

TABLE DES MATIERES

Table des illustrations.....	12
Introduction.....	15
 Partie A :	
DONNEES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE DU CHAT....	17
 A.I DEVELOPPEMENT ET STRUCTURE DE LA CORNEE	
A.I.1 Développement de la cornée	18
A.I.2 Structure de la cornée.....	18
 A.II INNERVATION CORNEENNE.....	
A.II.1 Neuroanatomie cornéenne.....	23
A.II.2 Nociception cornéenne et inflammation neurogène.....	26
A.II.3 Rôle trophique de l'innervation cornéenne.....	27
 A.III REFLEXE DE CLIGNEMENT.....	
A.IV FACTEURS INFLUENÇANT LA SENSIBILITE CORNEENNE.....	32
 Partie B :	
ESTHESIOMETRE DE COCHET-BONNET	34
 B.I HISTORIQUE.....	
B.II PRINCIPE DE L'ESTHESIOMETRE DE COCHET-BONNET.....	35

Partie C :

L'OXYBUPROCAÏNE, UN ANESTHESIQUE TOPIQUE OCULAIRE.....37

C.I GENERALITES.....37

C.II STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OXYBUPROCAÏNE.....38

C.III MODE D'ACTION DES ANESTHESIQUES TOPIQUES.....39

C.IV EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES DES ANESTHESIQUES TOPIQUES OCULAIRES41

C.V CONSEQUENCES PRATIQUES.....44

Partie D :

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ANESTHESIE CORNEENNE INDUITE PAR L'INSTILLATION DU COLLYRE DE CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAÏNE 0,4% CHEZ LE CHAT45

D.I OBJECTIFS DE L'ETUDE.....45

D.II MATERIELS ET METHODES.....46

D.II.1 Les chats.....46

D.II.2 Protocole expérimental.....46

D.II.3 Analyses statistiques.....49

D.III RESULTATS.....51

D.III.1 Seuil de sensibilité cornéenne de base.....51

D.III.2 Temps d'obtention de l'anesthésie cornéenne.....51

D.III.3 Durée de l'anesthésie cornéenne.....52

D.III.4 Sensibilité cornéenne des yeux témoins pendant la période d'observation.....54

D.III.5 Influence du sexe.....55

D.III.6 Influence de l'âge.....58

D.III.7 Examen ophtalmologique à la fin du protocole.....	61
D.IV DISCUSSION.....	62
Conclusion.....	67
Bibliographie.....	69
Annexes.....	81

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Tunique fibreuse oculaire, coupe transversale.....	17
Figure 2 : Photomicrographie de la cornée du chat.....	20
Figure 3 : Innervation du limbe et de la cornée, vue transversale tridimensionnelle.....	23
Figure 4 : Topographie des fibres nerveuses dans la cornée de chat.....	25
Figure 5 : Structure chimique de l'oxybuprocaine.....	38
Figure 6 : Blocage de la dépolarisation neuronale par un anesthésique local.....	40

GRAPHES

Graphe 1 : Durée d'anesthésie cornéenne maximale pour chaque chat.....	52
Graphe 2 : Evolution de la sensibilité cornéenne de l'œil droit au cours du temps.....	53
Graphe 3 : Evolution de la sensibilité cornéenne de l'œil gauche au cours du temps.....	54
Graphe 4 : Seuil de sensibilité cornéenne de base, en fonction du sexe.....	55
Graphe 5 : Durée de l'anesthésie cornéenne maximale, selon le sexe.....	56
Graphe 6 : Evolution de la sensibilité cornéenne des yeux traités, au cours du temps, en fonction du sexe.....	57
Graphe 7 : Seuil de sensibilité cornéenne de base, selon la classe d'âge.....	58
Graphe 8 : Durée de l'anesthésie cornéenne maximale, selon la classe d'âge.....	59
Graphe 9 : Evolution de la sensibilité cornéenne des yeux traités, au cours du temps, selon la classe d'âge.....	60

PHOTOGRAPHIES

Photo 1 : Esthésiomètre de Cochet-Bonnet.....	35
Photo 2 : Esthésiométrie cornéenne de Cochet-Bonnet chez un chat de l'étude.....	47
Photo 3 : Flacon multidoses de 10 mL de collyre Cébésine® 0,4%.....	48

TABLEAUX

Tableau 1 : Réflexes de clignement.....	32
---	----

ANNEXES

Annexe 1 : Table de conversion de la longueur du filament de l'esthésiomètre en pression exercée sur la surface de la cornée.....	81
Annexe 2 : Données épidémiologiques.....	81
Annexe 3 : Valeur du seuil de sensibilité cornéenne de chaque œil.....	82
Annexe 4 : Résultats des mesures obtenues sur l'œil droit de chaque chat, suite à l'instillation d'une goutte d'oxybuprocaine 0,4%.....	83

« Promesse de la science : la science moderne a pour but aussi peu de douleur que possible. »
(Friedrich Nietzsche, *Humain, trop humain*)

Les notions d'anesthésie et d'analgésie sont relativement récentes en pratique médicale et chirurgicale car elle ne se sont développées qu'à partir de la fin du XIXème siècle.

En 1884, Carl Koller, ophtalmologiste autrichien, introduisit l'anesthésie locale en ophtalmologie par l'utilisation de la cocaïne en application topique lors de chirurgie du glaucome. Ce fut le début d'une transformation radicale des pratiques médicales et chirurgicales du fait du confort procuré au patient et de la facilitation du geste du praticien. Cependant, l'utilisation analgésique de la cocaïne montra rapidement des effets secondaires extrêmement néfastes de toxicité et d'addiction (Ruetsch, et al. 2001).

En conséquence, diverses nouvelles molécules anesthésiques topiques présentant des effets secondaires moindres furent développées au cours des décennies suivantes pour être appliquées en ophtalmologie humaine puis en ophtalmologie vétérinaire.

Actuellement, les indications du recours à une anesthésie cornéenne topique en ophtalmologie vétérinaire sont variées :

- En consultation :
 - Visée diagnostique : examen oculaire lors de blépharospasme, tonométrie, gonioscopie, échographie oculaire, examen de la face bulbaire de la membrane nictitante, prélèvement d'un échantillon de cornée ou de conjonctive à la cytobrosse ou par biopsie;
 - Visée thérapeutique : cathétérisme des voies lacrymales, retrait de points cornéens, injection sous-conjonctivale, désépithélialisation cornéenne, kératotomie, thermokératoplastie, extraction d'un corps étranger conjonctival
- Lors d'un examen complémentaire sous anesthésie générale : électrorétinographie
- En chirurgie : réduction du blépharospasme en préopératoire d'une correction d'entropion afin d'éviter une surcorrection en faisant disparaître la composante spastique de l'enroulement.

De manière générale, un anesthésique local est une molécule qui, appliquée en concentration appropriée sur une fibre nerveuse, bloque la conduction axonale de manière transitoire.

Les anesthésiques topiques doivent présenter plusieurs propriétés : une puissance suffisante, une rapidité d'action, une durée adaptée à l'acte diagnostique ou thérapeutique, une réversibilité et enfin peu voire pas d'effets toxiques.

La quantification de ces propriétés anesthésiques est obtenue par esthésiométrie cornéenne dont l'instrument de référence actuel, en ophtalmologie vétérinaire, est l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet. Cet instrument permet d'évaluer la sensibilité cornéenne par l'observation des clignements palpébraux déclenchés par le stimulus mécanique d'un filament de nylon. Plus la longueur nécessaire pour que ce filament déclenche un clignement est courte, plus la cornée est considérée comme sensible.

L'oxybuprocaine 0,4% sous forme de collyre est l'un des agents anesthésiques topiques oculaires les plus employés actuellement en ophtalmologie humaine et vétérinaire. Ses propriétés ont été étudiées chez l'humain (Aragona, et al. 2000; Murphy, et al. 1997) mais pas encore chez les carnivores domestiques où son utilisation se base encore, comme pour la plupart des analgésiques topiques, sur l'expérience clinique empirique. Bien que le chat constitue un modèle intéressant en recherche ophtalmologique humaine, l'innervation cornéenne présente certaines différences interspécifiques, il n'est donc pas possible de transposer tels quels les résultats obtenus chez l'humain à l'espèce féline.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux données bibliographiques actuellement disponibles concernant la sensibilité cornéenne chez le chat, l'esthésiométrie et l'anesthésie topique oculaire. A travers notre étude expérimentale, nous évaluerons, dans un second temps, l'efficacité de l'anesthésie cornéenne induite par l'instillation d'une goutte de collyre d'oxybuprocaine 0,4% chez le chat adulte sain. Les éventuels effets secondaires liés à cette anesthésie seront appréciés par un examen ophtalmologique réalisé à la fin du protocole expérimental.

PARTIE A : DONNEES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE DU CHAT

A.I DEVELOPPEMENT ET STRUCTURE DE LA CORNEE

Le globe oculaire est constitué de trois tuniques concentriques : la tunique fibreuse, la plus externe, composée de la sclère et de la cornée, la tunique vasculaire composée de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde et enfin la tunique nerveuse correspondant à la rétine.

La cornée constitue la partie rostrale transparente de la tunique fibreuse du globe oculaire (Fig.1).

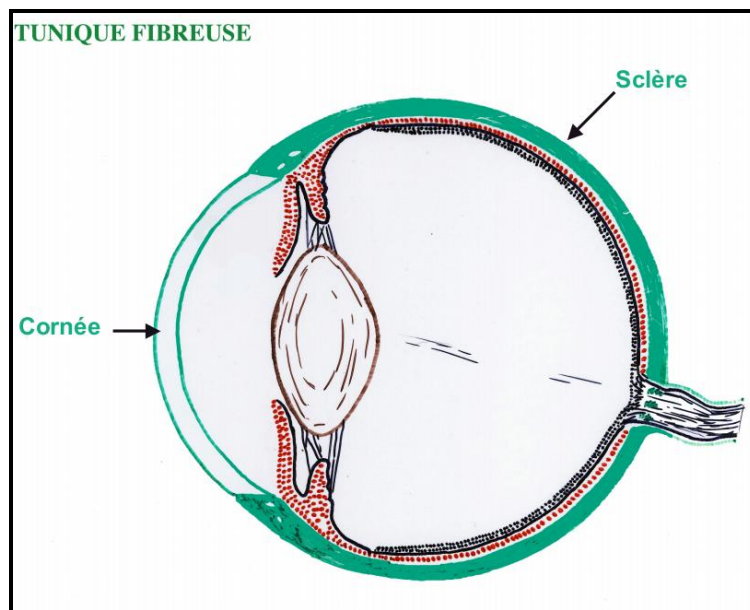


Figure 1- Tunique fibreuse oculaire, coupe transversale
(Sautet 2011)

A.I.1 Développement de la cornée

Le développement embryonnaire de la cornée se déroule selon les mêmes séquences chez tous les mammifères. Les différences interspécifiques dépendent de la durée de la gestation et de l'âge de fin de développement des différentes structures anatomiques (Ofri 2007).

Le développement des structures oculaires, lors des phases d'organogénèse et de différenciation, découle de trois tissus distincts (Cook 2007) : le mésoderme, la vésicule cérébrale et l'ectoderme. Les différentes étapes se déroulent de manière successive et/ou concomitante. Suite à la formation de la vésicule cristallinienne (25^{ème} jour chez le chien), par accollement de la cupule optique contre l'ectoderme céphalique latéral, le globe oculaire primitif est enrobé par un mésenchyme lâche se différenciant en deux couches. Le mésenchyme périphérique entourant la cupule optique se condense pour former la sclère.

La cornée, quant à elle, présente une origine mixte. Elle dérive de l'ectoderme pour l'épithélium antérieur et du mésenchyme pour les couches profondes, par une différenciation particulière qui lui procure cette transparence unique.

Plusieurs phases d'induction successives sont nécessaires pour produire la cornée : celles qui permettront le développement du cristallin et ensuite celle spécifique à la cornée par induction ininterrompue du cristallin. En effet, si cette dernière induction est discontinuée, la cornée n'acquiert pas sa transparence.

A.I.2 Structure de la cornée

Chez le chat adulte, le diamètre horizontal moyen est de 16,5mm. Tout comme chez l'ensemble des espèces domestiques, le diamètre horizontal de la cornée est plus grand que son diamètre vertical (Carrington and Woodward 1986). Dans l'espèce féline, la surface cornéenne représente 30% de la surface du globe oculaire tandis qu'elle n'en occupe que 7% chez l'Homme.

La cornée se comporte comme une lentille convergente qui constitue l'élément essentiel de la dioptrique oculaire. Le pouvoir de convergence ou pouvoir réfractif de la cornée dépend essentiellement du rayon de courbure de sa face externe. Le processus de maturation de la cornée chez le chat se déroule au cours des deux premières années de vie. En effet, comme chez l'humain, les jeunes chatons présentent un astigmatisme supérieur à celui d'un chat adulte car la cornée du jeune ne présente pas encore une forme régulière. La courbure de la

cornée centrale connaît une croissance importante durant les premiers 12 à 15 mois post-nataux : elle est évaluée à 54.5 D (dioptries) chez le chaton de 9 semaines alors qu'elle atteint la valeur de 39 D chez le chat adulte qui est sensiblement moindre que celle de l'humain d'environ 42 D (Moodie, et al. 2001). Finalement, le chat présente à son âge adulte des courbures cornéennes centrale et périphérique approximativement identiques de sorte qu'une région étendue de la cornée est sphérique (Freeman, et al. 1978).

L'épaisseur de la cornée féline mesure à son vertex (sommet), comme chez l'humain, entre 0,4 et 0,6 mm et à sa périphérie, entre 0,75 et 1mm (Carrington and Woodward 1986; Samuelson 2007). Elle est la plus faible dans le quadrant nasal supérieur. Chez le chien et le chat, l'épaisseur cornéenne augmente avec l'âge et connaît des variations nycthémérales se traduisant par une augmentation d'environ 8% chez le chat lorsque les paupières sont closes, du fait d'une hydratation importante (Chan-Ling, et al. 1985).

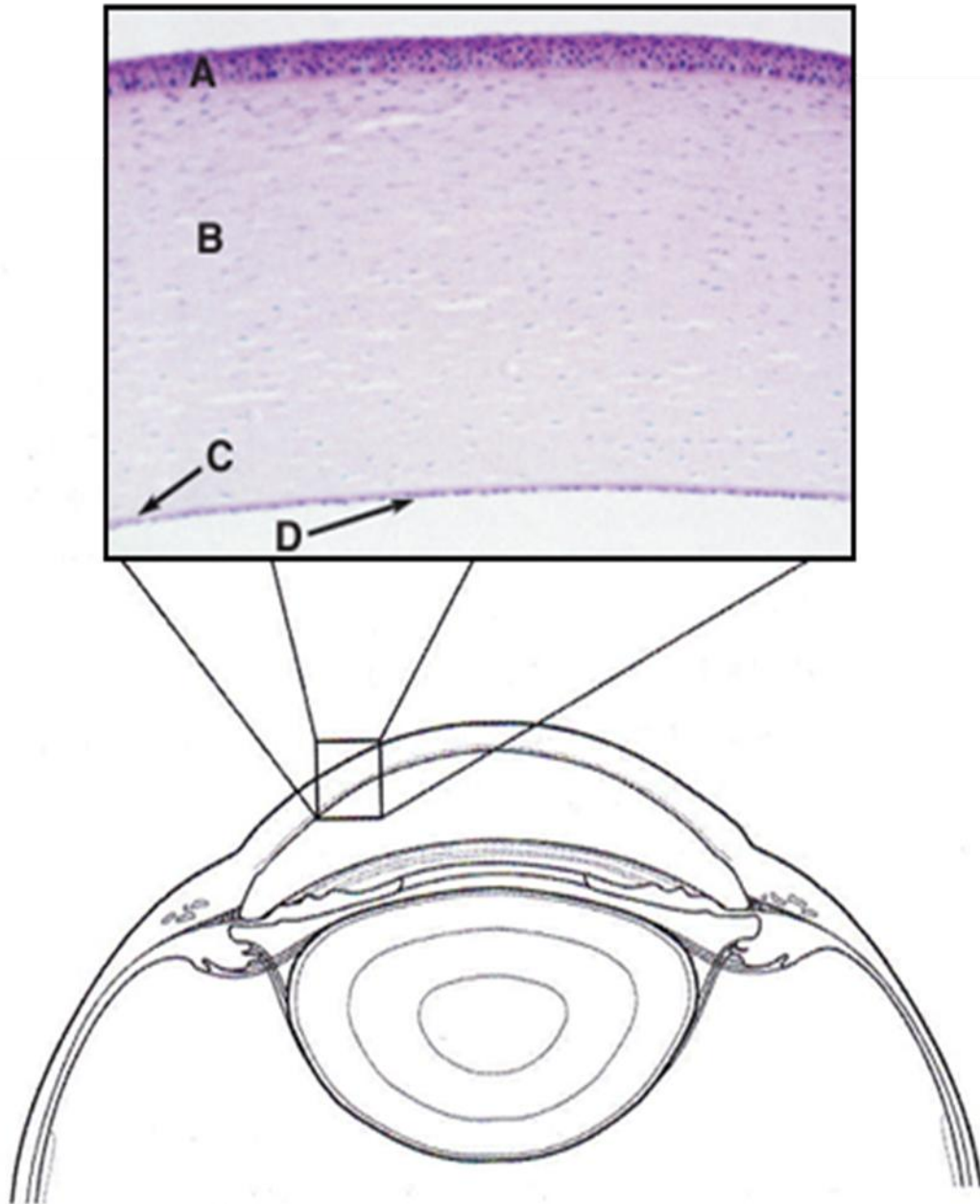


Figure 2- Photomicrographie de la cornée du chat

Adapté de (Gilger, et al. 2007; Maggs 2007)

A, épithélium ; **B**, stroma ; **C**, membrane de Descemet ; **D**, endothélium

La structure histologique de la cornée est en rapport avec les forces abrasives auxquelles elle peut être soumise et sa fonction d'interface avec le milieu extérieur.

La cornée se compose de 4 couches successives formant une structure lamellaire (Fig.2) :

- l'épithélium stratifié et sa membrane basale
- le stroma collagénique
- la membrane de Descemet
- l'endothélium

Schématiquement, il s'agit de mésenchyme compris entre deux strates cellulaires. En effet, la cornée est constituée de plusieurs couches cellulaires.

L'épithélium cornéen se caractérise par une grande cohésion cellulaire grâce à différents systèmes d'adhésion intercellulaire caractéristiques des épithéliums de revêtement. Il est constitué de 3 couches successives : une assise basale unicellulaire, une assise intermédiaire pluristratifiée et une assise superficielle de cellules aplaties non kératinisées. De l'extérieur vers l'intérieur, se trouve l'épithélium antérieur stratifié, squameux et non kératinisé, constitué de 7 à 9 assises cellulaires, chez les carnivores domestiques. Les cellules squameuses superficielles possèdent des microvillosités permettant d'ancrer la couche profonde mucinique du film lacrymal. Les cellules basales sont attachées à la membrane basale par des hémidesmosomes. Lorsque ces cellules basales se divisent, les cellules-filles sont poussées vers la surface, s'applanissent et perdent une grande partie de leurs organites. Les cellules basales sont remplacées par des cellules souches présentes en partie limbique (jonction cornéo-sclérale) qui sont en perpétuelle mitose et qui migrent de manière centripète. Cet épithélium cornéen est en continuité avec l'épithélium de la conjonctive bulbaire.

Sous l'épithélium, le stroma cornéen représente 90% de l'épaisseur de la cornée, il est composé de fibres de collagène rigoureusement parallèles et équidistantes, synthétisées par les fibroblastes et enrobées de mucopolysaccharides. Cette organisation collagénique spécifique assure une transparence propre à la cornée et qui la distingue de la sclère.

La surface postérieure de la cornée est formée d'une seule assise de cellules endothéliales produisant une membrane basale épaisse (de 10 à 15 microns d'épaisseur) appelée membrane de Descemet. Cette dernière, située entre le stroma et l'endothélium cornéen, est une couche hyaline, amorphe, qui s'épaissit avec l'âge par l'addition continue des composants de la membrane basale. Elle montre des caractères d'élasticité bien que ne contenant que des fibrilles de collagène. Le rôle de l'endothélium cornéen est de pomper les ions du stroma vers

l'humeur aqueuse. Par effet osmotique, le stroma cornéen est maintenu dans un état relativement déshydraté (75 à 85% d'eau) et demeure donc transparent.

Chez les primates, à la différence des autres mammifères, une cinquième couche appelée membrane de Bowman se situe entre la membrane basale épithéliale et le stroma. Il s'agit d'une lame limitante antérieure modifiée du stroma cornéen.

La cornée constitue la surface de réfraction optique la plus puissante de l'œil. Cette faculté repose sur une courbure et une transparence appropriées.

Cette transparence cornéenne dépend de nombreux facteurs anatomiques et physiologiques :

- absence d'infiltration vasculaire, cellulaire ou pigmentaire
- maintien d'un état relativement déshydraté du stroma cornéen
- organisation régulière des fibrilles de collagène stromales
- surface optique lisse, grâce à l'adhérence et à l'intégrité du film lacrymal précornéen
- absence de kératinisation

La cornée étant avasculaire, l'apport de nutriments et l'évacuation des déchets de son métabolisme se réalisent par des voies alternatives : principalement via l'humeur aqueuse (voie transendothéliale) mais aussi par le film lacrymal précornéen (voie transépithéliale) pour l'apport en oxygène et enfin, de façon très partielle, par les anses capillaires limbiques pour par exemple l'apport en vitamine A et en immunoglobulines (Maggs 2007).

A.II INNERVATION CORNEENE

A.II.1 Neuroanatomie cornéenne

L'épithélium cornéen constitue le tissu le plus densément parcouru par des nerfs sensitifs de l'organisme, devant la peau et la pulpe dentaire (Rozsa and Beuerman 1982).

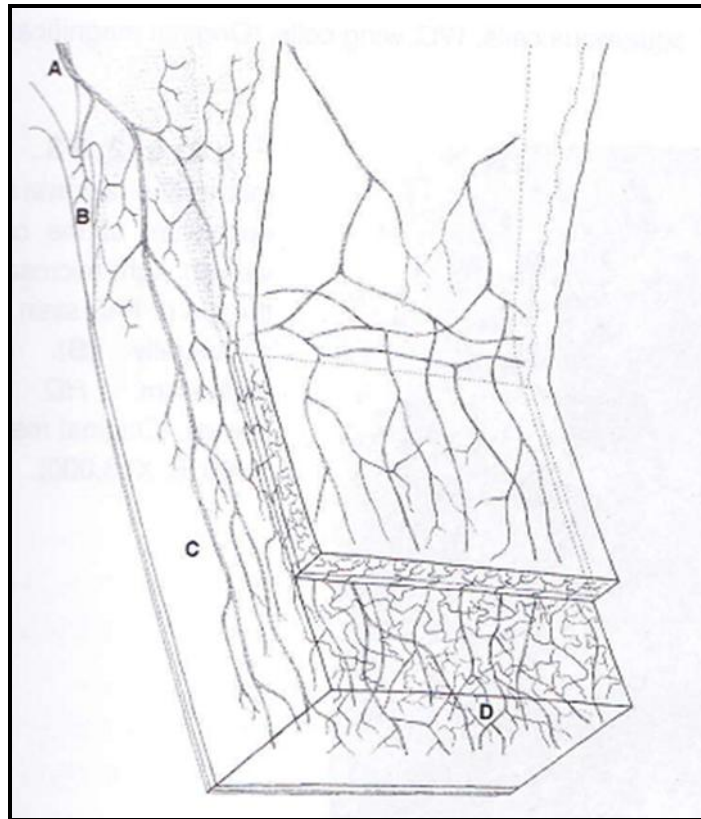


Figure 3 - Innervation du limbe et de la cornée, vue transversale tridimensionnelle
(Samuelson 2007)

(Modifié d'après Hogan MJ, Alvarado JA, Wedell JE. Histology of the Human Eye. Philadelphia : WB Saunders, 1971)

Le nerf ciliaire long(A) atteint la région du limbe et envoie ensuite des ramifications dans la cornée. L'innervation atteint aussi le trabeculum (B). Noter la raréfaction des nerfs en cornée profonde (C) et leur absence dans la région de la membrane de Descemet en comparaison avec la multitude de terminaisons nerveuses dans le stroma antérieur (D) et l'épithélium.

La cornée est parcourue de nerfs autonomes et surtout de nerfs sensitifs, particulièrement de récepteurs à la douleur, cette sensibilité protégeant son intégrité et par conséquent sa transparence.

La sensibilité cornéenne provient du rameau nasociliaire du nerf ophtalmique, une branche du nerf trijumeau, chez le chat mais aussi le chien, le lapin et l'humain (Beatie and Stilwell 1961). La branche ophtalmique pénètre l'orbite par la fissure orbitaire supérieure où elle se divise pour donner le nerf nasociliaire qui se ramifie pour donner les deux nerfs ciliaires longs abordant le bulbe oculaire sur sa face postérieure puis progressant rostralement au sein de la sclère (Samuelson 2007).

Les branches du nerf ciliaire qui sont myélinisées pénètrent le stroma cornéen au niveau du plexus du limbe sous la forme de nombreux faisceaux dirigés radialement et distribués à intervalles réguliers. Chez l'Homme (Barrett, et al. 1991; Maurice 1984), on compte 30 faisceaux dans le stroma cornéen comparativement à 16 à 20 chez le chat (Chan-Ling 1989) et 11 chez le chien (Barrett, et al. 1991).

Chez le chat, chaque faisceau contient approximativement 30 à 40 axones qui se connectent pour former l'arborisation axonale innervant la cornée entière (Chan-Ling 1989; Samuelson 2007). Ainsi, l'innervation progresse jusqu'au plexus sousépithélial et s'étend jusqu'à la couche cellulaire épithéliale la plus superficielle où elle s'insinue entre les cellules pour terminer en fibres non myélinisées (Chan-Ling 1989; Rozsa and Beuerman 1982). Ces fibres nerveuses se chevauchent beaucoup de manière à ce qu'une stimulation à un endroit de la cornée excite plusieurs fibres afférentes.

Il existerait une gradation dans la sensibilité de la cornée avec une sensibilité inversement proportionnelle au nombre total de fibres nerveuses présentes dans le stroma. La sensibilité cornéenne serait plus aigüe en zone centrale et moins sensible en périphérie (Chan-Ling 1989; Millodot 1973a; Muller, et al. 1996). Cette différence serait due à une densité de terminaisons nerveuses plus importante en cornée centrale (Fig. 4).

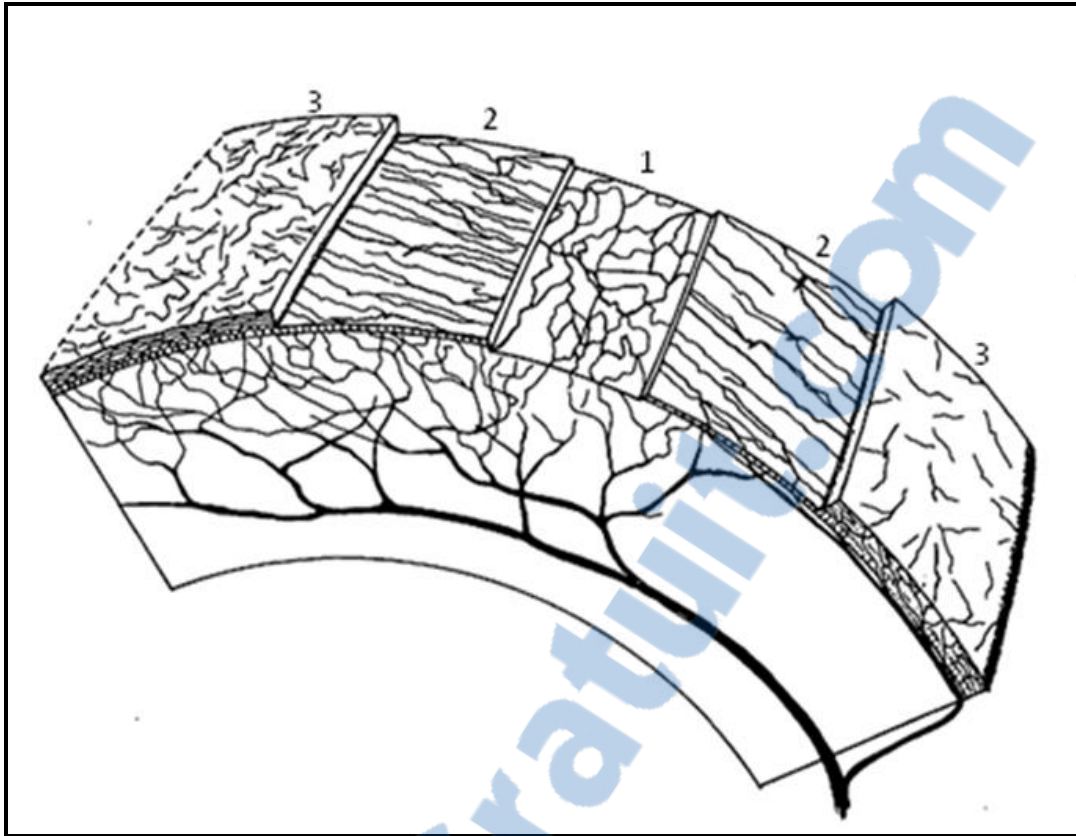


Figure 4 - Topographie des fibres nerveuses dans la cornée de chat
(Chan-Ling 1989)

(1) *Plexus subépithélial*, (2) *Fibres épithéliales basales*,
(3) *terminaisons nerveuses intra-épithéliales*

D'autre part, comme chez les primates, la cornée périphérique du chat est innervée par des nerfs conjonctivaux, provenant aussi d'une branche du nerf ciliaire. Ces nerfs conjonctivaux entrent directement en région sousépithéliale et stromale antérieure pour former les fibres de l'épithélium basal et les terminaisons intraépithéliales de la cornée périphérique.

La cornée reçoit, en outre, une innervation sympathique de par le ganglion cervical crânial. Elle serait particulièrement dense chez le chat et le rat avec possiblement 10 à 15 % de fibres sympathiques parmi l'innervation cornéenne totale (Marfurt, et al. 1989; Morgan, et al. 1987). Enfin, une discrète innervation cornéenne parasympathique provenant du ganglion ciliaire a été démontrée chez le chat et le rat (Marfurt, et al. 1989; Morgan, et al. 1987).

A.II.2 Nociception cornéenne et inflammation neurogène

L'équilibre fonctionnel cornéen ou homéostasie est due pour une grande part à son innervation cornéenne permettant de lutter contre les agressions extérieures.

Il existerait une hétérogénéité fonctionnelle selon les différents types de fibres sensibles cornéennes (Belmonte, et al. 2004; Belmonte, et al. 1997; Chen, et al. 1997b). La majorité de ces fibres (environ 70%), sont de type nocicepteur polymodal, c'est-à-dire réceptives à des stimuli mécanique, thermique ou chimique exogènes externes comme à des stimuli résultant de médiateurs endogènes inflammatoires circulant dans la vascularisation limbique (protons, ions potassium, ATP, prostaglandines, acides aminés, cytokines, facteurs de croissance). Ces fibres suscitent une irritation et une douleur soutenues accompagnant, par exemple, une cicatrisation cornéenne. D'autre part, 20% des fibres nerveuses cornéennes seraient mécano-nociceptrices strictes déclenchant une sensation douloureuse après stimulation mécanique comme, par exemple le fait de toucher la cornée. Enfin, 10% des fibres nerveuses cornéennes sont sensibles au froid, c'est-à-dire thermo-réceptrices, dans le sens où elles répondent à une température inférieure à la température superficielle physiologique de la cornée de 33°C. Ce dernier type de fibre permet le réflexe de clignement spontané déclenché par le refroidissement lié à l'évaporation des larmes.

Cette répartition hétérogène des fibres nerveuses est identique dans tout le segment antérieur du globe oculaire. De ce fait, lors d'atteinte de l'intégrité oculaire, via un arc réflexe, les nerfs sensitifs induisent une inflammation neurogène se manifestant par un myosis, une hyperhémie conjonctivale due à la vasodilatation, une augmentation de la teneur en protéines de l'humeur aqueuse due à une rupture de la barrière hémato-aqueuse et enfin par une augmentation de la pression intraoculaire (Borderie, et al. 2005).

De manière générale, les couches cellulaires les plus superficielles sont principalement innervées par des nocicepteurs tandis que des récepteurs à la pression sont trouvés en plus grand nombre dans le stroma. Ceci explique pourquoi une érosion cornéenne superficielle est souvent plus douloureuse qu'un ulcère plus profond (Samuelson 2007).

A.II.3 Rôle trophique de l'innervation cornéenne

L'innervation joue un rôle prépondérant dans la structure et les fonctions de la cornée.

Expérimentalement, la section du nerf ophtalmique induit une perte totale de la sensibilité cornéenne, une réduction de l'épaisseur de l'épithélium, une perméabilité accrue à la fluorescéine et une cicatrisation retardée en cas d'ulcération par blocage de l'activité mitotique et une baisse de la concentration en oxygène (Beuerman and Schimmelpfennig 1980).

Après désépithélialisation complète de la cornée, une couche basale se reforme à partir de l'épithélium germinatif limbique avec une vitesse moyenne de migration d'1 mm par jour. L'épithélium cornéen est reconstitué en 5 à 7 jours et mature en 4 à 5 semaines (Raymond-Letron).

La plaie entraîne une excitation des fibres nerveuses cornéennes, puis du noyau du nerf trijumeau et des glandes lacrymales. Ainsi, une cascade de facteurs de croissance dont l'exemple est l'EGF (epidermal growth factor), par exemple, favorise la migration et la prolifération kératocytaires (Borderie, et al. 2005). Ces neuropeptides permettraient une régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales de la cornée (Garcia-Hirschfeld, et al. 1994). De plus, les fibres sensibles cornéennes contiendraient un neurotransmetteur appelé substance P. Une étude (Cook, et al. 1994) a montré chez la souris une corrélation entre une section du nerf trijumeau et une réduction de la quantité de substance P dans la cornée associée à une dégénérescence de la cornée.

Le rôle trophique de la substance P pour la cornée a été étudié chez l'homme, chez le chien et chez la souris (Murphy, et al. 2001; Tullo, et al. 1983) mais pas encore dans l'espèce féline.

La kératite neurotrophique est une entité connue chez le chien et le chat avec une prédisposition raciale supposée chez le chien et le chat brachycéphales (Blocker and van der Woerdt 2001; Murphy, et al. 2001).

Une étude récente menée sur 99 patients humains a montré qu'une perte de sensibilité cornéenne contribue au développement d'ulcères épithéliaux chroniques (Nishida, et al. 2012).

A.III FACTEURS INFLUENÇANT LA SENSIBILITE CORNEENNE

D'après Blocker et van der Woerd (2001), les chats brachycéphales ont une sensibilité cornéenne significativement inférieure à celle des chats européens. Il en serait de même dans l'espèce canine avec une sensibilité cornéenne minorée chez les races brachycéphales, en comparaison des races dolichocéphales et mésocéphales (Barrett et al. 1991 cité dans Murphy et al. 2001).

Il n'existe que peu de publications traitant des facteurs influençant la sensibilité cornéenne de l'espèce féline.

Chez l'humain, il a été montré que le cycle nycthéméral, l'âge, la couleur de l'iris, le statut reproductif et l'état de santé peuvent influencer la sensibilité cornéenne.

Cycle nycthéméral

La sensibilité cornéenne connaîtrait aussi des variations selon l'heure de la journée (Millodot 1972). En effet, chez l'humain, la sensibilité corrélée à l'épaisseur cornéenne serait significativement moins marquée au réveil avec une augmentation progressive de la sensibilité cornéenne atteignant une valeur stable 7 heures après le réveil du sujet (du Toit, et al. 2003).

Ces variations au cours du nycthémère pourraient être influencées par des facteurs comme l'hypoxie, la température, la pression des paupières et les variations du film lacrymal provenant d'une fermeture prolongée des paupières (Millodot and O'Leary 1979; Millodot and O'Leary 1980).

Cette variabilité nycthémérale n'a pas encore été étudiée chez le chat qui est une espèce dormant durant de longues périodes au cours de la journée.

Age

Chez l'humain, il a été montré que la sensibilité cornéenne diminue à partir de l'âge de 40-50 ans et jusqu'à moitié à partir de 70 ans (Lawrenson and Ruskell 1993; Millodot 1977a; Millodot and Owens 1984; Roszkowska, et al. 2004). Une étude a montré une diminution de la densité des fibres nerveuses au sein de l'épithélium cornéen avec l'âge avec des lésions des

axones qui pénètrent en partie antérieure du stroma de la cornée périphérique (He, et al. 2010).

D'après une étude menée chez le chat, à partir de l'âge de 9 ans, il n'y aurait plus de différence significative de sensibilité entre la cornée centrale et la cornée périphérique (Blocker and van der Woerd 2001).

Cependant, chez le chien et le cheval (Barrett, et al. 1991; Kaps, et al. 2003), aucune différence significative n'a été mise en évidence en fonction de l'âge.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer une diminution de sensibilité cornéenne avec l'âge comme une décompensation endothéliale augmentant le taux d'hydratation de la cornée et donc provoquant son épaissement. En outre, une dégénérescence des fibres nerveuses cornéennes est possible avec l'âge.

Couleur de l'iris

Une étude (Millodot 1975) montra que la sensibilité cornéenne à un stimulus chimique est sensiblement plus importante chez les individus aux iris bleus. Cependant, aucune différence significative n'a pu être démontrée en cas d'hétérochromie irienne (Millodot 1976).

Par ailleurs, une étude menée sur 20 patients testant l'efficacité de l'oxybuprocaine (Murphy, et al. 1997), a montré une anesthésie moindre des yeux marrons, comparativement aux yeux bleus.

La couleur de l'iris dépend d'une part de la vascularisation et d'autre part de la nature et de la concentration de la pigmentation à la surface et dans le stroma irien (Samuelson 2007). Il a été supposé mais jamais démontré que, comme pour d'autres molécules, une chélation de l'oxybuprocaine par la mélanine de l'iris soit à l'origine de cette variabilité.

Statut reproductif

Chez la femme, la sensibilité cornéenne est significativement diminuée durant la phase paramenstruelle comparativement aux données recueillies chez les femmes sous contraception orale et chez les hommes (Millodot and Lamont 1974).

Une hypothèse avancée est que l'œdème généralisé présent lors de la phase paramentruelle comme lors de gestation (Millodot 1977b) atteindrait aussi la cornée et donc sa sensibilité.

Etat de santé

Des affections systémiques comme des affections oculaires peuvent être à l'origine d'une variation pathologique de la sensibilité cornéenne.

Chez le chien et chez l'humain, il a été montré une différence significative entre les sensibilités cornéennes de patients sains et de patients atteints de diabète sucré (Good, et al. 2003; Rosenberg, et al. 2000), ces derniers présentant une sensibilité moindre. En effet, au cours du diabète, une modification de la concentration intracellulaire de myo-inositol diminuerait la vitesse de conduction nerveuse. En outre, une démyélinisation partielle serait secondaire à une anomalie du métabolisme des lipides (Borderie, et al. 2005).

En outre, selon une étude menée sur 10 patients humains (Patel and Tullo 1988), lors de glaucome aigu à angle fermé, la sensibilité cornéenne serait sensiblement diminuée, de manière transitoire, avec un retour à la normale lorsque la pression intraoculaire avait baissé dans l'intervalle de référence. En effet, l'œdème cornéen dû au glaucome affecte la sensibilité cornéenne en perturbant les échanges nerveux intrastromaux.

D'autre part, lors de sclérite (Lyne 1977) ou suite à une chirurgie de décollement rétinien (Gibson 1981), une hypoesthésie est présente. Tout comme lors de glaucome où une augmentation du volume du globe oculaire provoque une élongation des nerfs ciliaires, lors de sclérite, une inflammation importante altère les fibres nerveuses sensitives issues du limbe. Plusieurs études menées chez l'humain (Benitez-del-Castillo, et al. 2007; Bourcier, et al. 2005; Xu, et al. 1996), ont montré une baisse significative de la sensibilité cornéenne chez les patients atteints de sécheresse oculaire. Ces deux atteintes seraient reliées à la densité en terminaisons nerveuses de la cornée.

Du fait du neurotropisme du virus herpes, une hypoesthésie peut aussi être présente lors de kératite herpétique (Tullo, et al. 1983). Chez l'Homme, l'Herpes virus affecterait surtout les fibres mécano-nociceptrices et les fibres nociceptrices polymodales (Gallar, et al. 2010).

Traitements topiques oculaires

Divers médicaments topiques oculaires peuvent influencer la sensibilité cornéenne. En effet, les collyres à base d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) en réduisant la réponse inflammatoire locale via blocage de la cyclooxygénase, une enzyme catalysant la production de prostaglandines bloquent aussi le rôle des prostaglandines dans la stimulation des fibres nerveuses cornéennes (Belmonte, et al. 2004; Regnier 2007). Chez le chat, l'instillation de certains AINS comme le diclofenac, l'indométhacine et le flurbiprofène réduit la réponse des nocicepteurs polymodaux de la cornée à un stimulus chimique mais pas à un stimulus mécanique (Chen, et al. 1997a). De même, l'instillation d'un antagoniste des canaux calciques, le diltiazem, réduit la sensibilité cornéenne. La réduction de la sensibilité cornéenne lors d'instillation d'AINS pourrait donc provenir d'une inhibition de la synthèse de prostaglandines mais aussi du blocage des canaux calciques des terminaisons nerveuses de la cornée.

Chez l'homme, l'instillation de diclofenac entraînerait une diminution de la sensibilité cornéenne à tous les types de stimuli (Acosta, et al. 2005; Aragona, et al. 2000).

Dans l'espèce humaine, parmi les agents topiques anti-glaucomeux, les β -bloquants (timolol et betaxolol) n'influent significativement sur la sensibilité cornéenne (Weissman and Asbell 1990) tandis que des analogues des prostaglandines (latanoprost, bimatoprost et travoprost) en collyre induisent une hypoesthésie cornéenne transitoire associée à une baisse qualitative et quantitative de la sécrétion lacrymale (Kozobolis 2005).

A.IV REFLEXE DE CLIGNEMENT

Un clignement est un rétrécissement rapide de l'ouverture palpébrale impliquant l'activité des muscles orbiculaire, rétracteur du bulbe et de la majorité des muscles extra-oculaires. L'activité de ces muscles peut être déclenchée par des stimuli faisant intervenir des modalités sensorielles différentes (somesthésiques, visuelles, acoustiques, vestibulaires).

Le clignement constitue une réponse à des stimuli divers faisant intervenir des réflexes différents. En effet, le réflexe de clignement à la lumière, la réponse à la menace, le réflexe palpébral et le réflexe cornéen induisent tous comme réponse un clignement de l'animal (Tabl.1). De manière physiologique, la fermeture des paupières de l'œil stimulé est plus prononcée que celle de l'œil controlatéral (Miller 2007).

REFLEXE	STIMULUS	RECEPTEUR	NEURONE AFFERENT	INTERNEURONE	NEURONE EFFERENT	EFFECTEUR	REPONSE
Réponse à la menace	Mouvement de la main	Photorécepteurs	II	Cortical	VII	Muscle orbiculaire	Clignement
Clignement à la lumière	Lumière vive	Photorécepteurs	II	Subcortical	VII	Muscle orbiculaire	Clignement
Réflexe palpébral	Toucher des paupières	Récepteurs au toucher de la peau	V	Subcortical	VII	Muscle orbiculaire	Clignement
Réflexe cornéen	Toucher de la cornée	Récepteurs au toucher de la cornée	V	Subcortical	VII	Muscle orbiculaire	Clignement

Tableau 1- Réflexes de clignement
(adapté de Miller, 2007)

Le rôle du clignement ne se résume pas à la répartition du film lacrymal sur la surface oculaire, à son évacuation par les voies lacrymales et à la protection de la cornée (Trigo, et al. 1999). En effet, il participerait chez le chat à un complexe moteur impliqué dans les réponses comportementales comme lors d'une lente fermeture des paupières qui est assimilée à une démonstration d'affection (Trigo, et al. 1999).

Chez le chat, les clignements surviennent avec une fréquence moyenne de 2,4 par minute, les clignements incomplets représentant 50% du nombre total de clignements (Carrington, et al. 1987).

La fermeture des paupières est quant à elle contrôlée par les fibres efférentes du nerf facial VII.

PARTIE B : ESTHESIOMETRE DE COCHET-BONNET

Un esthésiomètre est un instrument permettant l'évaluation semi-quantitative du seuil de sensibilité cornéenne via l'observation d'un clignement en réponse à un stimulus nociceptif appliqué à la surface de la cornée.

B.I HISTORIQUE

En médecine vétérinaire, l'esthésiométrie fut utilisée, pour la première fois, en 1923 (Regnier 1923) afin de tester l'efficacité de certains anesthésiques topiques oculaires chez le lapin puis en 1930 sur plusieurs espèces d'animaux de laboratoire pour une évaluation pharmacologique et physiopathologique (Strughold 1930). Lors de ces études, l'instrument utilisé était un esthésiomètre de Von Frey, créé en 1894 et équipé d'un filament constitué par des cheveux humains de section et de résistance différente, exerçant donc des pressions différentes (Boberg-Ans 1955).

L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet créé en 1960 et pourvu d'un filament de nylon, en se basant sur l'instrument conçu par Boberg-Ans en 1955 (Millodot 1973), est une méthode de référence depuis de nombreuses décennies pour déterminer et suivre l'effet d'un anesthésique topique sur la sensibilité cornéenne chez de nombreuses espèces (Blocker and van der Woerd 2001; Chan-Ling 1989; Kalf, et al. 2008; Kaps, et al. 2003; Murphy, et al. 1998). L'esthésiomètre de Larson-Millodot ne diffère de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet que par la composition du filament qui est en platine (Millodot, et al. 1978).

Des techniques d'esthésiométrie sans contact donc atraumatiques, par l'utilisation d'un jet d'air (Gallar et al. 2010, Golebiowski et al. 2011) ou de gaz (Belmonte 1999) ont été développées en ophtalmologie humaine. L'intérêt majeur de l'esthésiomètre à gaz est qu'il peut stimuler les 3 types de fibres sensibles cornéennes via des stimuli mécanique, thermique et chimique.

Cependant, pour des raisons liées aux difficultés de contention et au coût de l'appareil, ces nouveaux types d'esthésiomètres n'ont pas fait l'objet d'études chez l'animal. En conséquence, l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet demeure la technique d'esthésiométrie

cornéenne de référence chez l'animal et l'une des techniques encore employées actuellement en recherche humaine (Nishida, et al. 2012).

B.II PRINCIPE DE L'ESTHESIOMETRE DE COCHET-BONNET

L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (Photo 1) est composé d'un cylindre en métal ou en plastique contenant un fil de nylon de diamètre connu (0,12 mm le plus souvent). La longueur de fil de nylon exposée à l'extérieur du cylindre va de 5 à 60 mm. Elle détermine la pression exercée sur la cornée : plus la longueur de fil est importante, moins la pression exercée est forte.

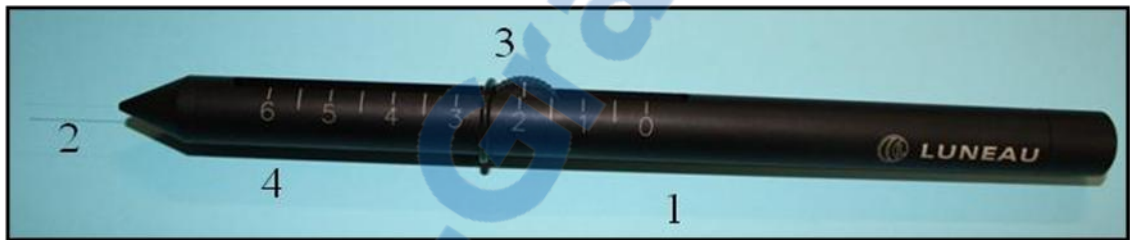


Photo 1 - Esthésiomètre de Cochet-Bonnet

Luneau Ophtalmologie, Chartres cedex, France

(1) Cylindre en plastique contenant un filament de nylon d'un diamètre de 0,12 mm (2).

La longueur du filament est réglée grâce à une molette (3) et lisible sur une échelle graduée en mm (4).

Le fil de nylon doit être appliqué de manière perpendiculaire à la courbure cornéenne et sans inflexion du filament. La procédure débute avec une longueur maximale de filament (60 mm) et elle est progressivement diminuée par intervalles de 5 mm jusqu'à obtenir un clignement palpébral comme réponse.

Une pression appliquée avec l'extrémité du fil est capable de stimuler environ 100 terminaisons nerveuses dans un groupe de 4 à 10 cellules épithéliales (Ollivier, et al. 2007)

La valeur seuil de sensibilité cornéenne correspond à la pression pour laquelle la majorité des stimuli mécaniques appliqués sur la cornée induisent un clignement. Selon les auteurs, elle peut être exprimée en longueur de fil (en mm) ou en pression (en g/mm²).

La valeur physiologique de sensibilité en cornée centrale varie selon les espèces, l'humain présentant la sensibilité la plus élevée :

- Homme : $5,5 \pm 0,8$ cm (Golebiowski, et al. 2011) ;
- Cheval : $4,82 \pm 0,87$ cm (Brooks, et al. 2000); $2,11 \pm 6,23$ cm (Kaps, et al. 2003) ; 4,8 cm (Kalf, et al. 2008) ; $2,74 \pm 0,93$ cm (Monclin, et al. 2011); 1,23 g/mm² (Wieser, et al. 2011) ;
- Chat : 1,58 cm (IC₉₅[1,43-1,72]) (Binder and Herring 2006) ; 1,33 g/mm² (Wieser, et al. 2011) ; 1,74 à 1,79 g/mm² chez le chat européen et 3,18 à 4,09 g/mm² chez le chat brachycéphale (Blocker and van der Woerd 2001) ;
- Chien : $1,55 \pm 0,54$ cm (Barrett, et al. 1991) ; 1,75 cm (IC₉₅[1,56-1,94]) (Herring, et al. 2005) ; 2,16 g/mm² (Wieser, et al. 2011).

PARTIE C : L'OXYBUPROCAÏNE, UN ANESTHESIQUE TOPIQUE OCULAIRE

C.I GENERALITES

Les anesthésiques locaux peuvent être utilisés par instillation ou infiltration locorégionale.

Les anesthésiques topiques, instillés sous forme de collyre à la surface de la cornée, sont utilisés de manière courante en ophtalmologie au cours de la démarche diagnostique ou pour pratiquer une chirurgie oculaire.

Le rôle des anesthésiques topiques est d'inhiber de manière réversible la formation et la conduction d'un influx nerveux sensitif et/ou moteur. L'inhibition apparaît rapidement et a une durée plus ou moins longue selon les produits et les concentrations utilisées.

A concentration suffisante, les anesthésiques locaux inhibent toutes les fibres nerveuses, sensitives, motrices et autonomes.

Un anesthésique topique doit combiner plusieurs caractéristiques :

- Le retour à l'état initial doit être complet
- L'effet anesthésique doit être obtenu rapidement
- La durée et la profondeur d'anesthésie doivent être adéquates afin de permettre un acte diagnostique ou thérapeutique
- Il ne doit pas entraîner d'irritation locale ou causer une douleur au moment de l'administration ou après disparition de son effet analgésique
- Ses effets toxiques systémiques doivent être minimes
- Il doit être hydrosoluble, stable en solution et stable lors d'un processus de stérilisation
- Il doit être compatible avec d'autres médicaments topiques

C.II STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OXYBUPROCAÏNE

Tous les anesthésiques locaux ont la même structure générale (Begaud and Montastruc 1992) :

- Un noyau aromatique : pôle lipophile
- Une chaîne intermédiaire de longueur variable
- Une fonction amine : pôle hydrophile

La classification en esters, amides, éthers et cétones se fait selon la nature de la chaîne intermédiaire.

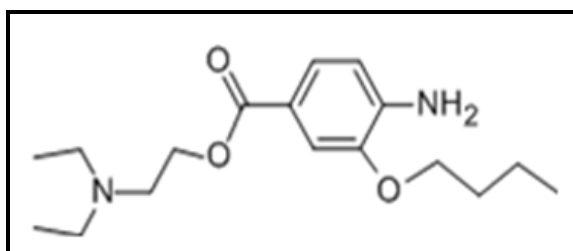


Figure 5 – Structure chimique de l'oxybuprocaïne
(Hung 2010)

L'oxybuprocaïne ou benoxinate appartient à la classe des esters. Il s'agit d'un ester d'acide para-aminobenzoïque (Fig.5).

Les anesthésiques topiques les plus utilisés en pratique car disponibles sur le marché français sont des solutions aqueuses de tétracaïne à 0,5% ou 1% ou d'oxybuprocaïne à 0,4% qui appartiennent à la classe des esters. Actuellement, en France, la tétracaïne 1% sous forme de collyre unidose est le seul anesthésique topique commercialisé pour l'usage vétérinaire (DMV 2011, Vidal 2012). A l'étranger, la proparacaïne (classe des esters) en solution aqueuse à 0,5% est aussi employée. Mais aussi, la lidocaïne (classe des amides) présentée sous forme de gel à 2% ou de solution à 4% est quelquefois employée en préopératoire (Miller, et al. 2005).

C.III MODE D'ACTION DES ANESTHESIQUES TOPIQUES

La capacité maximale du cul-de-sac conjonctival est de 20 à 30 μ l. Après instillation d'un collyre, le volume de collyre excédant la capacité du cul-de-sac conjonctival est directement éliminé et le volume restant est dilué dans le film lacrymal.

L'épithélium cornéen permet la diffusion des molécules liposolubles et freine la diffusion des molécules hydrophiles ionisées. Il peut constituer un réservoir initial de la molécule et la relarguer secondairement dans le stroma. Le stroma cornéen permet la diffusion des molécules hydrophiles et freine la diffusion de celles liposolubles. La barrière endothéliale empêche la diffusion des grosses molécules (Borderie, et al. 2005).

Les anesthésiques topiques bloquent la formation et la conduction d'un influx nerveux à partir de la cornée superficielle et de la conjonctive et empêchent donc le système nerveux central de recevoir un stimulus douloureux. Ils agissent sur la membrane cellulaire des neurones en bloquant l'augmentation transitoire de la perméabilité au sodium qui survient lors de la conduction. En effet, la dépolarisation axonale est dépendante du transport de sodium vers le milieu intracellulaire par des canaux sensibles au voltage.

Ils ne bloquent pas l'orifice externe du canal mais l'orifice intracellulaire et doivent donc pénétrer à l'intérieur de la cellule pour agir.

A concentration suffisante, les anesthésiques locaux inhibent toutes les fibres nerveuses, sensibles, motrices, végétatives. Ils atteignent d'abord les fibres sensibles car celles-ci ont un plus petit diamètre que les fibres motrices et, n'étant pas myélinisées, sont plus faciles à pénétrer par l'anesthésique (Begaud and Montastruc 1992).

Le pouvoir de pénétration de l'anesthésique dans le milieu intracellulaire dépend de sa liposolubilité (noyau aromatique).

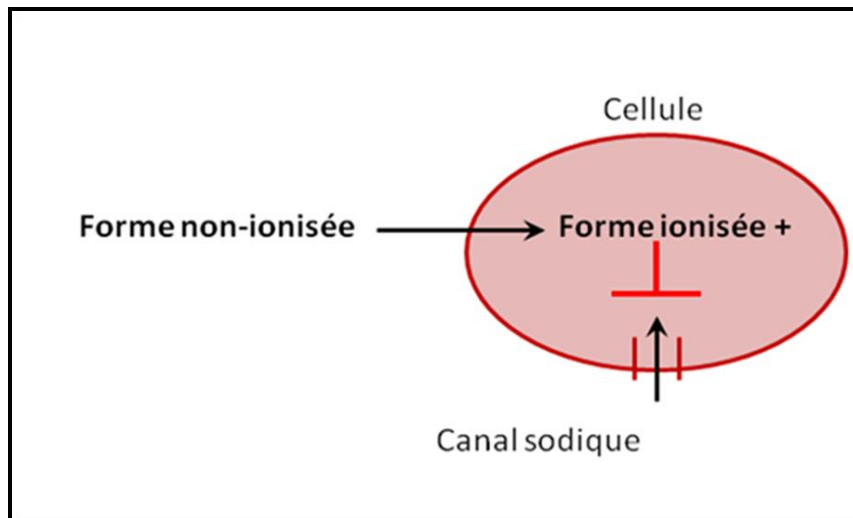


Figure 6 - Blocage de la dépolarisation neuronale par un anesthésique local

D'autre part, les anesthésiques locaux sont des bases faibles qui forment des sels hydrosolubles stables en solution qui sont le plus souvent des hydrochlorures. Ces sels existent en plus grande proportion sous forme ionisée qui ne passe pas la membrane cellulaire (Fig.6). Le pourcentage de la forme non-ionisée, liposoluble, est déterminé par le pH du tissu concerné et par le pKa du sel en question. Dans le film lacrymal dont le pH est de 7,4 chez l'homme, seulement 1% de l'anesthésique local est sous forme non-ionisée, et donc diffusible dans les neurones sensitifs.

Lors d'inflammation oculaire, ce pH diminue et donc la forme active de l'anesthésique local est en moindre proportion (Durham, et al. 1992). L'effet d'un anesthésique local peut donc être sensiblement différent entre un animal sain et un animal présentant une irritation oculaire.

Puis, dans le milieu intracellulaire, une partie des molécules analgésiques non ionisées se dissocient en molécules ionisées qui exercent leur action pharmacologique (Greene 1985).

De manière générale, il est supposé que les esters (oxybuprocaine, tetracaine) sont rapidement hydrolysés par les estérases plasmatiques et, dans une moindre mesure, par les estérases tissulaires. Par contre, les amides (lidocaine) sont dégradés plus lentement, principalement dans le foie plutôt qu'au sein de l'œil (Khatatbeh and Qubain 2012). Selon ce principe, les esters présenteraient donc une durée d'action plus courte que celle des amides.

Contrairement aux effets connus de prolongation des effets analgésiques lors de certains blocs locorégionaux, l'utilisation de vasoconstricteurs ne permet pas de prolonger l'effet thérapeutique des anesthésiques topiques.

L'oxybuprocaine procurerait chez l'Homme une anesthésie cornéenne d'assez longue durée avec un retour au seuil de base 60 minutes après l'instillation d'une goutte (Murphy, et al. 1997) ou de quatre gouttes à 5 minutes d'intervalle (Aragona, et al. 2000).

L'intensité et la durée de l'anesthésie cornéenne procurée par l'oxybuprocaine n'a pas été étudiée chez le chat. Parmi les anesthésiques topiques, seule la proparacaine 0,5% a été évaluée spécifiquement dans l'espèce féline. Son instillation entraîne une anesthésie cornéenne significative durant 25 minutes (Binder and Herring 2006).

C.IV EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES DES ANESTHESIQUEES TOPIQUES ET EN PARTICULIER DE L'OXYBUPROCAINE

De manière générale, les anesthésiques topiques sont considérés comme peu dangereux pour des interventions courtes, durant moins d'une heure.

Cependant, des effets toxiques locaux sont rapportés lors d'utilisation prolongée comme par exemple un retard à la cicatrisation cornéenne, une desquamation des cellules cornéennes épithéliales, une réaction allergique, une érosion cornéenne, une baisse de production lacrymale, une rupture du film lacrymal ou même des lésions de kératite.

Ces effets potentiellement toxiques pour la cornée ont été étudiés chez l'Homme et le rat mais ont été peu documentés chez le chat.

Effets secondaires immédiats

L'effet secondaire le plus communément observé, quelques minutes après l'instillation même d'une seule goutte d'anesthésique topique, est l'apparition de petites érosions cornéennes ponctuées (Aragona, et al. 2000). La tétracaine constituerait l'anesthésique topique cornéen le plus épithéliotoxique, devant la proparacaine (Grant and Acosta 1994).

En outre, l'instillation d'oxybuprocaine serait responsable d'une sensation de brûlure transitoire chez l'homme (Aragona, et al. 2000; Asensio, et al. 2003).

Retard de la cicatrisation cornéenne

Il a été montré que les anesthésiques topiques peuvent inhiber la migration des cellules épithéliales cornéennes (Burns and Gipson 1978) et directement endommager les organites, desmosomes et éléments du cytosquelette des cellules épithéliales en altérant leur métabolisme cellulaire (Boljka, et al. 1994; Varga, et al. 1997).

Les anesthésiques locaux causeraient une dissociation des complexes de migration de vinculine-actine par un mécanisme d'inhibition de la calmoduline (Pharmakakis, et al. 2002). Ce mécanisme serait donc responsable d'une altération de la migration et de l'adhésion des cellules épithéliales (Dass, et al. 1988).

D'autre part, la dissociation de ces complexes pourrait mener à la libération d'un autre facteur qui agirait en tant qu'antigène, chez l'homme, et entraînerait une kératopathie spécifique en forme d'anneau (Chen, et al. 2004).

Rupture du film lacrymal et dessèchement de la cornée

D'autre part, la perte des microvillosités épithéliales peut entraîner une instabilité du film lacrymal dont la rupture conduit à un dessèchement de la cornée.

La baisse de sensibilité cornéenne induite par l'anesthésie locale entraînerait une baisse du nombre de clignements spontanés et prédisposerait la surface cornéenne à une dessiccation (Penna and Tabbara 1986).

Œdème cornéen

Il a été dit que l'oxybuprocaine, tout comme les autres anesthésiques topiques, causerait un œdème cornéen en inhibant le métabolisme des kératocytes et des cellules endothéliales cornéennes. Il s'agirait d'une altération des pompes endothéliales Na^+/K^+ entraînant une augmentation de la pression osmotique de la cornée et donc une imbibition du stroma (Penna and Tabbara 1986).

Cependant, deux études récentes (Asensio, et al. 2003; Rosa, et al. 2011) réalisées chez l'Homme ont conclu que l'oxybuprocaine n'induit pas d'œdème cornéen significatif.

Effets systémiques

Les anesthésiques topiques employés actuellement en ophtalmologie clinique n'induisent pas d'effets systémiques.

Rôle des conservateurs

La présence de conservateurs (le chlorobutanol ou la chlorhexidine le plus souvent en solution avec l'oxybuprocaine) dans les solutions d'anesthésiques topiques a été suspectée comme étant un facteur supplémentaire de toxicité et de réactions d'hypersensibilité (Chen, et al. 2004; McGee and Fraunfelder 2007). De ce fait, les présentations actuelles sont commercialisées sous forme de flacons unidoses ou même pour certaines molécules de flacons multidoses, contenant une solution exempte de conservateurs.

L'application oculaire de gel de la lidocaïne 2%, appliquée avant la povidone iodée pour l'antisepsie locale de la chirurgie de la cataracte chez l'homme, augmenterait le risque d'endophtalmie (Miller, et al. 2005).

C.V CONSEQUENCES PRATIQUES

Après avoir procédé à un acte sous anesthésie topique, la production de larmes et le réflexe de clignement sont diminués. De ce fait, la réalisation d'un test de Schirmer "classique" (test de Schirmer 1) doit se faire avant l'instillation d'un anesthésique topique. A la fin de l'examen ophtalmologique, il est recommandé d'instiller un lubrifiant oculaire pour limiter les risques de dessèchement de la cornée.

D'autre part, les solutions analgésiques topiques, dont l'oxybuprocaine, ont des propriétés antibactériennes et antifongiques (Badenoch and Coster 1982; Orman, et al. 2011; Pelosini, et al. 2009). Elles ne doivent donc pas être instillées avant un prélèvement pour culture bactérienne ou fongique.

Par ailleurs, et en fonction des effets toxiques précédemment décrits, il est formellement prohibé d'utiliser une anesthésie topique comme traitement d'un œil douloureux du fait des risques d'épithéliotoxicité et de mauvaise cicatrisation cornéenne.

Afin de réduire les risques de toxicité locale d'un anesthésique topique, il a été proposé d'utiliser une concentration inférieure à la concentration maximale disponible et en contrepartie, de pratiquer des instillations répétées si nécessaire pour prolonger la durée d'action (Gandhi 1987).

Enfin, il a été montré que l'association d'anesthésiques locaux différents n'apporte aucun effet analgésique supplémentaire mais augmente le risque d'effets secondaires (Gandhi 1987).

PARTIE D :
ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ANESTHESIE
CORNEENNE INDUITE PAR L'INSTILLATION DU
COLLYRE DE CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAÏNE 0,4%
CHEZ LE CHAT

D.I OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le chlorhydrate d'oxybuprocaine en collyre 0,4% (Cébésine®) est un analgésique topique oculaire couramment employé en pratique vétérinaire en France. Ses indications d'utilisation et son schéma posologique ne sont pas encore clairement établis chez le chat. Il se base sur les études publiées chez l'humain et sur l'expérience empirique de chaque praticien.

La vocation de notre étude a donc été de chercher à répondre aux questions relatives aux propriétés anesthésiques de ce collyre :

- Quelle est la rapidité d'obtention de l'anesthésie ?
- Combien de minutes cet effet anesthésique dure-t-il ?
- Existe-t-il des variations interindividuelles (sexe, âge) significatives de sensibilité cornéenne et de réponse à l'anesthésie ?
- D'éventuels effets secondaires immédiats sont-ils à déplorer ?

D.II MATERIELS ET METHODES

Toutes les procédures expérimentales mises en œuvre dans cette étude sont en accord avec le ARVO Statement for Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research.

D.II.1 Les chats

Dix-huit chats européens adultes sains issus d'animaleries des laboratoires de Parasitologie et de Physiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) ont été inclus dans l'étude.

L'échantillon de ces chats comprenait 7 mâles (39%) et 11 femelles (61%) (Annexe 2).

Ils étaient âgés de 4 à 14 ans avec un âge moyen de $6,1 \pm 2,5$ ans et un âge médian de 5 ans. Deux classes d'âge ont ainsi pu être déterminées : la première regroupait les individus âgés de 5 ans et moins, et la deuxième ceux âgés de plus de 5 ans.

Avant de commencer le protocole, tous les animaux ont été soumis à un examen clinique général ainsi qu'à un examen ophtalmologique à l'aide d'un biomicroscope (SL-15, Kowa Company, Tokyo, Japon) pour mettre en évidence toute éventuelle lésion cornéenne, d'un test de Schirmer I (Virbac S.A., Carros cedex, France) afin d'obtenir une évaluation semi-quantitative de la sécrétion lacrymale, et d'une mesure de la pression intraoculaire (Tonovet®). Les animaux inclus dans l'étude ne présentaient aucun signe clinique d'affection systémique ou oculaire et leur valeur de test de Schirmer était supérieure à 10 mm/min.

D.II.2 Le protocole expérimental

- **Mesure du seuil de sensibilité cornéenne par l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet**

Un esthésiomètre de Cochet-Bonnet (Luneau ophtalmologie, Chartres cedex, France) avec un filament de nylon d'un diamètre de section de 0,12 mm a été utilisé pour mesurer la sensibilité de la zone centrale de la cornée (Photo 1). La longueur du filament pouvait varier entre 0 et 6 cm, correspondant en valeur de pression exercée à la surface de la cornée à 0,4 à 15,9 g/mm² (Annexe 1).

Deux opérateurs ont effectué les manipulations de cette étude. Systématiquement, l'un des 2 opérateurs pratiquait la contention du chat tandis que l'autre réalisait la mesure. Le même opérateur a réalisé toutes les mesures de l'étude.



Photo 2 - Esthésiométrie cornéenne de Cochet-Bonnet chez un chat de l'étude

Le filament de l'esthésiomètre était avancé délicatement au contact de la zone centrale de la cornée et appliqué de manière perpendiculaire au vertex cornéen jusqu'à ce qu'une très discrète inflexion du filament soit visible par l'opérateur (Photo 2). Les paupières ne sont pas maintenues lors de l'utilisation de l'esthésiomètre.

Le seuil de sensibilité cornéenne est défini comme la longueur du filament en centimètres qui induit un réflexe de clignement lors d'au moins 3 stimulations mécaniques sur 5.

Le seuil de sensibilité cornéenne de base de chaque chat a été établi 10 minutes et 5 minutes avant l'instillation du collyre de la manière suivante : le filament a été appliqué à sa longueur maximale (6cm) et ensuite réduit par intervalles de 0,5 cm jusqu'à ce que soit atteint le seuil de sensibilité cornéenne.

- **Mesure de la sensibilité cornéenne suite à l'instillation d'une goutte de Cébésine®**

A T₀, l'œil droit a reçu 1 goutte de chlorhydrate d'oxybuprocaine 0,4% (Cébésine®) tandis que l'œil gauche ne recevait aucun traitement pour servir de contrôle.



Photo 3 - Flacon multidoses de 10 mL de collyre Cébésine® 0,4%

Chauvin Bausch & Lomb, Montpellier cedex, France

La composition de la solution de Cébésine® (Chauvin Bausch & Lomb, Montpellier cedex, France) (Photo 3) est la suivante (Vidal, 2012) :

- Oxybuprocaine chlorhydrate 0,4%
- Excipients inactifs : chlorure de sodium, eau purifiée.

Les mesures ont été effectuées 1 minute après l'instillation soit à T_1 et ensuite répétées toutes les 5 minutes, jusqu'à ce que la cornée soit considérée comme n'étant plus anesthésiée (de T_5 à T_{60}), c'est-à-dire quand la mesure de la sensibilité était égale au seuil de sensibilité basale.

- **Examen ophtalmologique à la fin du protocole**

Lorsque toutes les mesures ont été effectuées sur un chat, la cornée de ses deux yeux a été colorée à l'aide de fluorescéine Faure 0,5% en collyre unidose et observée grâce au filtre Bleu cobalt du biomicroscope (SL-15, Kowa Company, Tokyo, Japon), afin d'évaluer si le protocole expérimental n'avait pas induit de lésion cornéenne.

D.II.3 Analyses statistiques

Les valeurs des données mesurées seront représentées par la moyenne $\pm$ l'erreur standard de la moyenne (moyenne $\pm$ SE). Les résultats chiffrés ont été analysés avec le logiciel R (Team 2005), en utilisant des tests non-paramétriques car la distribution des valeurs de la sensibilité cornéenne ne suivait pas une loi Gaussienne (résultat du test de normalité de Shapiro-Wilk) (Crawley 2007).

Pour l'ensemble des tests réalisés, une valeur de $P < 0,05$ a été retenue comme significative.

La sensibilité cornéenne était assimilée à la longueur de filament (en cm) de l'esthésiomètre nécessaire pour déclencher un clignement palpébral au moins trois fois sur cinq stimulations effectuées. Comme il n'existe pas de proportionnalité entre la longueur de filament (en cm) et une pression exercée sur la cornée (g/mm^2), il n'est pas possible de convertir une moyenne de longueur de filament en pression (Trost, et al. 2007). L'unité retenue pour l'analyse de nos résultats est donc restée la longueur du filament en cm.

- **Seuil de sensibilité cornéenne de base :**

Les valeurs du seuil de sensibilité cornéenne de base ont été comparées entre les mâles et les femelles, et entre les individus des deux classes d'âge. Nous avons utilisé des tests de rang de Wilcoxon bilatéraux pour données non appariées.

- **Comparaison des valeurs du seuil de sensibilité cornéenne de base avec celles de la sensibilité cornéenne aux temps T_1 à T_{60} :**

Les valeurs du seuil de sensibilité cornéenne de base ont été comparées à celles des sensibilités cornéennes aux temps T_1 à T_{60} . Ceci pour l'ensemble des individus, puis pour les femelles et les mâles séparément, et enfin pour les deux classes d'âge séparément.

Nous avons également utilisé des tests de rang de Wilcoxon pour données appariées, mais unilatéraux puisque l'effet recherché d'un anesthésique topique est de diminuer la sensibilité cornéenne.

- **Durée de l'anesthésie maximale :**

L'anesthésie maximale a été définie comme la valeur de sensibilité cornéenne nulle, c'est-à-dire celle correspondant à l'absence de clignement suite à l'attouchement de la cornée avec la longueur minimale du filament de l'esthésiomètre (0,5 cm) qui correspondait à une pression maximale.

Les valeurs de durée d'anesthésie maximale ont été comparées entre les mâles et les femelles et entre les individus des deux classes d'âge. Nous avons utilisé des tests de rang de Wilcoxon unilatéraux pour données non appariées.

N.B. : L'ensemble des valeurs chiffrées et des résultats des analyses statistiques est disponible en annexe.

D.III RESULTATS

D.III.1 Seuil de sensibilité cornéenne de base

Le seuil de sensibilité de la cornée centrale a été mesuré sur les 18 chats, 10 minutes et 5 minutes avant l'instillation du collyre d'oxybuprocaine (Annexe 3).

La valeur du seuil de base s'est révélée être rigoureusement la même pour l'œil droit et l'œil gauche (moyenne $\pm$ SE : $1,75 \pm 0,03$ cm). L'emploi d'un test statistique s'est donc révélé inutile.

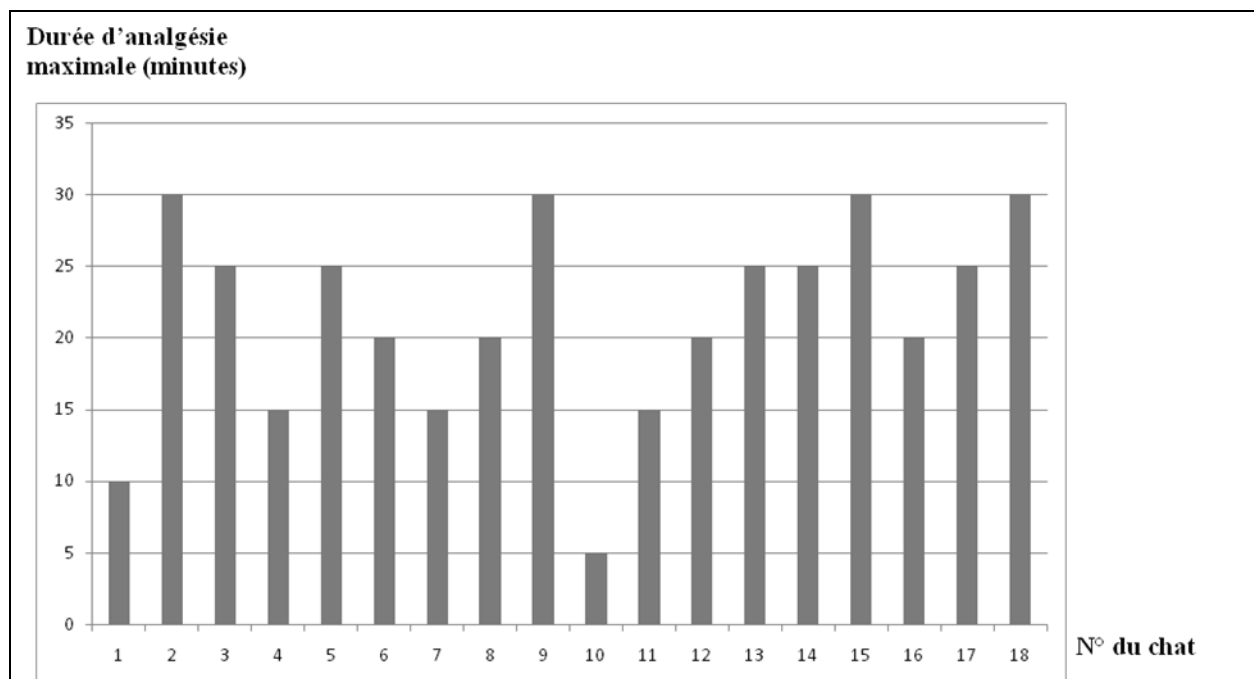
D.III.2 Temps d'obtention de l'anesthésie cornéenne

L'anesthésie cornéenne était considérée comme maximale lorsque la réponse de clignement fut absente en appliquant une longueur de filament minimale (0,5 cm).

Une anesthésie cornéenne maximale a été constatée 1 minute après l'instillation du collyre sur l'œil droit chez tous les chats (Annexe 4).

D.III.3 Durée de l'anesthésie cornéenne

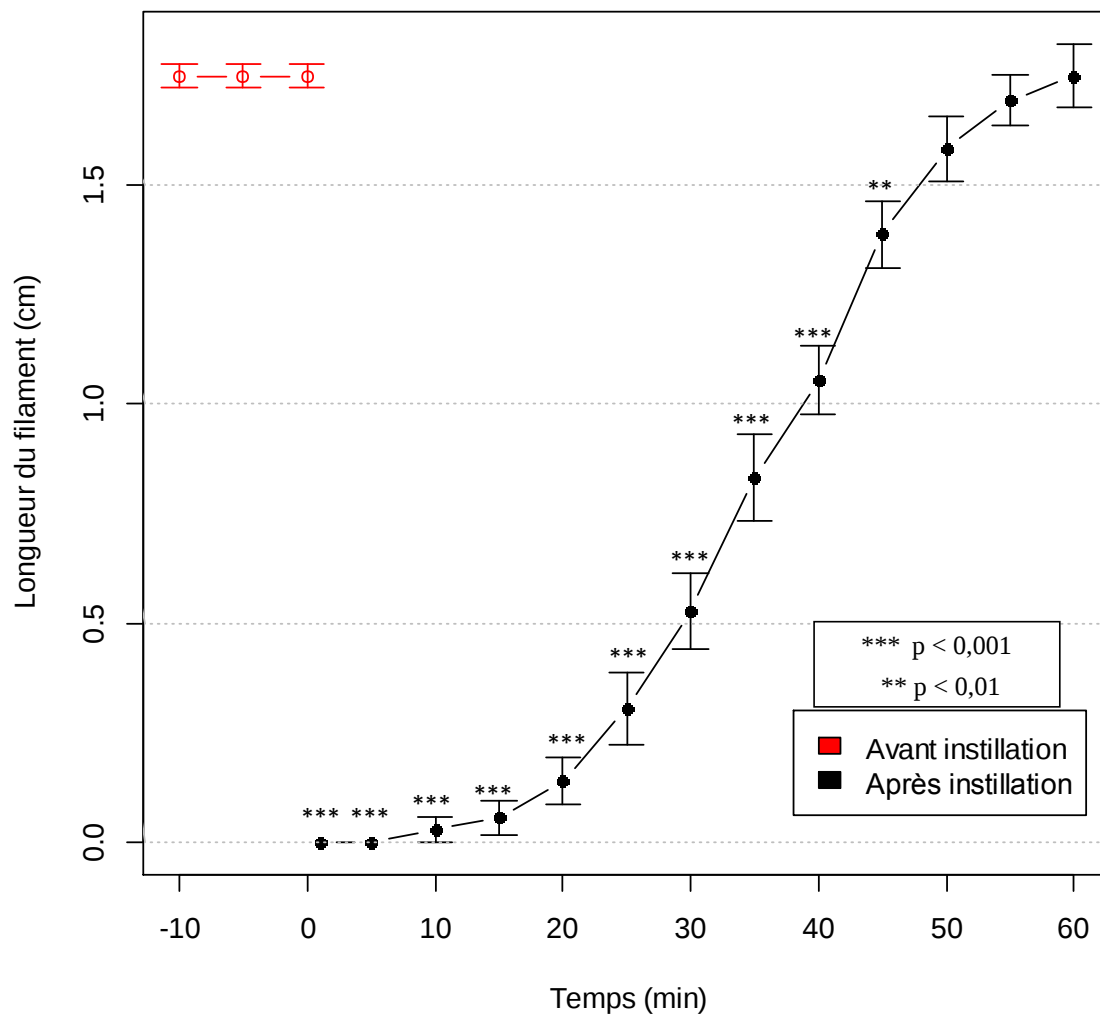
- **Durée de l'anesthésie cornéenne maximale**



Graph 1 – Durée d'anesthésie cornéenne maximale pour chaque chat

La durée de l'anesthésie cornéenne maximale a varié selon les chats de 5 à 30 minutes (Figure 1). Elle a été en moyenne de $21,39 \pm 1,71$ minutes pour l'ensemble des yeux traités.

- **Durée de l'anesthésie cornéenne durant la période d'observation :**

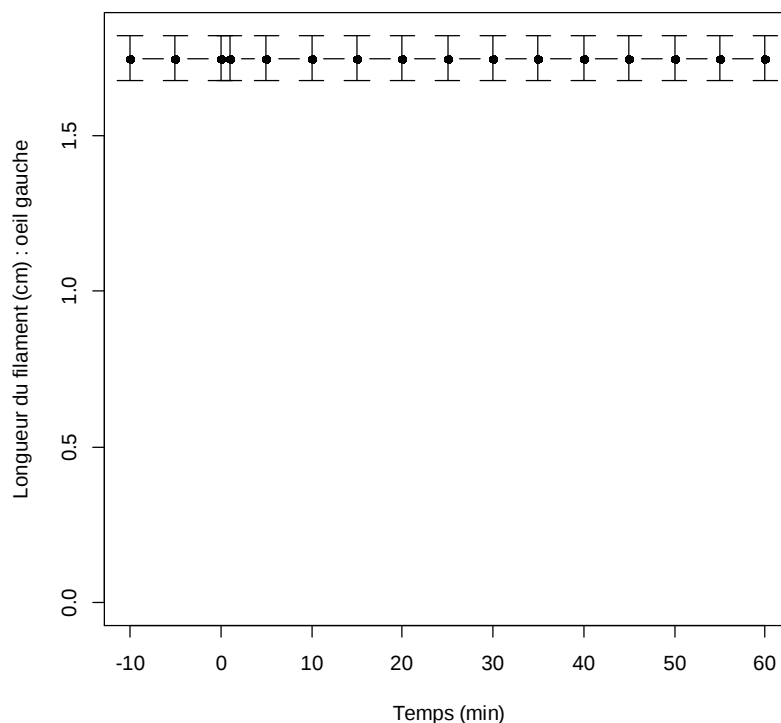


Graph 2 – Evolution de la sensibilité cornéenne de l'œil droit au cours de la période d'observation (moyenne $\pm$ SE)

Les valeurs de sensibilité cornéenne sont restées significativement inférieures ($P < 0,05$) à celles du seuil de sensibilité cornéenne de base pendant 45 minutes après le T_0 défini précédemment (Annexe 4 et Figure 2).

Soixante minutes après T_0 , les valeurs de sensibilité cornéenne n'étaient pas significativement différentes ($P > 0,05$) de celles du seuil de sensibilité cornéenne de base.

D.III.4 Sensibilité cornéenne des yeux témoins pendant la période d'observation

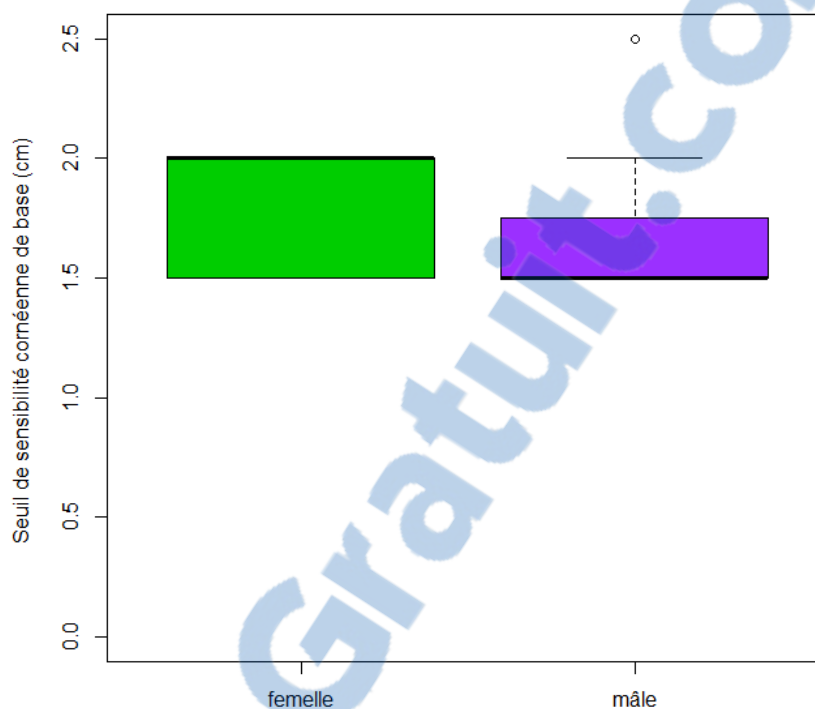


Graphe 3 – Evolution de la sensibilité cornéenne de l’œil gauche au cours du temps (moyenne ± SE)

Le seuil de sensibilité cornéenne de l’œil gauche, en moyenne de $1,75 \pm 0,03$ cm, n’a pas varié significativement ($P > 0,05$), au cours du temps, pendant la période d’observation (Graphe 3).

D.III.5 Influence du sexe

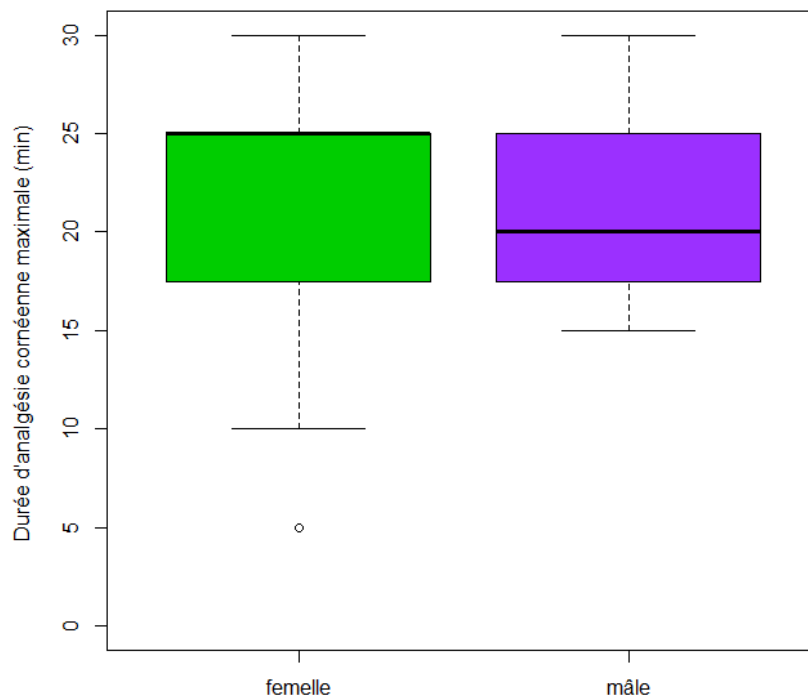
- Seuil de sensibilité cornéenne de base :



Graphe 4– Seuil de sensibilité cornéenne de base, en fonction du sexe
(moyenne $\pm$ SE)

Il n'a pas été observé de différence significative ($P = 0,503$; $V = 45,5$) du seuil de sensibilité cornéenne de base entre les chats femelles et les chats mâles (Graphe 4).

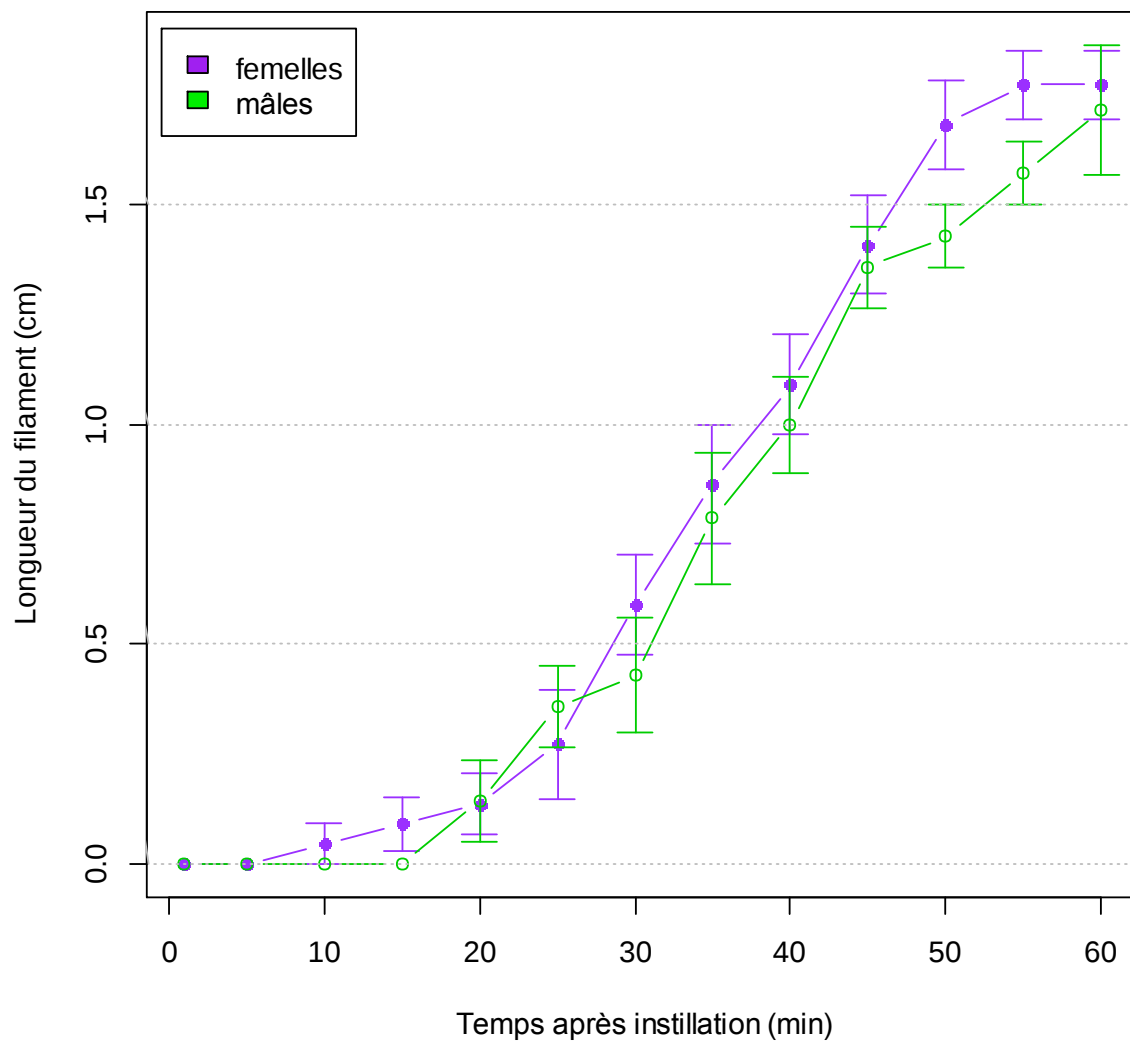
- **Anesthésie cornéenne maximale :**



Graphe 5– Durée de l’anesthésie cornéenne maximale, selon le sexe
(moyenne $\pm$ SE)

Il n’existait pas non plus de différence significative ($P = 0,817$; $V = 41,5$) entre femelles et mâles pour la durée de l’anesthésie cornéenne maximale (Graphe 5).

- Evolution de l'anesthésie cornéenne au cours de la période d'observation :



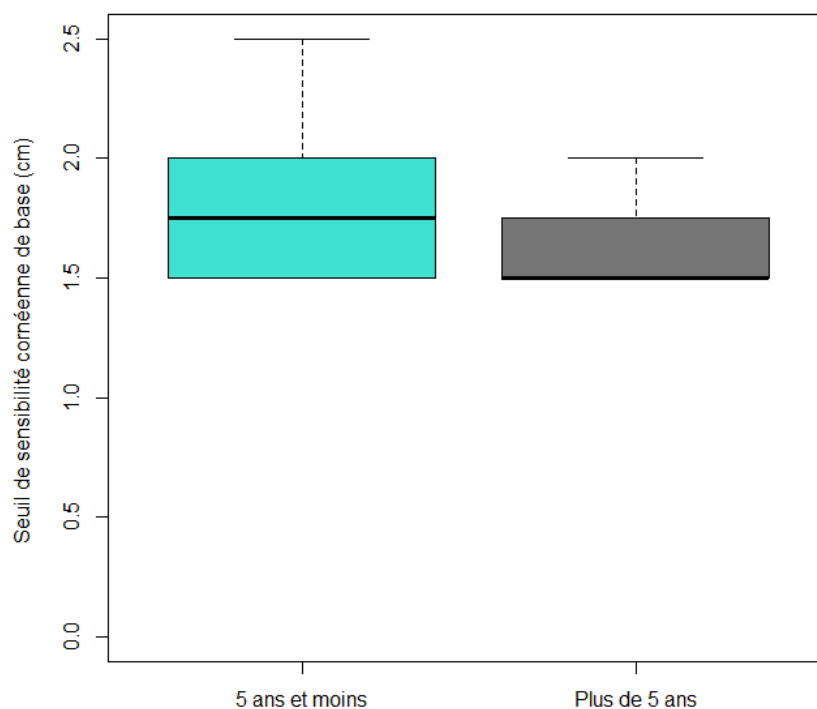
Graphe 6 – Evolution de la sensibilité cornéenne des yeux traités au cours du temps, en fonction du sexe (moyenne $\pm$ SE)

Il n'a pas été observé de différence significative ($P > 0,05$) entre mâles et femelles pour chaque mesure de la sensibilité cornéenne après l'instillation de l'oxybuprocaine (Graphe 6).



D.III.6 Influence de l'âge

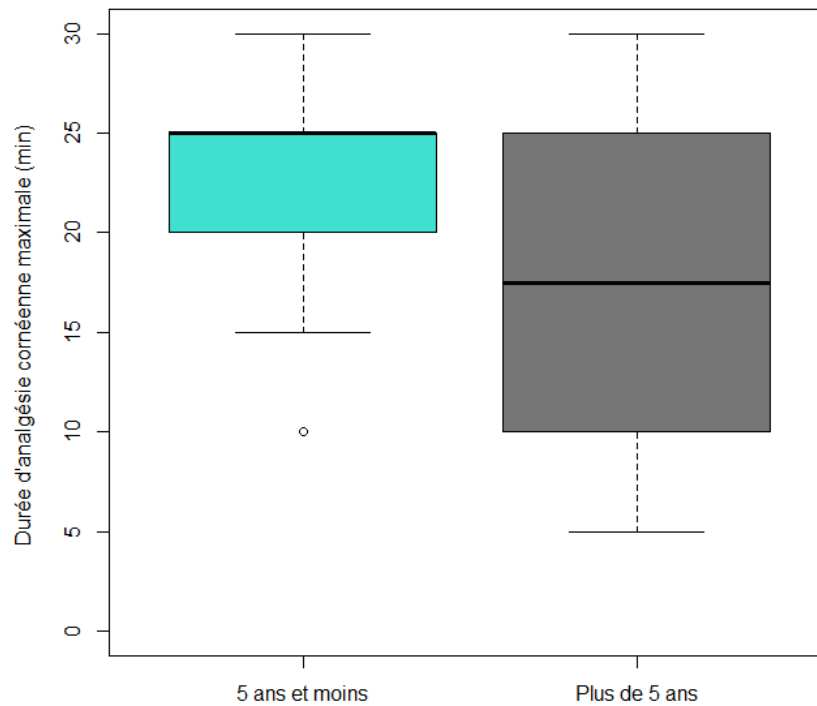
- Seuil de sensibilité cornéenne de base :



Graph 7 – Seuil de sensibilité cornéenne de base, selon la classe d'âge
(moyenne $\pm$ SE)

Il n'a pas été observé de différence significative ($P = 0,398$; $V = 35,5$) du seuil de sensibilité cornéenne de base entre les chats âgés de 5 ans et moins et ceux âgés de plus de 5 ans (Graph 7).

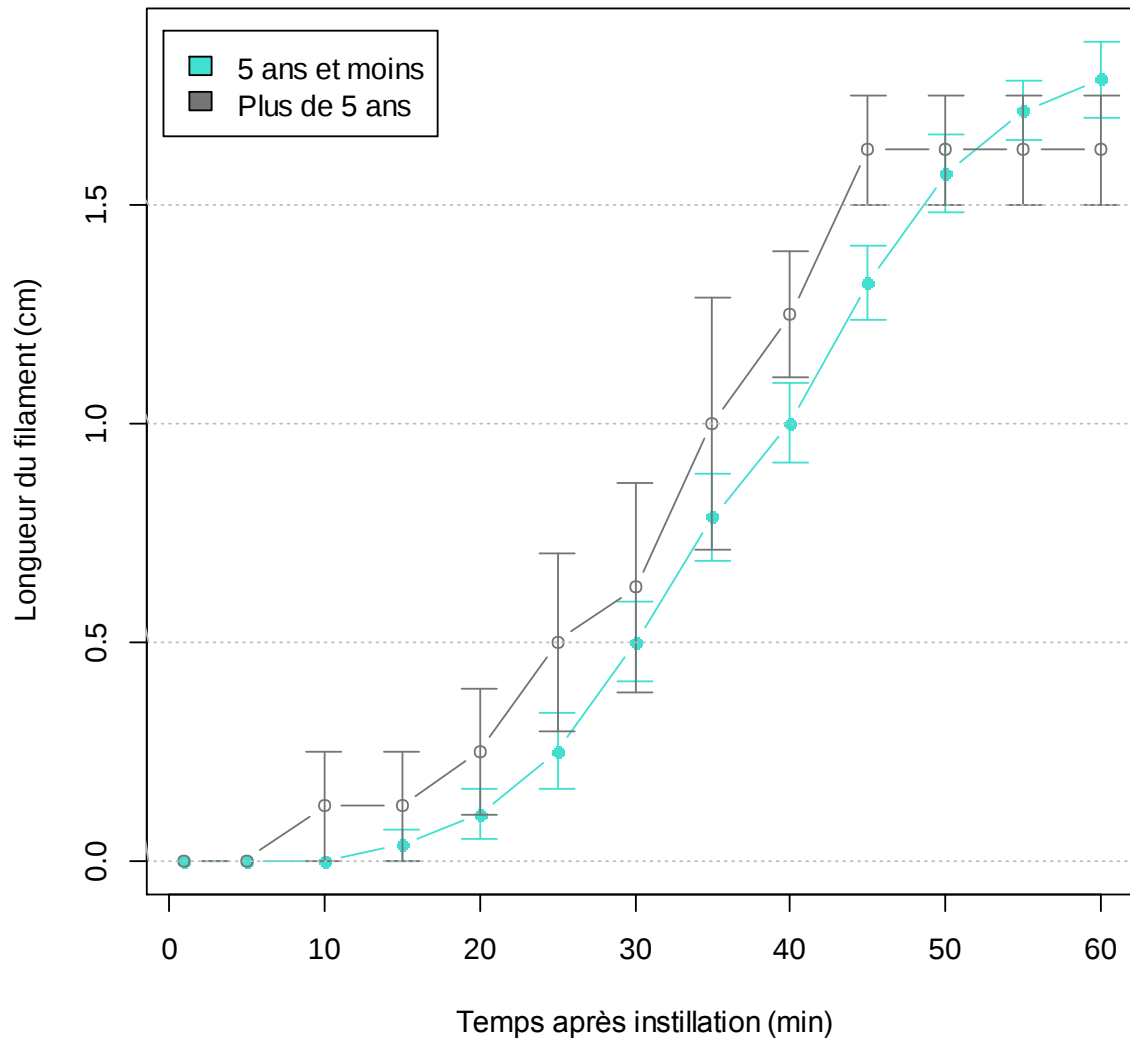
- **Anesthésie cornéenne maximale :**



Graphe 8 – Durée de l'anesthésie cornéenne maximale, selon la classe d'âge
(moyenne $\pm$ SE)

Il n'a pas été observé de différence significative ($P = 0,356$; $V = 37$) entre les chats âgés de 5 ans et moins et ceux âgés de plus de 5 ans pour la durée de l'anesthésie cornéenne maximale (Graphe 8).

- Evolution de l'anesthésie cornéenne :



Graph 9 – Evolution de la sensibilité cornéenne des yeux traités, au cours du temps, en fonction de l'âge (moyenne $\pm$ SE)

Il n'a pas été observé de différence significative ($P > 0,05$) entre les chats âgés de 5 ans et moins et ceux âgés de plus de 5 ans, à chaque mesure post-instillation (Graph 9).

D.III.7 Examen ophtalmologique à la fin du protocole

A la fin du protocole, c'est-à-dire à T₆₀, un examen ophtalmologique à l'aide d'un biomicroscope (SL-15, Kowa Company, Tokyo, Japon) a été effectué sur chaque chat ainsi qu'une coloration cornéenne à la fluorescéine afin de vérifier l'état de la cornée.

Seul le chat n°9 (mâle castré de 9 ans) a présenté un petit ulcère ponctiforme au centre de la cornée de l'œil droit. Cela représentait 5,5 % du total des chats traités (n=18).

D.IV DISCUSSION

En ophtalmologie vétérinaire, l'instillation d'un collyre anesthésique topique est pratiquée de manière courante afin de pouvoir réaliser des gestes diagnostiques ou thérapeutiques. Cependant, peu de données bibliographiques précisent l'efficacité et les effets secondaires éventuels des anesthésiques topiques oculaires chez les carnivores domestiques. En réalité, leur utilisation repose principalement sur l'observation clinique empirique.

Les principales formulations anesthésiques topiques oculaires employées actuellement, en ophtalmologie humaine et vétérinaire, sont à base de tétracaïne 1%, de chlorhydrate de proparacaïne 0,5% ou de chlorhydrate d'oxybuprocaïne 0,4%.

Aucune étude n'avait encore précisé les propriétés analgésiques de l'oxybuprocaïne 0,4% sur la cornée du chat. Notre étude visait donc à déterminer l'efficacité de l'anesthésie cornéenne induite par une goutte de collyre d'oxybuprocaïne 0,4% chez le chat adulte sain.

Pour chaque œil, la sensibilité cornéenne a été mesurée en cornée centrale à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet, toujours par le même opérateur et dans des conditions environnementales similaires. Dans le cadre de notre protocole, l'œil gauche de chaque chat n'a pas reçu de traitement mais sa sensibilité cornéenne a été mesurée en parallèle de celle de l'œil droit afin de pouvoir évaluer le risque de survenue d'une allodynie cornéenne due au contact répété du filament de l'esthésiomètre sur la cornée centrale (Belmonte, et al. 2004; Murphy, et al. 1997). Or, dans notre étude, la sensibilité cornéenne de l'œil gauche est demeurée parfaitement stable tout au long du protocole.

La valeur moyenne du seuil de sensibilité de la cornée centrale exprimée par la longueur du filament de l'esthésiomètre capable d'induire un clignement réflexe chez les chats de notre étude s'est montrée rigoureusement la même pour l'œil droit et l'œil gauche (moyenne $\pm$ erreur standard : 1,75 cm $\pm$ 0,03). Cette valeur moyenne diffère peu de celle de 1,58 cm (IC₉₅[1.43-1.72]) rapportée dans une étude précédente utilisant la même technique d'esthésiométrie (Binder and Herring 2006).

Par contre, les valeurs obtenues dans d'autres études menées chez le chat (Blocker and van der Woerd 2001; Wieser, et al. 2011) ne peuvent être comparées aux résultats de notre étude. En effet, les valeurs d'esthésiométrie obtenues dans notre étude sont exprimées en longueur de filament (cm) et n'ont pas été converties en pression (g/mm²). En effet, les valeurs de la

pression exercée et de la longueur de filament ne sont pas proportionnelles et les tables de calibration n'indiquent les conversions que pour des intervalles de 0,5 cm (Trost, et al. 2007).

On peut avancer différentes hypothèses pour expliquer la différence modérée qui a été constatée en comparaison avec l'étude de Binder et Herring menée en 2006. Par exemple, il est possible qu'il y ait un effet opérateur avec différentes manières d'appliquer le filament sur la cornée avec plus ou moins de pression ou d'inclinaison du filament. Les interprétations du réflexe de clignement peuvent aussi être faites de façons distinctes. Pour éviter un effet opérateur au sein de notre étude, un seul opérateur a procédé à l'ensemble des tests d'esthésiométrie.

Comme souligné dans une étude menée chez le chien (Barrett, et al. 1991), les tests de sensibilité cornéenne sont particulièrement difficiles chez l'animal pour plusieurs raisons comme l'anxiété, le manque de coopération du sujet ou les mouvements volontaires fréquents du globe oculaire. Par ailleurs, il a été montré, lors d'esthésiométrie avec l'appareil de Cochet-Bonnet chez l'homme que les sujets clignaient plus fréquemment en ambiance lumineuse que dans l'obscurité (Bonnet and Millodot 1966). La vision de l'instrument amené au contact de la cornée induirait donc un biais dans l'interprétation du clignement avec un sujet clignant même s'il n'a pas senti le filament de l'esthésiomètre. Par contre, il existe peu de risques qu'il y ait une erreur d'interprétation du clignement du chat, c'est-à-dire, une interférence du nombre de clignements physiologiques avec les clignements déclenchés par le stimulus mécanique de l'esthésiomètre. En effet, le nombre de clignements physiologiques est particulièrement rare dans l'espèce féline avec en moyenne 2,4 clignements par minute (Carrington, et al. 1987).

Une étude menée chez l'Homme (Naase, et al. 2005) a montré que lors d'anesthésie topique cornéenne à l'oxybuprocaine, la fréquence de clignements spontanés est significativement réduite. Si ces résultats peuvent être transposés au chat, alors les clignements observés lors de stimulations par l'esthésiomètre seraient d'autant plus imputables à ce stimulus mécanique.

La valeur moyenne de seuil de sensibilité cornéenne de base obtenue par esthésiométrie, chez les chats de notre étude, est proche des valeurs d'une étude menée précédemment sur la même espèce (Binder and Herring 2006) et de celles obtenues chez le chien (Barrett, et al. 1991; Herring, et al. 2005). La sensibilité cornéenne du chat serait cependant bien inférieure à celle de l'Homme (Golebiowski, et al. 2011) et à celle du cheval (Brooks, et al. 2000; Kalf, et al. 2008; Kaps, et al. 2003; Monclin, et al. 2011).

Par ailleurs, il a été montré que les races de chats brachycéphales présentent une sensibilité cornéenne significativement inférieure à celle des chats européens (Blocker and van der Woerd 2001). La population de notre étude était essentiellement composée de chats européens sains, correspondant à un modèle mésocéphalique. Il nous est donc impossible de transposer nos résultats à d'autres races de chats ou à des chats présentant une affection oculaire ou systémique.

D'après nos résultats, le collyre de Cébésine® permet une anesthésie cornéenne de surface rapidement, en moins d'une minute. En effet, tous les chats de l'étude ne présentaient aucune sensibilité avec une stimulation maximale, c'est-à-dire, lorsque la longueur du filament est réglée à 0,5 cm. Chez l'Homme, l'anesthésie cornéenne serait immédiate mais pas d'emblée maximale. En effet, l'anesthésie maximale serait atteinte en 15 minutes après instillation d'une goutte d'oxybuprocaine 0,4% (Murphy, et al. 1997).

La rapidité d'instauration d'une anesthésie cornéenne en moins d'une minute, constatée dans notre étude, est similaire à celle de l'étude menée sur l'efficacité de la proparacaine 0,5 % chez le chat (Binder and Herring 2006).

Les résultats de notre étude montrent que l'instillation d'une goutte d'oxybuprocaine permet une anesthésie maximale moyenne de 21,39 minutes (erreur standard $\pm 1,71$). Pendant cette durée, il est donc possible de pratiquer un acte sur la cornée avec un risque minimum de douleur provoquée.

En comparaison, une goutte de proparacaine 0,5% induit une anesthésie maximale durant 5 minutes chez le chat et 15 minutes chez le chien (Binder and Herring 2006; Herring, et al. 2005).

L'anesthésie induite par le collyre de Cébésine® dans notre étude est significative durant 45 minutes après instillation d'une unique goutte. A 60 minutes post-instillation, tous les yeux sont revenus à leur seuil de sensibilité de base. La durée de l'anesthésie produite par l'oxybuprocaine 0,4% chez le chat dans notre étude est supérieure à celle procurée par la proparacaine 0,5% où elle était significative durant 25 minutes (Binder and Herring 2006). Chez le chien, l'anesthésie provoquée par une goutte de proparacaine 0,5% durait également 45 minutes (Herring, et al. 2005). Chez l'Homme, le retour au seuil de sensibilité de base s'effectue, selon les études, en 20 à 60 minutes après instillation d'une goutte d'oxybuprocaine 0,4% (Aragona, et al. 2000; Murphy, et al. 1997; Polse, et al. 1978).

Les résultats de notre étude mettent, par conséquent, en évidence que l'oxybuprocaine 0,4% en collyre procure une anesthésie cornéenne de longue durée, facilitant ainsi le geste du clinicien. Ce dernier doit, d'autre part, avertir le propriétaire du patient du risque de trauma oculaire involontaire, l'hypoesthésie cornéenne pouvant durer 60 minutes post-instillation.

Par ailleurs, aucun effet controlatéral n'a été constaté par notre étude car la sensibilité de l'œil gauche contrôle est restée stable durant les 60 minutes post-instillation. Ce résultat est en accord avec une étude précédemment menée sur l'effet de l'oxybuprocaine 0.4% en collyre chez l'Homme (Murphy, et al. 1997).

Notre analyse n'a montré aucune influence du sexe ou de l'âge sur la sensibilité cornéenne des chats ni avant ni suite à l'instillation d'une goutte de Cébésine® collyre. Cependant, on peut noter que le seul chat âgé de 14 ans est aussi le seul à avoir présenté une anesthésie maximale de 5 minutes seulement. Il serait donc intéressant dans une étude ultérieure d'étudier l'influence de l'âge sur un effectif plus vaste de chats âgés.

Parmi les 18 chats inclus dans notre protocole, un seul a présenté un ulcère ponctiforme superficiel (fixant la fluorescéine) en cornée centrale droite. On suppose que cet ulcère est dû à l'impact répété en cornée centrale du filament de l'esthésiomètre. De plus, il est possible que, comme décrit précédemment, le collyre d'oxybuprocaine 0,4% prédispose lui-même aux érosions cornéennes (Aragona, et al. 2000). Cet effet indésirable serait d'origine multifactorielle par le biais d'un effet épithéliotoxique direct, d'une inhibition du renouvellement épithélial cornéen et d'une diminution des clignements palpébraux.

Afin de pouvoir transposer facilement nos résultats à la pratique clinique en ophtalmologie vétérinaire, le volume de collyre administré correspondait à une goutte délivrée par le flacon de Cébésine®, soit environ 50 µL. Nous considérons que, même si le volume administré n'a pas été mesuré précisément, la variabilité du volume de la goutte n'a pas interféré de manière significative sur nos résultats.

L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet est actuellement l'instrument de référence en ophtalmologie vétérinaire (Binder and Herring 2006; Blocker and van der Woerd 2001; Brooks, et al. 2000; Herring, et al. 2005; Kalf, et al. 2008; Kaps, et al. 2003; Monclin, et al. 2011; Murphy, et al. 1997; Wieser, et al. 2011). Cependant, plusieurs biais peuvent être induits par cette technique de mesure. En effet, le réglage de la longueur de filament par

paliers de 0,5 cm n'est pas assez précis, ce qui biaise particulièrement les mesures où le filament est très long pour produire un stimulus minimal (Murphy, et al. 1997). Dans notre étude, il n'y a pas eu d'effet opérateur qui influe sur l'angle d'incidence, la flexion du filament à la surface de la cornée et l'interprétation des clignements. Une des limites de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet réside dans le fait qu'il ne stimule que des mécanonocicepteurs. De ce fait, les résultats obtenus avec cet instrument ne peuvent être extrapolés à des phénomènes douloureux mettant en jeu des thermorécepteurs, comme par exemple, lors de thermokératoplastie. L'esthésiométrie à gaz permet de tester tous les types de fibres nerveuses sensibles de la cornée et de limiter les risques d'érosions cornéennes à la fin d'un protocole d'esthésiométrie (Belmonte 1999; Murphy, et al. 1997). Mais, pour des questions de contention, ce type d'instrument est difficilement employé en recherche vétérinaire.

Notre étude a permis d'évaluer la durée d'anesthésie cornéenne induite par instillation d'une goutte d'oxybuprocaine 0,4% chez le chat adulte sain. La rapidité d'obtention d'une anesthésie cornéenne, l'étendue de sa durée et le fait que seulement 1 animal sur les 18 étudiés (5,5 %) a présenté un effet secondaire minime, confirme que l'oxybuprocaine est une molécule de choix en ophtalmologie vétérinaire. Les chats testés dans notre étude présentaient tous un examen clinique général et un examen ophtalmologique sans anomalie. Sachant que la fraction active d'un anesthésique local peut être réduite chez un individu présentant une irritation oculaire (Durham, et al. 1992) et que différentes affections oculaires ou systémiques peuvent modifier le seuil de sensibilité de base, il serait pertinent d'étudier l'effet de l'oxybuprocaine chez des groupes d'animaux atteints de l'une ou plusieurs de ces affections. Par ailleurs, il serait intéressant de tester cette molécule chez des chats de race, particulièrement des brachycéphales, dont on sait que la sensibilité cornéenne est différente de celle des chats européens (Blocker and van der Woerd 2001). Par sécurité, le praticien vétérinaire procède à plusieurs instillations de collyre anesthésique avant de procéder à un acte ophtalmologique, dans l'idée d'augmenter l'intensité et la durée de l'anesthésie. Cependant, l'intérêt d'instillations répétées n'a pas encore été étudié chez les carnivores domestiques. Enfin, la tétracaine 1%, un analgésique topique couramment employé en ophtalmologie vétérinaire pourrait faire l'objet d'une étude comparative avec la proparacaine 0,5% et l'oxybuprocaine 0,4%, chez le chat.

CONCLUSION

L'anesthésie cornéenne par instillation topique est utilisée couramment en ophtalmologie vétérinaire afin de faciliter des gestes diagnostiques ou thérapeutiques.

L'oxybuprocaine 0,4% fait partie des molécules anesthésiques topiques les plus utilisées tant en ophtalmologie humaine que vétérinaire, bien qu'elle n'ait pas encore reçu d'AMM vétérinaire. Les études sur l'oxybuprocaine menées chez l'Homme ont conclu à une durée d'anesthésie cornéenne variable mais satisfaisante, pour une utilisation en pratique clinique. Il a été montré que les effets secondaires, dans le cadre d'une utilisation raisonnée, sont très réduits tandis qu'une utilisation abusive par instillations répétées peut entraîner des lésions cornéennes graves.

Comme il n'existait aucune donnée sur l'effet pharmacologique de l'oxybuprocaine en collyre sur l'anesthésie cornéenne du chat, la présente étude a été menée sur 18 chats adultes sains. Nos résultats montrent que l'instillation d'une goutte de solution d'oxybuprocaine 0,4% induit une anesthésie sensitive maximale en moins d'une minute et pour une durée moyenne de $21,39 \pm 1,71$ minutes. Seul un chat de l'étude a présenté une anesthésie maximale durant moins de 10 minutes. L'anesthésie cornéenne moyenne est demeurée significative pendant 45 minutes après l'instillation de l'anesthésique local. Enfin, tous les chats ont retrouvé leur sensibilité cornéenne basale en 60 minutes maximum.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative du seuil de sensibilité cornéenne de base ou de réponse à l'anesthésie par l'oxybuprocaine, selon le sexe ou l'âge.

Les effets secondaires constatés à court terme ont été rares puisqu'un seul chat a présenté un ulcère ponctiforme central sur l'œil traité qui peut aussi être relié à l'utilisation de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet.

Dans le service d'Ophtalmologie de l'ENVT, par expérience, nous avons recours à plusieurs gouttes d'oxybuprocaine afin d'intensifier et de faire durer, le temps d'un acte diagnostique ou chirurgical, l'anesthésie cornéenne chez les carnivores domestiques. Il serait intéressant, par des études complémentaires, de confirmer et de quantifier ces constatations empiriques. Enfin, la comparaison, chez le chat, de l'efficacité et de l'innocuité de l'oxybuprocaine et de la tétracaine en collyre permettrait d'opter pour l'une de ces molécules de manière raisonnée.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussigné, **Alain REGNIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **BAEZA Sophia** intitulée « *Évaluation de l'anesthésie cornéenne après instillation unique de chlorhydrate d'oxybuprocaine 0,4% en collyre chez le chat sain* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 21 mai 2012
Professeur **Alain REGNIER**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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

Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Jean-Louis ARNE**



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



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

BIBLIOGRAPHIE

- ACOSTA, M.C., et al. (2005) Changes in mechanical, chemical and thermal sensitivity of the cornea after topical application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **46**: 282-6
- ARAGONA, P., et al. (2000) The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *In Eye*. Ed L. Royal College of Ophthalmologists; **14**:206-10
- ASENSIO, I., et al. (2003) Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0.4% eye drops. *Cornea*; **22**: 527-32
- BADENOCH, P. R. & COSTER, D. J. (1982) Antimicrobial activity of topical anesthetic preparations. *British Journal of Ophthalmology*; **66**: 364-7
- BARRETT, P. M., et al. (1991) Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*; **1**: 245-54
- BEATIE, J. C. & STILWELL, D. L. (1961) Innervation of the eye. *The Anatomical Record*; **141**: 45-61
- BEGAUD, B. & MONTASTRUC, P. (1992) Chapitre 9 : Anesthésiques Locaux. *In Pharmacologie*. Ed F.-R. E. Slatkine; 96-104
- BELMONTE, C., ACOSTA, M. C. & GALLAR, J. (2004) Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Experimental Eye Research*; **78**: 513-25
- BELMONTE, C., ET AL. (1999) Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **40**: 513-9

- BELMONTE, C., GARCIAHIRSCHFELD, J. & GALLAR, J. (1997) Neurobiology of ocular pain. *Progress in Retinal and Eye Research*; **16**: 117-56

- BENITEZ-DEL-CASTILLO, J. M., et al. (2007) Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **48**: 173-81

- BEUERMAN, R. W. & SCHIMMELPFENNIG, B. (1980) Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Experimental Neurology*; **69**: 169

- BINDER, D. R. & HERRING, I. P. (2006) Duration of corneal anesthesia following topical administration of 0.5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*; **67**: 1780-2

- BLOCKER, T. & VAN DER WOERDT, A. (2001) A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and Domestic Short-haired cats. *Veterinary Ophthalmology*; **4**: 127-30

- BOBERG-ANS, J. (1955) Experience in clinical examination of corneal sensitivity; corneal sensitivity and the naso-lacrimal reflex after retrobulbar anaesthesia. *British Journal of Ophthalmology*; **39**: 705-26

- BOLJKA, M., KOLAR, G. & VIDENSEK, J. (1994) Toxic side-effects of local-anesthetics on the human cornea. *British Journal of Ophthalmology*; **78**: 386-9

- BONNET, R. & MILLODOT, M. (1966) Corneal aesthesiometry: its measurement in the dark. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*; **43**: 238-43

- BORDERIE, V., et al. (2005) Physiologie de la cornée. *EMC-Ophtalmologie* 2 103-117

- BOURCIER, T., et al. (2005) Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **46**: 2341-5

- BROOKS, D. E., CLARKS, C. K. & LESTER, G. D. (2000) Cochet-Bonnet aesthesiometer-determined corneal sensitivity in neonatal foals and adult horses. *Veterinary Ophthalmology*; **3**: 133-137

- BURNS, R. P. & GIPSON, I. (1978) Toxic effects of local-anesthetics. *Journal of the American Medical Association*; **240**: 347

- CARRINGTON, S. D. & WOODWARD, E. G. (1986) Corneal thickness and diameter in the domestic cat. *Ophthalmic and Physiological Optics*; **6**: 385-89

- CARRINGTON, S. D., BEDFORD, P.G.C., GUILLON, J.P. & WOODWARD, E. G. (1987) Polarized light biomicroscopic observations on the pre-corneal tear film. 3. The normal tear film of the cat. *Journal of Small Animal Practice*; **28**: 821-26

- CHAN-LING, T. (1989) Sensitivity and neural organization of the cat cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **30**: 1075-82

- CHAN-LING, T., EFRON, N. & HOLDEN, B. A. (1985) Diurnal variation of corneal thickness in the cat. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **26**: 102-5

- CHEN, H. T., CHEN, K. H. & HSU, W. M. (2004) Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic - A case report. *Cornea*; **23**: 527-9

- CHEN, X., GALLAR, J. & BELMONTE, C. (1997a) Reduction by antiinflammatory drugs of the response of corneal sensory nerve fibers to chemical irritation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **38**: 1944-53

- CHEN, X. J., BELMONTE, C. & RANG, H. P. (1997b) Capsaicin and carbon dioxide act by distinct mechanisms on sensory nerve terminals in the cat cornea. *Pain*; **70**: 23-9

- COOK, C. S. (2007) Ocular embryology and congenital malformations *In Veterinary Ophthalmology*. Ed E. 4th Edition. K.N. Gelatt, Blackwell Publishing; 1:3-36

- COOK, G. A., et al. (1994) Molecular evidence that granuloma T-lymphocytes in murine Schistosomiasis-Mansoni express an authentic substance-P (NK-1) receptor. *Journal of Immunology*; **152**: 1830-1835

- CRAWLEY, M. J. (2007) The R Book. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK

- DASS, B. A., SOONG, H. K. & LEE, B. (1988) Effects of proparacaine on actin cytoskeleton of corneal epithelium. *Journal of Ocular Pharmacology*; **4**: 187-94

- DU TOIT, R., et al. (2003) Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea*; **22**: 205-9

- DURHAM, R. A., et al. (1992) Topical ocular anesthetics in ocular irritancy testing - a review. *Laboratory Animal Science*; **42**: 535-41

- FREEMAN, R. D., WONG, S. & ZEZULA, S. (1978) Optical development of the kitten cornea. *Vision Research*; **18**: 409-14

- GALLAR, J., et al. (2010) Selective Changes in Human Corneal Sensation Associated with Herpes Simplex Virus Keratitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **51**: 4516-22

- GANDHI, S. S. (1987) Local anesthetics. *In Clinical Ophtalmic Pharmacology*. Ed P. D. Lamberts Dw, Eds, Boston: Little, Brown and Co; 335-59

- GARCIA-HIRSCHFELD, J., LOPEZ-BRIONES, L. G. & BELMONTE, C. (1994) Neurotrophic influences on corneal epithelial-cells. *Experimental Eye Research*; **59**: 597-605

- GIBSON, R. A. (1981) Reduction of corneal sensitivity after retinal-detachment surgery. *British Journal of Ophthalmology*; **65**: 614-17

- GILGER, B. C., BENTLEY, E. & F.J., O. (2007) Disease and surgery of the canine cornea and sclera. In *Veterinary Ophthalmology 4th edn.* . Ed B. P. K.N. Gelatt, Oxford; 2:690-752

- GOLEBIEWSKI, B., PAPAS, E. & STAPLETON, F. (2011) Assessing the sensory function of the ocular surface: Implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Experimental Eye Research*; **92**: 408-13

- GOOD, K. L., et al. (2003) Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*; **64**: 7-11

- GRANT, R. L. & ACOSTA, D. (1994) Comparative toxicity of Tetracaine, Proparacaine and Cocaine Evaluated with Primary Cultures of Rabbit Corneal Epithelial Cells. *Experimental Eye Research*; **58**: 469-78

- GREENE, N. M. (1985) Clinical Pharmacology of Local Anesthetics in Ophthalmologic Surgery. In *Surgical Pharmacology of the Eye*. Ed N. Y. M. Sears and A. Tarkkanen. Raven Press; 15-27

- HE, J., BAZAN, N. G. & BAZAN, H. E. (2010) Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Experimental Eye Research*; **91**: 513-23

- HERRING, I. P., et al. (2005) Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*; **66**: 77-80

- HUNG, C. H. E. A. (2010) The Systemic Toxicity of Equipotent Proxymetacaine, Oxybuprocaine, and Bupivacaine During Continuous Intravenous Infusion in Rats *Anesthesia & Analgesia*; **110**: 238-42

- KALF, K. L., UTTER, M. E. & WOTMAN, K. L. (2008) Evaluation of duration of corneal anesthesia induced with ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride by use of a Cochet-Bonnet aesthesiometer in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research*; **69**: 1655-58

- KAPS, S., RICHTER, M. & SPIESS, B. M. (2003) Corneal esthesiometry in the healthy horse. *Veterinary Ophthalmology*; **6**: 151-55

- KHATATBEH, A. E. & QUBAIN, W. N. (2012) The effectiveness of Lidocaine vs Tetracaine as topical anesthetic agents for removal of corneal stitches. *International Journal of Biological & Medical Research*; **3**: 1512-15

- KOZOBOLIS, V. P., ET AL. (2005) Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost eyedrops. *American Journal Of Ophthalmology*; **139**: 742-3

- LAWRENSON, J. G. & RUSKELL, G. L. (1993) Investigation of limbal touch sensitivity using a cochet-bonnet aesthesiometer. *British Journal of Ophthalmology*; **77**: 339-43

- LYNE, A. J. (1977) Corneal sensation in scleritis and episcleritis. *British Journal of Ophthalmology*; **61**: 650-4

- MAGGS, D. J. (2007) Cornea and Sclera, Chapter 10. In *In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology 4th Edition* Ed S. L. W. B. Saunders; **1**:175-202

- MARFURT, C. F., KINGSLEY, R. E. & ECHTENKAMP, S. E. (1989) Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea - a retrograde tracing study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **30**: 461-72

- MAURICE, D. M. (1984) The cornea and sclera *In The Eye*. Ed A. P. Davson H, London; 1–158
- MCGEE, H. T. & FRAUNFELDER, F. W. (2007) Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opinion on Drug Safety*; **6**: 637-40
- MILLER, J. J., et al. (2005) Acute-onset Endophthalmitis After Cataract Surgery (2000 –2004): Incidence, Clinical Settings, and Visual Acuity Outcomes After Treatment. *American Journal Of Ophthalmology*; **139**: 983-7
- MILLER, P. E. (2007) Structure and fonction of the eye, Chapter 1. *In Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, 4th Edition* Ed S. L. W. B. Saunders; 1-19
- MILLODOT, M. (1972) Diurnal variation of corneal sensitivity. *British Journal of Ophthalmology*; **56**: 844-7
- MILLODOT, M. (1973a) Objective measurement of corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*; **51**: 325-34
- MILLODOT, M. (1975) Do blue-eyed people have more sensitive corneas than brown-eyed people. *Nature*; **255**: 151-2
- MILLODOT, M. (1976) Corneal sensitivity in people with the same and with different iris color. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **15**: 861-2
- MILLODOT, M. (1977a) Influence of age on sensitivity of cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **16**: 240-2
- MILLODOT, M. (1977b) Influence of pregnancy on sensitivity of cornea. *British Journal of Ophthalmology*; **61**: 646-9

- MILLODOT, M. & LAMONT, A. (1974) Influence of menstruation on corneal sensitivity. *British Journal of Ophthalmology*; **58**: 752-6

- MILLODOT, M., LIM, C. H. & RUSKELL, C. L. (1978) A comparison of the corneal sensitivity and nerve density in albino and pigmented rabbits. *Ophthalmic Research*; **10**: 307-11

- MILLODOT, M. & OLEARY, D. J. (1979) Loss of corneal sensitivity with lid closure in humans. *Experimental Eye Research*; **29**: 417-21

- MILLODOT, M. & OLEARY, D. J. (1980) Effect of oxygen deprivation on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*; **58**: 434-9

- MILLODOT, M. & OWENS, H. (1984) The influence of age on the fragility of the cornea. *Acta Ophthalmologica*; **62**: 819-24

- MONCLIN, S. J., FARNIR, F. & GRAUWELS, M. (2011) Duration of corneal anaesthesia following multiple doses and two concentrations of tetracaine hydrochloride eyedrops on the normal equine cornea. *Equine Veterinary Journal*; **43**: 69-73

- MOODIE, K. L., et al. (2001) Postnatal development of corneal curvature and thickness in the cat. *Veterinary Ophthalmology*; **4**: 267-72

- MORGAN, C., DEGROAT, W. C. & JANNETTA, P. J. (1987) Sympathetic innervation of the cornea from the superior cervical-ganglion - an HRP study in the cat. *Journal of the Autonomic Nervous System*; **20**: 179-83

- MULLER, L. J., et al. (1996) Ultrastructural characteristics of the stroma in preserved human corneas. *Vision Research*; **36**: 2331

- MURPHY, C. J., et al. (2001) Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: Clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **42**: 2252-61
- MURPHY, P. J., BLADES, K. J. & PATEL, S. (1997) Effect of 0.4% benoxinate hydrochloride on corneal sensitivity, measured using the non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Optometry and Vision Science*; **74**: 1025-9
- MURPHY, P. J., et al. (1998) Reliability of the non-contact corneal aesthesiometer and its comparison with the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Ophthalmic and Physiological Optics*; **18**: 532-9
- NAASE, T., DOUGHTY, M. J. & BUTTON, N. F. (2005) An assessment of the pattern of spontaneous eyeblink activity under the influence of topical ocular anaesthesia. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*; **243**: 306-12
- NISHIDA, T., et al. (2012) Differential contributions of impaired corneal sensitivity and reduced tear secretion to corneal epithelial disorders. *Japanese Journal of Ophthalmology*; **56**: 20-5
- OFRI, R. (2007) Development and congenital abnormalities, Chapter 2. *In Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, 4th Edition* Ed S. L. W. B. Saunders; **1**:20-32
- OLLIVIER, F. J., PLUMMER, C. E. & BARRIE, K. P. (2007) Ophthalmic examination and diagnostics. *In Veterinary Ophthalmology 4th edn.* Ed B. P. K.N. Gelatt, Oxford; **1**:438-83
- ORMAN, G., et al. (2011) Evaluation of Antimicrobial Activities of Topical Anesthetics. *Turkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi*; **31**: 386-389

- PATEL, B. C. K. & TULLO, A. B. (1988) Corneal sensation in acute angle closure glaucoma. *Acta Ophthalmologica*; **66**: 44-6

- PELOSINI, L., TREFFENE, S. & HOLLIICK, E. J. (2009) Antibacterial Activity of Preservative-Free Topical Anesthetic Drops in Current Use in Ophthalmology Departments. *Cornea*; **28**: 58-61

- PENNA, E. P. & TABBARA, K. F. (1986) Oxybuprocaine keratopathy - a preventable disease. *British Journal of Ophthalmology*; **70**: 202-4

- PHARMAKAKIS, N. M., et al. (2002) Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *European Journal of Ophthalmology*; **12**: 373-8

- POLSE, K. A., KEENER, R. J. & JAUREGUI, M. J. (1978) Dose-response effects of corneal anesthetics. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*; **55**: 8-14

- RAYMOND-LETRON, I. La cicatrisation cornéenne. *CES d'Ophtalmologie Vétérinaire 2011-2012. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France*.

- REGNIER, A. (2007) Clinical pharmacology and therapeutics. In *Veterinary Ophtalmology, 4th edition*. Ed E. K.N. Gelatt, Blackwell Publishing; **2**:288-331

- REGNIER, J. (1923) Essai de la mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée par des anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques de la cocaïne, de la novocaïne et de la stovaïne. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (Paris)*; **177**: 558-60

- ROSA, N., et al. (2011) Effect of Oxybuprocaine Eye Drops on Corneal Volume and Thickness Measurements. *Optometry and Vision Science*; **88**: 640-4

- ROSENBERG, M. E., et al. (2000) Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **41**: 2915-21

- ROSZKOWSKA, A. M., et al. (2004) Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica*; **218**: 350-55

- ROZSA, A. J. & BEUERMAN, R. W. (1982) Density and organization of free nerve-endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*; **14**: 105-20

- RUETSCH, Y. A., BONI, T. & BORGEAT, A. (2001) From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs *Current Topics in Medicinal Chemistry*; **1**: 175-82

- SAMUELSON, D. A. (2007) Ophthalmic Anatomy. In *Veterinary Ophthalmology 4th edn*. Ed B. P. K.N. Gelatt, Oxford; **1**:37-148

- SAUTET, J. (2011) Anatomie de l'oeil. *Document pédagogique-CES d'Ophtalmologie, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France*

- STRUGHOLD, H. (1930) The mechanical threshold of the cornea-reflex of the usual laboratory animals. *American Journal of Physiology*; **94**: 235-40

- TEAM, R. D. C. (2005) R: language and environment for 981 statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, 982 Vienne

- TRIGO, J. A., GRUART, A. & DELGADO-GARCIA, J. M. (1999) Role of proprioception in the control of lid position during reflex and conditioned blink responses in the alert behaving cat. *Neuroscience*; **90**: 1515-28

- TROST, K., SKALICKY, M. & NELL, B. (2007) Schirmer tear test, phenol red thread test, eye blink frequency and corneal sensitivity in the guinea pig. *Veterinary Ophthalmology*; **10**: 143-6

- TULLO, A. B., et al. (1983) Corneal sensitivity and substance-P in experimental herpes-simplex keratitis in mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; **24**: 596-8

- VARGA, J. H., et al. (1997) Topical anesthetic abuse ring keratitis: Report of four cases. *Cornea*; **16**: 424-9

- WEISSMAN, S. S. & ASBELL, P. A. (1990) Effects of topical timolol (0.5%) and betaxolol (0.5%) on corneal sensitivity. *British Journal of Ophthalmology*; **74**: 409-12

- WIESER, B., TICHY, A. & NELL, B. (2011) Correlation between corneal sensitivity and quantity of reflex tearing in cows, horses, sheep, goats, dogs, cats, rabbits and guinea pigs. *Annual Conference of the European College of Veterinary Ophthalmologists, Berlin*

- XU, K. P., YAGI, Y. & TSUBOTA, K. (1996) Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea*; **15**: 235-9

ANNEXES

Longueur du filament (en mm)	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
Valeur moyenne des pressions (en mg/S)	5	5,5	6	8	9,5	11,5	15,5	20,5	31,5	58	116	180
Valeur moyenne des pressions (en g/mm²)	0,4	0,5	0,55	0,7	0,8	1	1,4	1,8	2,8	5,1	10,3	15,9

Conversion des mesures faites avec l'esthésiomètre
(section du fil de Nylon S = 0,013 mm² soit un diamètre de 0,12 mm).

Annexe 1 – Table de conversion de la longueur du filament de l'esthésiomètre en pression exercée sur la surface de la cornée

Luneau ophtalmologie, Chartres cedex, France

N° du Chat	Sexe	Age (ans)
1	F	5
2	M	5
3	F	5
4	F	4,5
5	F	5
6	M	5
7	F	4,5
8	M	9
9	M	9
10	F	14
11	M	5
12	M	5
13	F	5
14	F	5
15	F	5
16	M	9
17	F	5
18	F	5

Annexe 2 – Données épidémiologiques

F : femelle, M : mâle

	T-10 min		T-5 min	
	Œil mesuré		Œil mesuré	
	<i>OD</i>	<i>OG</i>	<i>OD</i>	<i>OG</i>
Chats				
1	2	2	2	2
2	2	2	2	2
3	2	2	2	2
4	2	2	2	2
5	2	2	2	2
6	1,5	1,5	1,5	1,5
7	1,5	1,5	1,5	1,5
8	1,5	1,5	1,5	1,5
9	1,5	1,5	1,5	1,5
10	2	2	2	2
11	1,5	1,5	1,5	1,5
12	2,5	2,5	2,5	2,5
13	2	2	2	2
14	1,5	1,5	1,5	1,5
15	1,5	1,5	1,5	1,5
16	1,5	1,5	1,5	1,5
17	1,5	1,5	1,5	1,5
18	1,5	1,5	1,5	1,5

Annexe 3 – Valeur du seuil de sensibilité cornéenne de chaque œil

	Temps (en min)													
	0	1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	2	0	0	0	0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2
2	2	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1	1,5	2
3	2	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1	1,5	2	2
4	2	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1,5	1,5	1,5	2	2	2
5	2	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1,5	2	2	2
6	1,5	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5
7	1,5	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
8	1,5	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5
9	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1	1,5	1,5	1,5	1,5
10	2	0	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2
11	1,5	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5
12	2,5	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1,5	2	2,5
13	2	0	0	0	0	0	0	1	1	1,5	1,5	2	2	2
14	1,5	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1	1	1,5	1,5
15	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1,5	1,5	1,5
16	1,5	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	1	1,5	1,5	1,5	1,5
17	1,5	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1,5	1,5	1,5	1,5
18	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	1	1,5	1,5	1,5

Annexe 4 – Résultats des mesures obtenues sur l’œil droit de chaque chat, suite à l’instillation d’une goutte d’oxybuprocaine 0,4%