



HAL
open science

L'évaluation de la douleur chez l'animal de laboratoire

Christine Courteix, Alain Eschalier, Christophe Mallet

► **To cite this version:**

Christine Courteix, Alain Eschalier, Christophe Mallet. L'évaluation de la douleur chez l'animal de laboratoire. *Douleur et Analgésie*, 2021, 34 (2), pp.114-122. 10.3166/dea-2021-0145 . hal-03418812

HAL Id: hal-03418812

<https://uca.hal.science/hal-03418812>

Submitted on 10 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Douleur et Analgésie

L'évaluation de la douleur chez l'animal de laboratoire

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Mise au point/ Revue de la littérature
Full Title:	L'évaluation de la douleur chez l'animal de laboratoire
Corresponding Author:	Christine Courteix, Ph.D Université Clermont Auvergne: Université Clermont Auvergne et associées Clermont-Ferrand, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Université Clermont Auvergne: Université Clermont Auvergne et associées
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Christine Courteix, Ph.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Christine Courteix, Ph.D Alain Eschalier, Ph.D, MD. Christophe Mallet, Ph.D
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	L'amélioration de la valeur translationnelle et de la pertinence des modèles animaux d'évaluation de la douleur s'est affirmée au cours des 30 dernières années. Dans cet article, il est abordé les approches globales explorant toutes les dimensions de la douleur et du bien-être animal. Ces approches, renforcées par une recherche translationnelle inverse (du lit à la paille au lit) et par l'exploitation de données issues d'animaux-patients sont nécessaires pour innover en matière de connaissances physiopathologiques et de traitement pharmacologique de la douleur.
Keywords:	Pain; Translational research; Animal models; Animal welfare

The translational value and relevance of animal models in pain research have been improved since the last 30 years. We focus on global approaches aimed to explore the multidimensional faces of pain and animal welfare. The combination of these approaches along with translational research (bedside to bench to bedside) and data from animal-patients is needed for a greater understanding of pathophysiology of pain and innovation in the pharmacology of pain.

Keywords

Pain ; Translational research ; Animal models ; Animal welfare

L'amélioration de la valeur translationnelle et de la pertinence des modèles animaux d'évaluation de la douleur s'est affirmée au cours des 30 dernières années. Dans cet article, il est abordé les approches globales explorant toutes les dimensions de la douleur et du bien-être animal. Ces approches, renforcées par une recherche translationnelle inverse (du lit à la paille au lit) et par l'exploitation de données issues d'animaux-patients sont nécessaires pour innover en matière de connaissances physiopathologiques et de traitement pharmacologique de la douleur.

Mots-clés

Douleur ; Recherche translationnelle ; Modèles animaux ; Bien-être animal

L'évaluation de la douleur chez l'animal de laboratoire

Pain assessment in laboratory animals

Christine Courteix*, Alain Eschalier, Christophe Mallet

*Université Clermont Auvergne, INSERM, Neuro-Dol, F-63000 Clermont-Ferrand,
France*

*Auteur de correspondance : christine.courteix@uca.fr

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Nous tenons avant tout développement de ce thème préciser que le mot douleur est ici utilisé par souci de clarté tout en étant bien conscient que parler de douleur chez l'animal de laboratoire est un abus de langage issu de la clinique humaine et que la douleur ressentie par l'homme ne peut être extrapolée telle que à l'animal.

L'évaluation de la douleur chez l'animal de laboratoire demeure une étape incontournable du développement d'antalgiques à usage humain ou vétérinaire et de l'approche intégrée de mécanismes physiologiques et physiopathologiques de la nociception et de la douleur.

L'objectif premier de l'utilisation de l'animal à des fins scientifiques dans le domaine de la douleur est de modéliser les situations pathologiques pourvoyeuses de douleurs et de reproduire, grâce à ces modèles, les signes cliniques de la douleur aiguë ou chronique [1] avec le plus de pertinence possible mais sans excès d'anthropomorphisme. C'est dans cette démarche que s'inscrit la recherche translationnelle, c'est-à-dire celle qui permet, idéalement, de passer de la paillasse au lit du patient (« *from bench to bedside* »).

Historiquement, le recours aux tests et modèles de douleur animaux est né du besoin de l'industrie pharmaceutique de disposer d'outils d'évaluation de l'activité antalgique de candidats médicaments et non pas d'explorer les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les douleurs. La plupart des tests utilisés étaient des tests de nociception, basés sur l'apparition d'une réponse réflexe (retrait de la queue, ouverture de la mâchoire, retrait de la patte, contractions abdominales) à l'application d'un stimulus de forte intensité (électrique, thermique, mécanique, chimique). En pratique clinique, et particulièrement chez le patient douloureux chronique, c'est plus l'amélioration globale de la qualité de vie du patient chez qui la composante émotionnelle fait partie intégrante de la maladie [2] qui est recherchée, que la

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

modification des seuils nociceptifs [3, 4]. La valeur prédictive des tests nociceptifs utilisés en recherche préclinique a donc été remise en question.

Afin d'améliorer la valeur translationnelle, la communauté de chercheurs travaillant sur le sujet de la douleur a, durant les dernières années, développé des modèles présentant des similitudes étiologiques avec la clinique humaine et amélioré leur analyse sémiologique. C'est le cas, avec plus ou moins de succès, des modèles de douleurs neuropathiques d'étiologies traumatique (obtenus par la lésion d'un nerf périphérique par compression ou section), iatrogène (induits par des chimiothérapies toxiques), virale (*varicella-zoster virus*), métabolique (diabète de type 1 ou 2) (cf revue de [5]), des modèles de douleur par excès de nociception (douleurs ostéo-articulaires, cancéreuses, post-opératoires, viscérales) et des douleurs nociplastiques (migraine, fibromyalgie, syndrome de l'intestin irritable).

Parallèlement à ces évolutions, l'intérêt des scientifiques et des citoyens pour le bien-être animal n'a cessé de croître. Qu'il s'agisse des animaux de rente, de compagnie, ou utilisés à des fins de recherche scientifique, de nombreuses conventions européennes ont adopté des positions protectrices imposant des obligations garantissant le bien-être animal [6]. Ces dispositions, parallèlement à l'amélioration de la modélisation, ont permis d'accroître la pertinence et l'apport de ces modèles animaux à la connaissance des mécanismes d'action d'antalgiques, conduisant à de nouveaux usages (cas des anti-épileptiques éthosuximide et lancosamide, de l'antidépresseur duloxétine) ou au développement de nouveaux produits (ligands de la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux Ca_v à partir de la gabapentine). Elles ont également permis d'identifier et de valider de nouvelles/nouveaux cibles/concepts : agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} (triptans), bloqueurs de canaux $Ca_{v2.2}$ (ziconotide) [7], anticorps anti-NGF [tanezumab [8], fasinumab [9], fulranumab [10]), anticorps anti-CGRP

(eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab) et anti-récepteur CGRP) [cf revue [11]].

Malgré ces évolutions positives, de nombreux travaux se sont révélés être des échecs en termes de valeur translationnelle; c'est le cas des antagonistes des récepteurs NK1 des tachykinines [12], des antagonistes des canaux TRPV1 (AZD1386 [13]) des antagonistes du site Gly du récepteur NMDA [14] ou des inhibiteurs de l'enzyme FAAH (« *fatty acid amide hydrolase* ») [15], conduisant certains à remettre en cause la valeur prédictive des modèles animaux pour la conception de nouveaux antalgiques. Nous pensons que les modèles animaux ne peuvent pas être tenus pour responsables des échecs du développement de nouveaux antalgiques mais que, comme récemment évoqué, la stratégie « de la paillasse au lit » ou « *bottom-up* » est insuffisante et doit être complétée d'une démarche de recherche translationnelle inverse ou « *top-down* » [16], c'est-à-dire celle allant du lit du patient à la paillasse et retournant au lit du patient (« *back translational research* »). C'est selon cette stratégie (qui consiste par exemple à explorer le mécanisme d'action d'antalgiques utilisés en clinique) que fut découverte l'action analgésique spinale de la morphine [17] ou que fut comprise l'implication des récepteurs NMDA dans l'hyperalgésie induite par les opioïdes [18].

Le transfert de données de l'animal à l'homme est un exercice délicat qui nécessite d'en connaître les limites : le modèle animal est un modèle scientifique, c'est « une représentation de la réalité mais ce n'est pas la réalité » [1] ; aucun modèle animal ne reflète l'entière complexité de l'expérience douloureuse humaine ni le revendique [19].

De plus, les syndromes douloureux chez le patient, au-delà de la plainte spontanée, peuvent ne pas se limiter à des signes positifs (hyperalgésie, allodynie) mais s'accompagner de la perte de phénomènes sensitifs. Ainsi, la détection d'un stimulus mécanique ou thermique peut être fortement altérée et responsable d'une hypoesthésie. C'est le cas des douleurs neuropathiques. Ces signes « négatifs » font

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

rarement l'objet d'une évaluation chez l'animal de laboratoire ce qui pose le problème du transfert des données de l'animal à l'homme.

La connaissance de la définition de la douleur chez l'homme et chez l'animal permet d'emblée de saisir des différences permettant d'éviter toute dérive anthropomorphique ; définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion » chez l'homme, la douleur est considérée comme « une expérience sensorielle aversive déclenchée par une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, qui conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et qui peut modifier le comportement spécifique de l'espèce y compris le comportement social chez l'animal.

Ainsi, chez l'homme, la douleur est ce que le malade décrit : sa localisation, sa qualité, son intensité. A cette description est associée la tonalité affective désagréable, pénible et potentiellement insupportable de la douleur portée par la composante émotionnelle. Enfin, le ressenti de la douleur par le malade va dépendre de ses expériences antérieures, de sa culture, du contexte, de son éducation et de sa personnalité. Si le malade est capable de communiquer, alors seront utilisés des outils d'auto-évaluation. Dans le cas contraire c'est-à-dire lorsque la communication verbale est impossible (personne handicapée, personne âgée, nourrisson), des outils d'hétéro-évaluation seront utilisés.

C'est également cette absence de communication chez l'animal qui conduit à évaluer la douleur par l'examen de ses réactions et de ses comportements spécifiques, ceux-ci pouvant varier d'une espèce à l'autre. L'observation de comportements complexes, véritables reflets de modifications sensorielles, occupe donc une place importante dans l'évaluation de la douleur: déplacements de l'animal (distance parcourue),

1 léchage ou secouement d'un membre douloureux, comportement d'évitement
2 (l'évitation, boiterie), de prostration, diminution de la prise alimentaire. Il en va de même
3
4 pour la recherche de comorbidités telles que l'anxiété, la dépression ou encore les
5
6 troubles cognitifs.
7

8
9
10 L'ensemble de ces réflexions nous conduit à privilégier une orientation de cet article
11
12 volontairement décalée en n'évoquant pas les tests couramment utilisés à la recherche
13
14 de signes positifs mais une approche plus globale et mieux calquée sur la clinique
15
16 humaine intégrant la complexité de la douleur chronique accompagnée de
17
18 comorbidités. Ainsi seront successivement évoquées les modalités d'évaluation de
19
20 comportements spontanés de l'animal de laboratoire soumis à des états pathologiques
21
22 potentiellement douloureux, des approches d'éventuelles comorbidités et d'altérations
23
24 du bien-être animal lors des mêmes états pathologiques. Un tel choix qui concerne
25
26 l'évaluation sous-entend que ces explorations se fassent avec des modèles
27
28 pathologiques pertinents par rapport à la pathologie humaine en évitant le risque
29
30 d'anthropomorphisme et s'inspirent aussi de la médecine vétérinaire et des modalités
31
32 de vie animale, en l'occurrence des rongeurs.
33
34
35
36
37
38
39

40 1. Evaluation de la douleur spontanée 41

42
43 Le souhait d'explorer des comportements spontanés et la présence de signes de
44
45 comorbidités est à l'origine du développement de nouveaux outils permettant
46
47 d'enregistrer (vidéo, audio) et d'analyser l'activité spontanée de l'animal de laboratoire.
48
49 Ainsi au cours des deux dernières décennies, la panoplie du « chercheur
50
51 comportementaliste » s'est enrichie de matériels de plus en plus perfectionnés, de
52
53 méthodologies de plus en plus précises permettant de multiplier les paramètres
54
55 enregistrés et d'affiner ainsi l'analyse du comportement.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1.1. L'échelle de grimaces

L'examen du faciès du rongeur permet, grâce à une échelle de grimaces (« *grimace scale* ») d'établir un score de douleur. D'abord développé chez la souris [20], cet outil a fait l'objet d'une adaptation au rat et d'une automatisation par enregistrement vidéo [21]. Les caractéristiques faciales retenues pour la quantification de la douleur sont : le resserrement orbital (fermeture de l'œil), le renflement du museau et des joues et le changement de position de l'oreille et des moustaches. Cette échelle a été validée chez la souris dans 14 modèles de douleur classiquement utilisés en recherche préclinique. Sur le plan pharmacologique, ce test s'est montré sensible aux AINS dans un modèle de douleur post-opératoire induite par ovariectomie [22] et insensible à la buprénorphine après vasectomie chez la souris [23]. L'adaptation et la validation de cette échelle au rat a été réalisée par la mise en évidence de caractéristiques faciales évocatrices dans des modèles de douleur nociceptive (inflammation, post-opératoire) et neuropathique trigéminal (ligature du nerf infra-orbital) [24, 25] ou cervicale [compression de la racine C7, [26]] et par la mise en évidence de l'activité antalgique du fentanyl [24]. Ces travaux sont à la base du développement d'un logiciel (Face Finder®) [21] permettant d'automatiser les étapes les plus laborieuses de l'évaluation.

1.2. La posture du membre lésé

Après lésion nerveuse ou atteinte inflammatoire d'un membre postérieur, l'animal peut présenter spontanément un changement postural du membre affecté [27–29] ou un comportement de léchage/secouement de la patte [30–33]. La quantification de ce comportement par le temps passé au léchage du membre douloureux ou le nombre de secouements de la patte peut alors être utilisée pour évaluer la douleur spontanée.

1.3. La distribution pondérale

1
2
3 Le test de distribution pondérale (« *weight bearing* ») consiste à mesurer la pression
4 appliquée sur une surface par les membres antérieurs et/ou postérieurs de l'animal. Si
5 l'animal présente un membre douloureux, il devrait/pourrait éviter de le mettre en
6 contact avec le sol. La répartition de la masse corporelle peut être évaluée en position
7 statique ou dynamique grâce à des capteurs de pression. Dans la première situation,
8 l'animal est confiné dans une boîte où deux capteurs de masse sont placés sous
9 chacune des pattes arrières [34–36]. L'inconvénient majeur de cette configuration est
10 la contrainte spatiale imposée à l'animal associée à la nécessité d'une habitude
11 relativement longue, limite contournée en condition dynamique où l'animal peut se
12 mouvoir sans contraintes [37] sur un sol recouvert de capteurs [38, 39].

13
14
15 Une dissociation temporelle entre l'apparition d'une hyperalgésie et l'altération de la
16 distribution pondérale a été rapportée [29, 40, 41]. Si cette dissociation peut
17 s'expliquer, au moins en partie, par des mécanismes physiopathologiques différents,
18 des facteurs confondants doivent être évoqués dans ce test. En effet, les changements
19 posturaux pourraient être la conséquence d'autres atteintes que celles du système
20 somato-sensoriel comme une lésion de l'articulation observée dans le modèle
21 d'arthrose induite par l'iodoacétate monosodique (MIA) [42] ou des troubles moteurs
22 dans les modèles de lésions nerveuses traumatiques [28, 43].

2. Evaluation des comorbidités associées aux douleurs chroniques

23
24
25 La composante affective de la douleur, lorsque celle-ci se chronicise, peut se
26 transformer en troubles anxieux et dépressifs et, les ressources attentionnelles, en
27 troubles cognitifs. Ainsi, les comorbidités les plus souvent rencontrées chez les
28 patients souffrant de douleur chronique sont la dépression majeure, avec une

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

prévalence jusqu'à 50 % [44], l'anxiété généralisée, avec une prévalence de 12.1 % [45] et les troubles cognitifs, présents chez 11.4 % des patients douloureux chroniques [46]. Le suivi de ces comorbidités sous traitement fait partie des critères secondaires d'efficacité dans les essais cliniques [47]. De ce fait, dans un objectif d'amélioration de la prédictibilité clinique de l'efficacité des traitements antalgiques et d'optimisation des modèles animaux, les approches comportementales intégrées explorant les aspects émotionnels (anxiété et dépression) et cognitifs de la douleur accompagnant sa composante sensori-discriminative sont désormais incontournables en recherche préclinique. Le paragraphe suivant illustre cette évolution.

2.1. L'évaluation des troubles anxieux et dépressifs dans les modèles animaux de douleur chronique

Le comportement anxio-dépressif des rongeurs peut être exploré par les tests du labyrinthe en croix surélevé (« *elevated plus maze* », EPM), de l'arène ouverte (« *open-field* »), d'hyponéophagie (« *novelty suppressed feeding* », NSF) ou d'enfouissement (« *marble burying* ») ; ou encore, à l'aide des tests de la nage forcée [48], de suspension par la queue [49] ou de préférence du sucrose.

Le test de l'EPM est basé sur le **conflit** entre la tendance naturelle des rongeurs à explorer un nouvel environnement et celle à éviter les zones ouvertes, étroites et surélevées et à préférer les zones protégées par des parois (thigmotaxisme) [50]. Le labyrinthe est composé de quatre bras en croix ; deux bras opposés sont fermés par des parois en plexiglas transparent de 10 cm de hauteur ; les deux autres bras sont ouverts. L'animal est placé à l'intersection des quatre bras, la tête dirigée vers un bras fermé. Le temps passé et le nombre d'entrées dans chaque bras, sont comptabilisés pendant 5 min ; l'augmentation de ces paramètres dans les zones fermées est considérée comme la manifestation d'une anxiété.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Le test de l'*open-field* permet d'évaluer la **réactivité émotionnelle** de l'animal face à un nouvel environnement. Pour ce test, l'animal est placé au centre d'une arène carrée en plastique opaque divisée virtuellement en deux zones : le centre, anxiogène, et la périphérie, non anxiogène. Le temps passé au centre et à la périphérie de l'arène, ainsi que le nombre d'entrées dans la partie centrale sont comptabilisés pendant 5 min. Leur diminution est considérée comme la manifestation d'une anxiété.

Le test de NSF évalue l'**anxiété induite par un stress** en mesurant l'aversion du rongeur à s'alimenter dans un environnement anxiogène [51–53]. Une situation conflictuelle est créée entre la motivation de se nourrir et la peur de s'aventurer dans un environnement anxiogène. Privé de nourriture depuis la veille, l'animal est placé dans une arène carrée au centre de laquelle est placée une croquette sur un disque de papier blanc (Ø 10 cm) fortement éclairé. Les latences de reniflement et de grignotage de la croquette sont mesurées. La latence maximale est fixée à 5 min. Un allongement de la latence de grignotage signe un phénotype anxieux.

Ainsi, l'utilisation des tests de l'*open-field* et/ou de l'EPM a permis de montrer que la douleur inflammatoire induite par l'injection dans l'articulation du genou ou de la cheville de carragénine (CARRA) chez le rat [54], de MIA chez la souris [55] ou d'adjuvant de Freund complet (CFA) chez le rat [56], s'accompagne de troubles de type anxieux. Néanmoins, les données de la littérature sont loin d'être univoques comme l'attestent les travaux de Pitzer [57] réalisés chez la souris où ni l'EPM ni l'*open-field* n'ont révélé de troubles de type anxieux. Ce manque d'homogénéité dans la survenue de comorbidités anxieuses associées à la douleur inflammatoire est également constaté avec la douleur neuropathique. Alors que les tests d'EPM et/ou de NSF ont révélé les troubles de type anxieux chez des rats présentant une neuropathie d'étiologie traumatique, iatrogène (didéoxycytidine), diabétique

1
2 (streptozotocine) et infectieuse (*varicella-zoster virus*) [58–62], aucune comorbidité
3 anxieuse n'a été détectée chez le rat avec ligature de la racine L5 du nerf spinal (SNL)
4 ou ligature du nerf sciatique (CCI) [63, 64].
5
6

7 **Le test d'enfouissement de billes** (« *marble burying* ») consiste à mesurer l'activité
8 d'enfouissement de billes sous la sciure de la cage. Ce test permet de mesurer
9 l'anxiété de l'animal confronté à un environnement nouveau par la mise en présence
10 de billes dans son espace familier [65]. Instinctivement, le rongeur a tendance à
11 enterrer les billes qu'il perçoit comme menaçantes. Est mesuré le délai
12 d'enfouissement de la première bille, plus il est court, plus l'animal est anxieux ; est
13 compté le nombre de billes enfouies dans un laps de temps donné, proportionnel au
14 niveau d'anxiété de l'animal.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 Le comportement d'enfouissement est exacerbé par la douleur chronique
28 neuropathique [66, 67] alors qu'à un stade plus aigu de la neuropathie, il peut être
29 diminué [68]. Ce test a par ailleurs participé à la mise en évidence de l'implication du
30 cortex cingulaire antérieur (CCA) dans les troubles de type anxio-dépressif associés à
31 la douleur chronique [69].
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 **Les tests de la nage forcée** [48] et **de la suspension par la queue** [49]. Il s'agit de
42 test assez primaires développés pour réaliser le screening d'antidépresseurs
43 potentiels chez le rongeur. Bien que ne pouvant être considérés comme des modèles
44 de dépression, ils sont souvent utilisés pour signifier un degré de désespoir devant
45 l'impossibilité de quitter une situation péjorative. Ils consistent en effet à mettre les
46 animaux face à un scénario aversif incontournable les incitant à la résignation : les
47 animaux sont soit immergés dans un cylindre rempli d'eau pour le premier test, soit
48 suspendus par la queue pour le second pendant 5 à 6 minutes. La persévérance des
49 rongeurs à échapper à la situation est inversement corrélée au comportement de
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

résignation/désespoir. Le temps que passe l'animal à nager ou s'agiter (échappement) ou, au contraire, à rester immobile (résignation) est mesuré. Ces tests ont largement contribué à la mise en évidence de troubles de type anxio-dépressifs associés aux douleurs chroniques inflammatoires (modèles CFA, CARRA, kaolin) et neuropathiques traumatiques (modèles de ligature/section nerveuse : CCI, SNL, SNI, PSNL), de neuropathie toxique (oxaliplatine), d'enserrement de nerf (modèle « *cuff* ») [cf revue de [70]].

Le **test de préférence du sucrose**. L'anhédonie (perte de la capacité à ressentir le plaisir) est aussi un symptôme rencontré chez le patient dépressif et évalué chez l'animal par le test de préférence du sucrose [71]. Il s'agit de présenter à l'animal deux biberons, l'un rempli d'eau insapide et l'autre, d'eau sucrée. Le *ratio* des volumes des deux biberons est mesuré. Une diminution du *ratio* de consommation d'eau sucrée reflète la sensibilité réduite ou absente des animaux aux stimuli valorisants. La consommation d'eau sucrée est ainsi réduite dans certains modèles de douleur chronique inflammatoire [56] et neuropathique [72–74].

2.2. L'évaluation des déficits cognitifs associés à la douleur chronique

L'analyse multidimensionnelle de la douleur pourra être complétée par la recherche d'altérations des capacités attentionnelles et mnésiques du rongeur à l'aide de tests spécifiques.

Ainsi, la mémoire épisodique peut être évaluée par le **test de reconnaissance de nouvel objet** (« *novel object recognition* »). Pour la réalisation du test, le rat est d'abord autorisé à explorer librement 2 objets dans une arène [session de familiarisation (5 min)]. Après avoir été replacé dans sa cage d'hébergement pendant 5 min, le rat est réintroduit dans l'arène avec un des objets familiers et un nouvel objet.

1
2
3
4
5
6
7 Lors de la seconde session, l'exploration de chaque objet est enregistrée séparément
8 pendant 5 min. La mémoire de reconnaissance est exprimée comme un indice de
9 reconnaissance défini par le *ratio* entre le temps passé à explorer le nouvel objet et le
10 temps total consacré à l'exploration des 2 objets.

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

Le **test de reconnaissance sociale** mesure la capacité d'un rat adulte à reconnaître un congénère plus jeune. Les rats adultes douloureux sont hébergés individuellement en condition standard de stabulation 48 h avant le test. Le jour du test, un rat juvénile est placé dans la cage du rat adulte pendant 10 min. Le temps passé par le rat adulte à interagir avec le rat juvénile pendant les 5 premières (T1) et les 5 dernières minutes (T2), est mesuré. En condition normale (non pathologique), les deux rats interagissent fortement pendant les 5 premières minutes du test (T1) puis, le rat adulte perd son intérêt pour le rat juvénile, marquant ainsi une intégration de l'information. L'absence de désintéressement pendant la seconde période (T2) évoque un déficit de mémoire de reconnaissance sociale objectivé par une valeur T1-T2 anormalement faible.

Nos travaux et d'autres ont mis en évidence des altérations de la mémoire de reconnaissance de nouvel objet ou de reconnaissance sociale, après ligature de la racine L4 et/ou L5 du nerf spinal (modèle SNL, [75, 76]), ligature du nerf sciatique (modèle CCI, [77], ligature du nerf tibial et péronéal (SNI) [78, 79]. Certains de ces travaux ont également montré que l'amélioration de la douleur est nécessaire à l'amélioration des troubles cognitifs mais pas suffisante [75].

3. L'évaluation du bien-être

D'autres tests s'attachent à évaluer le bien-être général de l'animal. C'est le cas pour les tests évaluant les comportements naturels des rongeurs dont les comportements

1
2 de fouille (« *spontaneous burrowing behavior* »), l'activité spontanée et l'exercice
3 physique (course dans une roue).
4

5 3.1. Enregistrement des comportements de fouille (« *spontaneous burrowing* ») 6

7
8 Lorsqu'un cylindre rempli de gravier est présenté au rongeur, celui-ci présente une
9 pulsion naturelle à **fouiller et à creuser** [80, 81], pulsion réduite en condition de
10 douleur chronique et rétablie par certains traitements antalgiques [82–84]. La quantité
11 de gravier déplacée par l'animal est quantifiée pendant une période définie. Une
12 approche multicentrique a démontré la robustesse et le reproductibilité de ce test en
13 l'évaluant chez le rat dans un modèle de douleur inflammatoire (CFA) au travers de 11
14 études et dans 8 laboratoires différents [85].
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 3.2. Mesure de l'activité spontanée 27

28
29 Différents systèmes peuvent évaluer l'**activité spontanée** de l'animal dans sa propre
30 cage (« *home-cage monitoring* »). Cela a comme avantages de permettre des
31 mesures objectives longitudinales, de réduire le stress des animaux et de les réaliser
32 lors de la période nocturne. Plusieurs paramètres peuvent être évalués tels que l'accès
33 au biberon et à la mangeoire, les déplacements, les cycles d'activité/inactivité... qui
34 peuvent être altérés en cas de douleur d'étiologies variées [86–88]. Cependant, là-
35 aussi certains auteurs n'observent aucun changement chez les animaux douloureux
36 [89] suggérant une dissociation entre hypersensibilité et qualité de vie.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 3.3. Mesure de l'activité de course (« *spontaneous wheel running* ») 50

51
52 L'action de **courir dans une roue** est un comportement naturel pour un rongeur [90].
53
54 La réduction de l'activité de course en condition de douleur chronique (inflammatoire,
55 neuropathique, migraineuse [88, 91–97] s'apparenterait à une réduction d'activité qui
56 peut apparaître chez le patient [98, 99] et donc être le reflet d'une altération de la
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

qualité de vie. Les difficultés principales de ce test résident dans la difficulté d'obtenir une activité de base stable (il faut en général plusieurs semaines de tests pour l'obtenir), compte-tenu de la variabilité entre les rongeurs et de l'effet propre de l'exercice prolongé sur la douleur [100–102].

L'ensemble de ces données montre que l'évaluation de la douleur chez le rongeur dans une perspective de faire progresser la connaissance physiopathologique ou d'assurer une innovation pharmacologique, doit répondre à au moins deux exigences de nature à améliorer la pertinence clinique des études : 1/ utiliser des modèles animaux les plus pertinents possible en termes d'étiologie et de sémiologie, 2/ diversifier les approches permettant d'appréhender la douleur dans toutes ses dimensions (affectivo-émotionnelle, cognitive et sensori-discriminative) et ses conséquences sur le bien-être animal. Il s'agit ici, dans une approche parallèle à celle de la clinique humaine où l'on s'applique à recueillir au mieux les données du patient douloureux (et pas seulement l'intensité de sa douleur) *via* le principe du « *Patient Report Outcome* » [103], de permettre un « *Rodent Report Outcome* ». Même si des facteurs confondants doivent être pris en compte, il s'agit d'une approche plus globale et plus proche de la réalité de l'état de l'animal soumis à un trouble pathologique. Une telle évolution nous paraît essentielle pour espérer voir la recherche préclinique en laboratoire retrouver sa capacité d'innovation face à l'évolution péjorative de la pharmacopée des antalgiques et aux difficultés des cliniciens à proposer des thérapies efficaces à leurs patients en attente légitime de progrès. Cette évolution dans l'évaluation de la douleur chez les animaux de laboratoire doit s'accompagner d'une rigueur méthodologique dans la réalisation des études (telle qu'elle est décrite dans les règles ARRIVE [104] pour éviter les biais usuels : analyse

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

physiopathologique sans phénotypage des animaux, randomisation, aveugle, groupes contrôles etc...

Mais toutes ces précautions ne gommeront pas le fait que les travaux sur l'animal de laboratoire restent des travaux basés sur la notion de modélisation avec ses limites de principe et ses difficultés d'extrapolation. Aussi, quels que soient les apports qui pourront être faits, l'innovation en matière de douleur (sur un plan physiopathologique ou pharmacologique) viendra aussi d'autres évolutions : une meilleure exploration de la douleur en médecine vétérinaire, une recherche translationnelle inverse renforcée et une meilleure caractérisation des patients douloureux chroniques. Développer ces trois aspects imposerait la rédaction de plusieurs autres articles, nous nous limiterons à dresser les perspectives. Les animaux-patients constituent un panel de situations réelles de douleurs spontanées qui pourrait combler le gap entre études précliniques chez les rongeurs et cliniques chez l'humain [105]. Renforcer la recherche translationnelle inverse consiste à utiliser des données humaines pour alimenter les travaux en laboratoire ; le recours éthique au tissu humain est une des stratégies qu'il convient de développer dans une visée physiopathologique. Le progrès viendra aussi de la recherche clinique où une meilleure caractérisation des patients en vie réelle, grâce aux outils de santé connectée, devrait assurer une personnalisation thérapeutique.

Références

1. Bennett GJ (2010) The logic of animal models. In: Pain 2010-An Updated Review: refresher Course Syllabus. Jeffrey S. Mogil, Seattle, pp 99–106
2. McNamee P, Mendolia S (2014) The effect of chronic pain on life satisfaction: evidence from Australian data. *Soc Sci Med* 121:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.09.019>
3. Ballantyne JC, Sullivan MD (2015) Intensity of Chronic Pain--The Wrong Metric? *N Engl J Med* 373:2098–2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1507136>

4. Sullivan MD, Ballantyne JC (2016) Must we reduce pain intensity to treat chronic pain? *Pain* 157:65–69. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000336>
5. Sousa AM, Lages GV, Pereira CL, Slullitel A (2016) Experimental models for the study of neuropathic pain. *Revista Dor* 17:. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160043>
6. Mormede P, Boisseau-Sowinski L, Chiron J, et al (2018) Bien-être animal : contexte, définition, évaluation. *INRA Prod Anim* 31:145–162. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2018.31.2.2299>
7. Pope JE, Deer TR (2013) Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review. *Expert Opin Pharmacother* 14:957–966. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.784269>
8. Nagashima H, Suzuki M, Araki S, et al (2011) Preliminary assessment of the safety and efficacy of tanezumab in Japanese patients with moderate to severe osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled study. *Osteoarthr Cartil* 19:1405–1412. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.09.006>
9. Tiseo PJ, Kivitz AJ, Ervin JE, et al (2014) Fasinumab (REGN475), an antibody against nerve growth factor for the treatment of pain: results from a double-blind, placebo-controlled exploratory study in osteoarthritis of the knee. *Pain* 155:1245–1252. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.018>
10. Wang H, Romano G, Frustaci ME, et al (2014) Fulranumab for treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 83:628–637. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000686>
11. Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, et al (2019) New Trends in Migraine Pharmacology: Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) With Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol* 10:363. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00363>
12. Hill R (2000) NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? *Trends in Pharmacological Sciences* 21:244–246. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01502-9](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01502-9)
13. Quiding H, Jonzon B, Svensson O, et al (2013) TRPV1 antagonistic analgesic effect: a randomized study of AZD1386 in pain after third molar extraction. *Pain* 154:808–812. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.004>
14. Wallace MS, Rowbotham MC, Katz NP, et al (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain. *Neurology* 59:1694–700
15. Huggins JP, Smart TS, Langman S, et al (2012) An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain* 153:1837–1846. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.020>
16. Attal N, Bouhassira D (2019) Translational neuropathic pain research: *PAIN* 160:S23–S28. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001522>
17. Le Bars D, Menétrey D, Conseiller C, Besson JM (1975) Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of the spinal cat. *Brain Res* 98:261–277. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90005-0)

18. Simonnet G, Rivat C (2003) Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 14:1–7. <https://doi.org/10.1097/00001756-200301200-00001>
19. Yeziarski RP, Hansson P (2018) Inflammatory and Neuropathic Pain From Bench to Bedside: What Went Wrong? *The Journal of Pain* 19:571–588. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.12.261>
20. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, et al (2010) Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 7:447–9. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>
21. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, et al (2011) The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain* 7:55. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-55>
22. Matsumiya LC, Sorge RE, Sotocinal SG, et al (2012) Using the Mouse Grimace Scale to reevaluate the efficacy of postoperative analgesics in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 51:42–49
23. Miller AL, Kitson GL, Skalkoyannis B, et al (2016) Using the mouse grimace scale and behaviour to assess pain in CBA mice following vasectomy. *Applied Animal Behaviour Science* 181:160–165. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2016.05.020>
24. Akintola T, Raver C, Studlack P, et al (2017) The grimace scale reliably assesses chronic pain in a rodent model of trigeminal neuropathic pain. *Neurobiology of Pain* 2:13–17. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2017.10.001>
25. Akintola T, Tricou C, Raver C, et al (2019) In search of a rodent model of placebo analgesia in chronic orofacial neuropathic pain. *Neurobiology of Pain* 6:100033. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2019.100033>
26. Philips BH, Weisshaar CL, Winkelstein BA (2017) Use of the Rat Grimace Scale to Evaluate Neuropathic Pain in a Model of Cervical Radiculopathy. *Comp Med* 67:34–42
27. Attal N, Jazat F, Kayser V, Guilbaud G (1990) Further evidence for “pain-related” behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. *Pain* 41:235–251. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90022-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90022-6)
28. Na HS, Yoon YW, Chung JM (1996) Both motor and sensory abnormalities contribute to changes in foot posture in an experimental rat neuropathic model. *Pain* 67:173–178. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03103-x](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03103-x)
29. Piesla MJ, Leventhal L, Strassle BW, et al (2009) Abnormal gait, due to inflammation but not nerve injury, reflects enhanced nociception in preclinical pain models. *Brain Res* 1295:89–98. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.091>
30. Kupers RC, Nuytten D, De Castro-Costa M, Gybels JM (1992) A time course analysis of the changes in spontaneous and evoked behaviour in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 50:101–111. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90117-t](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90117-t)
31. Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, et al (2006) Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci* 26:1281–1292. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3388-05.2006>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
32. Kawasaki Y, Xu Z-Z, Wang X, et al (2008) Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med* 14:331–336. <https://doi.org/10.1038/nm1723>
 33. Lologniet S, Amsalem M, Maingret F, et al (2011) Nav1.9 channel contributes to mechanical and heat pain hypersensitivity induced by subacute and chronic inflammation. *PLoS ONE* 6:e23083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023083>
 34. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, et al (2003) Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 11:821–830
 35. Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, et al (2004) Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain* 112:83–93. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.08.004>
 36. Nakazato-Imasato E, Kurebayashi Y (2009) Pharmacological characteristics of the hind paw weight bearing difference induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Life Sci* 84:622–626. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.02.014>
 37. Kim HT, Uchimoto K, Duellman T, Yang J (2015) Automated assessment of pain in rats using a voluntarily accessed static weight-bearing test. *Physiol Behav* 151:139–146. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.035>
 38. Tétrault P, Dansereau M-A, Doré-Savard L, et al (2011) Weight bearing evaluation in inflammatory, neuropathic and cancer chronic pain in freely moving rats. *Physiol Behav* 104:495–502. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.015>
 39. Ängeby Möller K, Svärd H, Suominen A, et al (2018) Gait analysis and weight bearing in pre-clinical joint pain research. *J Neurosci Methods* 300:92–102. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.04.011>
 40. Mogil JS, Graham AC, Ritchie J, et al (2010) Hypolocomotion, asymmetrically directed behaviors (licking, lifting, flinching, and shaking) and dynamic weight bearing (gait) changes are not measures of neuropathic pain in mice. *Mol Pain* 6:34. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-34>
 41. Lau W, Dykstra C, Thevarkunnel S, et al (2013) A back translation of pregabalin and carbamazepine against evoked and non-evoked endpoints in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 73:204–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.023>
 42. Boettger MK, Weber K, Schmidt M, et al (2009) Gait abnormalities differentially indicate pain or structural joint damage in monoarticular antigen-induced arthritis. *Pain* 145:142–150. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.006>
 43. Daemen MA, Kurvers HA, Bullens PH, et al (1998) Motor denervation induces altered muscle fibre type densities and atrophy in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 247:204–208. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00304-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00304-8)
 44. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 163:2433–2445. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2433>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
45. Radat F, Margot-Duclot A, Attal N (2013) Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain* 17:1547–1557. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00334.x>
 46. Povedano M, Gascón J, Gálvez R, et al (2007) Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage* 33:78–89. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.07.012>
 47. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision: Treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 17:1113–e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
 48. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266:730–732
 49. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 85:367–370
 50. Rodgers RJ, Johnson NJ (1995) Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 52:297–303
 51. Britton DR, Britton KT (1981) A sensitive open field measure of anxiolytic drug activity. *Pharmacol Biochem Behav* 15:577–582. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90212-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90212-4)
 52. Bodnoff SR, Suranyi-Cadotte B, Quirion R, Meaney MJ (1989) A comparison of the effects of diazepam versus several typical and atypical anti-depressant drugs in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 97:277–279
 53. Blasco-Serra A, González-Soler EM, Cervera-Ferri A, et al (2017) A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats. *Neurosci Lett* 658:73–78. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.019>
 54. Amorim D, David-Pereira A, Pertovaara A, et al (2014) Amitriptyline reverses hyperalgesia and improves associated mood-like disorders in a model of experimental monoarthritis. *Behav Brain Res* 265:12–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.003>
 55. Negrete R, García Gutiérrez MS, Manzanares J, Maldonado R (2017) Involvement of the dynorphin/KOR system on the nociceptive, emotional and cognitive manifestations of joint pain in mice. *Neuropharmacology* 116:315–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.026>
 56. Gregoire S, Wattiez AS, Etienne M, et al (2014) Monoarthritis-induced emotional and cognitive impairments in rats are sensitive to low systemic doses or intra-amygdala injections of morphine. *Eur J Pharmacol* 735C:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.03.056>
 57. Pitzer C, La Porta C, Treede R-D, Tappe-Theodor A (2019) Inflammatory and neuropathic pain conditions do not primarily evoke anxiety-like behaviours in C57BL/6 mice. *Eur J Pain* 23:285–306. <https://doi.org/10.1002/ejp.1303>
 58. Alba-Delgado C, Cebada-Aleu A, Mico JA, Berrocoso E (2016) Comorbid anxiety-like behavior and locus coeruleus impairment in diabetic peripheral neuropathy: A comparative study with the chronic constriction injury model. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 71:45–56. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.06.007>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
59. Barthas F, Humo M, Gilsbach R, et al (2017) Cingulate Overexpression of Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1 as a Key Factor for Depression. *Biol Psychiatry* 82:370–379. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.019>
 60. Hasnie FS, Breuer J, Parker S, et al (2007) Further characterization of a rat model of varicella zoster virus-associated pain: Relationship between mechanical hypersensitivity and anxiety-related behavior, and the influence of analgesic drugs. *Neuroscience* 144:1495–508. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.029>
 61. Leite-Almeida H, Cerqueira JJ, Wei H, et al (2012) Differential effects of left/right neuropathy on rats' anxiety and cognitive behavior. *Pain* 153:2218–2225. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.007>
 62. Wallace VC, Segerdahl AR, Blackbeard J, et al (2008) Anxiety-like behaviour is attenuated by gabapentin, morphine and diazepam in a rodent model of HIV anti-retroviral-associated neuropathic pain. *Neurosci Lett* 448:153–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.005>
 63. Kontinen VK, Kauppila T, Paananen S, et al (1999) Behavioural measures of depression and anxiety in rats with spinal nerve ligation-induced neuropathy. *Pain* 80:341–6
 64. Roeska K, Ceci A, Treede RD, Doods H (2009) Effect of high trait anxiety on mechanical hypersensitivity in male rats. *Neurosci Lett* 464:160–4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.08.031>
 65. Nicolas LB, Kolb Y, Prinssen EPM (2006) A combined marble burying-locomotor activity test in mice: a practical screening test with sensitivity to different classes of anxiolytics and antidepressants. *Eur J Pharmacol* 547:106–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.07.015>
 66. Benbouzid M, Choucair-Jaafar N, Yalcin I, et al (2008) Chronic, but not acute, tricyclic antidepressant treatment alleviates neuropathic allodynia after sciatic nerve cuffing in mice. *European Journal of Pain* 12:1008–1017. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.01.010>
 67. Yalcin I, Bohren Y, Waltisperger E, et al (2011) A Time-Dependent History of Mood Disorders in a Murine Model of Neuropathic Pain. *Biological Psychiatry* 70:946–953. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.017>
 68. Wilkerson JL, Curry ZA, Kinlow PD, et al (2018) Evaluation of different drug classes on transient sciatic nerve injury-depressed marble burying in mice. *Pain* 159:1155–1165. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001199>
 69. Barthas F, Sellmeijer J, Hugel S, et al (2015) The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. *Biol Psychiatry* 77:236–245. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.004>
 70. Leite-Almeida H, Pinto-Ribeiro F, Almeida A (2015) Animal Models for the Study of Comorbid Pain and Psychiatric Disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 30:1–21. <https://doi.org/10.1159/000435929>
 71. Mateus-Pinheiro A, Patrício P, Alves ND, et al (2014) The Sweet Drive Test: refining phenotypic characterization of anhedonic behavior in rodents. *Front Behav Neurosci* 8:74. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00074>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
72. Thompson SJ, Pitcher MH, Stone LS, et al (2018) Chronic neuropathic pain reduces opioid receptor availability with associated anhedonia in rat. *Pain* 159:1856–1866. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001282>
 73. Zong J, Liao X, Ren B, Wang Z (2018) The antidepressant effects of rosiglitazone on rats with depression induced by neuropathic pain. *Life Sci* 203:315–322. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.057>
 74. Thompson SJ, Pitcher MH, Stone LS, et al (2018) Chronic neuropathic pain reduces opioid receptor availability with associated anhedonia in rat: PAIN 1. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001282>
 75. Hu Y, Yang J, Hu Y, et al (2010) Amitriptyline rather than lornoxicam ameliorates neuropathic pain-induced deficits in abilities of spatial learning and memory. *Eur J Anaesthesiol* 27:162–168. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328331a3d5>
 76. Martin P-Y, Doly S, Hamieh AM, et al (2020) mTOR activation by constitutively active serotonin6 receptors as new paradigm in neuropathic pain and its treatment. *Progress in Neurobiology* 193:101846. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101846>
 77. Gregoire S, Michaud V, Chapuy E, et al (2012) Study of emotional and cognitive impairments in mononeuropathic rats: effect of duloxetine and gabapentin. *Pain* 153:1657–63. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.023>
 78. Leite-Almeida H, Almeida-Torres L, Mesquita AR, et al (2009) The impact of age on emotional and cognitive behaviours triggered by experimental neuropathy in rats. *Pain* 144:57–65. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.024>
 79. Low LA (2013) The impact of pain upon cognition: what have rodent studies told us? *Pain* 154:2603–5. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.012>
 80. Deacon RMJ (2006) Burrowing in rodents: a sensitive method for detecting behavioral dysfunction. *Nat Protoc* 1:118–121. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.19>
 81. Jirkof P (2014) Burrowing and nest building behavior as indicators of well-being in mice. *J Neurosci Methods* 234:139–146. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.02.001>
 82. Andrews N, Legg E, Lisak D, et al (2012) Spontaneous burrowing behaviour in the rat is reduced by peripheral nerve injury or inflammation associated pain. *Eur J Pain* 16:485–495. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.07.012>
 83. Rutten K, Schiene K, Robens A, et al (2014) Burrowing as a non-reflex behavioural readout for analgesic action in a rat model of sub-chronic knee joint inflammation. *Eur J Pain* 18:204–212. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00358.x>
 84. Rutten K, Robens A, Read SJ, Christoph T (2014) Pharmacological validation of a refined burrowing paradigm for prediction of analgesic efficacy in a rat model of sub-chronic knee joint inflammation. *Eur J Pain* 18:213–222. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00359.x>
 85. Wodarski R, Delaney A, Ultenius C, et al (2016) Cross-centre replication of suppressed burrowing behaviour as an ethologically relevant pain outcome measure in the rat: a prospective multicentre study. *Pain* 157:2350–2365. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000657>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
86. Inglis JJ, McNamee KE, Chia S-L, et al (2008) Regulation of pain sensitivity in experimental osteoarthritis by the endogenous peripheral opioid system. *Arthritis Rheum* 58:3110–3119. <https://doi.org/10.1002/art.23870>
 87. Bree D, Moriarty O, Broom DC, et al (2016) Characterization of the Affective Component of Acute Postoperative Pain Associated with a Novel Rat Model of Inguinal Hernia Repair Pain. *CNS Neurosci Ther* 22:146–153. <https://doi.org/10.1111/cns.12483>
 88. Pitzer C, Kuner R, Tappe-Theodor A (2016) Voluntary and evoked behavioral correlates in inflammatory pain conditions under different social housing conditions. *Pain Rep* 1:e564. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000564>
 89. Urban R, Scherrer G, Goulding EH, et al (2011) Behavioral indices of ongoing pain are largely unchanged in male mice with tissue or nerve injury-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* 152:990–1000. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.003>
 90. Meijer JH, Robbers Y (2014) Wheel running in the wild. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 281:20140210. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0210>
 91. Stevenson GW, Mercer H, Cormier J, et al (2011) Monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis produces pain-depressed wheel running in rats: implications for preclinical behavioral assessment of chronic pain. *Pharmacol Biochem Behav* 98:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.12.009>
 92. Cobos EJ, Ghasemlou N, Araldi D, et al (2012) Inflammation-induced decrease in voluntary wheel running in mice: a nonreflexive test for evaluating inflammatory pain and analgesia. *Pain* 153:876–884. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.016>
 93. Grace PM, Strand KA, Maier SF, Watkins LR (2014) Suppression of voluntary wheel running in rats is dependent on the site of inflammation: evidence for voluntary running as a measure of hind paw-evoked pain. *J Pain* 15:121–128. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.001>
 94. Kandasamy R, Calsbeek JJ, Morgan MM (2016) Home cage wheel running is an objective and clinically relevant method to assess inflammatory pain in male and female rats. *J Neurosci Methods* 263:115–122. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.02.013>
 95. Kandasamy R, Lee AT, Morgan MM (2017) Depression of home cage wheel running: a reliable and clinically relevant method to assess migraine pain in rats. *J Headache Pain* 18:5. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0721-6>
 96. Sheahan TD, Siuda ER, Bruchas MR, et al (2017) Inflammation and nerve injury minimally affect mouse voluntary behaviors proposed as indicators of pain. *Neurobiol Pain* 2:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2017.09.001>
 97. Whitehead RA, Lam NL, Sun MS, et al (2017) Chronic Sciatic Neuropathy in Rat Reduces Voluntary Wheel-Running Activity With Concurrent Chronic Mechanical Allodynia. *Anesth Analg* 124:346–355. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001662>
 98. Tierney M, Fraser A, Kennedy N (2012) Physical activity in rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Phys Act Health* 9:1036–1048

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
99. Mannix S, Skalicky A, Buse DC, et al (2016) Measuring the impact of migraine for evaluating outcomes of preventive treatments for migraine headaches. *Health Qual Life Outcomes* 14:143. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0542-3>
 100. Grace PM, Fabisiak TJ, Green-Fulgham SM, et al (2016) Prior voluntary wheel running attenuates neuropathic pain. *Pain* 157:2012–2023. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000607>
 101. Brito RG, Rasmussen LA, Sluka KA (2017) Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain Rep* 2:e618. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000618>
 102. Slivicki RA, Mali SS, Hohmann AG (2019) Voluntary exercise reduces both chemotherapy-induced neuropathic nociception and deficits in hippocampal cellular proliferation in a mouse model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Neurobiol Pain* 6:100035. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2019.100035>
 103. Kilic L, Erden A, Bingham CO, et al (2016) The Reporting of Patient-reported Outcomes in Studies of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of 250 Articles. *J Rheumatol* 43:1300–1305. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151177>
 104. Kilkeny C, Browne W, Cuthill IC, et al (2010) Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol* 160:1577–9. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x>
 105. Lascelles BD, Brown DC, Maixner W, Mogil JS (2018) Spontaneous painful disease in companion animals can facilitate the development of chronic pain therapies for humans. *Osteoarthritis and Cartilage* 26:175–183. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.011>



[Click here to access/download](#)

Conflict of Interest

DCI_DPE_Douleur(1).pdf

