



PNF M-06 Analgésie					
<b>Créée par :</b>	André-François Couture	<b>Date :</b>	Mars 2017	<b>Version:</b>	1.0
<b>Révisée par :</b>	Marie-Ève Lebel Geneviève L. Roy		Janvier 2024	<b>Version</b>	4.0
<b>Révisée par :</b>	Geneviève L. Roy		Janvier 2024		

<i>Chef de service et opérations</i>		29-01-2024
	<b>Nathalie Tessier</b>	<b>Date</b>
<i>Vétérinaire</i>		29-01-2024
	<b>Geneviève L. Roy</b>	<b>Date</b>
<i>Président du Comité de Protection des Animaux</i>		29-01-2024
	<b>Bruno Larrivée</b>	<b>Date</b>

## 1. BUT / OBJECTIF

Le but de cette Procédure Normalisée de Fonctionnement (PNF) est d'identifier les situations qui nécessitent que la douleur des animaux hébergés à l'Animalerie du Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (ACRHMR) soit prévenue, atténuée ou soulagée et de décrire les méthodes à utiliser pour y parvenir.

## 2. APPLICABLE À / RESPONSABILITÉS

Cette PNF est la responsabilité de tout le personnel qualifié de ACRHMR et des utilisateurs qui travaillent avec des animaux. Le personnel et les utilisateurs ayant à travailler avec des animaux doivent lire, comprendre et appliquer cette PNF. Cela inclut les personnes impliquées dans l'écriture des protocoles expérimentaux, ainsi que ceux en charge de l'observation et la manipulation des animaux. Les membres du Comité de Protection des Animaux (CPA) doivent approuver et réviser cette PNF au moins aux 3 ans. Les coordonnateurs du CPA et de l'animalerie, ainsi que le vétérinaire doivent s'assurer que le personnel et les utilisateurs appliquent cette PNF correctement.



### 3. INFORMATIONS

Selon la définition de l'Association internationale pour l'étude de la douleur « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ». La douleur a un impact négatif sur le bien-être des animaux et nous avons l'obligation de réduire ou de supprimer la douleur chez les animaux dans tous les cas où elle est présente et en particulier si elle apparaît lors de protocole de recherche ou d'enseignement. De plus, si elle n'est pas contrôlée, la douleur est une variable qui peut affecter les résultats expérimentaux et ainsi nuire à leur interprétation. Elle a des effets physiopathologiques sur l'ensemble des systèmes (nerveux, endocrinien, immunitaire, cardiorespiratoire, gastrointestinal, reproducteur, etc).

Ainsi, les procédures susceptibles de causer plus qu'une douleur légère ou momentanée (par exemple une douleur dépassant celle d'une injection) nécessitent une analgésie adéquate. Par ailleurs, on doit assumer que toutes les procédures ou les modèles de maladie qui causent de la douleur chez l'humain, en engendreront aussi chez les animaux. Enfin, en plus des situations pour lesquels il est possible de prévoir que l'utilisation d'analgésiques sera nécessaire, il faut aussi être en mesure de reconnaître les signes de douleur chez les animaux, afin de soulager toute douleur imprévue.

Si le protocole expérimental ne permet pas d'administrer d'analgésique dans une situation qui en nécessite, cela doit être clairement justifié et être supporté par au moins une référence scientifique lors de la soumission du protocole de recherche au CPA. Ce dernier évaluera la demande et décidera si cela est éthiquement acceptable et si le protocole est accepté ou non. Advenant qu'il est accepté, le protocole sera classé dans la Catégorie de Techniques Invasives (CTI) D ou E selon le degré de douleur.

### 4. DÉFINITIONS

ACRHMR : Animalerie du Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

CPA : Comité de Protection des Animaux

CTI : Catégorie de Techniques Invasives

PNF : Procédure Normalisée de Fonctionnement

Utilisateur : Membre d'une équipe de recherche utilisant les services de l'animalerie



## 5. EXEMPLAIRES / FORMULAIRES / ATTACHEMENTS

- Annexe I : Protocoles d'analgésie selon le type d'intervention douloureuse chez les rongeurs
- Annexe II : Échelle d'évaluation de la douleur chez la souris
- Annexe III : Échelle d'évaluation de la douleur chez le rat
- Annexe IV : Échelle d'évaluation de la douleur chez le lapin
- Annexe V : Échelle d'évaluation de la douleur aiguë chez le chat
- Annexe VI : Critères d'évaluation de la douleur ou de détresse animale

## 6. MATÉRIEL / ÉQUIPEMENT

N/A

## 7. ÉTAPES / PROCÉDURES

### 1.1. Identifier les situations prévisibles nécessitant l'utilisation d'analgésique

Il est essentiel de reconnaître les procédures qui sont susceptibles d'engendrer de la douleur afin de prodiguer une couverture d'analgésie adéquate selon le degré de douleur induite. L'utilisation d'une seule classe d'analgésiques peut être efficace pour les situations mineures : injection intra-oculaire, injection intra-trachéale, électrorétinographie (ERG), tonométrie, etc. Cependant, une analgésie multimodale est requise pour toute situation plus douloureuse : intervention chirurgicale (laparotomie, incision d'organes, ablation, implantation de pompe osmotique sous-cutanée), modèle d'arthrite ou d'arthrose, GVHD, modèle de Parkinson, certains modèles infectieux, inflammation d'organes, affection liée à des distensions abdominales.

Dans le cas où l'une de ces situations ou toute autre intervention douloureuse est décrite dans votre protocole expérimental, la section FT-03 : Analgésie doit être complétée (consulter l'annexe I pour plus de détails). N'hésitez pas à communiquer avec le vétérinaire de l'ACRHMR pour vous guider dans votre choix d'analgésiques.

### 1.2. Reconnaître les signes de douleur chez les animaux

Il est difficile d'évaluer la douleur chez les animaux, car ceux-ci ne sont pas capables de s'exprimer verbalement. Qui plus est, les animaux de proie, tels que les rongeurs et les lapins, peuvent ne présenter que très peu de signes cliniques malgré une souffrance intense. Ainsi, l'évaluation la plus efficace de l'état de douleur et de détresse est le changement comportemental. Comme ce changement peut être subtil, l'observation des



animaux demande une très bonne connaissance du comportement caractéristique de l'espèce, un bon sens de l'observation, ainsi que des observations fréquentes (consulter les annexes II à VI pour plus de détails).

Le processus d'évaluation débute par l'observation à distance du comportement de l'animal, en se rapprochant progressivement et en tenant compte que celui-ci peut changer avec la proximité de l'observateur. Toutes les observations et variations de comportement doivent être notées au dossier de l'animal. L'utilisation de feuille de suivi animal avec pointage et points d'intervention éthique aide à formaliser et à standardiser l'évaluation et le suivi de la douleur. Ces feuilles sont donc recommandées (consulter la PNF M-04 : Observation pour plus de détails).

Une liste de critères d'évaluation de la douleur ou de détresse animale est décrite à l'annexe VI. Cependant, voici des modes d'expression spécifiques de douleur habituellement observés pour chacune des espèces suivantes :

Espèce	Vocalisation	Posture	Locomotion	Comportement
<b>Rongeur</b>	Couine/cris agressifs ou muet si incapable de bouger	Dos voûté, Abdomen pressant le fond de la cage, Tête penchée	Instable, tortillement, ataxie, tournis	Docile ou agressif, Ne se toilette plus, S'isole, se gratte, Cannibalisme (nouveau-nés)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Souris</b> : <i>En retrait, grimaces faciales, tressaillement, dos voûté, absence de déplacement ou de comportement de nidification/d'enfouissement, yeux et abdomen creux, déshydratation, perte d'appétit, morsures, hérisssement des poils.</i></li> <li>- <b>Rat</b> : <i>Vocalisations, grimaces faciales, luttes, léchage/vigilance, perte de poids, hérisssement des poils, position arrondie, hypothermie, porphyrines</i></li> </ul>				
<b>Lapin</b>	Cris perçants lors de douleur aiguë Grincement de dents	Dos voûté, Hypersalivation	Inactif, traîne les membres postérieurs	Craintif, stressé parfois agressif Léchage excessif
Signes clés : <i>diminution dans le boire et le manger, tête tournée vers l'arrière de la cage, quasi-inaction, et photosensibilité apparente.</i>				
<b>Chat</b>	Plutôt silencieux ou miaule, grogne voire crache si on s'approche	Front plissé, Replié sur lui-même, Membres repliés sous le corps.	Réticent à bouger un membre, Boiterie ou non-appui	S'isole, Perte d'appétit, Se sauve
Signes clés : <i>posture raide, comportement incohérent, absence de toilettage ou léchage excessif, tête et cou recourbés, perte d'appétit</i>				
<b>Porc</b>	Signes clés : <i>vocalisations, perte d'appétit, prostration, boiterie et disparition des comportements sociaux normaux peuvent être des indicateurs utiles de souffrance</i>			

Une formation interactive gratuite sur la reconnaissance et la prévention de la douleur, la souffrance et la détresse chez les animaux de laboratoire est disponible sur le site Web du NC3Rs à l'adresse suivante :

<https://module.researchanimaltraining.com/nc3rs/05/story.html>



### 1.3. Prévenir ou traiter la douleur

Un plan de traitement antalgique doit être planifié avant toute procédure susceptible de causer de la douleur. Il existe plusieurs classes d'analgésiques (par ex. : opioïdes, Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), anesthésiques locaux, alpha-2 agonistes, analgésiques antipyrétiques) dont les propriétés et les effets secondaires diffèrent. Plusieurs facteurs doivent donc être considérés dans le choix des molécules analgésiques à utiliser tels que : l'espèce utilisée, l'origine et l'intensité de la douleur, la voie d'administration, la durée de l'effet, les effets secondaires possibles et les effets sur les résultats de l'étude. Sachez que l'isoflurane n'a pas ou très peu de propriétés analgésiques et les anesthésiques injectables ne procurent pas d'analgésie résiduelle une fois l'anesthésie terminée.

Les antidouleurs doivent ainsi être administrés de façon adéquate, au bon dosage et à la bonne fréquence pour procurer le niveau d'analgésie requis. Par ailleurs, puisque la douleur est modulée par le stress, il est essentiel de procurer un environnement optimal pour le bien-être des animaux et calmer au cours de la phase de réveil en plus de toujours les manipuler de façon à limiter le stress engendré (ex. manipuler les souris par tunnel ou par cup-handling au lieu de par la queue).

L'usage combiné d'analgésiques est souvent plus efficace que l'usage d'une seule molécule et s'avère nécessaire quand la douleur est modérée à sévère ou lors de douleur chronique. Cette approche d'analgésie multimodale permet de combiner plusieurs molécules, dont l'action se situe à différentes étapes du processus de développement de la douleur et qui interagissent de façon synergique afin d'apporter une analgésie optimale tout en limitant les effets secondaires possibles. De plus, la thérapie multimodale permet de couvrir efficacement l'évolution chronologique de la douleur et son intensité estimée. Dans le cadre d'une chirurgie, elle comprend : a) une analgésie préventive, b) une analgésie peropératoire et c) une analgésie postopératoire (consulter l'annexe I pour plus de détails).

D'autre part, un plan d'urgence en cas d'événements inattendus doit aussi être élaboré pour une prise en charge rapide de la douleur (ex. : feuille de traitements préapprouvés et points d'intervention éthique d'euthanasie).

#### 1.3.1. Analgésie locale (Anesthésiques locaux)

L'anesthésie locale correspond à la perte de sensibilité au niveau d'une zone limitée du corps (peau, dent, cornée, muqueuses). L'application topique de l'anesthésique local (ou son infiltration) dans l'une de ces régions empêche les stimuli douloureux d'atteindre le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). L'un des avantages des analgésiques locaux est qu'ils sont actifs localement et qu'ils ont peu d'effets systémiques.



(à dose adéquate), ce qui permet de soulager une douleur locale sans agir sur les autres systèmes physiologiques. Par conséquent ils ont généralement peu d'influence sur les résultats de l'expérience. Ils réduisent également l'emploi peropératoire d'anesthésiques et les besoins postopératoires en analgésiques. De ce fait, ils doivent faire partie intégrante de l'analgésie multimodale afin de procurer un soulagement optimal de la douleur postopératoire (ex. : infiltration d'anesthésiques locaux dans les rebords d'une plaie).

Les interventions nécessitant une anesthésie locale doivent se faire préférentiellement sous sédation ou anesthésie générale, puisqu'elles peuvent être associées à un stress considérable pour les animaux. D'autre part, une prudence particulière est requise avec les petits mammifères en raison du risque de surdosage. Pour les anesthésiques locorégionaux et régionaux, consulter le vétérinaire.

Tableaux d'anesthésiques locaux pouvant être utilisés chez les espèces animales hébergées à l'ACRHMR, ainsi que leurs propriétés :

#### Souris

Substance	Dose	Volume	Voie	Durée d'action	Note
<b>Crème EMLA®</b>	Tube 2,5 % lidocaïne + Prilocaine	Couche épaisse	Topique	30 à 60 min	Raser ou retirer le poil Appliquer 10 min avant la procédure
<b>Alcaine®</b>	Proparacaine 0,5%	1 goutte par œil	Topique	25 min	Délai d'action 1 min
<b>Lidocaïne 2% et Bupivacaïne 0.25%</b>	7 mg/kg 3,5 mg/kg	1 goutte (0,05ml) / incision de 1cm  Dosage maximal 0,08ml/10g	Infiltration au site chirurgical	~3-4h	<u>Dilution :</u> 0,2 ml de Lidocaïne 2% + 0,8 ml Bupivacaïne 0,25 % + 4,0 ml eau stérile  La solution se conserve 30 jours, à l'abri de la lumière, température pièce.
<b>Lidocaïne 2% [20mg/ml]</b>	7 mg/kg	0,01ml/10g	Splash oculaire ou infiltration au site chirurgical	~1h	<u>Dilution [5mg/ml] :</u> 0,25 ml de lidocaïne 2% + 0,75 ml de NaCl  La solution se conserve 30 jours, à l'abri de la lumière, température pièce.
Site d'action des anesthésiques locaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nocicepteurs périphériques - Fibres nerveuses afférentes primaires</li> <li>Corne dorsale de la moelle épinière (MÉ)</li> </ul>				



## Rat

Substance	Dose	Volume	Voie	Durée d'action	Notes
<b>Crème EMLA®</b>	Tube 2,5 % lidocaïne + Prilocaine	Couche épaisse	Topique	30 à 60 min	Raser ou retirer le poil Appliquer 10 min avant la procédure
<b>Alcaine®</b>	Proparacaine 0,5%	1 goutte par œil	Topique	25 min	Délai d'action 1 min
<b>Lidocaïne 2% et Bupivacaïne 0.25%</b>	7 mg/kg 3,5 mg/kg	2 gouttes (0,1ml) / incision de 1cm  Dosage maximal 0,25 ml/100g	Infiltration au site chirurgicale	~3-4h	<u>Dilution</u> : 0,7 ml de Lidocaïne 2% + 2,8 ml Bupivacaïne 0,25 % + 1,5 ml eau stérile  La solution se conserve 30 jours, à l'abri de la lumière, température pièce.
<b>Lidocaïne 2% [20mg/ml]</b>	7 mg/kg	0,14ml/100g	Splash oculaire ou infiltration au site chirurgical	~1h	<u>Dilution [5mg/ml]</u> : 0,25 ml de lidocaïne 2% + 0,75 ml de NaCl  La solution se conserve 30 jours, à l'abri de la lumière, température pièce.
Site d'action des anesthésiques locaux		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nocicepteurs périphériques - Fibres nerveuses afférentes primaires</li> <li>Corne dorsale de la moelle épinière (MÉ)</li> </ul>			

## Lapin et chat

Substance	Dose	Volume	Voie	Durée d'action	Notes
<b>Crème EMLA®</b>	Tube 2,5 % lidocaïne + Prilocaine	Couche épaisse	Topique	1 à 2h	Appliquer 10 min avant la procédure
<b>Alcaine®</b>	Proparacaine 0,5%	1 goutte par œil	Topique	25 min	Délai d'action 1 min
<b>Lidocaïne 2% [20mg/ml]</b>	1 – 2 mg/kg par site		Infiltration locale	~1	Délai d'action < 10min
Site d'action des anesthésiques locaux		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nocicepteurs périphériques - Fibres nerveuses afférentes primaires</li> <li>Corne dorsale de la moelle épinière (MÉ)</li> </ul>			

## Porc

Substance	Dose	Volume	Voie	Durée d'action	Notes
<b>Alcaine®</b>	Proparacaine 0,5%	1 goutte par œil	Topique	25 min	Délai d'action 1 min
<b>Lidocaïne 2% [20mg/ml]</b>	2 – 4 mg/kg par site		Infiltration locale	~1	Délai d'action < 10min
Site d'action des anesthésiques locaux		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nocicepteurs périphériques - Fibres nerveuses afférentes primaires</li> <li>Corne dorsale de la moelle épinière (MÉ)</li> </ul>			





### 1.3.2. Analgésie systémique (opioïdes, AINS et autres)

Les analgésiques systémiques font également partie intégrante de l'approche multimodale en ciblant différents récepteurs de douleur et sites anatomiques du trajet de la douleur afin d'arrêter la sensibilisation périphérique et centrale, et tous les phénomènes douloureux qui en découlent (ex. : hyperalgésie secondaire où une sensibilité accrue à la douleur s'étend aux zones adjacentes non traumatisées, douleurs neuropathiques). Ils sont aussi essentiels pour soulager toute douleur inattendue.

Par exemple, la cible d'action des AINS se situe au niveau du système nerveux périphérique, soit directement sur l'inflammation responsable de la sensibilisation des nocicepteurs. Ils préviennent la douleur associée à un processus inflammatoire (chirurgie) ou la traitent si elle est déjà établie (traumatisme, d'ostéoarthrite, douleur chronique, etc.).

Quant aux opiacés, ils offrent une alternative pour contrôler les douleurs inflammatoires, mais aussi celles qui ne sont pas liées à l'inflammation. Les opiacés sont efficaces pour traiter des douleurs modérées à sévères mais ils ne sont pas recommandés pour les douleurs chroniques. Ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques dans les systèmes nerveux central et périphérique. Ils permettent aussi de réduire les doses d'anesthésiques nécessaires. La buprénorphine et le tramadol ont peu ou voire pas d'effets immunomodulateurs.

D'autres types d'anesthésiques à action systémique peuvent être utilisés dont les agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques (médétomidine) et les antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine) qui en plus de leur propriété analgésique ont des propriétés anesthésiantes (sédation ou perte de conscience). Consulter la PNF M-07 : Anesthésie pour plus de détails.

Enfin, les analgésiques systémiques peuvent avoir des impacts sur plusieurs systèmes (cardiovasculaire, respiratoire, etc.) et engendrer plus d'effets secondaires que les anesthésiques locaux. Il faut donc les utiliser de façon judicieuse.





Tableaux d'analgésiques pouvant être utilisés chez les espèces animales hébergées à l'ACRHMR ainsi que leurs propriétés (d'autres molécules pourraient être recommandées par le vétérinaire) :

### Souris

OPIOÏDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Buprénorphine</b> partial $\mu$ - agonist	0,1mg/kg	SC	4 à 6h	1 <sup>ère</sup> dose 20 à 30 min avant l'intervention Peu à pas d'effets immunomodulateurs
	0,05–0,1mg/kg	SC, IP	4h à 8h	*Souriceaux
<b>Buprénorphine SR</b>	0,6mg/kg	SC	48h (72h)	Ne pas diluer
<b>Butorphanol</b>	1–2mg/kg	SC	4h	
<b>Tramadol</b>	25mg/kg	SC	2h	Peu à pas d'effets immunomodulateurs
	0,1–1 mg/ml d'eau de boisson		En continu	
Sites d'action des opioïdes		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ – SNC – Voies anti-nociceptives descendantes</li> <li>• Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
NON OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Carpofen</b>	5 (20)mg/kg	SC	12h (24h)	AINS de choix
	10–25mg/kg	PO	En continu	Eau de boisson
<b>Meloxicam</b>	2–5mg/kg	SC	6 à 12h	Douleur faible à modérée
	10–20mg/kg	PO	12h	
<b>Acétaminophène</b>	200mg/kg	SC	2 à 4h	Lors de douleur aiguë légère à modérée Peu d'effets sur l'inflammation
	3,5 mg/ml d'eau de boisson		En continu	
Sites d'action de ces molécules		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ - Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
COMBOS	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Buprénorphine + carprofen</b>	0,1mg/kg + 5mg/kg	SC	≤ 12h	
<b>Buprénorphine + meloxicam</b>	0,1mg/kg + 5mg/kg	SC	≤ 12h	
AUTRE	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Gabapentin</b>	50–300mg/kg	PO	8 à 12h	Lors de dermatite ulcérate
Sites d'action		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évite la sensibilisation centrale</li> </ul>		



## Rat

OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Buprénorphine</b> partial $\mu$ - agonist	0,05mg/kg	SC	4 à 6h	1 <sup>ère</sup> dose 20 à 30 min avant l'intervention Peu à pas d'effets immunomodulateurs
	1goutte [0,3mg/ml]	PO	4 à 6h	
	0,01–0,05 mg/kg	PO	En continu	*Ratons
<b>Buprénorphine SR</b>	1,2mg/kg	SC	48h (72h)	Ne pas diluer
<b>Butorphanol</b>	2mg/kg	SC	4h	
<b>Tramadol</b>	20–30mg/kg	PO, SC	8 à 12h	Peu à pas d'effets immunomodulateurs
	0,5g/L d'eau de boisson		En continu	
Site d'action des opioïdes :		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ – SNC – Voies anti-nociceptives descendantes</li> <li>• Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
NON OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Carprofen</b>	2–5mg/kg	SC	12h à 24h	-
<b>Meloxicam</b>	1–2mg/kg	PO, SC	12h	Durée possible 24h
<b>Acétaminophène</b>	200–300mg/kg	PO	2 à 4h	Lors de douleur aiguë légère à modérée Peu d'effets sur l'inflammation
	2–4,5 mg/ml d'eau de boisson		En continu	
Sites d'action de ces molécules		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ - Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
AUTRE	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Gabapentin</b>	55mg/kg	PO	4h	
Sites d'action		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évite la sensibilisation centrale</li> </ul>		

## Lapin

OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Buprénorphine</b> partial $\mu$ - agonist	0,02–0,05mg/kg	SL, SC, IM	8 à 12h	1 <sup>ère</sup> dose 20 à 30 min avant l'intervention Peu à pas d'effets immunomodulateurs
<b>Buprénorphine SR</b>	0,12mg/kg	SC	48h (72h)	Ne pas diluer
<b>Butorphanol</b>	2mg/kg	SC	4h	
<b>Tramadol</b>	10–20mg/kg	PO	12h	Peu à pas d'effets immunomodulateurs
Site d'action des opioïdes :		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ – SNC – Voies anti-nociceptives descendantes</li> <li>• Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
NON OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Carprofen</b>	4–5mg/kg	SC	12h à 24h	Débat sur l'effet de cet AINS
<b>Meloxicam</b>	1–2mg/kg	PO, SC	24h	AINS de 1 <sup>er</sup> choix
Sites d'action de ces molécules		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ - Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
AUTRE	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Gabapentin</b>	3–5mg/kg	PO	8 à 12h	
Sites d'action		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évite la sensibilisation centrale</li> </ul>		



## Chat

OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Buprénorphine</b> partial $\mu$ - agonist	0,01– 0,02mg/kg	SL, SC, IM, IV	4 à 6h	1 <sup>ère</sup> dose 20 à 30 min avant l'intervention SL = sub lingual (q 12h) Peu à pas d'effets immunomodulateurs
<b>Buprénorphine SR</b>	0,12mg/kg	SC	48h (72h)	Ne pas diluer
<b>Butorphanol</b>	0,2mg/kg	SC, IM, IV	4h	Recommande lors de douleur viscérale
<b>Tramadol</b>	1–4mg/kg	PO	8h	Peu à pas d'effets immunomodulateurs
Site d'action des opioïdes :		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ – SNC – Voies anti-nociceptives descendantes</li> <li>• Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
NON OPIOIDES	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Carprofen</b>	4mg/kg	SC	24h	Dose peut être divisée en 2x/jr
<b>Meloxicam</b>	0,1mg/kg	PO, SC	24h	AINS de 1 <sup>er</sup> choix Dose STAT (1 <sup>ère</sup> )
	0,05mg/kg			Doses subséquentes (max 3 jours)
Sites d'action de ces molécules		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ - Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
AUTRE	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Gabapentin</b>	5–15mg/kg	PO	8 à 12h	Douleur chronique ou neuropathique
Sites d'action		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évite la sensibilisation centrale</li> </ul>		

## Porc

Opioides (Narcotiques)	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Buprénorphine</b> partial $\mu$ - agonist	0,01– 0,05mg/kg	SC, IM, IV	4 à 6h	1 <sup>ère</sup> dose 20 à 30 min avant l'intervention Peu à pas d'effets immunomodulateurs
<b>Buprénorphine SR</b>	0,12mg/kg	SC	48h (72h)	Ne pas diluer
<b>Butorphanol</b>	2mg/kg	SC, IM, IV	2 à 4h	
<b>Tramadol</b>	5mg/kg	PO	6 à 8h	Peu à pas d'effets immunomodulateurs
Site d'action des opioïdes :		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ – SNC – Voies anti-nociceptives descendantes</li> <li>• Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
NON opioïdes	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Carprofen</b>	4mg/kg	PO, SC, IV	24h	AINS
<b>Meloxicam</b>	0,4mg/kg	PO, IM, IV	24h	AINS
Sites d'action de ces molécules		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corne dorsale de la MÉ – Évite la sensibilisation périphérique</li> </ul>		
AUTRE	Dose	Voie	Fréquence	Note
<b>Gabapentin</b>	4–5mg/kg	PO	12 à 24h	
Sites d'action		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évite la sensibilisation centrale</li> </ul>		



## 8. RÉFÉRENCES / PROCÉDURES CONNEXES

GV-SOLAS Committee for anaesthesia and TVT, Working Group 4. *Pain management for laboratory animals* (2020)

Flecknell, Paul. *Laboratory animal anaesthesia and analgesia*. Academic Press, 5<sup>th</sup> Edition, 376pp (2022)

CCPA. *Lignes directrices du CCPA : les soins et la gestion des animaux en science* (2017)

CCPA. *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*. Vol 1, 2<sup>e</sup> édition (2020)

CCPA. *Lignes directrices du CCPA : les souris* (2019)

CCPA. *Lignes directrices du CCPA : les rats* (2020)

Carpenter, James. *Exotic Animal Formulary*. Saunders, 5<sup>th</sup> Edition, 776pp (2018)

Turner, Patricia V et al. « A Review of Pain Assessment Methods in Laboratory Rodents”. *Comparative Medicine*. AALAS. Vol 69, no°6 (2019), pp.451-467.

Foley, Patricia L. et al. “Clinical Management of Pain in Rodents.” *Comparative Medicine*. AALAS, Vol. 69, no°6 (2019), pp. 468-489.

Edson, Matthew. *Anesthesia and Surgery of Miniature Pigs*. VIN Conference (2016)  
<https://é/www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=7562180&pid=16131&>

NC3Rs. *Grimace scales*. <https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>

Langford et al. “Coding of Facial Expressions of Pain in The Laboratory Mouse”. *Nature America Inc*. Vol. 7 no°6 (2010), pp.447-449.

ACLAM. “Guidelines for the Assessment and Management of Pain in Rodents and Rabbits”. *JAALAS*. Vol. 46, no°2 (2007), pp.97-108.

VIN Veterinary Drug Handbook (2019)

VIN Formulary for Exotic Animals (2023)

AAHA/AAFP. *Pain management guidelines for dogs and cats* (2015).

[https://www.aaha.org/globalassets/02-guidelines/pain-management/2015\\_aaha\\_aafp\\_pain\\_management\\_guidelines\\_for\\_dogs\\_and\\_cats.pdf](https://www.aaha.org/globalassets/02-guidelines/pain-management/2015_aaha_aafp_pain_management_guidelines_for_dogs_and_cats.pdf)

Zude Brian P. et al. « Use of Flavored Tablets of Gabapentin and Carprofen to Attenuate Postoperative Hypersensitivity in an Incisional Pain Model in Rat (*Rattus norvegicus*)” *JAALAS*. Vol.59, no°2 (2020), pp.163-169.



## ANNEXE I : Protocoles d'analgésie selon le type d'intervention douloureuse chez la souris et le rat.

Douleur induite	Type d'intervention	Analgésie multimodale Au jour 1 (J1)	Durée de la couverture analgésique	Surveillance à partir de J1
<b>Minimale à faible</b>	Tonométrie ERG Certaines biopsies cutanées	Anesthésie locale	-	Variable
	Soins de plaie mineure	AINS ou acétaminophène ou Butorphanol 1-2 mg/kg SC, IP	Variable	Variable
	Brûlure de la peau	AINS ou acétaminophène ou opioïde	Variable	Variable
	Implantation de tumeur SC ou intradermique	Acétaminophène	-	Variable
<b>Faible à modérée</b>	Implant sous-cutané Plaie de chirurgie Biopsie Pompe osmotique sc Canulation Castration Laparotomie simple Splénectomie Injection trachéale	1 <sup>e</sup> - Anesthésie locale au site de chirurgie (avant la procédure) + 2 <sup>a</sup> - Opioïde en pré-op + AINS ou acétaminophène post-op immédiat <b>ou</b> 2 <sup>b</sup> - AINS/ acétaminophène ou Opioïde en pré-op + Opioïde en post-op	Minimum 24h (à 3 jours)	1 à 2 fois par jour durant 2 jours
<b>Modérée</b>	Transfert d'embryons OVH Craniotomie (Stéréotaxie) Néphrectomie (1 <sup>e</sup> et 2 <sup>e</sup> )	1 <sup>e</sup> - Anesthésique local + 2 <sup>a</sup> - Opioïde en pré-op + AINS post-op immédiat <b>ou</b> 2 <sup>b</sup> - AINS en pré-op + AINS 24h plus tard <b>ou</b> 2 <sup>c</sup> - Opioïde en pré-op + opioïde en post-op*	Minimum 48h (à 3 jours)	2 fois par jour Durant 3 jours
<b>Modérée à sévère</b>	Irritation/lacération de la cornée ou du nerf optique	1 <sup>e</sup> - Anesthésique local + 2 <sup>a</sup> - Buprénorphine en pré-op + AINS ou Cortico post-op immédiat	3 à 5 jours	Variable
	Laparotomie avec manipulation ou retrait d'organe Transplant d'organe	1 <sup>e</sup> - Anesthésique local + 2 <sup>a</sup> - Buprénorphine SR en pré-op + AINS post-op immédiat <b>ou</b> 2 <sup>b</sup> - Buprénorphine SR en pré-op + AINS post-op immédiat, puis 24h et 48h plus tard minimum	72h à 5 jours	2 fois par jour Durant 4 jours

**REMARQUE :** \*Il est important de consulter la section analgésie systémique pour connaître la fréquence d'administration de l'opioïde utilisé selon la durée de la couverture analgésique.





## 9. ANNEXE II : Échelle d'évaluation de la douleur chez la souris



National Centre  
for the Replacement  
Refinement & Reduction  
of Animals in Research

# The Mouse Grimace Scale

Research has demonstrated that changes in facial expression provide a means of assessing pain in mice.

The specific facial action units shown below have been used to generate the Mouse Grimace Scale. These action units increase in intensity in response to post-procedural pain and can be used as part of a clinical assessment.

The action units should only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expression that are unrelated to the animal's welfare.

	Not present "0"	Moderately present "1"	Obviously present "2"
<b>Orbital tightening</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Closing of the eyelid (narrowing of orbital area)</li> <li>A wrinkle may be visible around the eye</li> </ul>			
<b>Nose bulge</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bulging on the bridge of the nose</li> <li>Vertical wrinkles on the side of the nose</li> </ul>			
<b>Cheek bulge</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bulging of the cheeks</li> </ul>			
<b>Ear position</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ears rotate outwards and/or backwards, away from the face</li> <li>Ears may fold to form a 'pointed' shape</li> <li>Space between the ears increases</li> </ul>			
<b>Whisker change</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Whiskers are either pulled back against the cheek, or pulled forward to 'stand on end'</li> <li>Whiskers may clump together</li> <li>Whiskers lose their natural 'downward' curve</li> </ul>			

Read the original paper:  
Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, LaCroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. 2010. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature Methods* 7(6): 447-449.  
doi:10.1038/nmeth.1455

For guidance on using the Mouse Grimace Scale, research papers that underpin this technique, and for grimace scales in other species, visit: [www.nc3rs.org.uk/grimacescales](http://www.nc3rs.org.uk/grimacescales).  
To request copies of this poster, please email: [enquiries@nc3rs.org.uk](mailto:enquiries@nc3rs.org.uk)  
The NC3Rs provides a range of 3Rs resources at [www.nc3rs.org.uk/resources](http://www.nc3rs.org.uk/resources)  
Images kindly provided by Dr Jeffrey Mogil, McGill University



## 10. ANNEXE III : Échelle d'évaluation de la douleur chez le rat



National Centre  
for the Replacement  
Refinement & Reduction  
of Animals in Research

# The Rat Grimace Scale

Research has demonstrated that changes in facial expression provide a means of assessing pain in rats.

The specific facial action units shown below have been used to generate the Rat Grimace Scale. These action units increase in intensity in response to post-procedural pain and can be used as part of a clinical assessment.

The action units should only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expression that are unrelated to the animal's welfare.

	Not present "0"	Moderately present "1"	Obviously present "2"
<b>Orbital tightening</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Closing of the eyelid (narrowing of orbital area)</li> <li>A wrinkle may be visible around the eye</li> </ul>			
<b>Nose/cheek flattening</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Flattening and elongation of the bridge of the nose</li> <li>Flattening of the cheeks (potentially sunken look)</li> </ul>			
<b>Ear changes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ears curl inwards and are angled forward to form a 'pointed' shape</li> <li>Space between the ears increases</li> </ul>			
<b>Whisker change</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Whiskers stiffen and angle along the face</li> <li>Whiskers may 'clump' together</li> <li>Whiskers lose their natural 'downward' curve</li> </ul>			


Read the original paper:  
Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JCS, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King OD, Mogil JS. 2011. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain* 7: 55. doi:10.1186/1744-8069-7-55

For guidance on using the Rat Grimace Scale, research papers that underpin this technique, and for grimace scales in other species, visit: [www.nc3rs.org.uk/grimacescales](http://www.nc3rs.org.uk/grimacescales).  
To request copies of this poster, please email: [enquiries@nc3rs.org.uk](mailto:enquiries@nc3rs.org.uk)  
The NC3Rs provides a range of 3Rs resources at [www.nc3rs.org.uk/resources](http://www.nc3rs.org.uk/resources)  
Images kindly provided by Dr Jeffrey Mogil, McGill University






## 11. ANNEXE IV : Échelle d'évaluation de la douleur chez le lapin



**National Centre  
for the Replacement  
Refinement & Reduction  
of Animals In Research**


















**Newcastle  
University**

# The Rabbit Grimace Scale

Research has demonstrated that changes in facial expression provide a means of assessing pain in rabbits.

The specific facial action units shown below comprise the Rabbit Grimace Scale. These action units increase in intensity in response to post-procedural pain and can form part of a clinical assessment alongside other validated indices of pain.

The action units should only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expression that are unrelated to the animal's welfare.

	Action units		
	Not present "0"	Moderately present "1"	Obviously present "2"
<p><b>Orbital tightening</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Closing of the eyelid (narrowing of orbital area)</li> <li>• A wrinkle may be visible around the eye</li> </ul>			
<p><b>Cheek flattening</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flattening of the cheeks. When 'obviously present', cheeks have a sunken look.</li> <li>• The face becomes more angular and less rounded</li> </ul>			
<p><b>Nostril shape</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nostrils (nares) are drawn vertically forming a 'V' rather than 'U' shape</li> <li>• Nose tip is moved down towards the chin</li> </ul>			
<p><b>Whisker shape and position</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Whiskers are pushed away from the face to 'stand on end'</li> <li>• Whiskers stiffen and lose their natural downward curve</li> <li>• Whiskers increasingly point in the same direction. When 'obviously present', whiskers move downwards</li> </ul>			
<p><b>Ear shape and position</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ears become more tightly folded / curled (more cylindrical) in shape</li> <li>• Ears rotate from facing towards the source of sound to facing towards the hindquarters</li> <li>• Ears may be held closer to the back or sides of the body</li> </ul>			

Read the original paper: Keeling SCL, Thomas AA, Rowell PA, Leach MC (2013) Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: Changes in physiological, behavioural and facial expression responses. PLOS ONE 7(9): e44437. doi:10.1371/journal.pone.0044437

For guidance on using the Rabbit Grimace Scale, additional images of each action unit, research papers that underpin this technique, and for grimace scales in other species, visit: [www.nc3rs.org.uk/grimacescales](http://www.nc3rs.org.uk/grimacescales)

To request copies of this poster, please email: [eng@nc3rs.org.uk](mailto:eng@nc3rs.org.uk)

The NC3Rs provides a range of 3Rs resources at [www.nc3rs.org.uk/resources](http://www.nc3rs.org.uk/resources)

Images kindly provided by Dr Matthew Leach, Newcastle University, and Dr Patrick Heesters, Swedish University of Agricultural Sciences

The Rabbit Grimace Scale would not have been developed without the continuing work of the Pain and Animal Welfare Sciences Group (PAWS) at Newcastle University

Consulter le site suivant pour plus d'informations :  
<https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>



## 12. ANNEXE V: « Échelle de la grimace » mesurant la douleur chez le chat

### CONSTRUCT AND CRITERION VALIDITY, AND RELIABILITY OF THE FELINE GRIMACE SCALE



EVANGELISTA MC<sup>1,2</sup>, WATANABE R<sup>1,2</sup>, LEUNG V<sup>1,2</sup>, MONTEIRO B<sup>2</sup>, O'TOOLE E<sup>1</sup>, PANG DSJ<sup>1,2</sup>, STEAGALL PV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal

<sup>2</sup>Groupe de recherche en pharmacologie animale du Québec, Département de biomédecine vétérinaire, Université de Montréal



#### INTRODUCTION

- Facial expression scales ("grimace scales") have been developed for several species to assess ongoing pain.
- Our group previously reported the development of a **Feline Grimace Scale (FGS)** in cats with naturally occurring painful states, including five action units (AU): ears, eyes, muzzle, whiskers and head position (Figure 1).<sup>1</sup>
- This study aimed to report the construct and criterion validity, and reliability of the FGS.
- The hypotheses were: 1) painful cats would score higher than non-painful cats (construct validation); 2) the FGS would correlate with the Glasgow composite measure pain scale<sup>2</sup> - rCMPS-f (a validated pain scale in cats; criterion validation); and 3) the agreement between and within observers would be good to excellent (inter- and intra-rater reliability).

#### MATERIALS AND METHODS

- Ethics committee protocol number:** 17-Rech-1863.
- Animals:** Client-owned (6.8 ± 3.8 years, n = 35) and control cats (3.1 ± 1.1 years, n = 20) were included in a prospective, case-control study. Cats receiving rCMPS-f scores ≥ 4/16 were considered painful.
- Image capture and scoring:** Images of the cats' faces were extracted from videos (Figures 2 and 3). Four observers unaware of rCMPS-f scores, scored 110 images independently twice, 30 days apart (round 1 and 2, respectively). Total AU scores were averaged to produce a final FGS score for each image.

Figure 1 - Feline Grimace Scale: Each facial action unit receives a score from 0 to 2

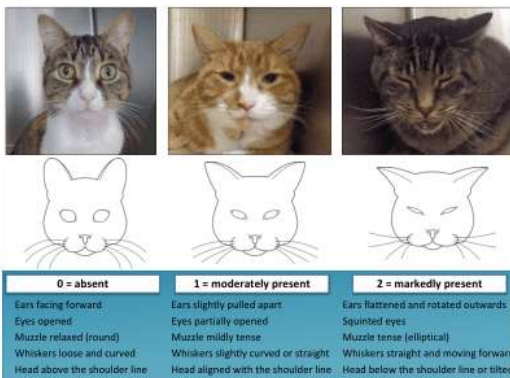


Figure 2 - Video-recording of cats. A wide-angle lens camera was placed between the cage bars and cats were video-recorded undisturbed for 6 min.



Figure 3 - Image cropping and selection. Assessment of facial expressions were performed using screenshots obtained from videos.

#### REFERENCES

- Evangelista MC, Watanabe R, O'Toole E, et al. Facial expressions of pain in cats: development of the Feline Grimace Scale. Abstract presented at the AVA Spring Meeting - St George's, Grenada, March 2018.
- Catão G, Holden E, Reid J, et al. Development of a behaviour-based intervention level for assessing acute pain in cats. *J Small Anim Pract* 2014; 55:622-629.
- Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15:155-163.

#### STATISTICAL ANALYSIS

- Construct (hypothesis testing; Mann-Whitney U test) and criterion validity (Spearman's rank correlation between rCMPS-f and FGS scores) were assessed using scores from one observer, blinded to rCMPS-f scores ( $p < 0.05$  considered significant).
- Inter- and intra-rater reliability were evaluated with the intraclass correlation coefficient (ICC) using two-way random effects model for absolute agreement. The ICC was calculated for the final FGS scores (average of AU) and for each AU individually.

#### RESULTS

- FGS scores were higher in painful than in control cats. Median (range): 0.71 (0.18-0.98) and 0 (0-0.1), respectively (Figure 4).
- A very strong correlation was observed between scoring systems (Figure 5).

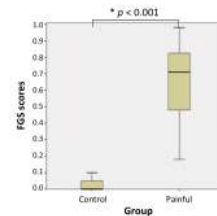


Figure 4 - Median (solid line) and interquartile ranges for FGS scores in control (rCMPS-f = 0; n = 20) and painful cats (rCMPS-f ≥ 4; n = 28). The whiskers represent the range.

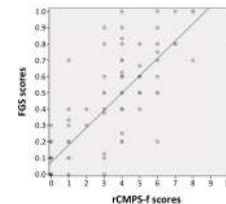


Figure 5 - Correlation between FGS and rCMPS-f scores. (rho = 0.96,  $p < 0.001$ ) from control (rCMPS-f = 0; n = 20) and client-owned cats (rCMPS-f = 0-10; n = 35).

- Inter-rater reliability for FGS scoring was good during both round 1 and 2 [ICC single measures (95% confidence interval): 0.89 (0.85-0.92) and 0.89 (0.84-0.92), respectively]. Inter-rater reliability of single action units ranged from moderate to excellent (Table 1).
- Intra-rater reliability was excellent for all observers [ $\geq 0.91$  (0.81-0.95)].

Table 1 - Inter-rater reliability of the FGS scores for individual action units [ICC single measures (95% confidence interval)]

Action unit	ICC - Round 1	ICC - Round 2
Ears	0.87 (0.82-0.90)	0.85 (0.81-0.89)
Eyes	0.86 (0.81-0.89)	0.83 (0.77-0.88)
Muzzle	0.63 (0.53-0.72)	0.67 (0.58-0.75)
Whiskers	0.55 (0.43-0.66)	0.60 (0.48-0.70)
Head position	0.90 (0.87-0.93)	0.88 (0.84-0.91)

Interpretation of ICC: <0.5 = poor; 0.5-0.75 = moderate; 0.75-0.9 = good; > 0.9 = excellent.<sup>3</sup>

#### CONCLUSIONS

- The FGS discriminates painful from non-painful cats.
- FGS scores showed good inter- and excellent intra-rater reliability.
- The FGS is a valid and reliable tool for feline acute pain assessment.

#### ACKNOWLEDGMENTS

- This study received an unrestricted grant by Zoetis.
- Fonds en santé des animaux de compagnie, Faculté de médecine vétérinaire - UdeM.
- Dr Evangelista is a recipient of the International Veterinary Academy of Pain Management fellowship and a scholarship from the Merit scholarship program for foreign students from the Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur du Québec (MEES).

Consulter le site suivant pour plus d'informations : <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55693-8>



### 13. ANNEXE VI : Critères généraux d'évaluation de la douleur ou de détresse animale

<b>CRITÈRES GÉNÉRAUX DE DOULEUR/DÉTRESSE ANIMALE</b>
Activité réduite, interactions réduites, isolement
Fuite, évitement de l'animal
Absence du comportement de nidification ou du comportement fouisseur (rongeurs)
Posture/démarche anormale, spasme, flaccidité ou rigidité musculaire
Mauvais toilettage, pelage hirsute et terne, piloérection, présence de porphyrine autour des yeux
Grimaces faciales, abdomen compressé contre le fond de la cage avec ou sans extension des membres postérieurs
Diminution de la consommation d'aliments ou d'eau
Débit urinaire anormal, diarrhée, constipation
Perte de poids (généralement >20% des valeurs initiales), retard de croissance ou cachexie
Déshydratation
Diminution ou augmentation de la température corporelle, du pouls ou de la fréquence respiratoire et respiration abdominale
Dos voûté, arrondi, prostration, yeux fermés ou mi-clos
Réponse physique au toucher (léchage excessif, agression anormale, vocalisation)
Grincement des dents, hypersalivation (chez les lapins)
Auto-agression ou agression dirigée : morsure ou trichotillomanie ( <i>barbering</i> )
Inflammation
Photophobie
Signes neuromusculaires (boiterie, ataxie, tremblements, convulsions)
Comportement stéréotypé (stress) et/ou hyperactivité sévère





## 14. HISTORIQUE DES MODIFICATIONS

Date	Modifications	Version
2017-03-27	Mise à jour	2.0
2020-04-17	Mise à jour	3.0
2024-01-11	Ajout d'information et mise à jour des doses	4.0