

article

Formulation d'huile de cannabidiol transmuqueuse orale comme Partie d'un régime analgésique multimodal¹: effets sur Soulagement de la douleur et amélioration de la qualité de vie chez les chiens Affecté par l'arthrose spontanée

Federica Alessandra Brioschi¹, Federica Di Cesare¹, Daniela Gioeni¹, Vanessa Rabbogliatti²,
Francesco Ferrari³, Elisa Silvia D'Urso⁴, Martine Amari³ et Giuliano Ravasio^{1,*}

¹ Département de médecine vétérinaire, Università degli Studi di Milano, 20122 Milan, Italie; federica.brioschi@unimi.it (FAB); daniela.gioeni@unimi.it (DG)

² Département de la santé, des sciences animales et de la sécurité alimentaire, Università degli Studi di Milano, 20122 Milan, Italie; federica.dicesare@unimi.it

³ Département de médecine vétérinaire, Centro Clinico Veterinario e Zootecnico Sperimentale, Università degli Studi di Milano, 20122 Milan, Italie; vanessa.rabbogliatti@unimi.it (VR); francescoferrari01@libero.it (FF); martina.amari@hotmail.it (MA)

⁴ CVRS-Policlinico Veterinario Roma Sud, 00173 Rome, Italie; elisasilvia.durso@gmail.com

* Correspondance : giuliano.ravasio@unimi.it

Reçu: 28 juillet 2020; Accepté : 24 août 2020 ; Publié: 26 août 2020



Résumé simple : L'arthrose est une maladie progressive et dégénérative qui affecte le chien populations, provoquant des douleurs. La douleur associée à l'arthrose est considérée comme chronique, en raison à la fois d'une inflammation active et d'une composante inadaptée causée par une sensibilisation centrale. La douleur chronique chez les chiens est de plus en plus reconnue comme un problème important et réussit les traitements contre la douleur liée à l'arthrose canine est difficile. Le but de cette étude était de évaluer l'efficacité dans la gestion de la douleur sur une période de douze semaines du cannabidiol transmuqueux oral, en association avec un protocole pharmacologique multimodal, chez les chiens atteints de l'arthrose. Chiens recevant du cannabidiol par voie orale transmuqueuse en plus d'un anti-inflammatoire, la gabapentine et l'amitriptyline ont montré une amélioration significative du Canine Brief Pain Inventory scores, en comparaison avec des chiens qui n'ont pas reçu de cannabidiol. La présente étude suggère que l'ajout de cannabidiol transmuqueux oral à un traitement pharmacologique multimodal pour l'arthrose canine améliore les scores de douleur signalés par le propriétaire et la qualité de vie des chiens, sans gravité effets indésirables.

Résumé : Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité du cannabidiol oral transmuqueux (OTM) (CBD), en complément d'un traitement pharmacologique multimodal des douleurs chroniques liées à l'arthrose chez les chiens. Vingt et un chiens ont été répartis au hasard en deux groupes : dans le groupe CBD (n = 9), OTM CBD (2 mg kg⁻¹ toutes les 12 h) a été inclus dans le protocole thérapeutique (anti-inflammatoire, gabapentine, amitriptyline), alors que dans le groupe C (n = 12), le CBD n'a pas été administré. Les chiens ont été évalués par les propriétaires basé sur le système de notation Canine Brief Pain Inventory avant le début du traitement (T0), et un (T1), deux (T2), quatre (T3) et douze (T4) semaines plus tard. Le score de sévérité de la douleur était significativement inférieur dans CBD que dans le groupe C à T1 (p = 0,0002), T2 (p = 0,0043) et T3 (p = 0,016). interférence de la douleur Le score était significativement plus bas dans le CBD que dans le groupe C à T1 (p = 0,0002), T2 (p = 0,0007) et T4 (p = 0,004). L'indice de qualité de vie était significativement plus élevé dans le groupe CBD au T1 (p = 0,003). L'addition d'OTM CBD a montré des résultats prometteurs. D'autres études pharmacocinétiques et à long terme dans des populations sont nécessaires pour favoriser son inclusion dans une approche pharmacologique multimodale pour douleurs liées à l'arthrose canine.

Mots-clés : Inventaire de la douleur brève canine ; cannabidiol; la douleur chronique; chiens; administration transmucoale orale ; l'arthrose; gestion de la douleur

1. Introduction

L'arthrose (OA) est une maladie progressive et dégénérative qui affecte les populations de chiens et provoque des douleurs et des crépitements dans les articulations, une mobilité réduite et une réticence à faire de l'exercice [1]. C'est l'une des principales causes de douleur chronique chez le chien, due à la fois à une inflammation active et à une composante inadaptée causée par une sensibilisation centrale [2]. La prise en charge de la douleur arthrosique comprend un traitement avec des anti-inflammatoires; non stéroïdiens (AINS) ou corticostéroïdes. Les effets secondaires potentiels de ces médicaments peuvent empêcher leur utilisation à long terme, en particulier chez les patients gériatriques présentant des comorbidités, telles que des maladies rénales et gastro-intestinales [3,4]. De plus, l'expérience clinique [5] et une revue des études expérimentales [6,7] indiquent clairement que les médicaments anti-inflammatoires ne procurent pas un soulagement complet de la douleur chez les chiens atteints d'arthrose. Des médicaments d'appoint aux propriétés analgésiques (par exemple, la gabapentine et l'amitriptyline) sont utilisés en association avec un traitement anti-inflammatoire chez les patients humains [8], et une approche similaire a été suggérée chez le chien [5]. La gabapentine est un médicament anticonvulsivant qui exerce ses effets analgésiques via un blocage des canaux calciques voltage-dépendants [9]. En raison de ce mécanisme d'action, il peut être utilisé chez les chiens atteints d'arthrose pour la gestion de la douleur avec des effets secondaires minimes, bien que les propriétaires doivent être avertis d'une éventuelle sédation au début de l'administration [10]. L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans le système nerveux central, et devrait donc renforcer la modulation nociceptive inhibitrice descendante [9]. À la connaissance des auteurs, il n'y a pas d'essais cliniques ou d'études expérimentales évaluant l'utilisation de l'amitriptyline pour la douleur liée à l'arthrose chez le chien, mais un aperçu de leur utilisation peut être recueilli dans la littérature. Les anti-inflammatoires, la gabapentine et l'amitriptyline sont des options disponibles pour le traitement à long terme chez les chiens arthrosiques qui ont connu des états de douleur chronique non gérée. Cependant, il existe encore un manque de connaissances sur leur efficacité, qu'elles soient administrées seules ou en association [2]. De plus, depuis l'absence de consensus dans la gestion de la douleur liée à l'arthrose canine, il y a une recherche constante pour trouver des thérapies alternatives, et de nouveaux traitements sont souvent suggérés et adoptés, malgré le manque d'efficacité clinique prouvée [12].

Au cours des trois dernières décennies, un nouveau système récepteur biochimique et physiologique, le système endocannabinoïde, a été décrit [13]. Le système des récepteurs endocannabinoïdes, composé de deux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de leurs ligands, joue un rôle dans la modulation de la douleur et l'atténuation de l'inflammation [14]. Les récepteurs cannabinoïdes sont largement distribués dans tout le système nerveux central et périphérique [13], et sont également présents dans la synoviale humaine [15]. Le cannabidiol (CBD) est un cannabinoïde non psychotrope qui exerce des effets immunomodulateurs, antihyperalgésiques, antinociceptifs et anti-inflammatoires, agissant comme un antagoniste allostérique non compétitif des récepteurs CB [16].

Compte tenu de ces propriétés pharmacologiques, le CBD représente une option thérapeutique intéressante chez les chiens atteints d'arthrose [17]. Malheureusement, sa biodisponibilité a été signalée comme étant extrêmement faible lorsqu'elle est administrée par voie orale à des chiens, probablement en raison d'un effet de premier passage élevé dans le foie [18].

La voie orale transmuqueuse (OTM) gagne en importance en médecine vétérinaire, en raison des avantages qu'elle offre par rapport à l'administration orale, intramusculaire et intraveineuse pour l'administration systémique de médicaments [19–21]. Ces avantages majeurs sont sa praticabilité aisée, l'absence de douleur lors de l'administration, l'apport élevé de la muqueuse sanguine et l'évitement de l'effet de premier passage hépatique ou de la dégradation gastro-intestinale [22,23].

Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'une formulation d'huile de CBD, incluse dans un régime pharmacologique multimodal, pour soulager la douleur chez les chiens atteints d'arthrose spontanée, suite à l'administration d'OTM. L'objectif secondaire comprenait l'identification de tout effet clinique indésirable associé à une thérapie pharmacologique multimodale de 12 semaines, et en particulier à l'huile de CBD administrée par la voie OTM. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'huile de CBD, administrée

à la muqueuse buccale des chiens, améliorerait l'efficacité d'un protocole analgésique multimodal sélectionné pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose, sans provoquer d'effets secondaires plus importants.

2. Matériels et méthodes

2.1. Animaux

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique institutionnel pour les soins aux animaux de l'Université de Milan (OPBA_15_2020), et tous les chiens ont été inscrits pour l'administration d'huile de CBD, après avoir obtenu le consentement éclairé écrit du propriétaire. L'étude comprenait vingt-quatre chiens appartenant à des clients, de race, d'âge, de poids corporel et de sexe différents, présentés à l'hôpital universitaire vétérinaire de l'Université de Milan (Lodi, Italie), pour l'évaluation et le traitement de la douleur liée à l'arthrose. Les critères d'inclusion étaient les suivants: signes radiographiques d'arthrose (c.-à-d. ostéophytes périarticulaires, espace articulaire irrégulier ou rétréci et sclérose osseuse sous-chondrale), signes de dysfonctionnement articulaire associés à l'arthrose (c.-à-d. boiterie, difficulté à s'allonger, se lever, monter ou descendre des escaliers, réticence à sauter ou difficulté à sauter) et articulation(s) douloureuse(s) à la palpation. Les résultats radiographiques et la localisation de l'arthrose ont été notés et enregistrés par un radiologue interne. Le dépistage des patients au départ (T0) comprenait un examen physique, une numération globulaire et une analyse biochimique sérique. Les critères d'exclusion comprenaient une maladie neurologique, néoplasique, rénale ou endocrinienne non contrôlée démontrée et des antécédents de coagulopathie. Les chiens qui ont reçu des médicaments anti-inflammatoires et/ou d'autres traitements analgésiques ou qui ont subi des interventions orthopédiques dans les quatre semaines précédant l'évaluation initiale ont été exclus de l'étude.

2.2. Étudier le design

Les chiens ont été recrutés sur une période de 12 mois et ont été impliqués dans un programme thérapeutique multimodal de 12 semaines pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose. Lors de l'inscription, tous les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes (CBD et C), à l'aide d'un logiciel commercial (Microsoft Office Excel 2013; Microsoft Corp, Redmond, WA, États-Unis). Quel que soit le groupe considéré, tous les chiens ont reçu par voie orale un anti-inflammatoire (firocoxib ou prednisone), de la gabapentine et de l'amitriptyline. Dans le groupe CBD, les patients ont également reçu une huile de CBD à la dose de 2 mg kg⁻¹ toutes les 12 h, qui a été ajoutée au protocole pharmacologique multimodal, et a été administrée par voie OTM. Dans le groupe C, l'administration de CBD n'était pas incluse. Le Firocoxib était le traitement anti-inflammatoire de premier choix. En cas d'effets indésirables rapportés suite à la prise d'AINS, l'administration de prednisone a été décidée en alternative au firocoxib. Plus précisément, la dose de médicaments anti-inflammatoires a été abaissée au cours de la période d'étude observationnelle, comme suit : le traitement a été administré par voie orale pendant la première semaine à une dose standard (5 mg kg⁻¹ toutes les 24 h pour le firocoxib, ou 0,5 mg kg⁻¹ toutes les 12 h pour la prednisone), puis la dose quotidienne a été réduite de 50% au cours de la deuxième semaine et à nouveau diminuée de 50% pendant le reste de la période d'étude. En cas de mauvaise réponse à la baisse de posologie, définie par une augmentation ≥ 1 du Pain Severity Score (PSS) et/ou ≥ 2 du Pain Interference Score (PIS) [24], la dose quotidienne d'anti-inflammatoire était ramenée à la dose plus élevée précédente. Les chiens ont également reçu de la gabapentine orale (10 mg kg⁻¹ toutes les 12 h pendant la première semaine, 5 mg kg⁻¹ toutes les 12 h pendant la période d'étude restante) et de l'amitriptyline orale (1 mg kg⁻¹ toutes les 24 h pendant toute la période d'étude).

L'huile de CBD utilisée dans cette étude était une formulation galénique qui ne peut être préparée et vendue que dans les pharmacies autorisées. L'huile de CBD contenait 40, 100 ou 200 mg de CBD mL⁻¹, selon le poids corporel des chiens, et des traces des autres cannabinoïdes (<0,01 mg mL⁻¹). L'ingrédient restant était l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (MCT). L'accès à la nourriture a été suspendu pendant une heure avant l'administration de CBD et a été rétabli une heure après le traitement. L'eau était donnée à volonté.

L'administration orale transmuqueuse de l'huile de CBD a été effectuée par le propriétaire à l'aide d'une seringue sans aiguille, insérée dans la poche buccale.

Pour évaluer la douleur et la qualité de vie du chien, les propriétaires ont été contactés par e-mail et invités à remplir le Canine Brief Pain Inventory (CBPI), un questionnaire validé basé sur une échelle d'évaluation numérique, qui contenait 11 questions sur la boiterie, l'humeur et la volonté de bouger, jouer et

sauter [25,26]. Quatre questions demandaient aux propriétaires d'évaluer la gravité de la douleur de leur chien au cours des jours précédents. Les 4 questions sur la sévérité de la douleur ont été notées sur une échelle numérique discrète de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur extrême); les réponses à ces questions ont été moyennées pour générer le PSS [25]. Six questions ont évalué l'interférence de la douleur avec l'activité générale du chien, sa joie de vivre et sa fonction locomotrice. Les 6 questions sur l'interférence de la douleur ont été notées sur une échelle numérique discrète de 0 (n'interfère pas) à 10 (interfère complètement); les réponses à ces questions ont été moyennées pour générer le PIS [25]. De plus, une dernière question a été incluse à la fin du questionnaire, pour obtenir l'évaluation globale du propriétaire de la qualité de vie du chien (Quality of Life Index, QoL) [26].

La question 11 (QoL) a été notée sur une échelle numérique discrète de 0 à 4, 0 représentant une mauvaise qualité de vie et 4 une excellente qualité de vie. Les propriétaires ont reçu une version italienne du questionnaire CBPI, traduite et révisée par trois auteurs, experts en gestion de la douleur chronique et maîtrisant parfaitement la langue d'origine et la langue cible. Tous les propriétaires ont été invités à évaluer leurs chiens sur la base du système de notation CBPI avant le début du traitement (T0), et à une (T1), deux (T2), quatre (T3) et douze semaines (T4) par la suite. Les résultats moyens de CBPI pour chaque point temporel ont été comparés entre les groupes CBD et C, et les résultats moyens de CBPI pour T1, T2, T3 et T4 ont été comparés à T0 au sein de chaque groupe.

Le succès individuel du traitement, défini comme une réduction ≥ 1 du PSS et ≥ 2 du PIS [24], a également été calculé. En outre, les propriétaires ont été invités à enregistrer la survenue de tout événement indésirable léger à modéré ou grave; le pryalisme léger et la somnolence temporaire étaient considérés comme des effets indésirables légers à modérés (interférant légèrement avec les habitudes habituelles du chien), tandis que le pryalisme grave, les troubles gastro-intestinaux, la léthargie et les changements de comportement ou la détresse étaient considérés comme graves (interférant de manière significative avec les habitudes habituelles du chien). Une numération globulaire et une analyse biochimique sérique ont été effectuées à la fin de la période d'évaluation de douze semaines.

23. Analyses statistiques

Un calcul a priori de la taille de l'échantillon a été effectué pour déterminer le nombre de chiens nécessaires pour cette étude, avec une puissance de 80%, un niveau alpha de 0,05 et un intervalle de confiance de 95%, en utilisant des données antérieures, suggérant un total Canine Brief Pain Inventory (CBPI) changement de score de 3 points sur 20 par rapport au départ comme indicateur de succès du traitement, avec un écart type de 4 points sur 20 [27]. Les calculs ont évalué que 7 chiens pour chaque groupe seraient nécessaires pour trouver des différences dans les résultats d'intérêt. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de PASW 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). L'hypothèse de normalité des données a été examinée par un test de Shapiro-Wilk avec un niveau $\alpha = 0,05$. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type (ET) ou en nombre de patients (%), le cas échéant. Pour les variables continues normalement distribuées, les comparaisons entre les groupes CBD et C ont été effectuées avec un test t de Student indépendant. La même approche a été utilisée pour évaluer les différences de chaque groupe en fonction du temps. Pour les variables catégorielles, le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les différences entre les groupes de traitement. La signification statistique a été fixée à $p < 0,05$.

3. Résultats

Vingt et un des 24 chiens appartenant à des clients répondaient aux critères d'inclusion, ont été inscrits à l'étude et assignés au groupe CBD (n = 9) ou au groupe C (n = 12). Les raisons du retrait pour les trois autres chiens comprenaient la présence d'anomalies neurologiques lors de l'évaluation de base (n = 1 chien dans le groupe C) et l'incapacité du propriétaire à retourner le questionnaire CBPI (n = 2 chiens dans le groupe CBD). Le tableau 1 résume les informations des chiens sur les résultats radiographiques et la localisation de l'arthrose des chiens recrutés. Le tableau 2 résume les informations des chiens sur la race, l'âge, le poids, le sexe et les dosages des analgésiques inclus dans le protocole multimodal. L'analyse statistique n'a détecté aucune différence entre le groupe CBD et C, en ce qui concerne l'âge ($p = 0,07$), le poids ($p = 0,06$) et le sexe ($p = 1,00$), soulignant l'homogénéité des groupes.

Tableau 1. Résultats radiographiques et arthrose (OA) atteinte articulaire des chiens recrutés dans groupes cannabidiol (CBD) (n = 9) et C (n = 12).

Groupe	Constatations radiographiques	Emplacement OA
1 CDB	OA modérée du grasset gauche avec tuméfaction intracapsulaire	Gauche raide
2 CDB	OA bilatérale modérée du coude, arthrose coxofémorale bilatérale légère	Coude gauche, coude droit, hanche bilatérale
3 CDB	arthrose sévère du coude droit	coude droit
4 CDB	Remodelage sévère de la coronoïde médiale (avec fragmentation sur le à droite) et arthrose bilatérale du coude	Coude gauche, coude droit
5 CBD	Remodelage sévère de la coronoïde médiale droite et arthrose bilatérale du coude	Coude gauche, coude droit
6 CBD	Remodelage modéré de la coronoïde médiale gauche, arthrose sévère du coude gauche	coude gauche
7 CDB	OA du grasset droit sévère avec tuméfaction intracapsulaire modérée, arthrose coxofémorale modérée bilatérale	Raideur droite, hanche bilatérale
8 CBD	Syndrome d'étouffement sévère bilatéral dû à une maladie des ligaments croisés crâniens	Grasset gauche, grasset droit
9 CDB	OA coxofémorale bilatérale modérée à sévère	hanche bilatérale
1 C	OA coxofémorale droite modérée, arthrose coxofémorale gauche sévère	hanche bilatérale
2C	OA sévère de l'épaule droite, arthrose modérée du coude droit	Epaule droite, coude droit
3 C	OA bilatérale sévère du coude, arthrose coxofémorale bilatérale modérée	Coude gauche, coude droit, hanche bilatérale
4C	arthrose modérée de l'épaule droite	épaule droite
5 C	Arthrose bilatérale sévère du coude, arthrose coxofémorale bilatérale modérée	Coude gauche, coude droit, hanche bilatérale
6c	OA coxofémorale sévère bilatérale	hanche bilatérale
7C	arthrose sévère du coude droit	coude droit
8C	OA coxofémorale bilatérale sévère	hanche bilatérale
9C	OA sévère du coude droit, arthrose légère du grasset gauche	Coude droit, grasset gauche
10C	OA coxofémorale bilatérale modérée	hanche bilatérale
11C	arthrose modérée de l'épaule droite, arthrose bilatérale sévère du coude	Coude gauche, coude droit, épaule droite
12C	OA coxofémorale bilatérale sévère	hanche bilatérale

Tableau 2. Race, âge, poids, sexe et thérapies antalgiques administrées aux chiens recrutés dans les groupes CBD (n = 9) et C (n = 12). SID, une fois par jour; IDB, deux fois par jour.

Groupe	élevé	Âge	Poids (kg)	Sexe (mois)	AINS	Glucocorticoïdes	Gabapentine	Amitriptyline	CDB
1 CDB	Bâtard	156	23	Femelle	Firocoxib femelle (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	Aucun	10–5 mg kg ⁻¹ BID	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID
2 CBD	Spagueul Breton	144	18	Femelle	Aucun	Prednisone (0,5–0,12 mg kg ⁻¹ BID) 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID
3 CBD	Bulldog anglais	96	25	Femelle	Firocoxib masculin (5–2,5 mg kg ⁻¹ SID)	Aucun	5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID
4 CDB	canne corso	125	45	Femelle	Firocoxib femelle (5–2,5 mg kg ⁻¹ SID)	Prednisone (0,5–0,12 mg kg ⁻¹ BID) 10–5 mg kg ⁻¹ BID	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID	2 mg kg ⁻¹ BID
5 CBD	Labrador retriever	110	45	Masculin	Firocoxib masculin (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	kg ⁻¹ BID 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID	2 mg kg ⁻¹ BID
6 CBD	Dogue de Bordeaux	84	60	Masculin	Firocoxib masculin (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	Aucun	5 mg kg ⁻¹ BID	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID
7 CBD	Border Collie	156	20	Masculin	Aucun	Aucun 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID	2 mg kg ⁻¹ BID
8 CDB	Boxeur	108	33	Masculin	Firocoxib masculin (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID	2 mg kg ⁻¹ BID
9 CDB	Boxeur	108	40	Femelle	Firocoxib femelle (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	0,12 mg kg ⁻¹ BID) 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	2 mg kg ⁻¹ BID	2 mg kg ⁻¹ BID
1 C	Berger Australien	156	24	Masculin	Firocoxib masculin (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	BID) 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun	Aucun
Labrador Retriever 2C		152	41	Masculin	Firocoxib (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	(0,5–0,12 mg kg ⁻¹ BID) 10–5 mg kg ⁻¹ BID 10–5 mg	1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun	Aucun
Golden retriever 3C		173	29	Masculin	Firocoxib (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	mg kg ⁻¹ BID	5 mg kg ⁻¹ BID 10–5	1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
4C	Cocker	167	13	Femelle	Firocoxib (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)			1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
5C	Labrador Retriever	161	30	Femelle	Firocoxib (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)			1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
6 C	Berger Allemand	115	25			Aucun		1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
7C	Labrador Retriever	153	34	Masculin	Aucun			1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
8 C	Berger Allemand	108	25	Femelle	Aucun			1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
9C	Bâtard	180	10	Masculin	Firocoxib (5–2,5 mg kg ⁻¹ SID)			1 mg kg ⁻¹ SID	Aucun
10C	Bâtard	127	22	Masculin	Aucun			mg kg ⁻¹ SID	Aucun
11C	Bulldog anglais	108	27	Femelle	Firocoxib femelle (5–2,5 mg kg ⁻¹ SID)	Aucun		mg kg ⁻¹ SID	Aucun
12C	Bâtard	182	18	Masculin	Firocoxib masculin (5–1,25 mg kg ⁻¹ SID)	Aucun		mg kg ⁻¹ SID	Aucun

Scores de base pour PSS (5 ± 2 dans le groupe CBD et 6 ± 2 dans le groupe C, $p = 0,29$), PIS (6 ± 2 dans le groupe CBD et 7 ± 2 dans le groupe C, $p = 0,24$) et QoL (3 ± 1 dans le groupe CBD et 2 ± 1 dans le groupe C, $p = 0,12$) étaient similaires entre les groupes. Le score d'intensité de la douleur était significativement plus faible dans le CBD que dans le groupe C à une (T1), deux (T2) et quatre semaines (T3) après le début du traitement: 3 ± 2 contre 7 ± 2 ($p = 0,0002$), 3 ± 1 contre 5 ± 2 ($p = 0,0043$) et 3 ± 2 contre 5 ± 2 ($p = 0,016$), respectivement. Le score d'interférence de la douleur était significativement plus faible dans le CBD que dans le groupe C à une (T1), deux (T2) et douze semaines (T4) après le début du traitement: 2 ± 1 contre 7 ± 2 ($p = 0,0002$), 3 ± 1 contre 6 ± 2 ($p = 0,0007$) et 2 ± 1 contre 6 ± 2 ($p = 0,004$), respectivement. L'indice de qualité de vie était significativement plus élevé dans le CBD que dans le groupe C à T1: 4 ± 1 contre 2 ± 1 ($p = 0,003$), respectivement. Les scores PSS, PIS et QoL des chiens recrutés dans les groupes CBD et C sont rapportés dans le tableau 3.

Dans le groupe CBD, la comparaison des scores moyens PSS, PIS et QoL entre T0 et chaque point de temps successif a montré une diminution du PSS entre la ligne de base et T2 ($p = 0,01$) et entre la ligne de base et T3 ($p = 0,03$). Le score d'interférence de la douleur (PIS) était significativement plus faible dans le groupe CBD à T1 ($p = 0,001$), T2 ($p = 0,0007$), T3 ($p = 0,04$) et T4 ($p = 0,004$) par rapport au départ. Dans le groupe CBD, la qualité de vie a augmenté à T1 ($p = 0,008$), T2 ($p = 0,04$) et T4 ($p = 0,01$) par rapport au départ. Malgré l'absence de variations significatives des scores PSS, PIS et QoL entre le départ et les autres périodes examinées, les chiens affectés au groupe C ont connu une diminution des scores de douleur et une amélioration de la qualité de vie.

Le traitement a réussi à réduire le PSS chez 6 chiens sur 9 (67 %) du groupe CBD à T1, T2 et T3, et chez 5 chiens sur 9 à T4 (56 %). Dans le groupe C, compte tenu du PSS, le traitement a été classé comme réussi chez 1 chien sur 12 (8%) à T1, 2 chiens sur 12 (17%) à T2 et T4 et 3 chiens sur 12 (25%) à T3. .

Lors de l'examen du PIS, le traitement dans le groupe CBD a réussi chez 6 chiens sur 9 (67 %) à T1 et T2, 5 chiens sur 9 (56 %) à T3 et 4 chiens sur 9 (44 %) à T4. Dans le groupe C, compte tenu du PIS, le traitement a été classé comme réussi chez un seul chien (8%) à T2, T3 et T4.

Dans le groupe CBD, 7 chiens sur 9 (78 %) ont reçu du firocoxib et 2 sur 9 (22 %) ont reçu de la prednisone. Dans le groupe C, 9 chiens sur 12 (75 %) ont reçu du firocoxib et 3 sur 12 (25 %) ont reçu de la prednisone. Aucune différence statistique entre les groupes CBD et C n'a été observée pour l'administration de firocoxib ($p = 0,47$) et de prednisone ($p = 0,47$). De plus, chez 2 chiens sur 7 (29%) (groupe CBD) et 4 chiens sur 9 (44%) (groupe C), les symptômes liés à l'arthrose se sont aggravés peu de temps après que le traitement par le firocoxib a été réduit à la dose la plus faible. Cependant, l'augmentation du firocoxib à 50% de la dose standard a permis d'inverser cette aggravation.

Chez tous les chiens, l'administration orale transmuqueuse de CBD a été bien tolérée, avec des effets secondaires gastro-intestinaux légers ou absents. Chez deux chiens du groupe CBD (2 sur 9, 22%), un ptyalisme minimal a été observé, tandis que chez un chien du groupe CBD et chez deux chiens du groupe C (3 sur 9, 33%), une somnolence et une ataxie légère ont été observées. signalé. Aucun changement pertinent dans le nombre de cellules sanguines mesuré et l'analyse biochimique sérique n'a été noté dans les groupes CBD ou C à la fin de la période d'évaluation de douze semaines (données non présentées).

Tableau 3. Pain Severity Score (PSS), Pain Interference Score (PIS) et Quality of Life Index (QoL) (adoptés par Brown et al., 2008) des chiens inscrits au CBD (n = 9) et C (n = 12) groupes.

Point de temps	score	T0			T1			T2			T3			T4		
		PSS un B	PIPI c,d,e,f	Qualité de vie g, h, je	PSS *	PIPI *,c	Qualité de vie *,g	PSS *,un	PIPI *,ré	Qualité de vie h	PSS *, b	PIPI et	Qualité de vie	PSS	PIPI *,F	Qualité de vie ™
1	CDB	4	5	3	3	---	3	---	4	3	---	4	3	---	3	4
---	CDB	---	---	3	1	1	4	1	1	4	1	1	4	---	1	3
3	CDB	5	5	3	1	3	4	3	4	3	6	6	3	6	3	3
4	CDB	9	9	1	4	5	3	3	3	3	3	4	3	3	1	4
5	CDB	5	6	---	---	1	4	3	---	4	3	3	4	5	4	4
6	CDB	9	9	---	5	3	3	5	---	---	---	6	---	3	---	---
---	CDB	5	6	3	5	4	4	4	3	3	3	4	4	3	4	4
8	CDB	3	---	3	1	1	4	3	4	3	5	6	3	5	---	3
9	CDB	6	8	3	---	---	3	3	4	3	4	5	3	4	---	4
moyenne		5.33	6.33	2.55	2.66	2.44	3.55	3	3	3.11	3.22	4.33	3.22	3.66	2.44	3.44
---		2.4	2.2	0,7	1.6	1.4	0,5	1.2	1.1	0,6	1.5	1.6	0,6	1.4	1.1	0,7
1	C	4	8	3	---	---	3	4	---	4	4	4	4	3	6	4
---	C	8	8	1	8	8	1	8	9	1	8	8	---	---	8	---
3	C	9	9	---	9	8	1	8	8	---	---	---	---	---	9	3
4	C	---	8	---	8	---	---	---	---	3	---	6	3	6	---	1
5	C	4	8	---	5	8	---	4	8	---	4	6	---	3	8	---
6	C	6	6	3	9	5	3	4	5	3	6	4	3	6	5	3
---	C	5	6	3	5	5	3	3	---	4	3	4	4	---	---	4
8	C	---	3	4	3	3	4	3	3	4	---	1	4	---	3	4
9	C	8	9	1	6	9	1	---	8	---	6	---	1	---	8	3
dix	C	---	9	---	---	8	1	6	8	---	---	---	---	---	9	3
Onze	C	---	8	---	---	---	---	---	---	---	---	6	3	6	6	3
12	C	3	5	---	5	5	---	3	5	---	3	3	---	3	5	---
moyenne		5.83	7.25	2.25	6.58	6.66	2.08	5.3	6.41	2.58	5.33	5.25	2.66	4.92	6.33	2.83
---		2.2	1.9	0,8	1.8	1.7	0,9	2.0	2.2	0,9	2.0	2.1	1.0	2.1	2.3	0,9

p < 0,05 entre les groupes au même moment (*). p < 0,05 intra groupe CBD par rapport au départ (T0) : PSS T0 versus PSS T2 (a) ; PSS T0 versus PSS T3 (b) ; PIS T0 versus PIS T1 (c) ; PIS T0 versus PIS T2 (d) ; PIS T0 versus PIS T3 (e) ; PIS T0 versus PIS T4 (f) ; QV T0 versus QV T1 (g) ; QoL T0 versus QoL T2 (h), QoL T0 versus QoL T4 (i). Aucune différence statistique au sein du groupe C par rapport à la ligne de base (T0).

4. Discussion

À la connaissance des auteurs, la présente étude est la première à évaluer les effets cliniques de l'administration OTM d'huile de CBD chez le chien. Une réduction significative de la perception de la douleur et une augmentation significative de la qualité de vie ont été obtenues chez les chiens atteints d'arthrose spontanée recevant de l'huile de CBD OTM (2 mg kg⁻¹ toutes les 12 h), en plus d'un régime analgésique multimodal, par rapport aux résultats chez les chiens du groupe témoin.

En raison de la neurobiologie complexe de la douleur chronique, il est raisonnable de croire que la thérapie pharmacologique multimodale est avantageuse pour le traitement de l'arthrose [28], bien que cette approche ait reçu peu d'attention dans la littérature vétérinaire [29]. De plus, le recours à une approche thérapeutique multimodale peut réduire les doses d'analgésiques et donc leurs effets indésirables [30]. La présente étude comprenait une large gamme de médicaments analgésiques, renforçant l'importance d'un traitement multimodal chez les chiens souffrant de douleur chronique arthrosique. L'arthrose peut provoquer une hyperalgésie et évoluer vers une douleur neuropathique [31], par conséquent, l'utilisation d'adjuvants antalgiques, tels que l'amitriptyline et la gabapentine, semble conseillée. Malgré le manque de preuves de haute qualité pour étayer leur utilisation, d'après l'expérience des auteurs, la gabapentine et l'amitriptyline ont fourni les résultats les plus intéressants dans le soulagement de la douleur en plus du traitement par AINS chez les chiens atteints d'arthrose. À l'heure actuelle, les AINS et les glucocorticoïdes sont les médicaments les plus largement utilisés pour le traitement de l'arthrose chez les animaux [32]. Les effets de ces deux groupes de produits pharmaceutiques sont similaires, car ils ont tous deux des effets anti-inflammatoires, ont des effets directs sur le métabolisme du cartilage et peuvent stimuler la synthèse de l'interleukine-1 [33,34]. Le nombre de chiens ayant reçu des AINS ou des glucocorticoïdes dans cette étude était similaire entre les groupes. Grâce à la similitude entre les deux groupes de traitement et à l'affinité prouvée entre les effets sur l'arthrose des AINS et des glucocorticoïdes, il est possible de faire une comparaison entre les groupes CBD et C.

Dans la présente étude, le questionnaire CBPI a été utilisé pour détecter les changements dans les scores de douleur et pour identifier les différences en termes de soulagement de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie en réponse au traitement. Ce système de notation a été spécifiquement conçu pour quantifier l'intensité de la douleur et son impact sur les activités quotidiennes des chiens dans leur environnement, et il a été validé en tant qu'outil du propriétaire pour évaluer la douleur liée à l'arthrose [24,25]. Le questionnaire est divisé en un PSS, qui évalue l'ampleur de la douleur d'un animal, un PIS, qui évalue le degré auquel la douleur affecte les activités quotidiennes et une évaluation globale de la qualité de vie [25,26]. Dans la présente étude, l'augmentation du confort et de l'activité des chiens inclus dans le groupe CBD était représentée par des valeurs moyennes PSS et PIS plus faibles, ainsi que par des valeurs moyennes QoL plus élevées, par rapport au groupe C, à chaque instant. Bien que ces valeurs ne diffèrent pas toujours de manière significative, l'amélioration des scores PSS, PIS et QoL était constante. En fait, les changements par rapport aux valeurs de base se sont avérés significativement différents dans le groupe CBD à T2 et T3 pour PSS, et à chaque instant pour PIS. Dans le groupe CBD, la qualité de vie a augmenté à T1, T2 et T4 par rapport à la ligne de base. Malgré l'absence de variations significatives des scores PSS, PIS et QoL entre le départ et les autres périodes examinées, les chiens affectés au groupe C ont connu une diminution progressive des scores de douleur et une amélioration de la qualité de vie. Ces résultats, bien que non statistiquement significatifs, permettent aux auteurs de supposer que même la combinaison entre un anti-inflammatoire, la gabapentine et l'amitriptyline a entraîné certains effets bénéfiques en termes de soulagement de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie. Il est également possible que des résultats significatifs au sein du groupe C puissent être observés avec une taille d'échantillon plus grande.

Une évaluation récente de la capacité du CBPI à détecter une amélioration significative chez les chiens arthrosiques traités au carprofène a révélé qu'une diminution du PSS \dot{y} 1 et une diminution du PIS \dot{y} 2 entraînaient la puissance statistique la plus élevée pour prédire si un traitement conduirait à une réponse chez un chien individuel [24]. Lors de l'examen des résultats individuels dans la présente étude, le succès du traitement a été obtenu chez plus de chiens du groupe CBD, par rapport au groupe C. Nos résultats suggèrent que les changements détectés pourraient être dus à une réponse positive au traitement CBD OTM, également en utilisation à long terme. En fait, une amélioration significative des scores CBPI a également été montrée à T4, après un traitement de 12 semaines avec CBD. L'utilisation d'huile de CBD par voie orale pour la gestion de la douleur arthrosique chez le chien a déjà été étudiée [17]. Cette étude a démontré une diminution significative du PSS et du PIS et une augmentation significative de l'activité des chiens aux semaines 2 et 4, par rapport à la valeur initiale, mais l'efficacité à long terme n'a pas été évaluée [17].

Pharmacologiquement, le CBD a un mécanisme de signalisation complexe. Il peut à la fois activer et faire taire les récepteurs cannabinoïdes, ainsi que moduler les voies des récepteurs cannabinoïdes, influençant la signalisation nociceptive et réduisant la progression de l'inflammation à long terme [35]. Inclure le CBD dans un traitement médicamenteux multimodal est une stratégie que les auteurs ont utilisée afin de gérer plus efficacement la douleur liée à l'arthrose chez les chiens. Les résultats ont montré que cette approche peut être efficace, suggérant que le CBD peut augmenter les effets simultanés des médicaments analgésiques, probablement en exerçant une modulation positive sur les récepteurs de la glycine et du vanilloïde TRPV1, qui jouent un rôle central dans le développement de l'arthrose [35].

De plus, il est bien connu que le système cannabinoïde pourrait être exposé à la dégradation par la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), et que cette importante voie de dégradation pourrait convertir les cannabinoïdes en médiateurs pro-inflammatoires et pro-nociceptifs, tels que les prostamides, les prostaglandines et la prostacycline. esters de glycérol [36]. Par conséquent, les AINS qui inhibent la COX-2 pourraient atténuer la dégradation des cannabinoïdes, prolonger ses effets et prévenir sélectivement la formation de médiateurs pro-inflammatoires et pro-nociceptifs [37]. De plus, il a été démontré que la COX-2 joue un rôle dans la sensibilisation centrale et que les inhibiteurs de la COX-2 peuvent empêcher ce processus [38].

Les auteurs conseillent vivement l'utilisation d'AINS inhibiteurs de la COX-2 (sauf contre-indication spécifique) dans le cadre d'un traitement multimodal des douleurs arthrosiques chez le chien, surtout si le CBD est co-administré, car cette interaction pharmacologique pourrait entraîner une réduction progressive de la douleur perçue .. par l'animal. Les avantages de cette thérapie à long terme pourraient inclure un meilleur contrôle de la douleur, une plus grande amélioration de la mobilité et le ralentissement potentiel du processus arthrosique grâce à une meilleure utilisation des articulations, même si l'administration continue d'anti-inflammatoires pourrait entraîner une incidence accrue de événements indésirables. En conséquence, les récentes directives humaines suggèrent l'administration de la dose efficace la plus faible d'AINS pour minimiser les effets secondaires, et uniquement pendant le temps nécessaire [39].

Il n'existe à ce jour aucune étude concernant l'utilisation à long terme des anti-inflammatoires chez le chien, alors qu'une étude menée en médecine humaine par Luyten et ses collaborateurs (2007) [40] a montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les patients exposés à l'un ou l'autre traitement de longue durée ou intermittent par AINS, à l'exception de la prise d'analgésie de secours, moins fréquente dans le groupe de traitement de longue durée. Une autre étude, par Gunew et ses collègues (2008) [41], a rapporté que le méloxicam oral était sans danger pour le traitement à long terme de l'arthrose chez les chats, y compris ceux d'âge avancé. Dans la présente étude, le firocoxib ou la prednisone ont été progressivement diminués au fil du temps, afin d'atteindre la dose efficace la plus faible, comme solution possible au défi du traitement à long terme de la douleur arthrosique chez le chien. Les thérapies analgésiques concomitantes peuvent avoir aidé à réduire la dose anti-inflammatoire efficace, en particulier chez les chiens qui ont reçu du CBD en plus du protocole pharmacologique multimodal; en fait, les sujets du groupe CBD ont présenté une meilleure réponse à la réduction du firocoxib à la dose la plus faible, par rapport aux chiens affectés au groupe C. Ainsi, selon les auteurs, l'inclusion du CBD et des thérapies antalgiques concomitantes (c'est-à-dire la gabapentine et l'amitriptyline) dans un protocole analgésique multimodal semble être une stratégie prometteuse chez les chiens atteints d'arthrose, afin de minimiser les effets indésirables associés à la survenue à long terme. consommation d'anti-inflammatoires.

Une étude récente chez le chien a montré que la délivrance de CBD via une base d'huile semble être la méthode d'absorption préférentielle, tandis que les billes d'huile et le transdermique ne semblent pas aussi efficaces que les huiles infusées [42]. En fait, le véhicule à base d'huile semble être le premier choix, en raison de la nature lipophile du CBD [43]. Malheureusement, la biodisponibilité du CBD a été signalée comme étant faible (allant de 13 à 19 %) lorsqu'elle est administrée par voie orale à des chiens et à des humains, probablement en raison de l'effet de premier passage élevé du foie [18–44], ainsi que de sa mauvaise qualité gastro-intestinale démontrée . perméabilité [45]. Comme le médicament a une faible solubilité aqueuse et subit un métabolisme de premier passage, des voies d'administration alternatives sont nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques réussis en contournant l'effet de premier passage. Pour confirmer cette affirmation, des données d'auteurs non publiées ont souligné un soulagement inadéquat de la douleur après l'administration orale de CBD, dans le cadre d'un protocole thérapeutique multimodal chez les chiens atteints d'arthrose spontanée. Chez les patients susmentionnés, l'administration d'huile de CBD par voie OTM, au lieu de la voie orale, a entraîné un soulagement satisfaisant de la douleur et une amélioration de la qualité de vie. La voie OTM permet d'éviter l'effet métabolique de premier passage et la dégradation gastro-intestinale observés pour l'administration orale.

drogues. La richesse de l'apport sanguin de la muqueuse buccale permet aux médicaments administrés par cette voie d'atteindre des concentrations thérapeutiques systémiques [22,23]. De plus, la voie OTM représente une alternative attrayante aux autres voies d'administration de médicaments, étant une technique non invasive et indolore, qui nécessite une contention minimale et ne cause pas de détresse chez les patients [46]. La praticabilité facile pour le propriétaire est un autre avantage majeur, nécessitant des compétences techniques minimales par rapport aux autres voies d'administration [23]. Chez l'homme, le développement d'un spray oromucosal contenant un rapport d'environ 1:1 de THC et de CBD a fourni une méthode d'administration non invasive, qui s'est avérée montrer des améliorations cliniquement significatives pour le soulagement symptomatique de la douleur chronique incontrôlée dans le cancer avancé. patients [47]. Cependant, la voie OTM peut être plus variable que l'administration IV ou IM en raison de la possibilité d' avaler la dose délivrée, de perte du médicament hors de la bouche, d'expulsion du médicament par toux ou crachats et vomissements, ou de ptyalisme réduisant ou diluant la quantité de médicament. médicament pour l'absorption [48]. La formulation d'huile de CBD administrée dans la présente étude était sans saveur, et cet aspect peut avoir empêché l'incidence de ptyalisme et de vomissements marqués. Un ptyalisme léger et transitoire a été observé chez deux des 9 chiens recevant du CBD, tandis que les vomissements étaient absents, suggérant une palatabilité de formulation de médicament appropriée. De plus, la formulation d'huile contenait 40, 100 ou 200 mg de CBD basé sur mL⁻¹ poids du patient, afin de minimiser le volume administré. En fait, des volumes plus petits d'OTM sont cliniquement plus efficaces, ont moins de chance d'induire la déglutition, le ptyalisme et/ou la perte de médicaments en dehors de la bouche [49]. D'autres études, y compris une étude pharmacocinétique de l'administration transmuqueuse orale de CBD, seul ou en combinaison avec d'autres thérapies pharmacologiques, sont nécessaires, afin d'évaluer la biodisponibilité de ce médicament administré par ce type de voie chez le chien. Une somnolence et une ataxie légère ont été observées chez un chien du groupe CBD et chez deux chiens du groupe C, mais ces effets indésirables ont été transitoires et se sont résolus immédiatement après la réduction de la dose de gabapentine à 5 mg kg⁻¹ toutes les 12 h. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques modérés/sévères, et il y a eu un soulagement fiable de la douleur et une amélioration de la qualité de vie.

La présente étude en compte plusieurs. L'effet sur le nombre de cellules sanguines et l'analyse chimique du sérum de la période de traitement de 12 semaines n'a pas été évalué statistiquement. Aucun changement pertinent n'a été noté dans les groupes CBD ou C, conformément aux conclusions d'une étude précédente, ne montrant aucune altération cliniquement significative du nombre de cellules sanguines et de la chimie sérique au cours de l' administration de produits à base de chanvre riche en CBD pendant 12 semaines chez des chiens en bonne santé [50]. Cependant, une population clinique de chiens arthrosiques ayant reçu un traitement oral à l'huile de CBD a montré une augmentation significative au fil du temps de la phosphatase alcaline (ALP), de la ligne de base à la semaine 4 [17]. Par conséquent, il pourrait être prudent de surveiller les valeurs des enzymes hépatiques (en particulier l'ALP) chez les chiens recevant de l'huile de CBD pendant de longues périodes, jusqu'à ce que des études contrôlées de sécurité à long terme soient disponibles. De plus, la conformité du propriétaire à l'évaluation du traitement peut avoir partiellement affecté les résultats de la comparaison entre les groupes. Cependant, bien que le CBPI ait une composante subjective, des études sur des chiens ont indiqué que les propriétaires sont capables d'évaluer la réponse de leur animal au traitement analgésique et que les évaluations vétérinaires de la douleur chronique ne sont pas aussi sensibles que les évaluations. Bien que, dans la présente étude, la version anglaise du questionnaire CBPI ait été traduite et révisée par trois auteurs experts en gestion de la douleur chronique et maîtrisant parfaitement la langue d'origine et la langue cible, la version italienne du questionnaire CBPI n'a pas été validée auparavant, et d'autres études de validation sont nécessaires. Une autre limitation est qu'une huile placebo n'a pas été administrée en plus du protocole pharmacologique multimodal attribué au groupe C. Cela peut avoir provoqué un effet placebo pour les propriétaires administrant une huile-médicament spécialement formulée aux chiens du groupe CBD. Cependant, les auteurs ont tenté de limiter le potentiel de biais en aveuglant les propriétaires de l'existence d'un autre groupe de traitement, pour s'assurer qu'ils considéraient chacun des protocoles multimodaux attribués comme potentiellement efficaces.

5. Conclusions

Dans l'ensemble, selon les scores CBPI attribués par le propriétaire, une gestion satisfaisante de la douleur et de la qualité de vie a été obtenue chez les chiens recevant de l'huile de CBD OTM (2 mg kg⁻¹ toutes les 12 h), en plus d' une approche pharmacologique multimodale pour le traitement de Douleur liée à l'arthrose. Combiné avec un

médicament anti-inflammatoire, gabapentine et amitriptyline, le CBD semble améliorer le soulagement de la douleur arthrosique et l'amélioration de la qualité de vie. De plus, sa co-administration se révèle utile pour réduire la posologie des autres médicaments administrés, minimisant la gravité et l'incidence des effets secondaires associés. La tolérance élevée du CBD par les patients, la facilité d'utilisation et la rareté des effets indésirables de la voie d'administration OTM peuvent représenter des avantages potentiels pour un traitement à long terme.

Contributions des auteurs : Conceptualisation, GR et FAB ; méthodologie, GR, FAB ; validation, FAB, FDC, DG, VR, FF, ESD, MA et GRÿ; analyse formelle, FF, MA ; enquête, FAB; ressources, FF, RG ; curation des données, FAB, FDC, DG, VR et GRÿ; rédaction—préparation du brouillon original, FABÿ; rédaction—révision et édition, GR, FAB, FDC, DG, VR, ESDÿ; visualisation, FDC, DG, VRÿ; surveillance, CDFÿ; administration du projet , GR Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Financement : Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

références

1. Teixeira, L.R.ÿ; Lune, SPÿ; Matsubara, L.M.ÿ; Capot, MLÿ; Santos, BPÿ; Mosquée, LRÿ; Faria, LGÿ; Agostinho, F.S.ÿ; Hielm-Björkman, A. Évaluation par le propriétaire de l'intensité de la douleur chronique et résultats de l'analyse de la marche de chiens atteints de dysplasie de la hanche traités par acupuncture. *J. Am. Vétérinaire. Assoc.* **2016**, *249*, 1031-1039. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
2. Belle, J.ÿ; Helm, J.ÿ; Reid, J. Les attitudes des vétérinaires face à la douleur chronique chez les chiens. *Vétérinaire. Rec.* **2014**, *175*, 428-434. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
3. Johnston, SAÿ; Budsberg, SC Anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes pour la prise en charge de l'arthrose canine. *Vétérinaire. Clin. N.Am. Petite anim. pratique* **1997**, *27*, 841–862. [\[Référence croisée\]](#)
4. Kukanich, B.ÿ; Bidgood, T.ÿ; Knesl, O. Pharmacologie clinique des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien. *Vétérinaire. Anesthésie. Analg.* **2012**, *39*, 69–90. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
5. Lascelles, B.D.ÿ; Main, DC Traumatismes chirurgicaux et affections chroniquement douloureuses - dans notre niveau de confort mais au-delà de leur ? *J. Am. Vétérinaire. Assoc.* **2002**, *221*, 215-222. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
6. Vasseur, P.B.ÿ; Johnson, ALÿ; Budsberg, Caroline du Sudÿ; Lincoln, JDÿ; Toombs, J.P.ÿ; Whitehair, JG; Lentz, EL Essai randomisé et contrôlé sur l'efficacité du carprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien, dans le traitement de l'arthrose chez le chien. *J. Am. Vétérinaire. Assoc.* **1995**, *206*, 807–811.
7. Hazewinkel, HAW; Van Den Brom, NOUS; Theijse, LFH; Pollmeier, M.; Hanson, PD Dosage réduit de kétoprofène pour le traitement à court et à long terme des douleurs articulaires chez le chien. *Vétérinaire. Rec.* **2003**, *152*, 11-14. [\[Référence croisée\]](#)
8. Todd, C. Relever le défi thérapeutique du patient arthrosique. *JAm Pharm. Assoc.* **2002**, *42*, 74–82. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
9. Kukanich, B. Analgésiques oraux ambulatoires chez les chiens et les chats au-delà des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une approche fondée sur des données probantes. *Vétérinaire. Clin. N.Am. Petite anim. pratique* **2013**, *43*, 1109-1125. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
10. Rychel, JK Diagnostic et traitement de l'arthrose. *Haut. Anime de compagnie. Med.* **2010**, *25*, 20–25. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
11. Ivanavicius, SPÿ; Boule, ADÿ; Heapy, C.G.ÿ; Westwood, FR; Murray, F.; Lire, SJ La pathologie structurelle dans un modèle d'arthrose chez les rongeurs est associée à la douleur neuropathiqueÿ: expression accrue de l'ATF-3 et caractérisation pharmacologique. *Douleur* **2007**, *128*, 272–282. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
12. Johnston, SAÿ; McLaughlin, R.M.ÿ; Budsberg, SC Prise en charge non chirurgicale de l'arthrose chez le chien. *Vétérinaire. Clin. N.Am. Petite anim. pratique* **2008**, *38*, 1449-1470. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
13. Herkenham, M.; Lynn, AB; Petit, MD; Johnson, M.R.ÿ; Melvin, L.S.ÿ; de Costa, BR; Rice, KC Localisation des récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau. *proc. Natl. Acad. Sci.USA* **1990**, *87*, 1932–1936. [\[Référence croisée\]](#)
14. Di March, V.; Bifulco, M.; De Petrocellis, L. Le système endocannabinoïde et son exploitation thérapeutique. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 771–784. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
15. Richardson, D.; Pearson, RG; Kurian, N.; Latif, M.L.; Garle, MJ; Barrett, DA; Kendall, DA; Scammell, ÉTREÿ; Reeve, AJ; Chapman, V. Caractérisation du système récepteur cannabinoïde dans le tissu et le liquide synovial chez les patients souffrant d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde. *Arthrite Res.* **2008**, *10*, 43. [\[Référence croisée\]](#)
16. Zhornitsky, S.; Potvin, S. Cannabidiol chez l'homme - la quête de cibles thérapeutiques. *Produits pharmaceutiques* **2012**, *5*, 529–552. [\[Référence croisée\]](#)

17. Pari, L.J.; Bosch, J.M.; Frye, C.W.; Schwark, W.S.; Mann, S.; Wolfe, L.; Brown, H.; Berthelsen, E.S.; Wakshlag, J.J. Pharmacocinétique, innocuité et efficacité clinique du traitement au cannabidiol chez les chiens arthrosiques. *De face. Vétérinaire. Sci.* **2018**, *5*, 165. [\[Référence croisée\]](#)
18. Samara, E.; Bialer, M.; Mechoulam, R. Pharmacocinétique du cannabidiol chez le chien. *Médicament Metab. Dispositif* **1988**, *16*, 469–472.
19. Mannila, J.; Jarvinen, T.; Jarvinen, K.; Jarho, P. La méthode de complexation par précipitation produit un complexe d'inclusion de cannabidiol/béta-cyclodextrine adapté à l'administration sublinguale de cannabidiol. *J. Pharma. Sci.* **2007**, *96*, 312–319. [\[Référence croisée\]](#)
20. Puits, S.M.; Glérum, L.E.; Papich, M.G. Pharmacocinétique du butorphanol chez le chat après administration intramusculaire et administration transmuqueuse buccale. *Am. J. Vétérinaire. Résolution* **2008**, *69*, 1548-1554. [\[Référence croisée\]](#)
21. Dent, B.T.; Aarnes, T.K.; Wavreille, V.; Virginiey, J.; Lakritz, J.; Lerche, P.; Kukanich, B.; Ricco Pereira, C.H.; Bednarski, R.M. Pharmacocinétique et effets pharmacodynamiques de l'administration orale transmuqueuse et intraveineuse de dexmédétomidine chez le chien. *Am. J. Vétérinaire. Résolution* **2019**, *80*, 969–975. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
22. Messager, K.M.; Hopfensperger, M.; Knych, H.; Kongy, P.; Papich, M.G. Pharmacocinétique de la détomidine après administration intraveineuse orale-transmuqueuse et effets sédatifs du traitement oral-transmuqueux chez chiens. *Am. J. Vétérinaire. Résolution* **2016**, *77*, 413–420. [\[Référence croisée\]](#)
23. Di Cesare, F.; Gioeni, D.; Rivasio, G.; Pellegrini, A.; Lucatello, L.; Bisutti, V.; Villa, R.; Cagnardi, P. Pharmacocinétique clinique d'une combinaison dexmédétomidine-méthadone chez des chiens subissant une anesthésie de routine après administration buccale ou intramusculaire. *J. Vétérinaire. Pharmacol. Thérapie.* **2019**, *42*, 392–400. [\[Référence croisée\]](#)
24. Brown, D.C.; Bell, M.; Rhodes, L. Puissance des définitions du succès du traitement lorsque le Canine Brief Pain Inventory est utilisé pour évaluer le traitement au carprofène pour le contrôle de la douleur et de l'inflammation chez les chiens souffrant d'arthrose. *Am. J. Vétérinaire. Résolution* **2013**, *74*, 1467-1473. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
25. Brown, D.C.; Boston, R.C.; Coyne, J.C.; Farrar, J.T. Capacité du bref inventaire de la douleur canine à détecter une réponse au traitement chez les chiens souffrant d'arthrose. *J. Am. Vétérinaire. Assoc.* **2008**, *233*, 1278-1283. [\[Référence croisée\]](#)
26. Brown, D.C.; Boston, R.; Coyne, J.C.; Farrar, J.T. Une nouvelle approche de l'utilisation des animaux dans les études sur la douleur: validation de l'inventaire bref de la douleur canine dans le cancer des os canin. *Pain Med.* **2009**, *10*, 133–142. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
27. Fahie, M.A.; Ortolano, G.; Guercio, V.; Schaffer, J.A.; Johnston, G.; Au, J.; Hettlich, B.A.; Phillips, T.; Allen, M.J.; Bertone, A.L. Un essai contrôlé randomisé de l'efficacité de la thérapie plaquettaire autologue pour le traitement de l'arthrose chez le chien. *J. Am. Vétérinaire. Assoc.* **2013**, *243*, 1291-1297. [\[Référence croisée\]](#)
28. Kidd, B.L.; Langford, R.M.; Wodehouse, T. Arthrite et douleur. Approches actuelles dans le traitement des douleur arthritique. *Arthritis Res.* **2007**, *9*, 214. [\[Référence croisée\]](#)
29. Lascelles, B.D.; Gaynor, J.S.; Smith, E.S.; Roe, S.C.; Marcellin-Little, D.J.; Davidson, G.; Boland, E.; Carr, J. Amantadine dans un régime analgésique multimodal pour le soulagement de la douleur de l'arthrose réfractaire chez le chien. *J. Vétérinaire. Interne. Med.* **2008**, *22*, 53–59. [\[Référence croisée\]](#)
30. Zhang, R.; Lao, L.; Ren, K.; Berman, B.M. Mécanismes d'acupuncture-électroacupuncture sur douleur persistante. *Anesthésiologie* **2014**, *120*, 482–503. [\[Référence croisée\]](#)
31. Malfait, A.M.; Schnitzer, T.J. Vers une approche basée sur les mécanismes de la gestion de la douleur dans l'arthrose. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2013**, *9*, 654–664. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
32. Dvorak, L.D.; Cuisinier, J.L.; Kreeger, J.M.; Kuroki, K.; Tomlinson, J.L. Effets du carprofène et de la dexaméthasone sur les chondrocytes canins dans un modèle de culture tridimensionnelle de l'arthrose. *Am. J. Vétérinaire. Résolution* **2002**, *63*, 1363–1369. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
33. Herman, J.H.; Semour, W.G.; Hess, E.V. Induction par les AINS de la production d'inhibiteurs de l'interleukine 1/catabolisme par le tissu synovial arthrosique. *J. Rheumatol. Suppl.* **1991**, *27*, 124–126.
34. Trotteur, G.W.; McLwraith, C.W.; Yovich, J.V.; Norrdin, R.W.; Wrigley, R.H.; Lamar, C.H. Effets de l'administration intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone sur le cartilage articulaire équin normal. *Am. J. Vétérinaire. Résolution* **1991**, *52*, 83–87. [\[Pub Med\]](#)
35. Philpott, H.T.; O'Brien, M.; McDougall, J.J. L'atténuation de l'inflammation en phase précoce par le cannabidiol prévient douleur et lésions nerveuses dans l'arthrose du rat. *Douleur* **2017**, *158*, 2442–2451. [\[Référence croisée\]](#)
36. Kozak, K.R.; Crews, C.B.; Morrow, J.D.; Wang, L.; Ma, Y.H.; Weinander, R.; Jakobsson, P.; Marnett, L.J. Métabolisme des endocannabinoïdes, 2-arachidonylglycérol et anandamide, en prostaglandine, thromboxane et prostacycline esters de glycérol et éthanolamides. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 44877–44885. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)

37. Verre, M.ÿ; Hong, J.; Sato, TAÿ; Mitchell, MD Identification erronée des prostamides en tant que prostaglandines. *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 1364-1368. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
38. Veiga, APÿ; Duarte, IDÿ; Avila, MNÿ; daMotta, PGÿ; Tatsuo, MAÿ; Francisci, JN Prévention par le célécoxib de l'hyperalgésie secondaire induite par le formol chez le rat. *Life Sci.* **2004**, *75*, 2807-2817. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
39. Cao, P.; Li, Y.; Tang, Y.; Ding, C.; Hunter, DJ Pharmacothérapie pour l'arthrose du genou : thérapies actuelles et émergentes . Opinion d'expert. *Pharmacologie.* **2020**, *21*, 797-809. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
40. Luyten, F.P.ÿ; Geusens, P.; Malaise, M.; DeClerck, L.; Westhovens, R.; Raeman, F.; Vander Mijnsbrugge, D.; Mathy, L.; Hauzeur, J.P.; DeKeyser, F.; et coll. Une étude prospective randomisée multicentrique comparant un traitement continu et intermittent par le célécoxib chez des patients souffrant d'arthrose du genou ou de la hanche. *Ann. Rhume. Dis.* **2007**, *66*, 99-106. [[Référence croisée](#)]
41. Gunew, MNÿ; Menrath, VH; Marshall, RD Innocuité, efficacité et palatabilité à long terme du méloxicam oral à 0,01-0,03 mg/kg pour le traitement de la douleur arthrosique chez les chats. *J. Feline Med.Surg.* **2008**, *10*, 235-241. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
42. Bartner, L.R.ÿ; McGrath, S.; Rao, S.; Hyatt, L.K.; Wittenburg, LA Pharmacocinétique du cannabidiol administré par 3 méthodes d'administration à 2 dosages différents à des chiens en bonne santé. *Chien. J. Vétérinaire. Résolution* **2018**, *82*, 178-183 .
43. Garrett, Urgencesÿ; Hunt, CA Propriétés physiochimiques, solubilité et liaison aux protéines du delta9- tétrahydrocannabinol. *J. Pharma. Sci.* **1974**, *63*, 1056-1064. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
44. Devinsky, O.; Cilia, M.R.ÿ; Cross, H.; Fernandez-Ruiz, J.; French, J.; Colline, C.; Katz, R.; Di March, V.; Jutras-Aswad, D.; Notcutt, W.G.; et coll. Cannabidiolÿ: pharmacologie et rôle thérapeutique potentiel dans l'épilepsie et d'autres troubles neuropsychiatriques. *Épilepsie* **2014**, *55*, 791-802. [[Référence croisée](#)]
45. Bruni, N. ; Della Pepa, C.; Oliaro-Bosso, S.; Pesione, E.; Gastaldi, D.; Dosio, F. Systèmes d'administration de cannabinoïdes pour le traitement de la douleur et de l'inflammation. *Molécules* **2018**, *23*, 2478. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
46. Ansah, OBÿ; Raekallio, M.; Vainio, O. Comparaison de l'administration orale et intramusculaire de médétomidine chez chats. *Vétérinaire. Anesthésie. Analg.* **1998**, *25*, 41-46. [[Référence croisée](#)]
47. Lichtman , AHÿ; Lux, EAÿ; McQuade, R.; Rossetti, S.; Sanchez, R.; Soleil, W.ÿ; Wright, S.; Kornyejeva, E.; Fallon, MT Résultats d'une étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo sur le vaporisateur buccal de nabiximols en tant que traitement d'appoint chez des patients atteints d'un cancer avancé souffrant de douleurs chroniques non contrôlées. *J. Gestion des symptômes de la douleur.* **2018**, *55*, 179-188. [[Référence croisée](#)]
48. Bortolami, E. ; Slingsby, L.; Love, EJ Comparaison de deux formulations de buprénorphine chez des chats administrés par voie orale transmuqueuse. *J. Feline Med.Surg.* **2012**, *14*, 534-539. [[Référence croisée](#)]
49. Slingsby, L.S.ÿ; Taylor, PMÿ; Monroe, T. Antinociception thermique après administration de dexmédétomidine chez le chatÿ: une comparaison entre l'administration transmuqueuse intramusculaire et orale. *J. Feline Med.Surg.* **2009**, *11*, 829-834. [[Référence croisée](#)]
50. Deabold, KAÿ; Schwark, W.S.; Wolf, L.; Wakshlag, JJ Pharmacocinétique à dose unique et évaluation préliminaire de l'innocuité avec l'utilisation de nutraceutiques au chanvre riche en CBD chez des chiens et des chats en bonne santé. *Animaux* **2019**, *9*, 832. [[Référence croisée](#)]
51. Hielm-Bjorkman, AKÿ; Kuusela, E.; Liman, A.; Markkola, A.; Saarto, E.; Huttunen, P.; Leppäluoto, J.; Tulamo, R.; Raekallio, M. Évaluation des méthodes d'évaluation de la douleur associée à l'arthrose chronique chez le chien. *J. Am. Vétérinaire. Assoc.* **2003**, *222*, 1552-1558. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]



© 2020 par les auteurs. Licencié MDPI, Bâle, Suisse. Cet article est un article en libre accès distribué sous les termes et conditions de la Creative Commons Attribution

(CC BY) licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).