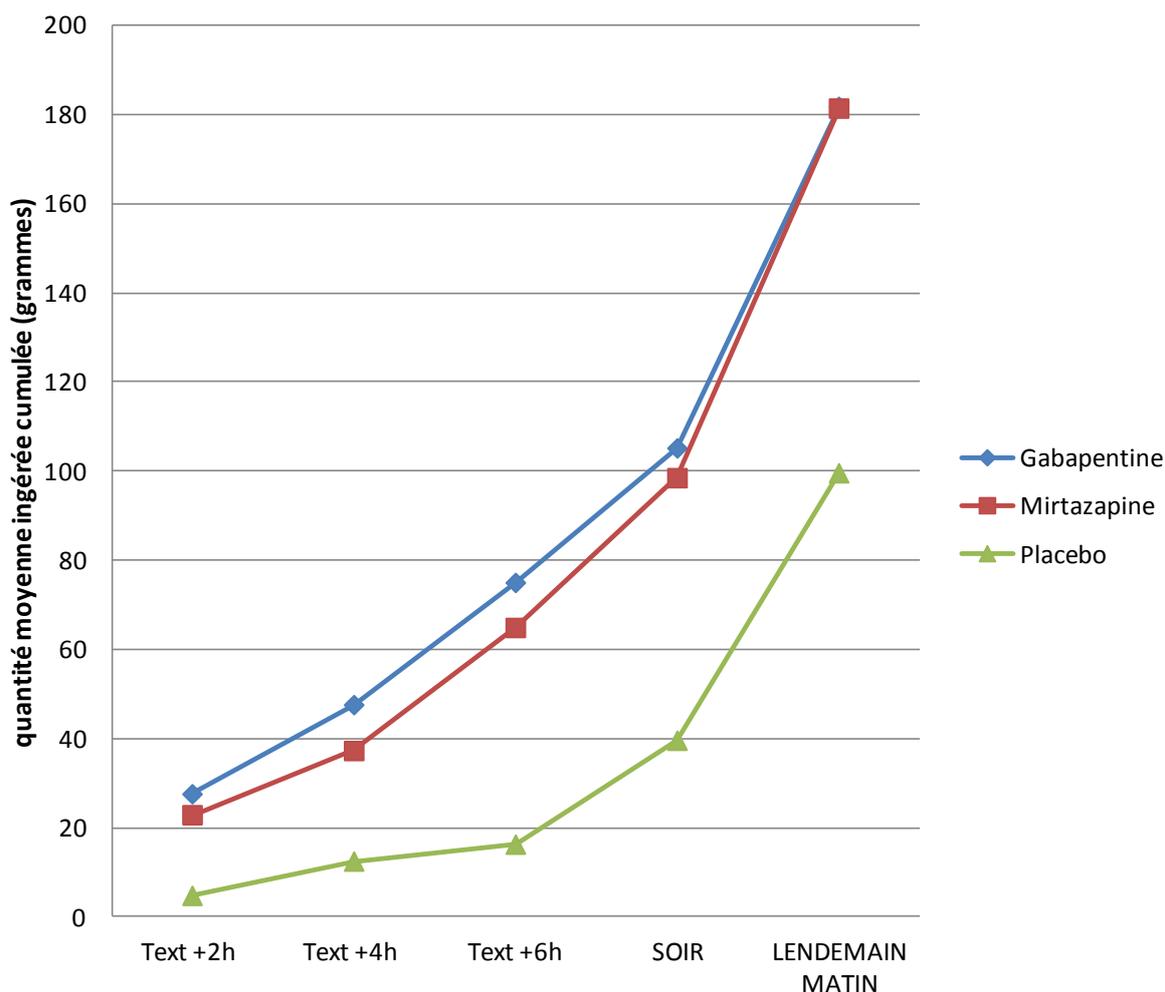
MOLECULE ADMINISTREE	NOMBRE DE CAS RETENUS	INGESTION TOTALE SUR 24 H (G)
<b>Gabapentine</b>	6	181,8 [28;264]
<b>Mirtazapine</b>	5	181,4 [103;262]
<b>Placebo</b>	5	99,6 [0;151]

**Tableau 14:** Ingestion totale post-opératoire en fonction de la molécule administrée

Pendant les 24 heures qui suivent l'intervention chirurgicale, les animaux sous gabapentine ingèrent en moyenne 83 % d'aliment en plus que ceux sous placebo (*Student*,  $p=0.065$ , 9 animaux par groupe pour être significatif avec  $\Delta = 300/3$ ).

Pendant les 24 heures qui suivent leur intervention chirurgicale, les animaux sous mirtazapine ingèrent en moyenne 82 % d'aliment en plus que ceux sous placebo (*Student*,  $p=0.041$ ).

Ces différences sont clairement visibles sur la figure 12 qui représente les quantités cumulées ingérées tout au long des repas pendant les 24 heures post-opératoires.



**Figure 12 :** Ingestion moyenne cumulée pendant 24 heures post-opératoires en fonction de la molécule administrée

b. Satisfaction des propriétaires concernant la prise en charge post-opératoire de leur animal

Lors du contact téléphonique avec le propriétaire, l'expérimentateur principal a répondu à de nombreuses questions concernant la gestion de l'animal à son domicile (collerette, alimentation, repos ...). Au terme de cet entretien téléphonique, il a été demandé au propriétaire d'attribuer une note de satisfaction pour cette prise en charge. Ces notes moyennes sont retranscrites dans le tableau 14.

MOLECULE ADMINISTREE	NOMBRE DE CAS RETENUS	SATISFACTION MOYENNE DU PROPRIETAIRE POUR LA PRISE EN CHARGE DE SON ANIMAL (/10)
<b>Gabapentine</b>	3	10
<b>Mirtazapine</b>	3	9,7 [9;10]
<b>Placebo</b>	6	8,8 [6;10]
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>9,5</b>

**Tableau 15:** Notes de satisfaction moyenne concernant la prise en charge post-opératoire de l'animal en fonction de la molécule administrée, et note moyenne totale sur l'ensemble de l'étude expérimentale

Ces résultats prouvent que les propriétaires apprécient tout particulièrement d'être appelés 24 heures après l'intervention chirurgicale, car cet entretien téléphonique leur permet d'être rassurés et de poser de nombreuses questions concernant la gestion de leur animal à domicile, questions qui sont souvent spécifiques à leur animal et qui ne sont parfois pas abordées lors de la restitution de l'animal après l'intervention.

## IV. Discussion

Il n'existe à l'heure actuelle que très peu de publications concernant la réalimentation du chat après une intervention chirurgicale. Les chats sont communément laissés à jeun vingt quatre heures (en comptant avant et après l'opération) voire plus, y compris pour des interventions chirurgicales de convenance. Depuis quelques années, la médecine humaine s'intéresse tout particulièrement aux désordres métaboliques causés par un jeûne prolongé et il est aujourd'hui d'usage de réalimenter le plus rapidement possible les patients après leur intervention chirurgicale. Le chat est bien moins capable que l'être humain de réguler son métabolisme en période de jeûne: carnivore strict, il utilise ses protéines pour maintenir constante sa glycémie mais est incapable d'épargner l'azote et de s'adapter à un apport protéique diminué (Zoran, 2002). Il apparaît donc naturel de chercher à limiter au maximum la privation de nourriture lors des interventions chirurgicales de convenance qui se veulent les moins traumatisantes possibles pour cet animal. Il semble alors intéressant de proposer rapidement de la nourriture après de telles interventions, mais faut-il encore que le chat mange. Ce dernier étant très propice à déclarer des aversions alimentaires, il est préférable de ne pas le gaver en hospitalisation d'où la mise en place de cette étude expérimentale qui vise à stimuler la reprise rapide de l'alimentation post-opératoire par stimulation médicamenteuse.

Pour ce faire, la première piste a été évoquée par Quimby et coll. en 2010 : employée dans des circonstances d'anorexie, la mirtazapine semblait fortement stimuler la prise alimentaire chez le chat. La gabapentine a été choisie à la suite d'observations cliniques personnelles: administrée à des chats souffrant de douleurs neuropathiques, elle avait comme effet secondaire d'augmenter l'ingestion des animaux. Le protocole d'étude a été adapté afin de correspondre au maximum à ce qui se fait couramment en pratique vétérinaire : l'animal est mis à jeun la veille, il est généralement stérilisé le matin et repart chez lui après avoir passé quelques heures sous surveillance à la clinique vétérinaire.

Les animaux ont été suivis pendant les vingt-quatre heures qui ont suivi leur intervention chirurgicale afin de ne pas se limiter à la période post-opératoire immédiate mais d'avoir un suivi au domicile de l'animal. En effet, ce qui compte pour le propriétaire avant tout, c'est le comportement post-opératoire de son animal une fois qu'il l'a récupéré, ce qui impliquait un suivi du chat à son domicile. Deux paramètres ont été particulièrement pris en compte : la prise alimentaire et la douleur post-opératoire. La question centrale de cette étude était : les molécules sélectionnées sont-elles orexigènes et permettent-elles une co-analgésie en période post-opératoire chez le chat ?

Il faut différencier deux périodes dans notre étude : la période post-opératoire immédiate qui correspond aux six heures qui suivent l'extubation de l'animal après son réveil de chirurgie ; le post-opératoire lointain qui commence après la période précédente et s'étend jusqu'au lendemain midi de l'intervention chirurgicale.

En post-opératoire immédiat, la mirtazapine et la gabapentine ont toutes les deux permis d'augmenter très significativement la prise alimentaire des chats et ce, dès deux heures après l'extubation : les chattes sous gabapentine ont ingéré 368 % d'aliment en plus que celles sous placebo et celles sous mirtazapine 298 %. Aucun effet secondaire de type vomissement ou régurgitation n'a été observé : il ne semble donc pas y avoir de contre-indication à réalimenter rapidement un chat après son réveil d'intervention chirurgicale. Les animaux ayant reçu de la gabapentine ou de la mirtazapine n'ont pas présenté d'avantage de troubles post-opératoires (hyperthermie, réveil agité) que les animaux sous placebo : la gabapentine et la mirtazapine ne semblent donc pas provoquer chez le chat d'effets secondaires au réveil de leur intervention chirurgicale. Les scores de douleur moyens sont sensiblement proches dans les trois groupes de chattes : en post-opératoire immédiat, il ne semble pas y avoir de réel intérêt analgésique à administrer de la gabapentine ou de la mirtazapine lors d'ovariectomie de convenance.

En post-opératoire lointain, la mirtazapine et la gabapentine n'ont pas permis d'augmenter significativement la prise alimentaire des animaux: une étude similaire avec un effectif de 20 chattes par groupe devrait permettre de tester cet effet et d'obtenir des résultats d'avantage significatifs. Après l'intervention chirurgicale, les animaux sous gabapentine ont présenté, une fois rentrés chez eux, des modifications moins importantes de leur comportement habituel que les animaux sous placebo. Toutefois ce résultats n'est pas significatif et devrait être testé avec un effectif de départ plus important. La mirtazapine, quant-à elle, ne semble pas avoir de réel effet sur ce paramètre par rapport au placebo.

Des hypothèses ont été émises concernant les mécanismes par lesquels la gabapentine et la mirtazapine stimulent la prise alimentaire chez le chat. Alors que le mécanisme pourrait être purement central pour la gabapentine, une action centrale et périphérique de la mirtazapine serait nécessaire pour expliquer son effet orexigène. La gabapentine pourrait agir par l'intermédiaire de la noradrénaline alors que l'action de la mirtazapine serait plutôt médiée par l'insuline et le centre du vomissement. La sérotonine serait impliquée dans les mécanismes d'action centrale de la gabapentine et de la mirtazapine.

Dans cette étude, l'effectif de départ est réduit : 20 chats répartis dans trois groupes distincts. Par conséquent, les résultats obtenus entre les groupes doivent être mis en relation avec ce faible effectif qui s'explique par des critères d'inclusion et de non inclusion

stricts, une courte durée d'étude, la réalisation des interventions chirurgicales par des étudiants (temps opératoire plus long et donc moins de sujets opérés par jour) et la réalisation de cette étude dans un établissement unique. Ceci explique également que les molécules aient été testées avec un protocole anesthésique unique : acépromazine (prémédication) ; morphine (analgésie) ; thiopental ou alfaxalone (induction) et isoflurane (entretien). En revanche, et c'est ce qui explique ce choix, réaliser cette étude à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse uniquement a permis d'avoir un suivi post-opératoire permanent des animaux, précis et complet, ce qui aurait été difficilement réalisable dans une clinique extérieure (manque de personnel, manque de temps...).

Le protocole d'utilisation de la gabapentine ou mirtazapine que nous avons proposé dans cette étude est simple à réaliser en exercice libéral. Il suffit de préparer les solutions décrites en Annexe 1 et page 43 : les doses pour l'ensemble des chattes à stériliser dans la journée peuvent être préparées en moins de 5 minutes et ensuite laissées au réfrigérateur. Il suffit alors de faire une administration orale à l'animal juste avant son anesthésie, administration qui devra être répétée 6 à 8 heures plus tard si la molécule choisie est la gabapentine. Deux heures après le réveil de chirurgie de l'animal, une gamelle de nourriture peut lui être proposée. Lorsque l'animal est rendu à ses propriétaire, celui-ci aura très certainement recommencé à s'alimenter.



## CONCLUSION

La réalimentation précoce des chats en période post-opératoire est délicate, d'autant plus en situation d'hospitalisation. En effet ce sont des animaux particulièrement sujets aux aversions alimentaires et dont la prise alimentaire dépend beaucoup de l'environnement et du confort de l'animal. Pourtant cette réalimentation précoce tient une place importante dans la récupération post-opératoire du chat dont le régime alimentaire de carnivore strict le rend sensible à un jeûne, même de quelques heures. Les études publiées en médecine humaine soutiennent l'importance de la réalimentation précoce pour accélérer la récupération post-opératoire.

Nos résultats prouvent l'intérêt d'administrer aux chattes de la gabapentine ou de la mirtazapine lors d'une ovariectomie de convenance. Non seulement les animaux sous gabapentine ou mirtazapine ont plus de propension à manger mais ces deux molécules augmentent également de manière très significative leur prise alimentaire immédiatement après la chirurgie : ainsi lorsque le propriétaire récupère son animal, celui-ci a déjà recommencé à s'alimenter et de manière plus importante. Cela rassure le propriétaire et lui permet d'administrer une analgésie orale à son chat dès sa sortie de la clinique à l'aide d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (qui sont contre-indiqués sur des animaux à jeûn).

Au cours de cette étude, aucune de ces molécules n'a prouvé son efficacité sur la réalimentation plusieurs heures après l'intervention chirurgicale ni sur la gestion de la douleur ou du confort au domicile de l'animal. Toutefois les résultats sont fortement en faveur d'effets bénéfiques de la mirtazapine et gabapentine. Une expérience similaire avec un effectif de départ plus important pourrait apporter un éclairage supplémentaire sur ces points.

Les résultats de cette étude nous conduisent à conseiller l'emploi de la gabapentine ou mirtazapine en post-opératoire d'ovariectomie de convenance pratiquée sur de jeunes chattes. Ce sont des molécules peu chères, facilement administrables et avec très peu d'effets secondaires. Elles permettent de stimuler la reprise alimentaire précoce après l'intervention chirurgicale, ce qui limite chez la chatte les désordres métaboliques induits par le jeûne et rassure le propriétaire qui récupère après sa stérilisation, un animal qui s'alimente. Une petite préférence est donnée à la gabapentine qui semble accélérer le retour de la chatte à son comportement habituel après sa stérilisation.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

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

Je soussignée, **Nathalie PRIYMENKO**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **TRNKA Julien** intitulée « *Intérêt de la gabapentine et de la mirtazapine dans la reprise de l'alimentation en période postopératoire chez le chat sain : Synthèse bibliographique et étude clinique* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 30 mai 2012  
Docteur **Nathalie PRIYMENKO**  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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


Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur **Christian VIRENQUE**



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
**Paul Sabatier**  
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**


Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

## BIBLIOGRAPHIE

BEIER-HOLGERSEN R (2001). The importance of early postoperative enteral feeding. *Clinical Nutrition*, **20**, 123-127

BELLISLE F (2005). Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. *EMC-Endocrinologie*, **2**, 179-197.

BENZINEB N , SLIM MN, MASMOUDI A, BEN TAIEB A, SFAR R (1995). Intérêts de la réalimentation précoce après une césarienne. *Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, **90**, 281-285.

BIOURGE VC, GROFF JM, MUNN RJ, KIRK CA, NYLAND TG, MADEIROS VA, MORRIS JG, ROGERS QR (1994). Experimental induction of hepatic lipidosis in cats. *American Journal of Veterinary Research*, **55**, 1291-1302.

BRADSHAW JWS, THORNE C (1992). Feeding behavior. In *The Waltham Book of Dog and Cat Behaviour*. Oxford : Pergamon Press, p. 118-129.

BRUNO H, PYPENDOP BH, KRISTINE T, SIAO BS, JAN E (2010). Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, **71**, 1027–1032.

CHANTARASORN V, TANNIRANDORN Y (2006). A comparative study of early postoperative feeding versus conventional feeding for patients undergoing cesarean section : a randomized controlled trial. *Journal of the medical association of Thailand* , **89**, 11-16.

COLLIER G, JOHNSON DF (2004). The paradox of satiation. *Physiology & Behavior*, **82**, 149-153.

DE BOER T (1996). The pharmacologic profile of mirtazapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, **57**, 19-25.

LASCELLES BD, ROBERTSON SA (2010). DJD-Associated pain in cats: What can we do to promote patient comfort? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **12**, 200-212.

FANNING J, HOJAT R (2011). Safety and efficacy of immediate postoperative feeding and bowel stimulation to prevent ileus after major gynecologic surgical procedures. *Journal of the American Osteopathic Association*, **111**, 469-472.

FINK H, REX A, VOITS JP (1998). Major biological actions of CCK – A critical evaluation of research findings. *Experimental Brain Research*, **123** , 77-83.

- FINK K, DOOLET DJ, MEDER WP, SUMAN-CHAUHAN N, DUFFY S, CLUSMANN H (2002). Inhibition of neuronal Ca<sup>2+</sup> influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology*, **42**, 229-236.
- GIORGI M, YUN H (2011). Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: a pilot study. *The Veterinary Journal*, **192**, 239-241.
- GREENWOOD P, NIKULIN M (1996). A guide to Chi-Squared Testing. 280.
- HALFORD JC, COOPER GD, DOVERY TM, IISHI Y, RODGERS J, BLUNDELL JE (2003). The psychopharmacology of appetite: targets for potential anti-obesity agents. *Current Medicinal Chemistry – Central Nervous Systems Agents*, **3**, 283-310.
- HAVEL P (2001). Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Experimental Biology and Medicine*, **226**, 963-977.
- HENDRIKS WH, MOUGHAN PJ, TARTTELIN MF (1997). Urinary excretion of endogenous nitrogen metabolites in adult domestic cats using a protein-free diet and the regression technique. *Journal of Nutrition*, **127**, 623-629.
- KENEDY GC (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in rat. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, **140**, 578-596.
- LE MAGNEN J (1982). *Neurobiology of feeding and nutrition*. San Diego: Academic Press. 508.
- LUO ZD, CALCUTT N.A, HIGUERA ES, VALDER CR, SONGY H, SVENSSON CI (2002). Injury type-specific calcium channel  $\alpha_2\delta_1$  subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **303**, 1199-1205.
- MANEUF YP, LUO Z.D, LEE K (2006).  $\alpha_2\delta$  and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **17**, 565–570.
- PODELL M (1998). Antiepileptic drug therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **13**, 185-192.
- POITTE T (2010). Examen clinique et évaluation de la douleur viscérale. *Le Point Vétérinaire*, **41**, 30-33.
- PRIYMENKO N, BESSON C, LESPONNE I, VERWAERDE P (2002). Open trial to determine voluntary food intake in hospitalized cats. Poster, Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition (ESVCN), Anvers, Belgique.

- QUIMBY JM, GUSTAFSON DL, SAMBER BJ, LUNN KF (2010). Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **34**, 388-396.
- REIMANN W (1983). Inhibition by GABA, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action? *European Journal of Pharmacology*, **94**, 341-344.
- SIAO KT, PYPENDOP BH, ILKIW JE (2010). Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **37**, 1-88.
- SOLLA B (2001). Gabapentin (Neurontin®). *Clinical Toxicology Review*, **24**, n°3.
- STANLEY S, WYNNE K, MCGOWAN B, BLOOM S (2005). Hormonal regulation of food intake. *Physiology Review*, **85**, 1131-1158.
- STEPHANI A, SPADONI F, BERNARDI G (1998). Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology*, **37**, 83-91.
- TIMMER CJ, SITSEN JM, DELBRESSINE LP (2000). Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clinical Pharmacokinetics*, **38**, 461-474.
- YAGUIYAN-COLLIARD L (2011). L'anorexie chez le chat constitue une urgence. *La semaine vétérinaire*, **1434**, 34-35.
- ZORAN DL (2002). The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **221**, 1159-1567.

#### SITES INTERNET:

- (1) OMS : [www.who.int/fr](http://www.who.int/fr), consulté le 10/05/2012
- (2) DrugBank : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00996>, consulté le 22/05/2012
- (3) DrugBank : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00370>, consulté le 22/05/2012
- (4) [http://cbzinsou.pagesperso-orange.fr/CH-18.htm#\\_Toc143947287](http://cbzinsou.pagesperso-orange.fr/CH-18.htm#_Toc143947287), consulté le 13/07/2012
- (5) Brooks W (2007): Educational Director, VeterinaryPartner.com, publié le 30/04/2007  
<http://www.veterinarypartner.com/Content.plx?P=A&A=2552>, consulté le 20/07/2012
- (6) Pharmacorama: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php>  
consulté le 18/10/2012



# ANNEXES

## ANNEXE 1

### Fiche 1 : protocole de préparation des doses

Les solutions sont homogénéisées à l'aide d'un Vortex tournant à sa vitesse maximale.

Les solutions :

**Placebo** : eau ppi

**Gabapentine** : diluer 1 gélule (100 mg) dans 5 mL d'eau ppi

**Mirtazapine** : diluer 1 comprimé (15 mg) dans le volume d'eau ppi, équivalent au poids de l'animal

Ex : diluer 1 comprimé dans 4 mL pour un chat de 4 kg.

Administration des doses :

Quelque soit la molécule, le volume de solution est préparé en fonction du poids du chat, d'après le tableau ci-dessous.

Poids (kg)	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5
Volume (mL)	0.38	0.5	0.63	0.75	0.88	1	1.13	1.25	1.38

*Tableau : volume à administrer en fonction du poids de l'animal*

**ANNEXE 2** : détermination de la molécule administrée selon le numéro de dossier

Numéro de dossier	Molécule à administrer	Numéro ENVT
1	Mirtazapine	T12-2436
2	Placebo	T12-2404
3	Mirtazapine	T12-2422
4	Gabapentine	T12-2615
5	Mirtazapine	T12-2723
6	Gabapentine	T12-2676
7	Placebo	T12-2666
8	Gabapentine	T12-2994
9	Mirtazapine	T12-2880
10	Mirtazapine	T12-3167
11	Gabapentine	T12-2315
12	Mirtazapine	T12-6484
13	Mirtazapine	T12-3279
14	Placebo	T12-3076
15	Placebo	T12-2618
16	Placebo	T12-3368
17	Gabapentine	T12-2018
18	Placebo	T12-3071
19	Gabapentine	T12-3334
20	Mirtazapine	T12-3338
21	Placebo	T12-3336
22	Gabapentine	T12-3601
23	Gabapentine	T12-3452
24	Placebo	T12-3699

## ANNEXE 3

### Fiche 2 : informations sur l'animal et sa prise en charge

Anomalies lors de l'anesthésie ou la chirurgie \* :

Heure administration de la molécule avant la chirurgie \_\_\_\_\_

Heure extubation (T ext) \_\_\_\_\_

#### Informations sur l'animal

Date	
Numéro de dossier	
Nom du propriétaire	
Nom de l'animal	
Race	
Age	
Poids	
TR (pré-chirurgie)	
FC (pré-chirurgie)	
FR (pré-chirurgie)	
TRC (pré-chirurgie)	
Déshydratation (pré-chirurgie)	

Déshydratation (pré-chirurgie)	
Durée de chirurgie	
Dose ACP	
Dose Buprénorphine	
Dose Morphine	
Dose Alfaxan	
Dose Thiopental	
TR (post-chirurgie)	
FC (post-chirurgie)	
FR (post-chirurgie)	
TRC (post-chirurgie)	
Déshydratation (post-chirurgie)	

*Abréviations : TR (température rectale, °C), FC (fréquence cardiaque, bpm), FR (fréquence respiratoire, mpm), TRC (temps de recoloration capillaire, sec).*

## ANNEXE 4

### Fiche 3 : observation de la prise alimentaire aux hôpitaux

**Text+2h : distribuer 1/3 de boîte de Hill's® a/d**

Heure \_\_\_\_\_

Ambiance dans la chatterie : de 0 (calme) à 2 (agitée ++)

	debout	assise	décubitus sternal	décubitus latéral
A l'arrivée, la chatte est				

Comportement de la chatte pendant la distribution	Oui	Non
Elle s'approche de la gamelle		
Elle se frotte à la gamelle		
Elle renifle la nourriture		
Elle lèche la nourriture		
Elle mange la nourriture		

	pleine	partiellement vide	vide
15 min plus tard au retrait de la gamelle, celle-ci est			

Remarques, commentaires, comportement particulier \* :

**Text+4h : distribuer 1/3 de boîte de Hill's® a/d**

Heure \_\_\_\_\_

Ambiance dans la chatterie : de 0 (calme) à 2 (agitée ++)

	debout	assise	décubitus sternal	décubitus latéral
A l'arrivée, la chatte est				

Comportement de la chatte pendant la distribution	Oui	Non
Elle s'approche de la gamelle		
Elle se frotte à la gamelle		
Elle renifle la nourriture		
Elle lèche la nourriture		
Elle mange la nourriture		

	pleine	partiellement vide	vide
15 min plus tard au retrait de la gamelle, celle-ci est			

Remarques, commentaires, comportement particulier \* :

**Text+6h : distribuer 1/3 de boîte de Hill's® a/d**

Heure \_\_\_\_\_

Ambiance dans la chatterie : de 0 (calme) à 2 (agitée ++)	
---	--

	debout	assise	décubitus sternal	décubitus latéral
A l'arrivée, la chatte est				

Comportement de la chatte pendant la distribution	Oui	Non
Elle s'approche de la gamelle		
Elle se frotte à la gamelle		
Elle renifle la nourriture		
Elle lèche la nourriture		
Elle mange la nourriture		

	pleine	partiellement vide	vide
15 min plus tard au retrait de la gamelle, celle-ci est			

Remarques, commentaires, comportement particulier \* :

\* **agressivité, voracité, vocalises ...**

## ANNEXE 5 : grille « 4AVET » chez le chat



### ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR

Identification : .....



.....  
.....  
.....

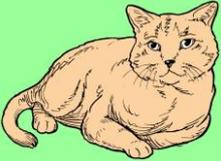
Date et heure

--	--	--	--

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

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

## **ANNEXE 6** : échelle de douleur féline (d'après *Colorado State University*)

Note	Comportement et attitudes
0	 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Content et calme quand on le laisse sans surveillance</li> <li><input type="checkbox"/> Confortable au repos</li> <li><input type="checkbox"/> Intéressé ou curieux de connaître son environnement</li> </ul>
1	 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Inquiet</li> <li><input type="checkbox"/> Changement dans ses habitudes</li> <li><input type="checkbox"/> En retrait par rapport à son environnement</li> </ul>
2	 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Diminution de réactivité, recherche de solitude</li> <li><input type="checkbox"/> Calme, perte de luminosité dans les yeux</li> <li><input type="checkbox"/> Couché recroquevillé ou assis avec les 4 pattes sous le corps, les épaules voûtées, la tête légèrement plus basse que les épaules, la queue enroulée étroitement autour du corps</li> <li><input type="checkbox"/> Les yeux fermés la plupart du temps</li> <li><input type="checkbox"/> Non intéressé par la nourriture</li> </ul>
3	 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Miaule, grogne ou siffle constamment quand on le laisse sans surveillance</li> <li><input type="checkbox"/> Réticent à bouger quand on le laisse seul</li> </ul>
4	 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Prostré</li> <li><input type="checkbox"/> Ignore son environnement</li> <li><input type="checkbox"/> Difficile à distraire de la douleur</li> </ul>

**ANNEXE 7** : examen clinique et évaluation de la douleur viscérale  
(d'après *Thierry Poitte*)

	<i>Signes observés</i>	<i>Note</i>	
		<i>0 oui</i>	<i>1 non</i>
<i>Vocalisations</i>	Miaulements		
	Sifflements		
	Grognements		
<i>Modification de ses habitudes</i>	Isolement		
<i>Modification de l'activité et des déplacements</i>	Agitation		
	Réticence au déplacement		
	Difficulté à se lever		
	Tremblement		
	Evite les caresses		
	Regarde, mordille ou lèche sa plaie		
	Dos voussé		
<i>Modification de l'expression faciale</i>	Front plissé		
	Pupilles dilatées		
	Diminution de l'ouverture des yeux		
	Oreilles aplaties		
<i>Modifications comportementales</i>	Refus de jouer		
	Agressivité		
	Tentative de fuite		

## **ANNEXE 8 :**

### **Fiche 4 : protocole à suivre par le propriétaire chez lui**



Date \_\_\_\_\_



Madame, Monsieur,

Suite à la stérilisation de votre animal et afin d'obtenir une récupération optimale, nous vous recommandons de bien vouloir remplacer pendant 1 journée l'alimentation habituelle de votre chatte par la boîte d'aliment, fournie par l'Ecole Vétérinaire.

Distribuez 1/3 de la boîte une heure après votre retour chez vous (notez l'heure), observez le comportement de votre chatte (miaulements, appétit, ...) et nous vous demandons de bien vouloir noter l'heure à laquelle la gamelle est terminée.

Faites de même le lendemain matin en distribuant cette fois-ci 2/3 de boîte et notez l'heure de distribution et l'heure de fin de la gamelle (si possible).

Vous pouvez ensuite reprendre une alimentation habituelle dès le soir.

Dans le cadre de l'optimisation de la qualité des soins post-opératoires, vous serez contacté(e) par téléphone le lendemain de l'opération par un membre de l'équipe clinique afin de faire le point sur la récupération de votre animal.

Nous vous demandons de bien vouloir noter toute modification de comportement éventuelle afin de nous en faire part lors de cet appel.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez apportée.

Les équipes de Diététique et d'Anesthésie-Réanimation.

## ANNEXE 9 :

### Fiche 5 : enquête téléphonique

#### Questionnaire propriétaire : Alimentation

	oui	partiellement	non
Repas du soir : la gamelle a été terminée			

Si oui, en combien de temps :

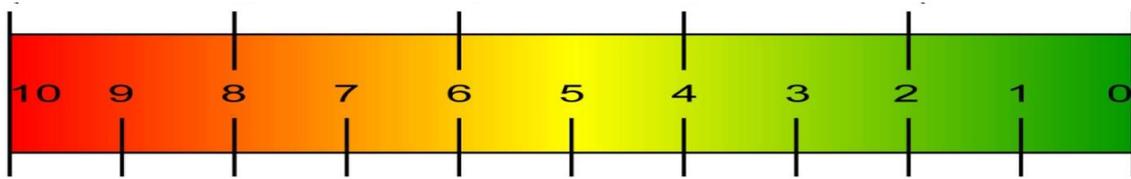
<u>Remarques, commentaires, comportement particulier * :</u>
--

	oui	partiellement	non
Repas du matin : la gamelle a été terminée			

Si oui, en combien de temps :

<u>Remarques, commentaires, comportement particulier * :</u>
--

**Note de satisfaction de la prise en charge post-chirurgicale immédiate :**



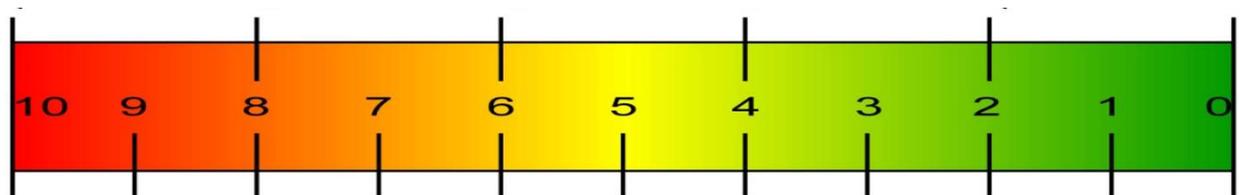
Très satisfait

Très mécontent

Remarques, commentaires, :

**Questionnaire propriétaire : Douleur et gêne**

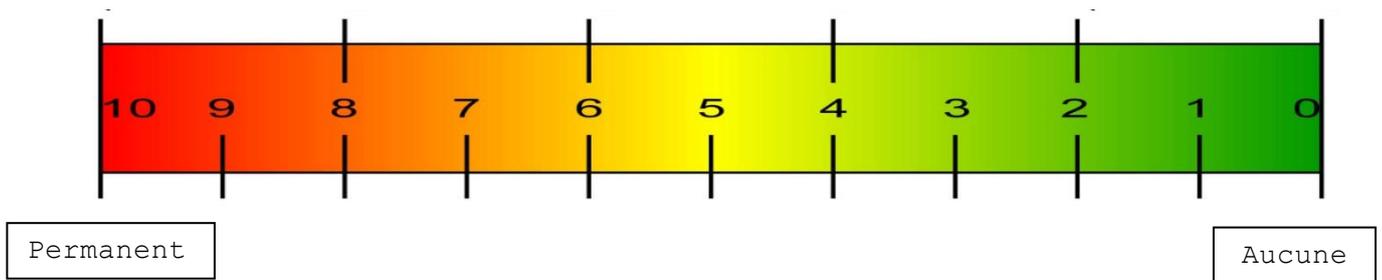
Confort



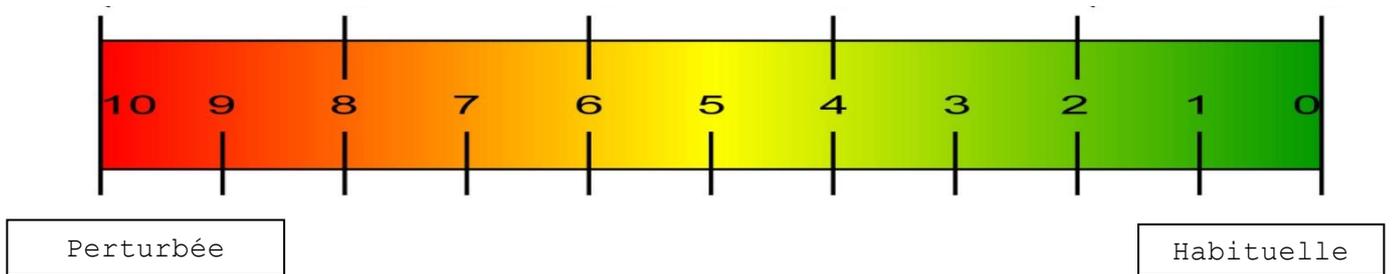
Inconfortable

Habituel

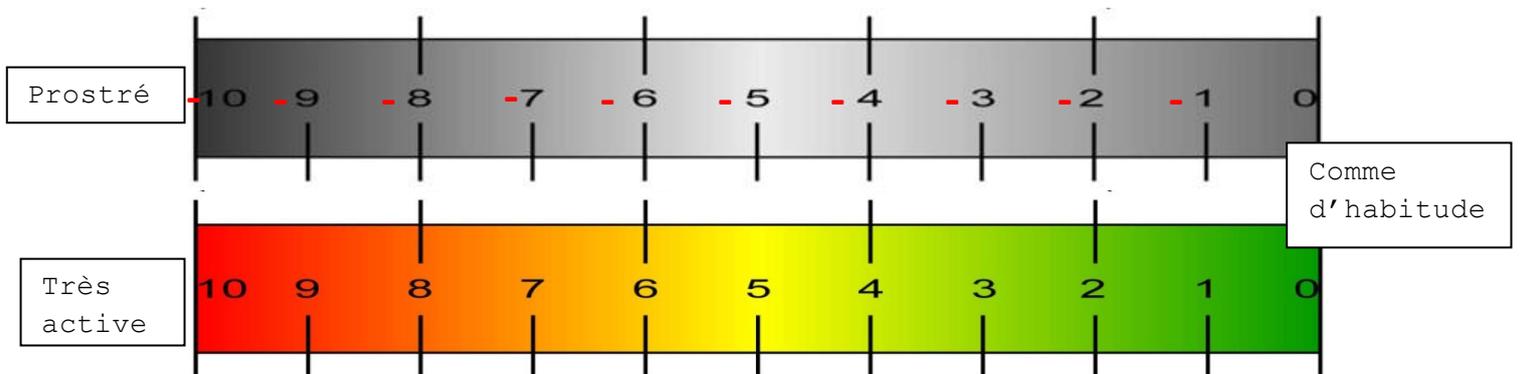
Vocalises (miaulements, sifflements, grognements)



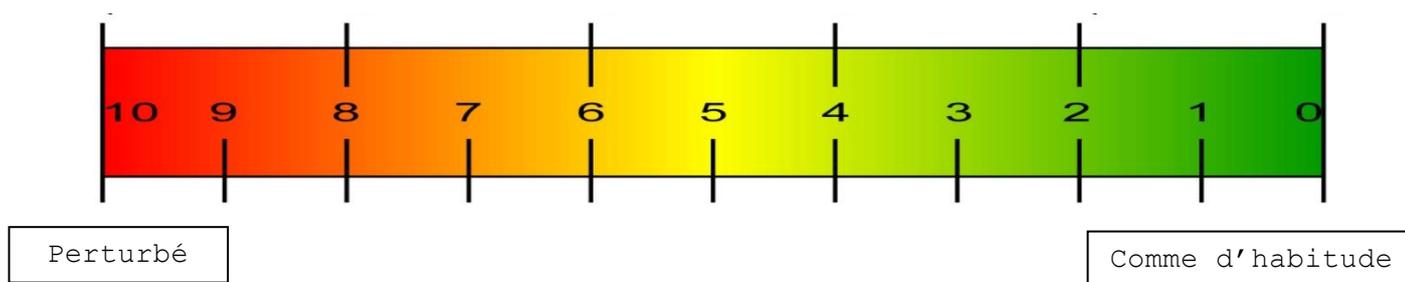
Interaction avec son environnement (caresses, jeux)



Activité



Changement de comportement (sommeil, toilette, urine, selles)



Remarques, commentaires :

**Note totale douleur : /50**

(la note activité est prise en valeur absolue)

## ANNEXE 10 : résultats de l'étude

GRUPE	NUMERO ENVT	AGE (MOIS)	POIDS (KG)	DUREE ADMINISTRATION- EXTUBATION (MIN)	DUREE CHIRURGIE (MIN)
GABAPENTINE	T11-6449	8	3	120	90
GABAPENTINE	T11-5282	5	2	95	70
GABAPENTINE	T12-2615	12	3,1	115	90
GABAPENTINE	T12-2676	8	3	105	100
GABAPENTINE	T12-2315	10		95	60
GABAPENTINE	T12-2018	12	4,1	125	95
GABAPENTINE	T12-3452	12	2,7	150	90
MIRTAZAPINE	T11-6166	6,5	2,17	100	80
MIRTAZAPINE	T12-2436	7	3,4	120	90
MIRTAZAPINE	T12-2422	5	3,5	105	90
MIRTAZAPINE	T12-2723	8	2,5	105	60
MIRTAZAPINE	T12-2880	8	3,4	95	70
MIRTAZAPINE	T12-3167	12	3	155	105
MIRTAZAPINE	T12-3279	11	3,9	135	80
PLACEBO	T12-2404	12	2,6	140	90
PLACEBO	T12-2666	9	3,7	110	75
PLACEBO	T12-3076	10	3	110	90
PLACEBO	T12-2618	6	4	180	55
PLACEBO	T12-3071	8	3	90	60
PLACEBO	T12-3699	8	3	70	60

GRUPE	TEMPERATURE RECTALE PRE-CHIRURGIE (°C)	FREQUENCE CARDIAQUE PRE-CHIRURGIE (BPM)	FREQUENCE RESPIRATOIRE PRE-CHIRURGIE (MPM)	DOSE ACEPROMAZINE (MG/KG)	DOSE ALFAXALONE (MG/KG)
GABAPENTINE	38	>200	60	0,05	0
GABAPENTINE		160	20	0,05	0
GABAPENTINE	38,7	96	32	0,05	0
GABAPENTINE		260		0,05	0
GABAPENTINE	38,6	140	88	0,05	0
GABAPENTINE		152	10	0,025	0
GABAPENTINE	38,5	>200	20	0,05	0
MIRTAZAPINE	39,5	148	64	0,05	0
MIRTAZAPINE		160		0,05	0
MIRTAZAPINE	38,9	200	38	0,05	0
MIRTAZAPINE	38,5	200	64	0,05	0
MIRTAZAPINE	39,1	190	50	0,05	0
MIRTAZAPINE	38,9	184	54	0,025	0
MIRTAZAPINE					
PLACEBO	39,2	>200	60	0,05	0
PLACEBO	38,4	184	60	0,05	0
PLACEBO	39,2	200	52	0,025	0
PLACEBO	38,6	120	58	0,025	0
PLACEBO		120		0,025	0
PLACEBO	38,8	>200	40	0,05	3

GRUPE	DOSE THIOPENTAL (MG/KG)	TEMPERATURE RECTALE POST-CHIRURGIE (°C)	FREQUENCE CARDIAQUE POST-CHIRURGIE (BPM)	FREQUENCE RESPIRATOIRE POST-CHIRURGIE (MPM)	AMBIANCE CHATTERIE T2
GABAPENTINE	15	34,6	>200	40	
GABAPENTINE	15	34,8	140		
GABAPENTINE	15	35,8	160	28	0
GABAPENTINE	15	36,4	>200		1
GABAPENTINE	15	35,4	148	48	0
GABAPENTINE	15	37	140	24	0
GABAPENTINE	15		>200		0
MIRTAZAPINE	15	37,2	>200	52	
MIRTAZAPINE	15	34,6	120		1
MIRTAZAPINE	15	36,8	200	40	1
MIRTAZAPINE	15	36	200	60	1
MIRTAZAPINE	15	34	175	75	1
MIRTAZAPINE	15	32	192	60	0
MIRTAZAPINE					0
PLACEBO	15	36,5	>200	48	0
PLACEBO	15	35,4	160	40	0
PLACEBO	15	34,4	160	60	2
PLACEBO	15	33,6	110	15	1
PLACEBO	15	36,6			1
PLACEBO	0		>200		0

GRUPE	ALIMENTATION T2 (G)	AMBIANCE CHATTERIE T4	ALIMENTATION T4 (G)	AMBIANCE CHATTERIE T6	ALIMENTATION T6 (G)
GABAPENTINE	50		14		50
GABAPENTINE	37		30		15
GABAPENTINE	6	2	1	1	50
GABAPENTINE	0	0	1	0	27
GABAPENTINE	50	1	44	0	50
GABAPENTINE	0	1	0	1	0
GABAPENTINE	50	0	50	0	0
MIRTAZAPINE	0		0		40
MIRTAZAPINE	0	0	0	0	11
MIRTAZAPINE	49	0	2	2	24
MIRTAZAPINE	0	0	0	0	0
MIRTAZAPINE	22	0	13	1	31
MIRTAZAPINE	39	1	36	2	37
MIRTAZAPINE	50		50	0	50
PLACEBO	0	1	0	1	0
PLACEBO	0	0	0	1	22
PLACEBO	0	1	0	2	0
PLACEBO	0	0	0	2	1
PLACEBO	0	1	0	0	0
PLACEBO	29	0	46	0	0

GRUPE	INGERE CUMULE T4 (G)	INGERE TOTAL ENV T (G)	NOTE DOULEUR ECHELLE 1	NOTE DOULEUR ECHELLE 2	NOTE DOULEUR ECHELLE 3
GABAPENTINE	64	114	0	0	2
GABAPENTINE	67	82	0	3	9
GABAPENTINE	7	57	2	6	10
GABAPENTINE	1	28	0	0	0
GABAPENTINE	94	144	0	0	2
GABAPENTINE	0	0	0	0	1
GABAPENTINE	100	100	0,5	7	8
MIRTAZAPINE	0	40	0	2	6
MIRTAZAPINE	0	11	0	3	2
MIRTAZAPINE	51	75	0	3	1
MIRTAZAPINE	0	0	3,5	5	12
MIRTAZAPINE	35	66	0	2	1
MIRTAZAPINE	75	112	0	0	1
MIRTAZAPINE	100	150	0	5	1
PLACEBO	0	0	0	3	2
PLACEBO	0	22	1	2	2
PLACEBO	0	0	2,5	4	4
PLACEBO	0	1	1	2	5
PLACEBO	0	0	2	3	10
PLACEBO	75		0	0	2

GRUPE	DOULEUR MOYENNE	ALIMENTATION SOIR PROPRIETAIRE (G)	DUREE ALIMENTATION SOIR PROPRIETAIRE (MIN)	ALIMENTATION MATIN PROPRIETAIRE (G)	DUREE ALIMENTATION MATIN PROPRIETAIRE (MIN)
GABAPENTINE	0,666666667	50	5	100	5
GABAPENTINE	4	50	90	100	180
GABAPENTINE	8,333333333	50	5	100	5
GABAPENTINE	0	0		0	
GABAPENTINE	0,666666667				
GABAPENTINE	0,333333333	50	75	60	60
GABAPENTINE	5,75	50	2	100	2
MIRTAZAPINE	2,666666667	50	5	100	60
MIRTAZAPINE	1,666666667	50	50	66	90
MIRTAZAPINE	1,333333333	50	5	100	5
MIRTAZAPINE	10,916666667	37	60	66	15
MIRTAZAPINE	1	50	15		
MIRTAZAPINE	0,333333333	50	30	100	10
MIRTAZAPINE	2	50	3		
PLACEBO	1,666666667	50	5	100	5
PLACEBO	2,833333333	50	5	50	
PLACEBO	6,416666667	25		50	
PLACEBO	3,833333333	50	5	100	10
PLACEBO	7,333333333	0		0	
PLACEBO	0,666666667	50			

GRUPE	INGERE TOTAL PROPRIETAIRE (G)	INGERE TOTAL ENVT + PROPRIETAIRE (G)	NOTE CONFORT	NOTE VOCALISES	NOTE INTERACTIVITE
GABAPENTINE	150	264			
GABAPENTINE	150	232	0	0	0
GABAPENTINE	150	207	0	0	0
GABAPENTINE	0	28			
GABAPENTINE					
GABAPENTINE	110	110	2	0	0
GABAPENTINE	150	250	7	0	0
MIRTAZAPINE	150	190	5	0	0
MIRTAZAPINE	116	127			
MIRTAZAPINE	150	225	0	0	0
MIRTAZAPINE	103	103			
MIRTAZAPINE					
MIRTAZAPINE	150	262	0	5	0
MIRTAZAPINE			4	1	0
PLACEBO	150	150	2,5	0	1,5
PLACEBO	100	122	3	1	4
PLACEBO	75	75	6	0	6
PLACEBO	150	151	0	0	2
PLACEBO	0	0	0	0	0
PLACEBO			4	0	7

GRUPE	NOTE ACTIVITE	NOTE CHANGEMENT COMPORTEMENT	NOTE PROPRIETAIRE	NOTE SATISFACTION
GABAPENTINE				
GABAPENTINE	2	0	2	
GABAPENTINE	-5	2	7	10
GABAPENTINE				
GABAPENTINE				
GABAPENTINE	0	1	3	10
GABAPENTINE	-5	0	12	10
MIRTAZAPINE	0	10	15	
MIRTAZAPINE				
MIRTAZAPINE	5	0	5	10
MIRTAZAPINE				
MIRTAZAPINE				
MIRTAZAPINE	0	0	5	10
MIRTAZAPINE	-1	8	14	9
PLACEBO	-2,5	0	6,5	8
PLACEBO	-4	3	15	9
PLACEBO	-1	2	15	10
PLACEBO	-3	0	5	10
PLACEBO	0	0	0	10
PLACEBO	-4	6	21	6