

Table des matières

Table des abréviations.....	21
Table des illustrations.....	23
Introduction	25
I. Anatomie et neuroanatomie de l'œil et de ses annexes, chez le chien et le chat	27
A. Rappels anatomiques	27
1. Embryogenèse	28
1.1. Bulbe oculaire.....	28
1.2. Annexes.....	34
2. Anatomie de l'œil et de ses annexes	35
2.1. L'orbite.....	35
2.2. Les fascias orbitaires	37
2.3. Bulbe de l'œil	38
2.3.1. Situation du bulbe.....	38
2.3.2. Organisation interne du bulbe	38
2.4. Les muscles de l'œil	40
2.4.1. Muscles du bulbe.....	40
2.4.2. Muscles palpébraux	43
2.4.3. Muscles de l'iris	44
2.5. Voiles protecteurs de l'œil.....	44
2.6. Appareil lacrymal	44
2.6.1. Film lacrymal précornéen.....	44
2.6.2. Glandes lacrymales.....	46
2.6.3. Voies d'évacuation	47
3. Innervation de l'œil et de ses annexes chez le chien et le chat	48
3.1. Le nerf optique (nerf II).....	48
3.2. Le nerf oculomoteur (nerf III)	48
3.3. Le nerf trochléaire (nerf IV).....	49
3.4. Le nerf trijumeau (nerf V).....	50
3.4.1. Le nerf ophtalmique	50
3.4.1.1. Le nerf frontal.....	50
3.4.1.2. Le nerf lacrymal	50
3.4.1.3. Le nerf nasociliaire.....	50
3.4.1.3.1. Les nerfs ciliaires courts et longs	51
3.4.1.3.2. Autres branches	51

3.4.2.	Le nerf maxillaire	52
3.5.	Le nerf abducteur (nerf VI)	55
3.6.	Le nerf facial (nerf VII)	55
B.	La cornée	58
1.	Embryogenèse	58
2.	Anatomie de la cornée	58
2.1.	Structure et dimension	58
2.2.	Epaisseur cornéenne	58
3.	Histologie de la cornée	59
4.	Physiologie cornéenne	61
4.1.	Transparence	61
4.2.	Nutrition	61
C.	La douleur oculaire	62
1.	Les différents types de fibres sensibles	62
2.	Neurotransmetteurs	64
3.	Sensibilisation périphérique	64
4.	Sensibilisation centrale	65
5.	Manifestations cliniques de la douleur oculaire	66
6.	Innervation sensitive de la cornée	67
6.1.	Origine nerveuse : le nerf trijumeau (V)	67
6.2.	Organisation de l'innervation cornéenne	67
6.3.	Fonctions de l'innervation sensitive de la cornée	73
6.3.1.	La protection de la cornée	73
6.3.2.	L'inflammation neurogène	73
6.3.3.	Le rôle trophique	74
7.	Innervation autonome de la cornée	75
7.1.	Innervation sympathique	75
7.2.	Innervation parasympathique	75
8.	Sensibilité cornéenne	75
8.1.	Evaluation de la sensibilité: les esthésiomètres	75
8.2.	Variations de sensibilité au sein de la cornée	77
8.3.	Facteurs de variation de la sensibilité cornéenne	78
8.3.1.	Facteurs interindividuels	78
8.3.2.	Facteurs environnementaux	80
8.3.3.	Facteurs pathologiques	81
8.3.4.	Facteurs iatrogènes	83

9.	Innervation sensitive des autres segments du globe et des annexes	85
9.1.	Paupières	85
9.2.	Conjonctives bulbaire et palpébrale	85
9.2.1.	Organisation de l'innervation sensitive	85
9.2.2.	Sensibilité comparée.....	86
9.3.	Muscles oculomoteurs	87
9.4.	Sclère	87
9.5.	Tunique vasculaire	88
9.6.	Tunique nerveuse et cristallin.....	88
II.	Les anesthésiques locaux	89
A.	Pharmacologie des anesthésiques locaux.....	89
1.	Définition	89
2.	Structure moléculaire	89
3.	Mécanisme d'action	90
4.	Pharmacocinétique	91
4.1.	Absorption	91
4.2.	Distribution.....	92
4.3.	Élimination	93
4.3.1.	Métabolisme	93
4.3.2.	Excrétion	93
4.4.	Temps de demi-vie plasmatique.....	94
5.	Propriétés.....	94
5.1.	Cellules cibles.....	94
5.2.	Influence sur la cicatrisation.....	95
5.2.1.	Cicatrisation tissulaire	95
5.2.2.	Cicatrisation cornéenne	96
5.3.	Activité antimicrobienne	97
6.	Facteurs influençant l'activité des anesthésiques locaux	98
6.1.	Degré d'ionisation	98
6.1.1.	pH et pKa.....	98
6.1.2.	Applications.....	99
6.2.	Liposolubilité.....	99
6.3.	Force de liaison aux protéines	100
7.	Vasomotricité	100
8.	Ajout de hyaluronidase.....	101
9.	Stabilité.....	102

B. Toxicité	103
1. Toxicité locale	103
1.1. Toxicité locale des anesthésiques locaux par voie injectable	103
1.2. Toxicité locale des anesthésiques locaux par voie topique	104
2. Toxicité systémique.....	104
3. Toxicité liée à la présence d’adrénaline	106
C. Anesthésiques locaux utilisés	107
1. Historique, la cocaïne	107
2. Procaine.....	107
2.1. Chimie et pharmacocinétique	107
2.2. Toxicité.....	108
2.3. Contre-indication.....	108
2.4. Stabilité.....	108
3. Lidocaïne.....	109
3.1. Chimie et pharmacocinétique	109
3.2. Toxicité.....	110
3.3. Stabilité.....	110
4. Mèpivacaïne	110
4.1. Chimie et pharmacocinétique	110
4.2. Toxicité.....	111
5. Bupivacaïne.....	111
5.1. Chimie et pharmacocinétique	111
5.2. Toxicité.....	112
5.3. Stabilité.....	113
5.4. Lévocabupivacaïne	113
5.5. Bupivacaïne adrénalinée.....	113
6. Ropivacaïne.....	113
6.1. Chimie et pharmacocinétique	113
6.2. Toxicité.....	114
6.3. Vasomotricité	114
7. Articaïne	114
7.1. Chimie et pharmacocinétique	114
7.2. Toxicité.....	115
8. Mélanges d’anesthésiques locaux injectables	115
9. Autres anesthésiques locaux topiques	116
9.1. Proparacaïne	116

9.1.1.	Chimie et pharmacocinétique	117
9.1.2.	Indications et utilisation	117
9.2.	Tétracaïne	118
9.2.1.	Chimie et pharmacocinétique	118
9.2.2.	Indications et utilisation	118
9.3.	Oxybuprocaine	119
9.3.1.	Chimie et pharmacocinétique	119
9.3.2.	Indications et utilisation	119
D.	Spécialités disponibles en France	120
III.	Réalisation pratique de l'anesthésie locale en ophtalmologie des carnivores domestiques	
	123	
A.	Indications en ophtalmologie vétérinaire	123
1.	En consultation	123
2.	En chirurgie	124
3.	Lors d'électrorétinogramme (ERG)	126
B.	Anesthésie topique	127
1.	Contre-indications	127
2.	Gel anesthésique	128
2.1.	Utilisation	128
2.2.	Comparaison au collyre anesthésique	128
3.	Anesthésie topique à l'éponge	128
C.	Anesthésie locale et locorégionale	129
1.	Contre-indications	129
2.	Précautions d'emploi	130
3.	Gestion de la toxicité	132
3.1.	Traitement spécifique	132
3.2.	Traitement symptomatique	133
4.	Anesthésie sensitive : l'infiltration locale	134
4.1.	Indications	134
4.2.	Technique	134
4.3.	Limites	135
4.4.	Choix de l'anesthésique local	135
5.	Anesthésie motrice des paupières : le bloc auriculo-palpébral	135
5.1.	Technique	135
6.	Anesthésies motrice et sensitive du globe	136
6.1.	Anesthésie rétrobulbaire	137

6.1.1.	Principe.....	137
6.1.2.	Analgésie postopératoire	137
6.1.3.	Techniques.....	137
6.1.3.1.	Injection périmandibulaire ou bloc ophtalmique.....	137
6.1.3.2.	Injection transpalpébrale inférotemporale (ITI) ou technique d'Accola	138
6.1.3.3.	Injection « rétro orbitaire ».....	139
6.1.3.4.	Technique transconjonctivale.....	140
6.1.4.	Usage de l'échographie	140
6.1.5.	Complications liées au geste technique	140
6.1.6.	Comparaison des techniques	142
6.2.	Anesthésie péribulbaire	142
6.2.1.	Principe.....	142
6.2.2.	Avantages et inconvénients	143
6.2.3.	Technique	144
6.2.4.	Choix de la molécule et posologie.....	145
6.2.5.	Usage de l'échographie	145
6.2.6.	Complications liées à la technique	145
6.3.	Injection sous-ténonienne.....	146
6.3.1.	Principe.....	146
6.3.2.	Intérêts	146
6.3.3.	Technique	148
6.3.4.	Choix de la molécule et posologie.....	148
6.3.5.	Complications.....	149
D.	Aspersion per opératoire	149
1.	Indications et technique.....	149
2.	Intérêts, limites et ajout d'une éponge hémostatique	149
E.	Injection intracaméculaire.....	150
1.	Technique	150
2.	Intérêts.....	150
3.	Toxicité.....	151
F.	Choix de la technique	153
	Conclusion	156
	Annexe 1. Caractéristiques physico-chimiques des anesthésiques locaux.....	168
	Annexe 2. Caractéristiques de l'anesthésie fournie et doses des anesthésiques locaux	170

Table des abréviations

AA : Amino- amide

AE : Amino- ester

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AL : Anesthésique local / Anesthésiques locaux

ANB : Agents neuromusculaires bloquants

BAC : Chlorure de benzalkonium

B / BH⁺ : Forme basique neutre / Forme acide ionisée

BUT : Break Up Time

CRGP : Peptide Relié au Gène de la Calcitonine

CTT : Corneal Touch Treshold, seuil de réponse minimal à la stimulation mécanique cornéenne.

DL 50 : Dose létale médiane, soit la dose entraînant la mort de 50% des sujets qui y sont soumis

ERG : Electrorétinogramme

FHV-1 : Herpes virus Félin 1

HSV : Herpes Simplex Virus

ITI : Injection transpalpébrale inférotemporale

LASIK : Laser Assisted Intrastromal Keratomileusis, technique de laser intra-cornéen

LCS : Liquide cérébrospinal

PABA : Acide para-amino-benzoïque

MAC : Concentration Alvéolaire Minimale

MEGX : Monoéthylglycine-xylylidide

MEG : Monoéthylglycine

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PIO : Pression intraoculaire

PKR : PhotoKératectomie à visée Réfractive

PPX : Pipécoloxylidide

POBF : Flux sanguin oculaire pulsatile

Récepteurs AMPA : Récepteurs activés par le glutamate, spécifiquement par le α - amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate. Ils interviennent dans la transmission rapide normale de l'influx nerveux de neurone en neurone.

Récepteurs NMDA : Récepteurs-canaux s'ouvrant lors de la fixation du glutamate et activés par un agoniste de synthèse très puissant, le N-méthyl-D-aspartate Ils sont inactifs dans les conditions normales et entrent en jeu lorsque l'activité des neurones présynaptiques est élevée.

SP : Substance P

$t_{1/2}$: Temps de demi-vie plasmatique

VIP : Peptide vasoactif intestinal

VZV : *Virus Varicelle-Zona*

Table des illustrations

Figures

<u>Figure 1.</u>	Schéma générale de l'œil et de ses annexes.....	24
<u>Figure 2.</u>	Terminologie des axes et direction en ophtalmologie.....	24
<u>Figure 3.</u>	Développement embryonnaire au cours de la fermeture du tube neural	26
<u>Figure 4.</u>	Coupe transversale en région pro encéphalique d'un embryon au stade de la fermeture du tube neural.....	27
<u>Figure 5.</u>	Mise en place des vésicules optiques	27
<u>Figure 6.</u>	Mise en place de la vésicule cristallinienne et de la cupule optique.....	28
<u>Figure 7.</u>	Evolution du pédoncule optique en nerf optique.....	28
<u>Figure 8.</u>	Détachement de la vésicule cristallinienne	30
<u>Figure 9.</u>	Les origines embryonnaires des différentes parties du globe.....	31
<u>Figure 10.</u>	Structure de l'orbite.....	32
<u>Figure 11.</u>	Structure du fond de l'orbite	33
<u>Figure 12.</u>	Organisation des fascias orbitaires.....	34
<u>Figure 13.</u>	Comparaison des axes optiques entre chien Brachycéphale et Mésocéphale...35	
<u>Figure 14.</u>	Forme du bulbe oculaire chez différentes espèces.....	36
<u>Figure 15.</u>	Les tuniques et les milieux transparents de l'œil.....	37
<u>Figure 16.</u>	Coupe transversale des structures de l'apex de la périorbite, en vue rostrale..38	
<u>Figure 17.</u>	Anatomie des muscles du bulbe.....	39
<u>Figure 18.</u>	La musculature palpébrale et son innervation.....	40
<u>Figure 19.</u>	Musculature de l'iris.....	41
<u>Figure 20.</u>	Structure du film lacrymal précornéen.....	42
<u>Figure 21.</u>	Localisation de la glande lacrymale principale au sein de l'orbite.....	43
<u>Figure 22.</u>	Organisation de l'appareil lacrymal du chat.....	44
<u>Figure 23.</u>	Innervation de la cavité orbitaire par le nerf trijumeau (V).....	50
<u>Figure 24.</u>	Cartographie de l'innervation sensitive par le nerf trijumeau (V).....	51
<u>Figure 25.</u>	Innervation motrice de l'œil	52
<u>Figure 26.</u>	Trajet du VII après passage du méat acoustique.....	54
<u>Figure 27.</u>	Rameaux sous parotidiens (moteurs) du nerf VII.....	54
<u>Figure 28.</u>	Coupe histologique de cornée de chien.....	57
<u>Figure 29.</u>	Coupe histologique de la partie antérieure de la cornée d'un chien.....	57
<u>Figure 30.</u>	Coupe histologique de la partie postérieure de la cornée d'un chien.....	57
<u>Figure 31.</u>	Régionalisation de la sensibilisation.....	62

<u>Figure 32.</u> Innervation du limbe sclérocornéen : le plexus péricornéen.....	65
<u>Figure 33.</u> Innervation cornéenne	68
<u>Figure 34.</u> Représentation tridimensionnelle de l'innervation cornéenne.....	68
<u>Figure 35.</u> Densité et répartition de l'innervation cornéenne.....	69
<u>Figure 36.</u> Structure moléculaire des liaisons amide et ester.....	86
<u>Figure 37.</u> Distribution des anesthésiques locaux administrés par voie topique.....	89
<u>Figure 38.</u> Equilibre entre la forme ionisée et non ionisée d'une base faible en fonction du pH du milieu.	96
<u>Figure 39.</u> Structure moléculaire de la cocaïne.....	104
<u>Figure 40.</u> Structure moléculaire de la procaïne.....	104
<u>Figure 41.</u> Structure moléculaire de la lidocaïne.....	106
<u>Figure 42.</u> Structure moléculaire de la mépivacaïne.....	107
<u>Figure 43.</u> Structure moléculaire de la bupivacaïne.....	108
<u>Figure 44.</u> Structure moléculaire de la ropivacaïne.....	110
<u>Figure 45.</u> Structure moléculaire de l'articaïne.....	111
<u>Figure 46.</u> Structure moléculaire de la proparacaïne.....	113
<u>Figure 47.</u> Structure moléculaire de la tétracaïne.....	115
<u>Figure 48.</u> Structure moléculaire de l'oxybuprocaïne.....	116
<u>Figure 49.</u> Anesthésiques locaux à usage ophtalmologique disponibles en France et à l'étranger.....	119
<u>Figure 50.</u> Bloc auriculo-palpébral chez le chien et le chat.....	133
<u>Figure 51.</u> Bloc rétrobulbaire par voie périmandibulaire.....	135
<u>Figure 52.</u> Bloc rétrobulbaire par technique d'Accola et injection rétroorbitaire	136
<u>Figure 53.</u> Injection sous-ténonienne.....	145

Tableaux

Tableau 1. Comparaison des valeurs moyennes de CTT chez l'Homme, le chat et le chien...	75
Tableau 2. Temps de demi-vie des anesthésiques locaux.....	91
Tableau 3. Caractéristiques et sensibilité aux AL des fibres sensibles présentes dans la cornée	92
Tableau 4. Activité antibactérienne de 3 anesthésiques locaux sur différentes souches.....	95

Introduction

L'ophtalmologie est un domaine médical impliquant couramment l'usage de l'anesthésie locale. Celle-ci peut se faire par l'administration de **topiques** visant à désensibiliser la surface oculaire et d'autre part différentes techniques d'**anesthésie injectable** pouvant fournir à la fois l'analgésie et l'akinésie au globe et à la région périoculaire.

Pour le vétérinaire généraliste tout comme pour le spécialiste en ophtalmologie, l'anesthésie locale a sa place au quotidien en permettant à la fois la réalisation de gestes diagnostiques et thérapeutiques sur le globe et les annexes. L'anesthésie locale permet aussi de réaliser certaines interventions chirurgicales sans avoir recours à une anesthésie générale et ainsi d'éviter les risques qui en découlent. Cependant, cet usage est beaucoup moins répandu en médecine vétérinaire que chez l'Homme puisque le tempérament de nos animaux de compagnie nous oblige bien souvent à avoir recours à une sédation ou à une anesthésie générale. Dans le cadre de la chirurgie sous anesthésie générale, l'anesthésie locale s'inscrit alors dans une prise en charge multimodale de l'analgésie per et post opératoire et prévient l'hypersensibilisation centrale du système nociceptif. De plus, elle permet de diminuer les doses d'anesthésiques généraux et ainsi leur toxicité systémique.

Afin d'utiliser les anesthésiques locaux de manière optimale, le praticien doit connaître leur toxicité et la manière dont elle doit être prévenue et prise en charge. Les anesthésies injectables peuvent être réalisées selon différentes méthodes avec leurs propres difficultés techniques, avantages et inconvénients.

Le but de cette thèse est de rassembler les données sur, l'ensemble des molécules et des techniques d'anesthésie locale disponibles actuellement en ophtalmologie vétérinaire et en particulier leurs applications aux carnivores domestiques. De nombreuses découvertes restent à faire dans ce domaine, en particulier chez le chat pour qui le nombre d'études reste très réduit, et plusieurs données sont extrapolées des connaissances en médecine humaine.

I. Anatomie et neuroanatomie de l'œil et de ses annexes, chez le chien et le chat

A. Rappels anatomiques

L'organe de la vision se compose des yeux et de leurs annexes. (cf. Fig.1)

- L'œil est constitué du **bulbe de l'œil**, appelé couramment globe oculaire, et du **nerf optique** qui permet le passage des influx nerveux jusqu'aux voies et aux centres visuels de l'encéphale.
- Les annexes de l'œil comprennent les **muscles externes du bulbe**, l'**appareil lacrymal**, les **paupières** et la **conjonctive**.

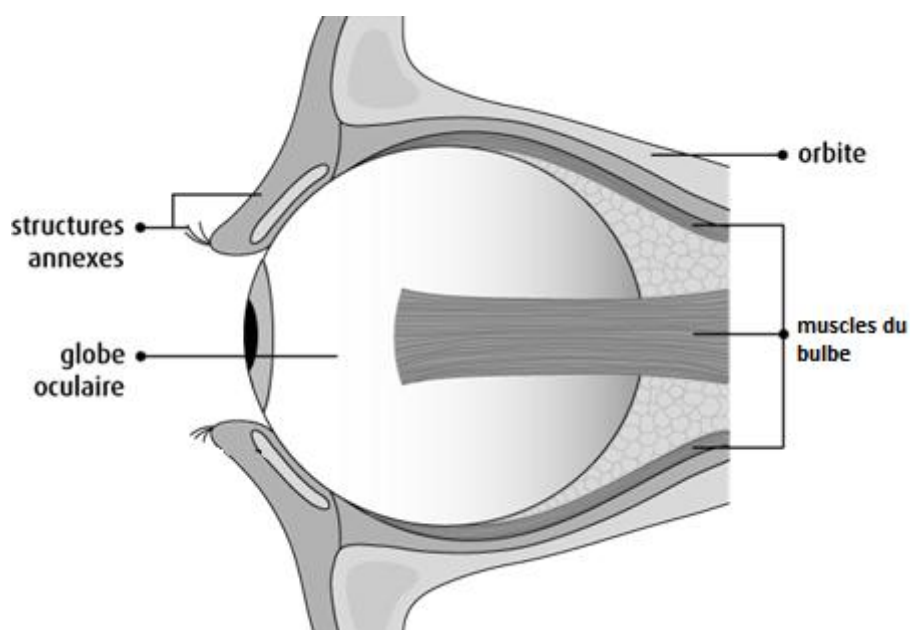


Figure 1. Schéma générale de l'œil et de ses annexes. (d'après(Society))

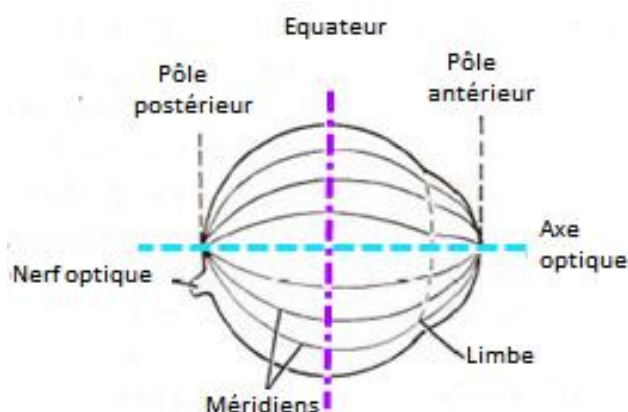


Figure 2. Terminologie des axes et direction en ophtalmologie. (d'après (EVANS 2013))

1. Embryogenèse

Comme tout organe des sens, l'œil est embryologiquement issu de l'union entre deux formations épithéliales : l'*ectoderme* et le *neuroectoderme*, lui-même dérivé du tube neural. D'autre part, le *mésoderme* voisin participe à la formation de certains constituants du globe et est à l'origine des annexes de l'œil.

1.1. Bulbe oculaire

Au début du développement fœtal, avant la fermeture complète du tube neural (soit au 13^{ème} jour de gestation chez le chien), on distingue déjà les premières ébauches des yeux. Ce sont les **sulci optiques**, deux évaginations du neuroectoderme situées dans la région de la lame neurale correspondant à la base du futur prosencéphale puis diencéphale. (Fig.3) (COOK 2013)

Par la suite, lors de la fermeture du tube neural, les sulci optiques se dilatent latéralement pour former les **vésicules optiques**, rattachées à leur base les **pédoncules optiques**. (Fig. 4-5)

En regard de la vésicule optique l'ectoderme s'épaissit pour former la **placode cristallinienne**. Celle-ci, après contact entre l'ectoderme et la paroi latérale de la vésicule optique, s'invagine et s'enfonce dans le mésoderme, pour se convertir en **vésicule cristallinienne** isolée de l'ectoderme. Par multiplication des cellules internes, la cavité cristallinienne se comble et forme ainsi le cristallin.

Dans le même temps, la paroi latérale de la vésicule optique s'invagine également, se plaque contre la paroi médiale et efface ainsi la cavité de cette vésicule. On parle alors de **cupule optique**, formée d'une lame interne et externe, dans laquelle vient se loger la vésicule cristallinienne. (Fig. 6)

Les deux feuillets qui délimitent la cupule optique évoluent différemment : le feuillet externe reste simple et se pigmente pour former l'épithélium pigmentaire de la rétine, tandis que le feuillet interne se différencie progressivement en plusieurs couches pour constituer la couche nerveuse de la rétine, ou neurorétine.

Parallèlement, le **pédoncule optique** s'étrangle et s'invagine ventralement créant ainsi la **fissure optique**, ou **fente colobomique**, qui se refermera autour de l'artère hyaloïde par la suite. Dans le même temps, le pédoncule est envahi par les fibres nerveuses provenant des cellules ganglionnaires de la neurorétine et devient le nerf optique. (cf. Fig.7)

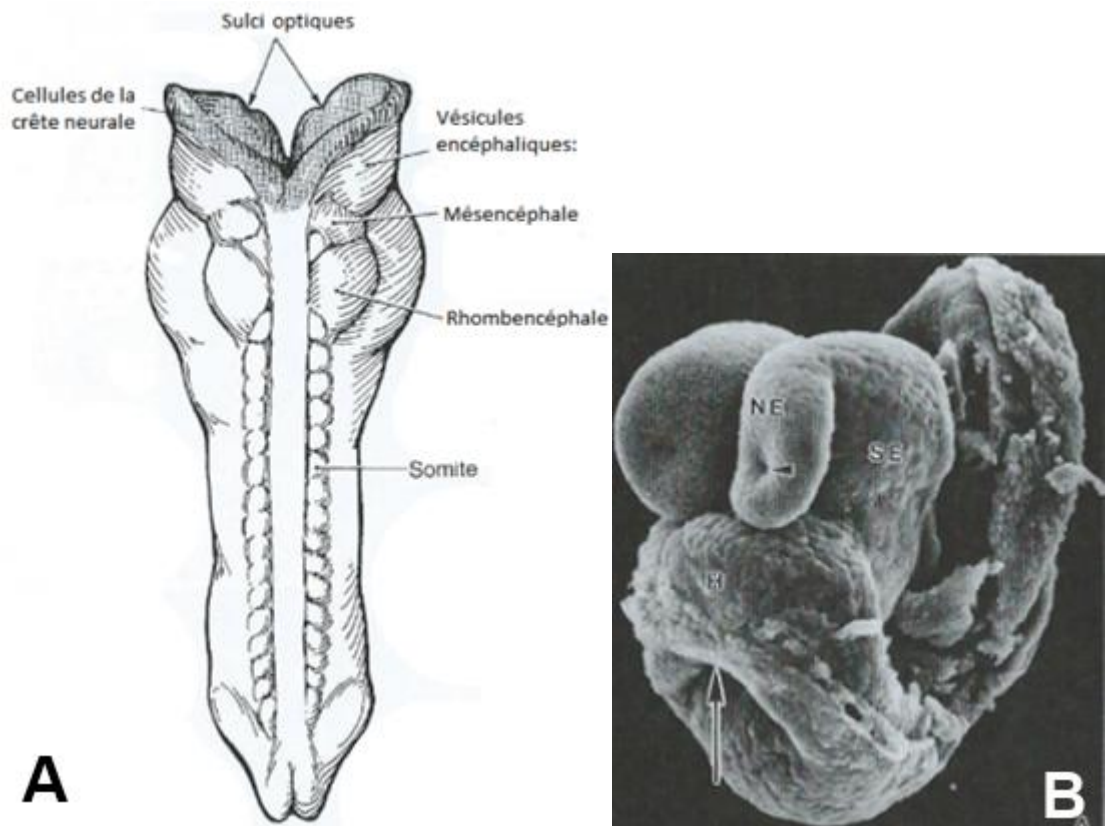


Figure 3. Développement embryonnaire au cours de la fermeture du tube neural

A. Schéma d'un embryon en vue dorsale montrant la fermeture partielle de la gouttière neurale qui permettra la formation du tube neural. Les cellules de la crête neurale, situées à la limite de l'ectoderme neural et de l'ectoderme de surface, migrent sous ce dernier dans différentes directions. A hauteur des vésicules céphaliques antérieures, elles rejoignent entre autres les sulci optiques, constituées de neuroectoderme. (d'après (COOK 2013))

B. Microscopie à balayage électronique d'un embryon de souris à 8 jours de gestation (équivalent au 13^{ème} jour de gestation chez le chien). Après retrait de l'amnios, les bourrelets neuraux ont été disséqués dans la région céphalique antérieure contenant les sulci optiques. NE : NeuroEctoderme, H : Coeur, SE : Ectoderme de Surface. (d'après (COOK 2013))

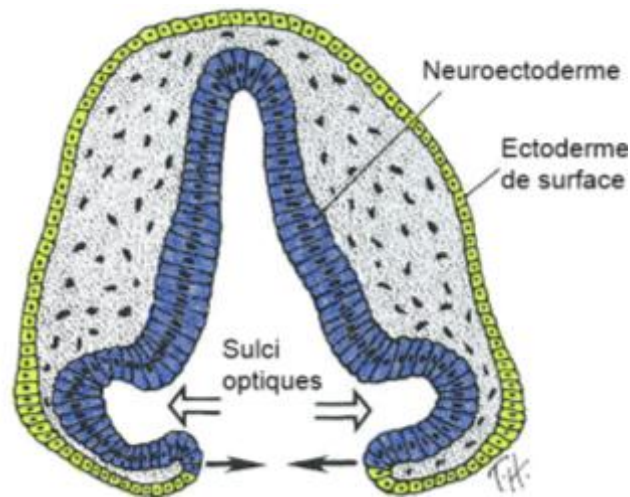


Figure 4. Coupe transversale en région pro encéphalique d'un embryon au stade de la fermeture du tube neural,

Au sein du neuroectoderme, les sulci optiques se creusent et restent recouvertes par l'ectoderme de surface. (d'après (COOK 2013))

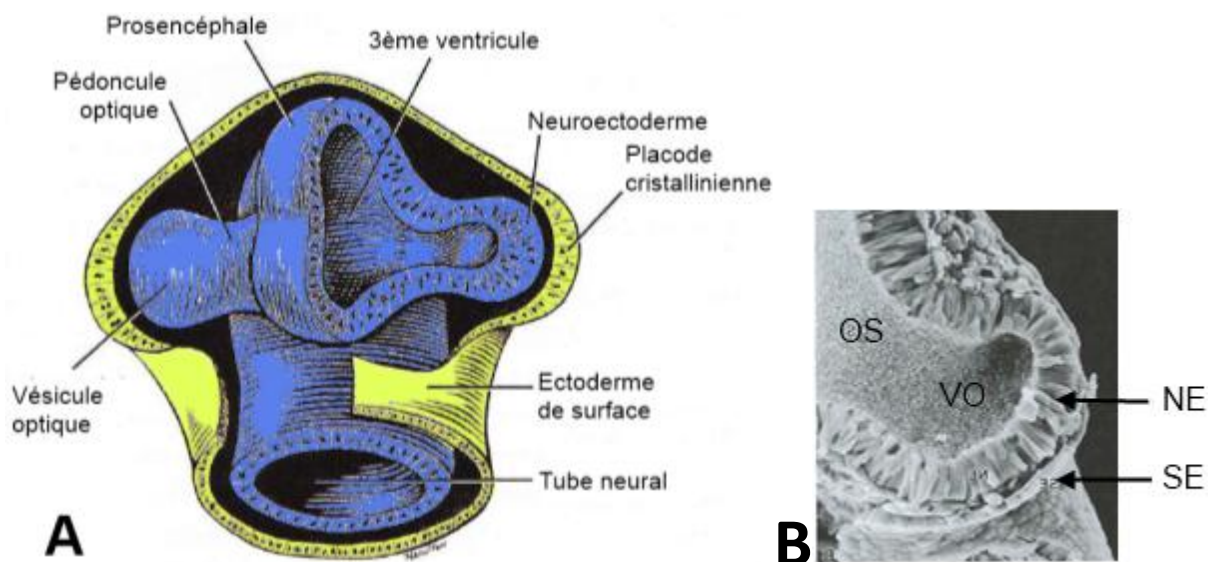


Figure 5. Mise en place des vésicules optiques

Deux évaginations latérales au sein des sulci optiques se distinguent et forment les vésicules optiques (VO). Elles restent reliées à la vésicule encéphalique par le pédoncule optique (OS).

A. Schéma de la partie antérieure de l'embryon situant les vésicules optiques. (d'après (EVANS 2013))

B. Aspect en microscopie à balayage électronique de la vésicule optique d'un embryon de souris au 9^{ème} jour de gestation (15^{ème} jour chez le chien). NE : Neuroectoderme, SE : Ectoderme de surface (d'après (COOK 2013))

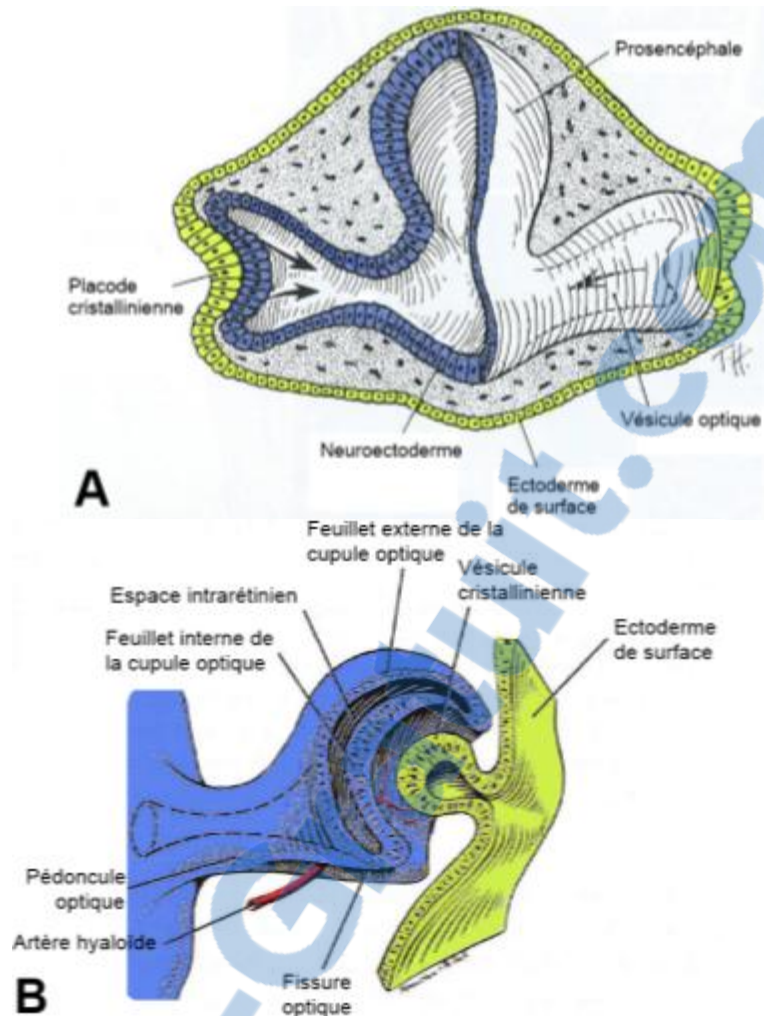


Figure 6. Mise en place de la vésicule cristalliniene et de la cupule optique (d'après (COOK 2013))

A. Schéma d'une coupe embryonnaire montrant l'invagination de la placode cristalliniene en direction de la vésicule optique. B. En s'enfonçant dans le mésoderme et en s'invaginant davantage, la placode évolue en vésicule cristalliniene. Dans le même temps la vésicule optique se creuse en cupule optique.

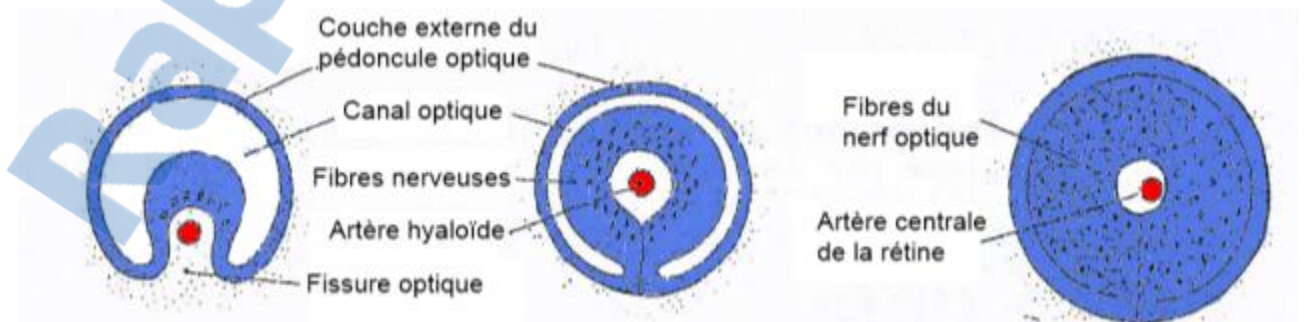


Figure 7. Evolution du pédoncule optique en nerf optique (d'après (SAUTET 2013))

La fente colobomique se creuse puis se referme sur elle-même englobant l'artère hyaloïde. En parallèle les fibres nerveuses envahissent progressivement le pédoncule.

Les migrations du mésoderme vont élaborer différents constituants du bulbe qui viendront compléter les formations d'origine épithéliale (Fig.8) :

- Le mésenchyme en contact direct avec la rétine est à l'origine de la tunique vasculaire de l'œil ou tunique uvéale (choroïde, corps ciliaires et iris).
- Le tissu mésenchymateux situé entre le cristallin, la cupule optique et l'épithélium superficiel va dégénérer en partie, laissant place à une cavité qui constituera la chambre antérieure du globe.
- La partie restante du mésenchyme forme le stroma irien. Il se prolonge en partie antérieure du cristallin par un réseau fibrovasculaire formant la membrane pupillaire qui finira de régresser dans les 6 semaines suivant la naissance.
- Autour de la région correspondant à la choroïde, le mésenchyme se condense pour former la sclère.

Enfin, au pôle antérieur de la cupule optique, l'ectoderme et le mésenchyme se différencient pour former les différentes couches de la cornée. Sa formation sera détaillée dans un chapitre ultérieur. (BARONE 1990; SAUTET 2013)

Pour résumer, les différentes parties du globe oculaire possèdent des origines embryonnaires diverses qui sont illustrées par la Figure 9.

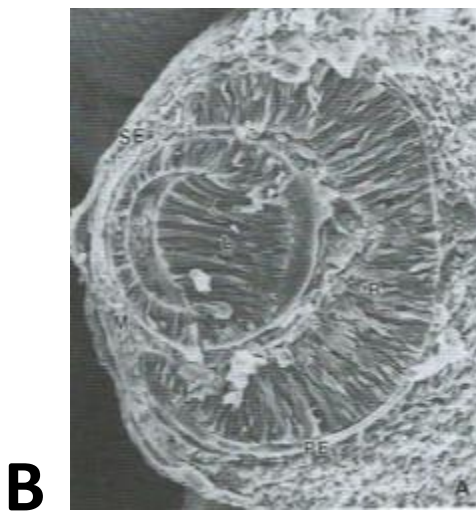
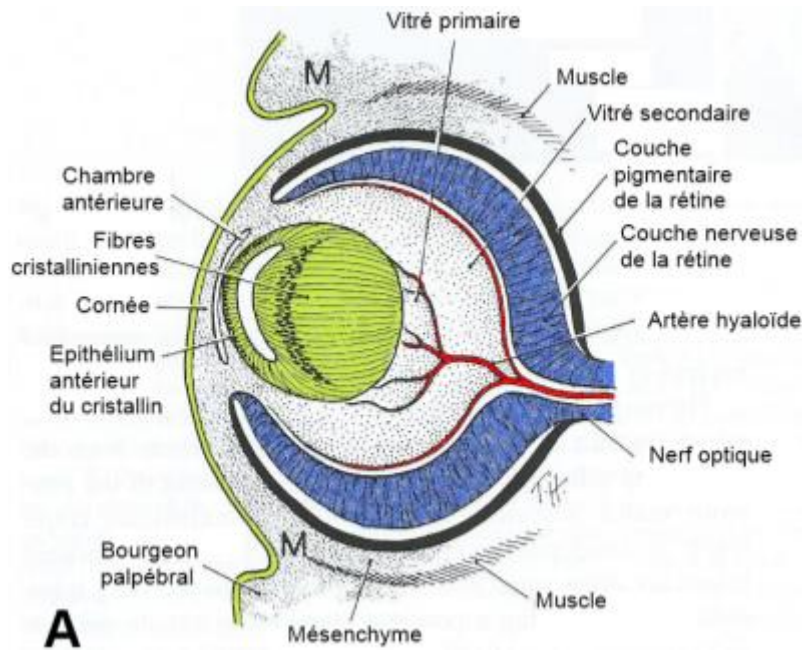


Figure 8. Détachement de la vésicule cristallinienne

A. Schéma d'ensemble de l'œil au cours du développement embryonnaire. Le tissu mésenchymateux (M) migre dans l'axe de l'œil. La vascularisation hyaloïde progresse au sein de la fissure optique et envoie des capillaires en direction de la vésicule cristallinienne.

B. Microscopie à balayage électronique au même stade. SE : ectoderme de surface, M : mésoderme, L : vésicule cristallinienne, R : couche nerveuse de la rétine (interne), PE : couche pigmentaire de la rétine (externe) (d'après (COOK 2013))

C. Coupe histologique d'un embryon de chat au 35^{ème} jour de développement. Coloration Hémalun – Eosine, $\times 7,5$. 1 : Ectoderme de surface, 2 : Vésicule cristallinienne, 3 : Couche interne de la rétine (épaisse), 4 : Couche externe de la rétine (fine) avec ses cellules pigmentaires. (d'après (AUGHEY 2001))

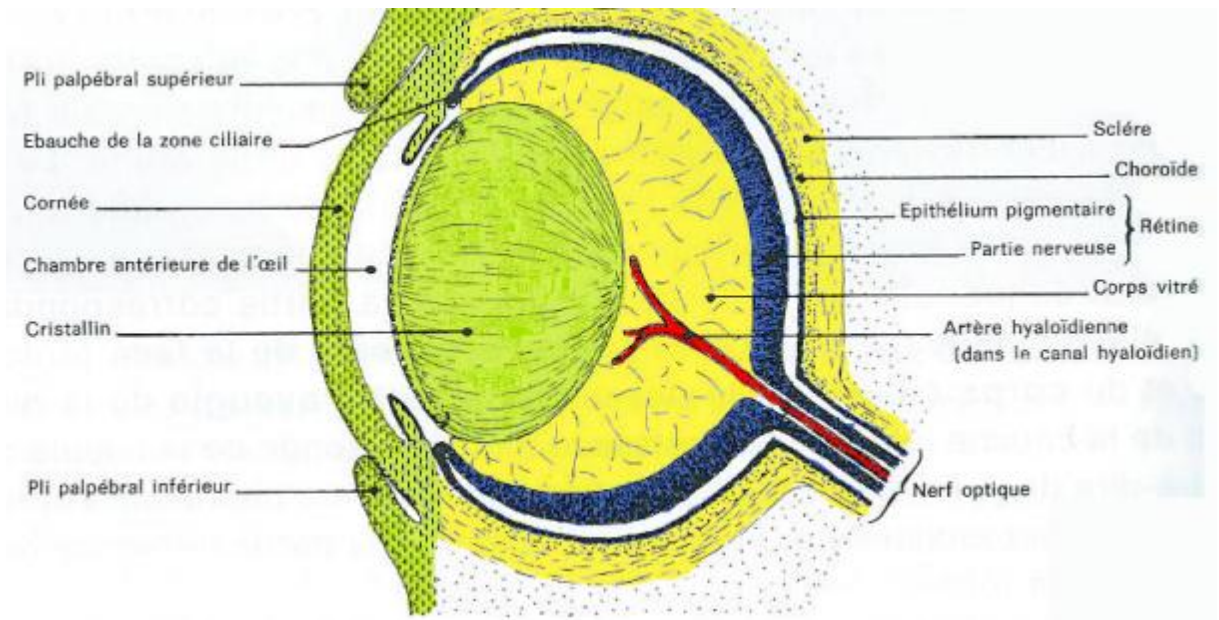


Figure 9. Les origines embryonnaires des différentes parties du globe (d'après (BARONE 2010))

- La rétine et le nerf optique dérivent de la vésicule optique et de son pédoncule, ils sont donc d'origine neuroectodermique (en **bleu**).
- Le cristallin se développe par croissance différentielle de la vésicule cristallinienne, elle-même dérivée de la placode optique, il est donc d'origine ectodermique (en **vert**).
- La sclère (tunique fibreuse), la choroïde (tunique vasculaire) et le corps vitré sont d'origine mésodermique (en **jaune**).
- Enfin certains éléments sont d'origine mixte (**vert avec des pointillés noirs**), à la fois ectodermique et mésodermique. C'est le cas de l'iris et des corps ciliaires (tunique vasculaire), de l'appareil lacrymal et de la cornée.

1.2. Annexes

Dans un premier temps, le bulbe oculaire en formation est saillant sous l'ectoderme. Par la suite deux replis tégumentaires, les plis palpébraux, donnent naissance aux **paupières** (au cours de la 6^{ème} semaine de grossesse chez l'Homme). Au sein de ces replis, l'*ectoderme* est à l'origine de l'épiderme, des cils et de la conjonctive des paupières, alors que le *mésoderme* forme les structures palpébrales profondes telles que le tarse et le derme. Les ébauches palpébrales se développent rapidement, se rejoignent en avant de l'œil et se soudent par leur bord libre (au 32^{ème} jour de gestation chez le chien). Chez les Carnivores domestiques, elles ne se sépareront qu'après la naissance, aux alentours de 15 jours. (MONTIANO-FERREIRA 2003; COOK 2013)

Les **muscles du bulbe** possèdent une origine *somitique*, à l'exception du muscle oblique dorsal qui semble être d'origine branchiale. Ils se forment assez tardivement au cours du développement fœtal (lors de la 6^{ème} semaine de gestation chez le mouton).

La **glande lacrymale** se forme par bourgeonnement de l'épithélium au niveau de la conjonctive dorsale de l'œil. Le **conduit lacrymonasal** est formé à partir d'une simple fente ouverte sur toute sa longueur, qui se ferme ensuite par soudure de ses bords. (BARONE 1990)

2. Anatomie de l'œil et de ses annexes

2.1. L'orbite

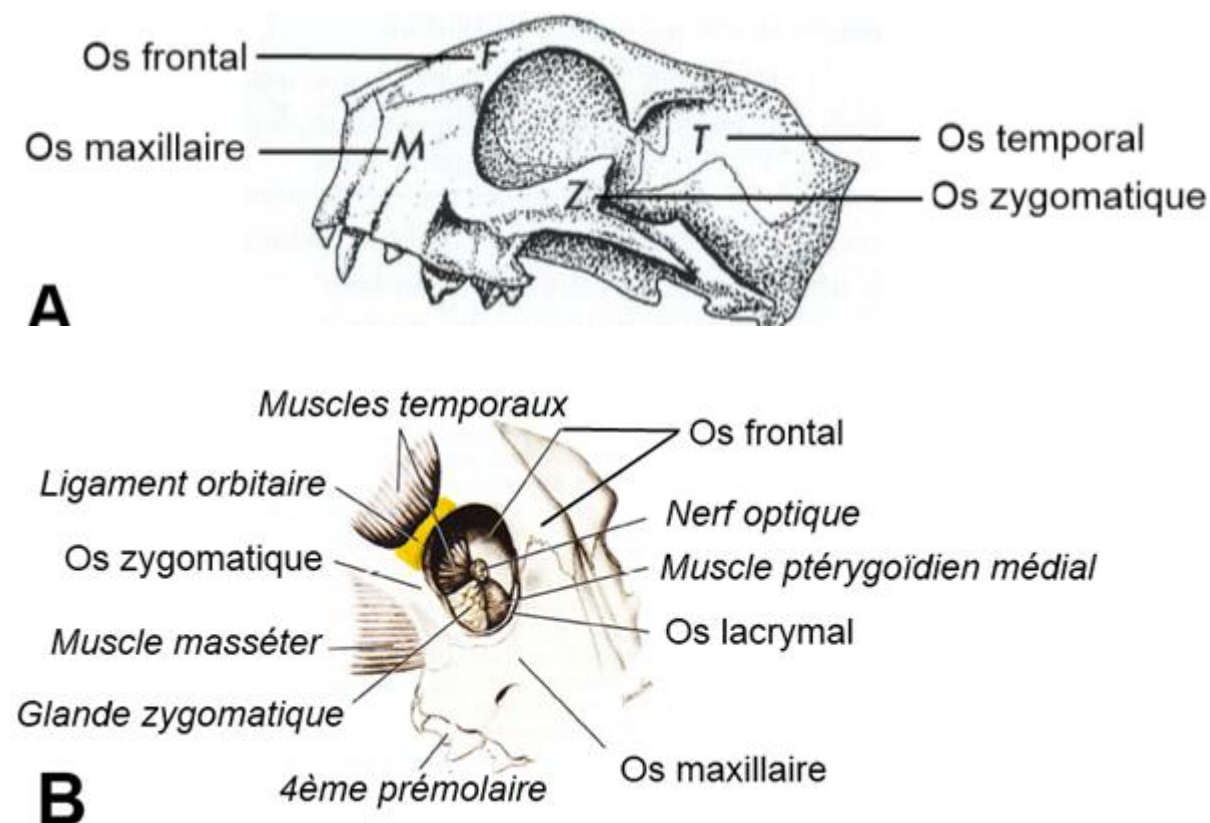


Figure 10. Structure de l'orbite

A. Schéma d'un crâne de chat en vue latérale gauche. L'orbite partiellement fermée du chat est représentative de la conformation des carnivores. (d'après (SAMUELSON 2013))

B. Schéma de l'orbite droit d'un chien vidé de son contenu. On observe le ligament orbitaire (en jaune) qui comble l'espace entre l'os frontal et zygomatique. (d'après (EVANS 2013))

L'œil et certaines de ses annexes sont logés dans l'**orbite**. Cette cavité, ayant la forme d'un cône irrégulier, possède une ouverture quasi circulaire dirigée rostro-latéralement. Les 4/5^{èmes} de la surface orbitaire sont constitués d'os et la partie restante est fermée par le ligament orbitaire reliant les os frontal et zygomatique. (cf. Fig.10 B) L'orbite sépare l'œil et ses annexes de la cavité crânienne et présente une fonction protectrice envers les agressions extérieures.

L'orbite du chien et du chat est composé de 6 os différents : les os frontal, lacrymal, zygomatique, sphénoïde, palatin et maxillaire. (cf. Fig. 11)

Le fond de l'orbite est percé en différents points permettant le passage de nerfs et de vaisseaux destinés à la cavité orbitaire. Chez les carnivores domestiques, on trouve le foramen ethmoïdal, le canal optique, la fissure orbitaire, le foramen alaire rostral et le foramen rotundum. La cavité orbitaire est aussi percée en partie dorsale au niveau de l'incisure supra orbitaire. (BARONE 2010; SAMUELSON 2013) (cf. Fig. 10-11)

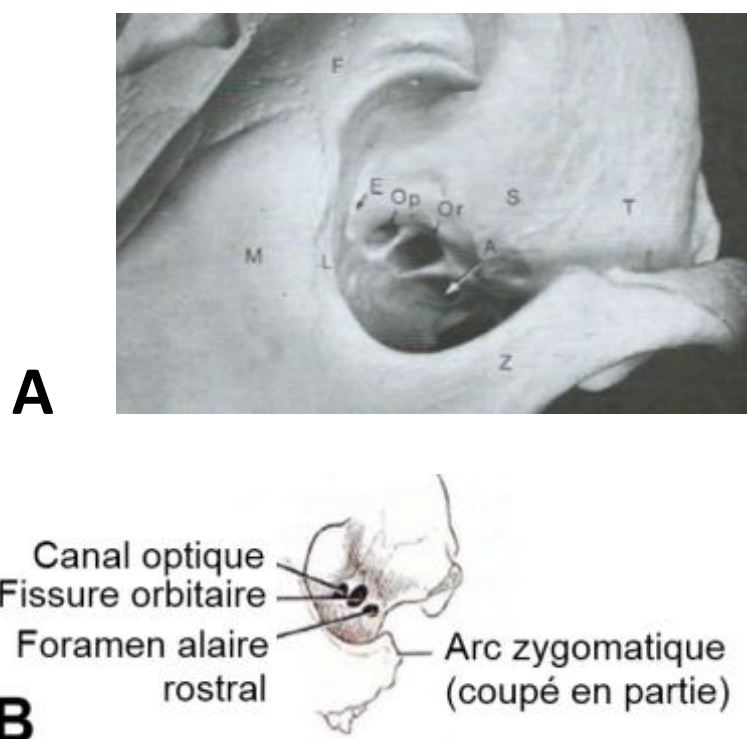


Figure 11. Structure du fond de l'orbite

A. Photographie de crâne de chien prise dans l'axe de l'orbite.

Os de l'orbite → F : frontal, M : maxillaire, Z : zygomatique, T : temporal, L : lacrymal, S : sphénoïde. *Foramens orbitaires* → E : Foramen ethmoïdal, Op : Canal optique, Or : Fissure orbitaire, A : Foramen alaire rostral.

B. Schéma de l'apex de l'orbite d'un chien. (d'après (EVANS 2013))

2.2. Les fascias orbitaires

La **périorbite** est une membrane fibroélastique de forme conique longeant les parois internes de l'orbite. Elle prend son origine au fond de l'orbite, au niveau du point d'entrée du nerf optique où elle fusionne avec la gaine externe de ce nerf. En partie antérieure, la périorbite est en continuité avec le tarse des paupières. Ce fascia englobe le bulbe oculaire ainsi que les muscles, vaisseaux et nerfs qui lui sont destinés. Sa musculature lisse permet de maintenir une légère protrusion de l'œil. (Fig. 12)

En partie interne de la périorbite se trouve la **capsule de Ténon**, ou **gaine du bulbe**. Crânialement, cette mince membrane fibreuse se fixe sur la sclère à proximité du limbe et en partie postérieure elle fusionne avec les **fascias des muscles du bulbe** pour s'insérer autour du nerf optique. (cf. Fig. 12)

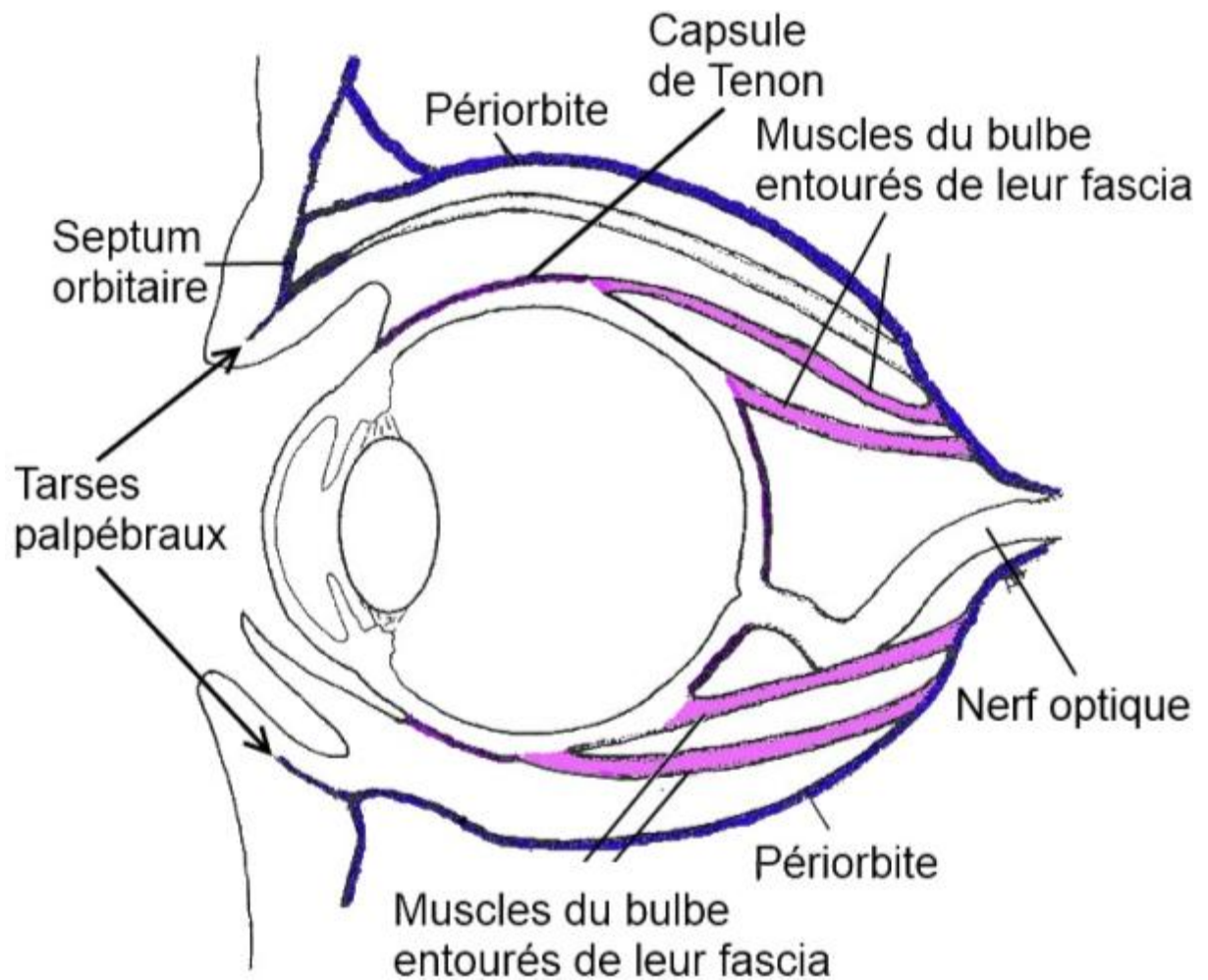


Figure 12. Organisation des fascias orbitaires (d'après (SAMUELSON 2013))

Le **corps adipeux orbitaire** se situe pour une part au sein de la périorbite et pour l'autre part à l'extérieur de celle-ci, dans la fosse temporale. La périorbite et la graisse orbitaire apportent à l'œil soutien et amortissement. (BARONE 2010; SAMUELSON 2013)

L'orbite abrite aussi la **glande zygomatique**. Cette glande salivaire pyramidale et lobulée occupe les 2/3 latéraux de la partie ventrale de l'orbite. Elle est protégée par une fine capsule et du tissu adipeux.

2.3. Bulbe de l'œil

2.3.1. Situation du bulbe

Les yeux des carnivores domestiques sont situés en position frontale et leurs axes optiques divergent de façon plus variable chez le chien que chez le chat en fonction de la morphologie crânienne. L'orientation frontale des globes favorise la vision binoculaire et une bonne appréciation des distances, ce qui est adapté au comportement de prédateur. En contrepartie, cette conformation fournit aux carnivores un champ visuel total plus restreint que celui des Herbivores. Ces derniers bénéficiant en effet, du fait d'une pupille horizontale, d'une vision large facilitant la surveillance des alentours en tant que proie potentielle. (SAUTET 2013) Dans l'espèce féline, l'angle formé entre l'axe optique et le plan médian du crâne est en moyenne de 20° (BARONE 2010) ; il est de 30° chez les chiens dolichocéphales (EVANS 1993) et supérieur à 50° chez les chiens brachycéphales. (Fig. 13)

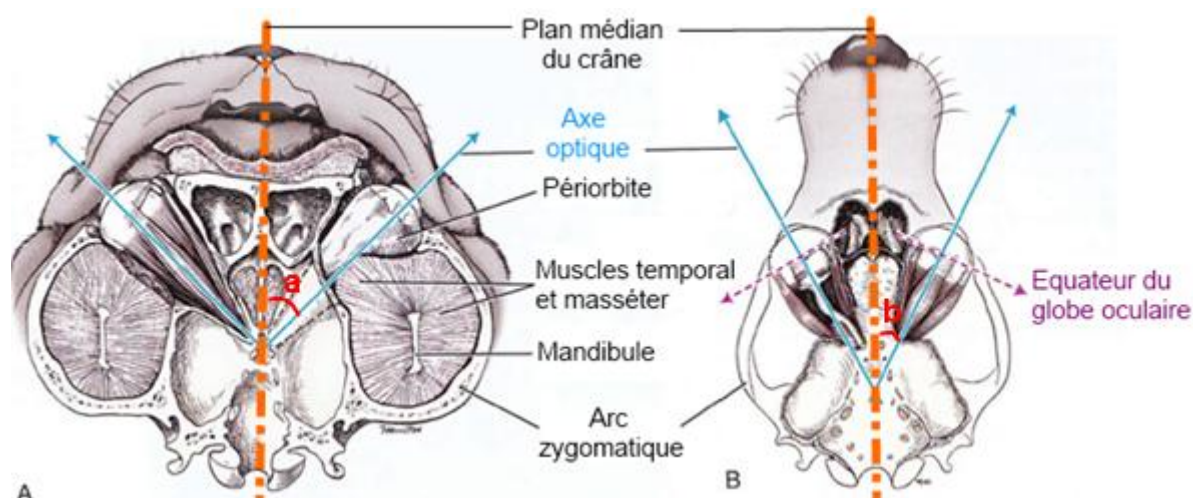


Figure 13. Comparaison des axes optiques entre chien Brachycéphale et Mésocéphale

A. Chien brachycéphale B. Chien mésocéphale. On note $a > b$.

2.3.2. Organisation interne du bulbe

Chez les Carnivores la forme du bulbe est quasi sphérique. (cf. Fig. 14) Les dimensions moyennes de l'orbite sont de 29×28 mm chez le chien et de 26×24 mm chez le chat. (SAMUELSON 2013)

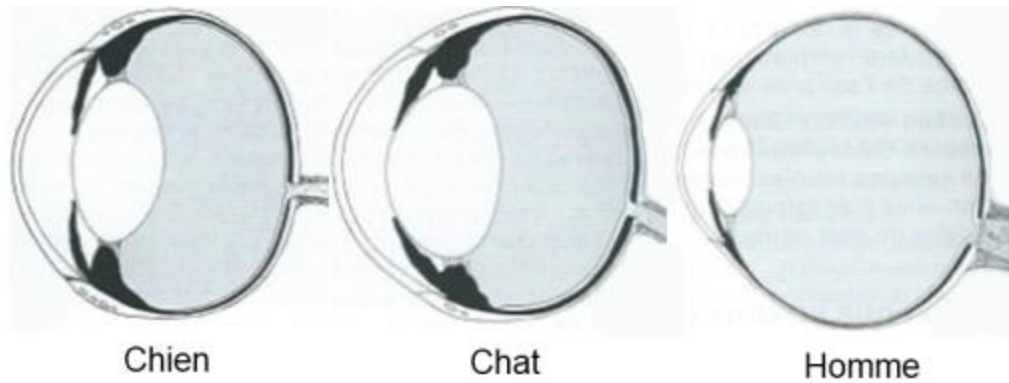


Figure 14. Forme du bulbe oculaire chez différentes espèces (d'après (BARONE 2010))

L'œil est composé de trois tuniques :

- La tunique externe, dite **tunique fibreuse**, est constituée de la sclère et de la cornée.
- La **tunique vasculaire** au sein de laquelle on distingue une partie postérieure appelée choroïde et une partie antérieure comprenant les corps ciliaires et l'iris.
- La **tunique nerveuse** représentée par la rétine, à la fois dans sa partie postérieure visuelle et dans sa partie antérieure aveugle.

La paroi du globe délimite les chambres oculaires contenant trois milieux réfringents : l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. L'humeur aqueuse se situe dans les chambres antérieure et postérieure, qui sont des parties du segment antérieur de l'œil, région du bulbe délimitée en avant par la cornée et en arrière par le plan passant par l'équateur du cristallin (Fig. 15). L'humeur aqueuse est sécrétée dans chambre postérieure, circonscrite entre la face postérieure de l'iris et la face antérieure du cristallin, puis après avoir traversé la pupille, elle diffuse dans la chambre antérieure située entre la cornée et la face antérieure de l'iris. (Fig. 15). (BARONE 2010)

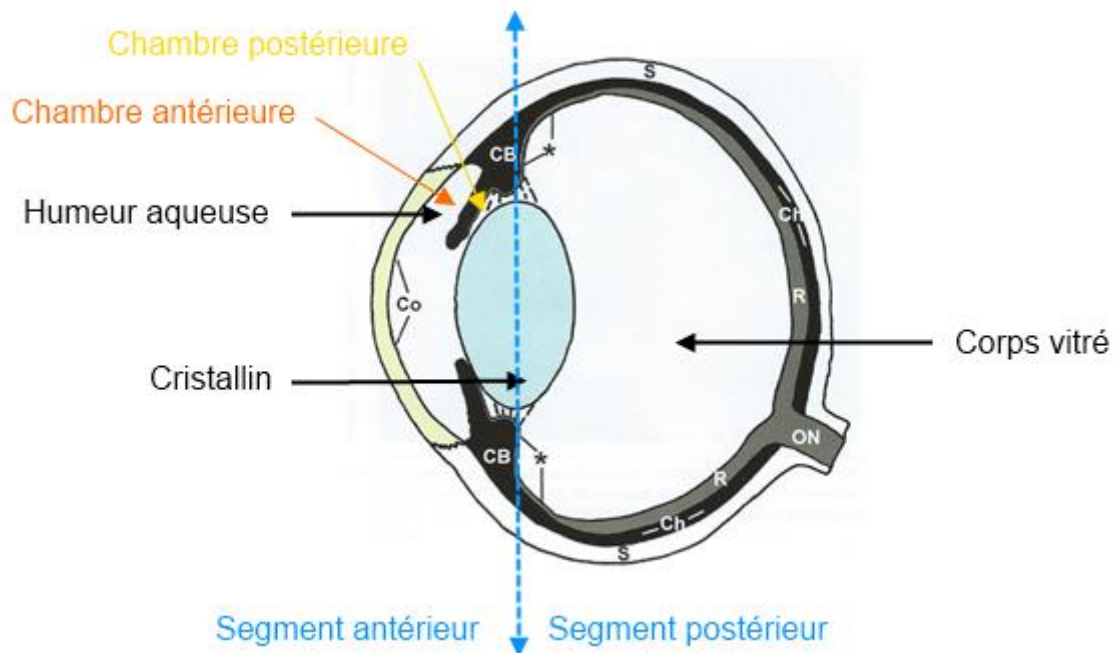


Figure 15. Les tuniques et les milieux transparents de l'œil (d'après (SAMUELSON 2013))

- *Tunique fibreuse (en blanc et jaune) → S : Sclère, Co : Cornée*
- *Tunique vasculaire ou uvée (en noir) → Ch : Choroïde, CB : Corps ciliaires*
- *Tunique nerveuse (en gris) → R : Rétine, ON : Nerf optique, * : Rétine aveugle*

2.4. Les muscles de l'œil

2.4.1. Muscles du bulbe

Les muscles du bulbe comprennent d'une part de fins muscles lisses et d'autre part 8 muscles striés, enveloppés par la périorbite et de minces fascias.

A l'exception du muscle oblique ventral, ces muscles striés possèdent une insertion commune près du canal optique et forment un cône qui entoure le nerf optique et vient se fixer sur la sclère.

Les muscles striés du bulbe sont les suivants (Fig. 16-17) :

- **Le muscle rétracteur du bulbe** : Composé de quatre faisceaux, il est entouré par les muscles droits et vient s'insérer sur la face postérieure du bulbe.
- Les quatre **muscles droits** (ventral, dorsal, médial et latéral) : Ils s'insèrent en région pré équatoriale de la sclère. Leur fonction est d'assurer les mouvements du globe dans l'axe vertical et horizontal.

- **Le muscle oblique dorsal** : Ce muscle prend une direction rostrale en longeant la paroi dorso-médiale de l'orbite. Puis il s'entoure d'une gaine synoviale pour passer au sein de la trochlée. Cette poulie cartilagineuse permet au muscle oblique dorsal de bifurquer en direction latérale. Il se prolonge finalement par un tendon qui prend attache sur la sclère en partie dorsale, sous le muscle droit dorsal.
 - **Le muscle oblique ventral** : Il possède une insertion distincte des autres muscles striés, en partie ventromédiale de l'orbite. Ce muscle longe ensuite le globe latéralement et se termine sur la face ventrolatérale de la sclère.
- Les muscles obliques permettent la rotation de l'œil autour de son axe ainsi que la stabilisation du globe lors de ses déplacements verticaux et horizontaux.

Les muscles striés reçoivent une innervation par trois nerfs crâniens : le nerf oculomoteur ou nerf III, le trochléaire ou nerf IV et l'abducteur ou nerf VI. Les nerfs III et IV possèdent une innervation croisée. La coopération entre ces muscles permet la réalisation de mouvements précis et coordonnés des deux yeux. Les muscles lisses sont eux innervés par des nerfs végétatifs. (BARONE 2010)

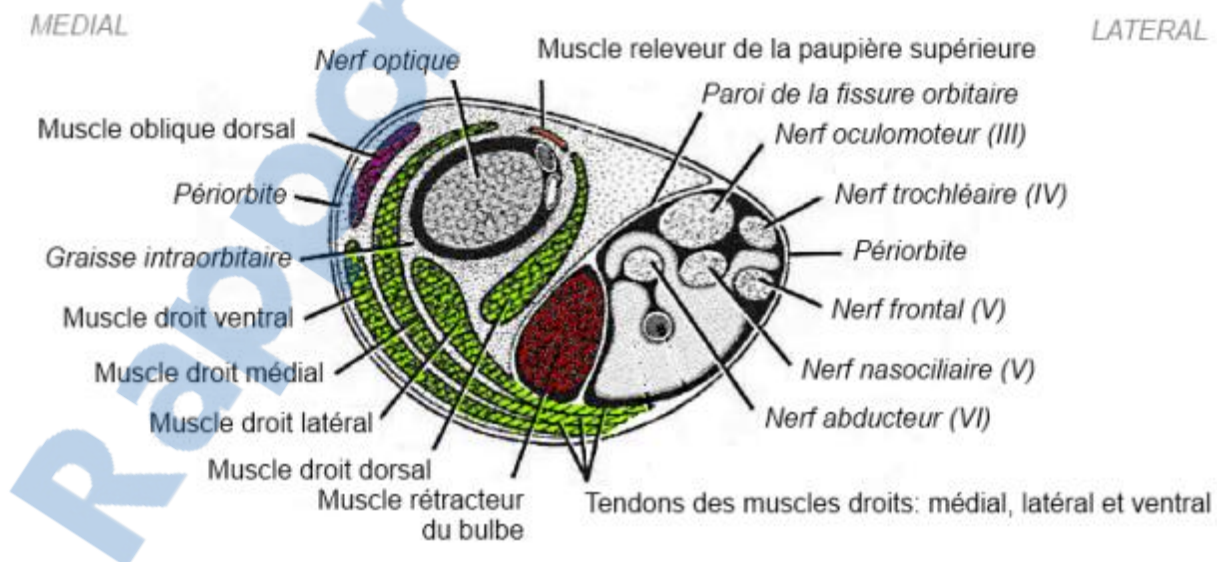


Figure 16. Coupe transversale des structures de l'apex de la périorbite, en vue rostrale. (d'après (BARONE 2010))

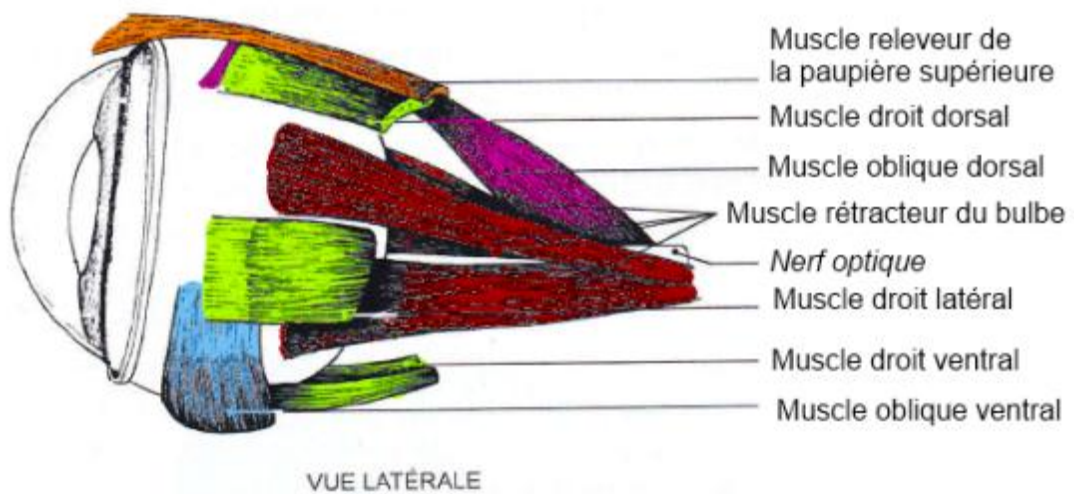
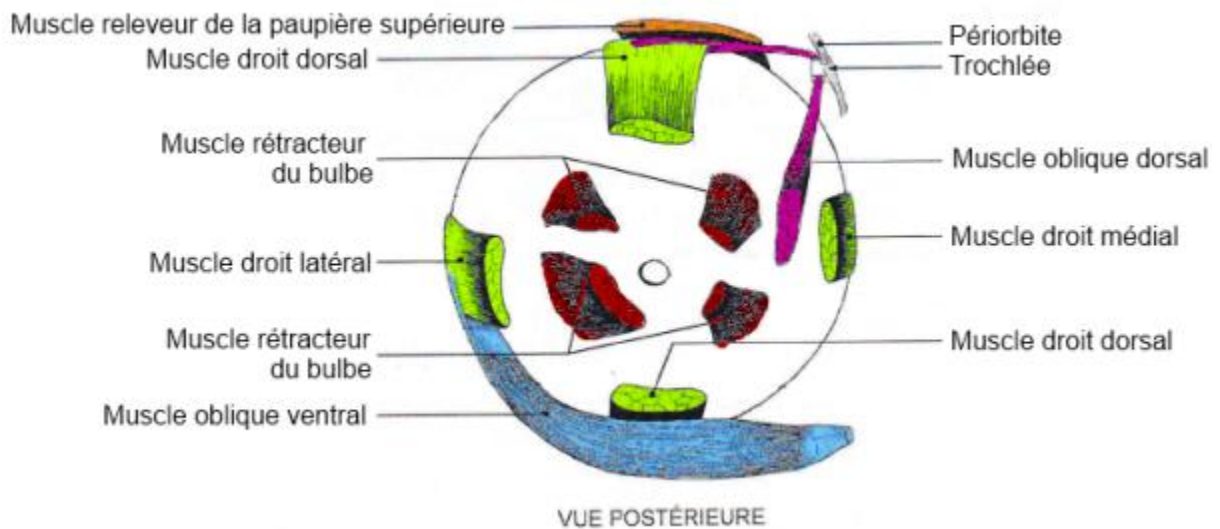
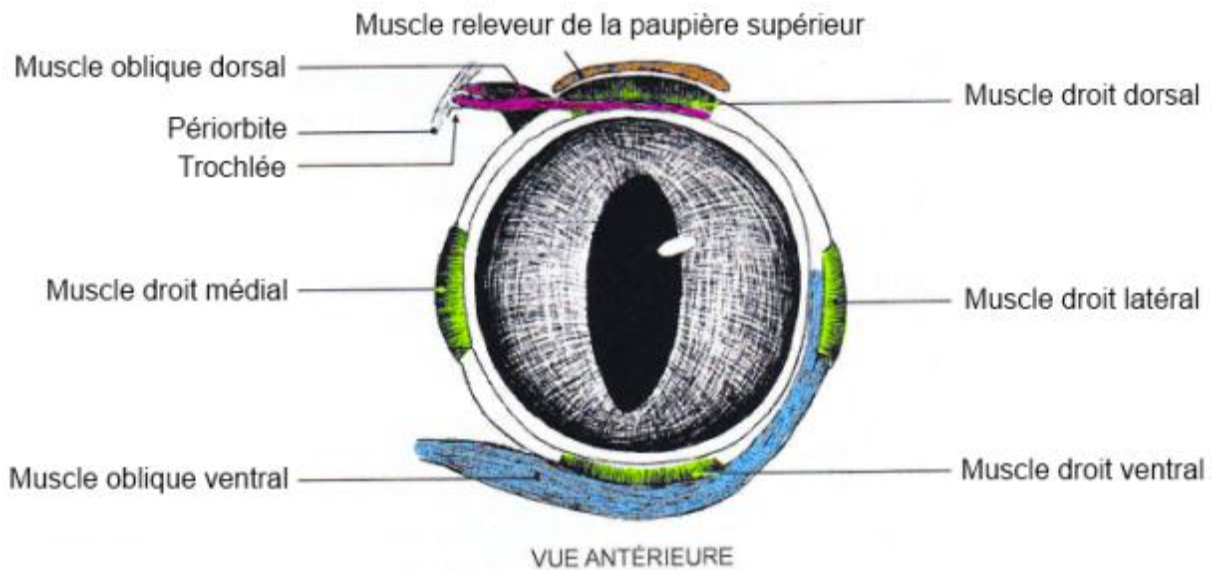


Figure 17. Anatomie des muscles du bulbe (d'après (BARONE 2010))

2.4.2. Muscles palpébraux

Les principaux muscles permettant de contrôler l'ouverture palpébrale sont les suivants (Fig. 18) :

- **Le muscle orbiculaire de l'œil** : Contrôlé par le nerf auriculo-palpébral issu du nerf facial (VII), le muscle orbiculaire participe à la fermeture des paupières. Lors de douleur oculaire, le blépharospasme engendré est à l'origine d'une hypertrophie du muscle orbiculaire qui, si elle est sévère, peut causer un entropion spastique.
- **Le muscle releveur de la paupière supérieure** : C'est le principal muscle permettant de soulever la paupière supérieure et il est innervé par le nerf oculomoteur (nerf III). Son insertion est située en profondeur au sein de l'orbite, entre le muscle droit dorsal et oblique dorsal. Il se dirige rostralement en longeant le muscle droit dorsal dorso-médialement pour s'insérer dans le tarse de la paupière supérieure par le biais d'une aponévrose.
- **Muscles tarsaux inférieurs et supérieurs (ou muscles de Muller)** : Ces muscles lisses participent au maintien de l'ouverture palpébrale et reçoivent une innervation sympathique. (SAMUELSON 2013)

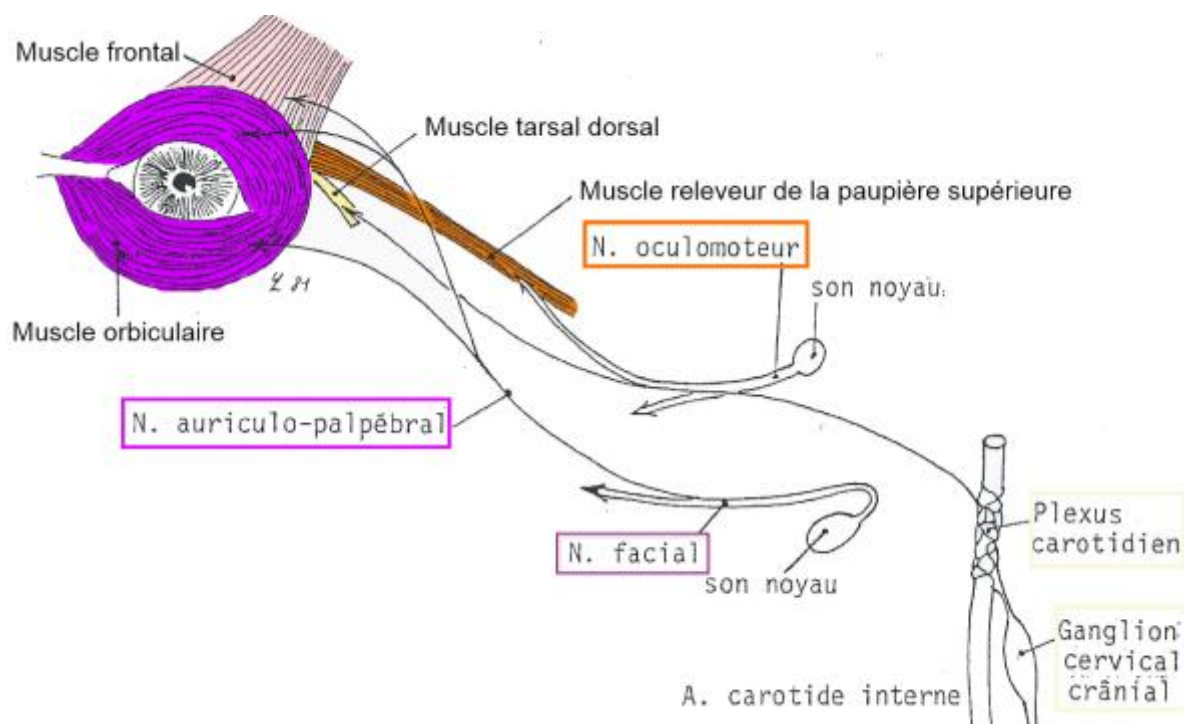


Figure 18. La musculature palpébrale et son innervation (d'après (SAUTET 2013))

2.4.3. Muscles de l'iris

La motricité irienne est assurée par des muscles lisses, innervés par le système nerveux autonome. Le **muscle sphincter de la pupille**, constitué de fibres à orientation circulaire, entraîne la mise en place d'un myosis à la suite d'une stimulation parasympathique. A l'inverse, le **muscle dilatateur de la pupille** possède des fibres d'orientation radiaire et permet la mydriase sous l'influence du système nerveux orthosympathique. (BARONE 2010) (Fig. 19) L'action complémentaire de ces muscles permet de réguler la quantité de lumière qui atteint la rétine.

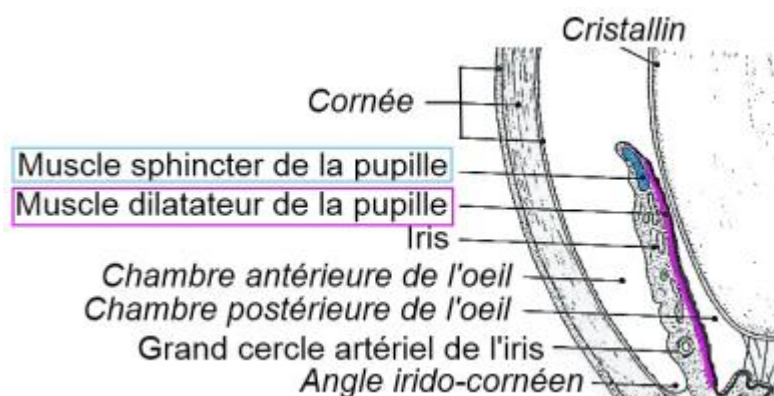


Figure 19. **Musculature de l'iris** (d'après (BARONE 2010))

2.5. Voiles protecteurs de l'œil

Les **paupières supérieures et inférieures** sont des replis cutanéomuqueux mobiles jouant un rôle essentiel dans la protection du globe contre les corps étrangers, les agressions mécaniques et chimiques, le dessèchement et la surexposition lumineuse. Le bord libre de la paupière peut comporter des cils, ce qui est le cas tout le long de la paupière supérieure chez le chien et uniquement sur le segment latéral de cette même paupière chez le chat.

Le **pli semi-lunaire** de la conjonctive, appelé « **membrane nictitante** », se situe dans l'angle médial de l'œil. Lorsque le globe se rétracte le corps adipeux orbitaire est repoussé médialement et déplace le cartilage qui soutient la membrane nictitante, ce qui entraîne la procidence passive de celle-ci. De plus, dans l'espèce féline, des bandes de tissu musculaire lisse procurent à la membrane nictitante une mobilité active. (BARONE 2010)

2.6. Appareil lacrymal

2.6.1. Film lacrymal précornéen

L'appareil lacrymal assure le maintien du film lacrymal précornéen à la surface de l'œil. Le film lacrymal est constitué de trois couches distinctes superposées : une couche

lipidique superficielle, une couche aqueuse centrale et une couche muqueuse au contact du globe. (Fig. 20)

- La couche externe lipidique, d'une épaisseur de 0,013 à 0,586 μm chez le chien, est sécrétée par les **glandes de Meibomius** et les **glandes annexées au cil**. Cette couche permet de stabiliser le film lacrymal et par conséquent de limiter son écoulement hors de la fente palpébrale. De plus, sa nature hydrophobe limite l'évaporation de la couche aqueuse et permet la lubrification de la surface oculaire.
- La couche intermédiaire aqueuse est la plus épaisse, avec une moyenne de 7 μm . Elle est produite par la **glande lacrymale principale** et la **glande lacrymale de la membrane nictitante**. Son rôle est de permettre le nettoyage de la surface oculaire et le maintien d'une cornée lisse afin d'assurer une bonne qualité d'image optique. De plus, cette couche contient des facteurs antimicrobiens tels que des transferrines et des immunoglobulines A, G et M, lui procurant un rôle de protection antibactérienne.
- La couche interne mucineuse (0,1 μm) est issue des sécrétions des **cellules mucipares de la conjonctive**. Elle se compose de glycoprotéines et est intimement associée à l'épithélium cornéen, ce qui aide à stabiliser le film lacrymal. D'autre part, en diminuant les tensions à la surface de l'œil, elle empêche la formation de gouttes et assure une humidification de la totalité de la surface conjonctivale et cornéenne par la couche aqueuse. (EVANS 2013)

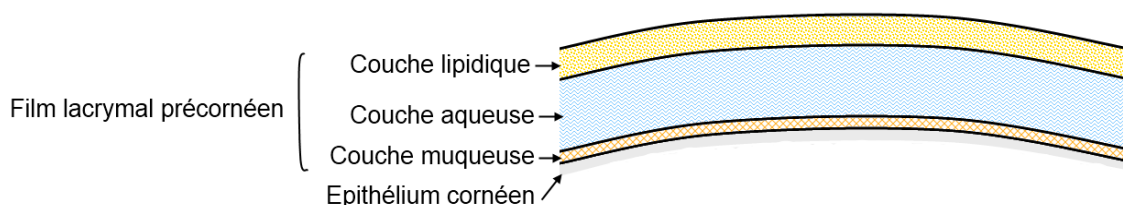


Figure 20. Structure du film lacrymal précornéen

Pour résumer, le film précornéen possède de multiples propriétés essentielles au bon fonctionnement de l'appareil de la vision. Tout d'abord il présente un rôle de **protection mécanique**, puisqu'il permet de drainer les corps étrangers présents à la surface de l'œil et dans les culs-de-sac conjonctivaux. D'autre part, il assure une surface cornéenne lisse indispensable à une **vision** correcte, fournit des **facteurs antimicrobiens** et enfin participe à la **physiologie cornéenne**. Le film lacrymal est par exemple la source principale d'oxygène pour la cornée, par diffusion depuis le milieu extérieur, ainsi qu'une des sources secondaires de glucose et de nutriments, après l'humeur aqueuse. (BORDERIE 2005; SAMUELSON 2013)

2.6.2. Glandes lacrymales

- **Glandes tarsales (« de Meibomius »)** : Ces glandes sébacées modifiées sont enveloppées dans le tissu tarsal des paupières, près du bord libre. Leurs conduits excréteurs débouchent dans une fente linéaire le long du bord palpébral.
- **Glandes annexées aux cils** :
 - **Glandes ciliaires** : Glandes sudoripares modifiées dont les conduits excréteurs s'ouvrent au niveau du bord libre de la paupière.
 - **Glandes sébacées (« de Zeiss »)** : Elles sont annexées aux follicules pileux des cils.
- **Glande lacrymale principale ou glande orbitaire** : Cette glande se situe en partie dorso-latérale de l'orbite, englobée par la périorbite. (cf. Fig. 21) Elle est de nature tubulo-acineuse et présente une structure aplatie et lobulée. Ses sécrétions se déversent par le biais de plusieurs canalicules excréteurs débouchant dans le cul-de-sac conjonctival supérieur. Sa production est stimulée par les fibres parasympathiques issues du nerf facial (nerf VII). (BARONE 2010)

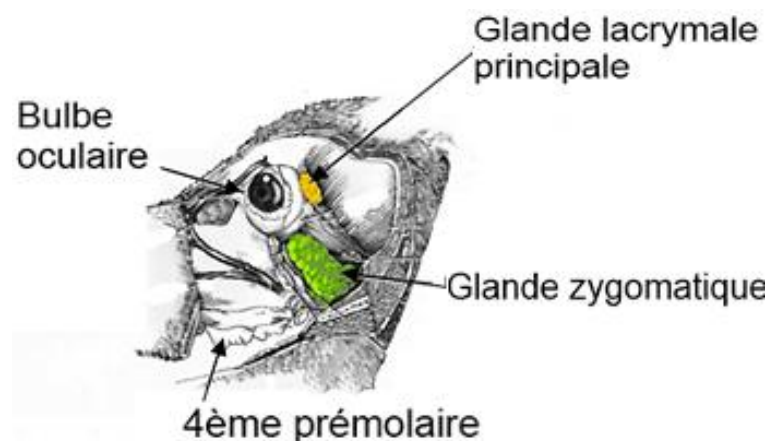


Figure 21. Localisation de la glande lacrymale principale au sein de l'orbite.

Vue latérale de l'orbite d'un chien après retrait partiel de l'arc zygomatique, de la branche mandibulaire et des muscles masséters et temporaux. (d'après (EVANS 2013))

- **Glandes lacrymales accessoires de la conjonctive**: Ce sont en fait des cellules mucipares associées à la conjonctive dont la sécrétion permet la formation de la couche muqueuse interne du film lacrymal.
- **Glande accessoire de la membrane nictitante (« glande nictitante »)** : Cette glande est de nature tubulo-acineuse, de type séreux chez le chat et muqueux chez le chien. Son conduit excréteur débouche en face bulbaire de la membrane nictitante.

2.6.3. Voies d'évacuation

Après avoir baigné la surface oculaire, le fluide lacrymal en excès est collecté par gravité dans une dépression au sein du canthus interne de l'œil, le **lac lacrymal**.

Les **points lacrymaux inférieur et supérieur** se trouvent sur les bords palpébraux, médialement aux dernières glandes de Meibomius et à 1-2 mm du bord antérieur. Ces fentes, mesurant en moyenne 1,1 mm de long chez le chat et de 0,5 à 1 mm chez le chien, sont entourées par des fibres musculaires lisses qui, en se contractant de manière synchrone avec les clignements des paupières, permettent l'évacuation des larmes en excès tout en évitant un reflux.

Chaque point est prolongé par un **canalicule lacrymal**. Les canalicules inférieur et supérieur fusionnent dans l'angle médial de l'œil pour former le **sac lacrymal**, logé dans une fosse au sein de l'os lacrymal.

L'évacuation des larmes se poursuit par le **conduit nasolacrymal**, qui évolue au sein des os lacrymal et maxillaire par le canal nasolacrymal. Ce canal s'ouvre pour donner un simple sillon, en partie médiale de l'os maxillaire. Enfin, il débouche par l'**ostium nasolacrymal** dans le méat nasal ventral ou dans le vestibule du nez selon les espèces. (Fig. 22) Chez le chat, l'ostium se situe dans le méat nasal ventral à environ 7 mm de la narine. Chez le chien la localisation varie en fonction des races et la moitié des sujets possèdent deux orifices. (BARONE 2010; SAMUELSON 2013)

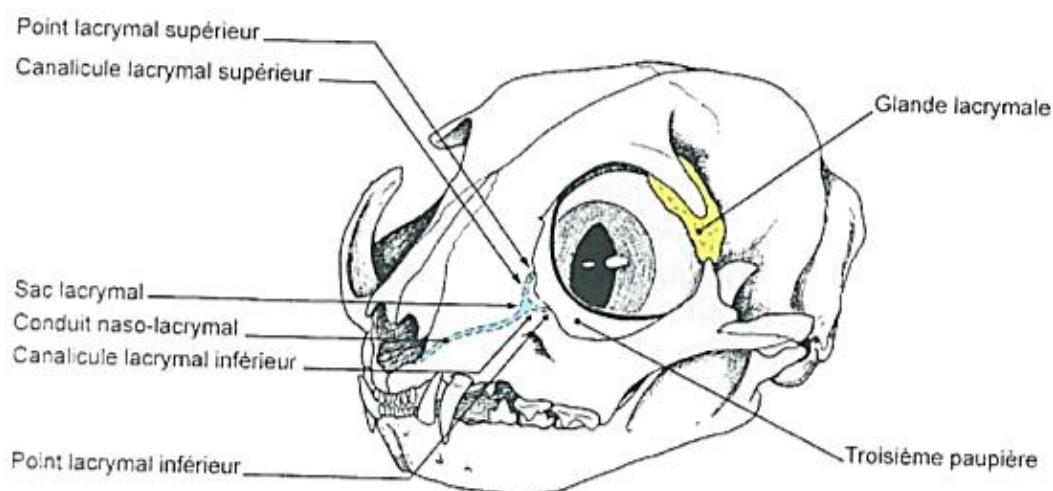


Figure 22. Organisation de l'appareil lacrymal du chat (d'après (BARONE 2010))

La glande lacrymale principale se trouve en position temporale au sein de l'orbite, en partie recouverte par le ligament orbitaire. Les voies d'évacuation lacrymales guident les larmes du canthus interne à la cavité nasale.

3. Innervation de l'œil et de ses annexes chez le chien et le chat

L'innervation de l'œil et de ses annexes est assurée par les **nerfs crâniens II, III, IV, V, VI et VII**. (Fig. 16)

3.1. Le nerf optique (nerf II)

La fonction du nerf optique est **sensorielle**, il est responsable de la vision.

Le nerf optique se distingue des autres nerfs crâniens puisqu'il ne possède pas la structure d'un nerf périphérique mais une organisation semblable à celle du système nerveux central. Les fibres nerveuses qui le composent sont ainsi structurellement apparentées à de la substance blanche. Par conséquent, on le considère comme un **composant « spécial » du système nerveux afférent**. Cette particularité s'explique par l'origine embryonnaire du nerf optique, évoquée précédemment : le nerf optique se développe à partir du tube neural qui est aussi à l'origine de la formation de l'encéphale et de la moelle épinière.

Chez les carnivores domestiques la majorité des fibres du nerf optique **décussent**, on estime que seulement un quart à un tiers d'entre elles ont un trajet direct. (SAUTET 2013) Les cellules nerveuses constituant le nerf II sont **myélinisées** alors que celles de la couche ganglionnaire de la rétine sont amyéliniques. Lorsque l'on réalise un examen ophtalmoscopique on peut distinguer la zone sur laquelle la myéline s'étend en périphérie du nerf optique, elle correspond au disque optique qui, chez le chien, possède une forme très variable en fonction du degré de myélinisation.

Le nerf optique est entouré de deux gaines, prolongements des méninges. La gaine la plus interne est en continuité avec l'arachnoïde et la pie mère, alors que la plus externe l'est avec la dure mère. Par conséquent, l'espace subarachnoïdien, délimité par l'arachnoïde et la pie mère, se prolonge au sein de la gaine interne du nerf optique. Le liquide cébrospinal contenu dans cet espace constitue donc un lien de continuité. Cela entraîne une relation linéaire de pression et le passage possible d'un état inflammatoire ou infectieux. (BARONE 2010; EVANS 2013)

3.2. Le nerf oculomoteur (nerf III)

Le nerf oculomoteur possède une composante **somatique efférente** et une composante **végétative**. Il prend son origine au sein de deux noyaux situés dans le mésencéphale : le noyau parasympathique et le noyau oculomoteur, à l'origine des fibres motrices.

Il permet de transmettre les influx nerveux afférents à la majorité des muscles du bulbe et des paupières : **les muscles droits dorsal, ventral et médial, le muscle oblique ventral, le rétracteur du bulbe et le muscle releveur strié de la paupière.** (Fig. 25) Grâce à lui, il existe une syncinésie entre les mouvements oculaires et palpébraux. Il apporte aussi une **innervation sympathique** aux **muscles tarsaux supérieurs et inférieurs**, responsable de l'ouverture tonique des paupières.

D'autre part, il participe à l'innervation motrice intrinsèque de l'œil en fournissant la **racine parasymphatique** du **ganglion ciliaire**. Ces fibres sont donc pré-ganglionnaires, elles longent la face ventrolatérale du nerf optique pour rejoindre le ganglion ciliaire, qui se situe à mi-distance entre la fissure orbitaire et le globe. Les fibres post-ganglionnaires issues de ce ganglion suivent les **nerfs ciliaires courts** (issus du nerf V) et innervent les **muscles ciliaires (accommodation) et le sphincter de la pupille (myosis).**

Le nerf oculomoteur est donc à la fois élévateur et adducteur du regard, rétracteur du globe et assure l'accommodation et le myosis. Par conséquent, une atteinte de ce nerf se manifestera cliniquement par un strabisme ventrolatéral, une mydriase, une aréflexie pupillaire et une ptose de la paupière supérieure.

3.3. Le nerf trochléaire (nerf IV)

Le nerf trochléaire est le seul nerf **somatique efférent** dont tous les axones innervent des muscles controlatéraux. Contrairement à tous les autres nerfs crâniens, il prend origine en face dorsale du tronc cérébral, en arrière des collicules caudaux. Il pénètre dans l'orbite par la fissure orbitaire en passant latéralement au nerf III et prend une direction dorso-médiale pour rejoindre le **muscle oblique dorsal.** (Fig. 25)

La stimulation du nerf trochléaire entraîne des mouvements différents en fonction de la position initiale du globe. En effet, si le globe est en adduction il abaisse le regard, alors que s'il est en abduction il fait pivoter le bulbe autour de son axe optique. Dès lors, une lésion du nerf IV se traduit par un déficit de l'abaissement du regard et une rotation du bulbe. Dans l'espèce féline, la rotation du globe oculaire est visible lors de l'examen externe grâce à la forme allongée de la pupille, ainsi on observe un déplacement dorsal de la partie médiale de la pupille. En revanche chez le chien, la pupille étant ronde, la rotation de l'œil autour de son axe optique n'est pas visible lors de l'examen ophtalmologique externe. Il est nécessaire de réaliser un examen du fond d'œil pour mettre en évidence une déviation latérale des vaisseaux rétiniens dorsaux.

3.4. Le nerf trijumeau (nerf V)

Le plus massif des nerfs crâniens, le nerf trijumeau, est un nerf mixte possédant à la fois des fibres **afférentes** et **efférentes**. Le nerf V assure en effet la **sensibilité de la quasi-totalité de la tête** et la **motricité des muscles masticateurs**. Les territoires dont la sensibilité est assurée par le nerf trijumeau sont représentés par la *Figure 24*.

Le noyau sensitif du nerf V se situe dans le tronc cérébral et s'étend jusqu'aux premières vertèbres cervicales. Son origine apparente se situe latéralement au bord rostral du Pont, le nerf trijumeau prend une direction rostrale et rejoint le ganglion trigéminal, situé dorsalement au Trou ovale. Il se divise ensuite en 3 branches : **ophtalmique**, **maxillaire** et **mandibulaire**, dont les deux premières seulement sont impliquées dans l'innervation du globe et de ses annexes. (EVANS 2013; SAUTET 2013) (Fig.23-24)

3.4.1. Le nerf ophtalmique

Le nerf ophtalmique comporte des fibres efférentes, **sympathiques et parasymphatiques**, mais son rôle principal reste d'assurer une grande partie de la **sensibilité orbitaire**. Il se sépare en 3 segments qui sortent du crâne en traversant la fente orbitaire.

3.4.1.1. Le nerf frontal

Au sein de l'orbite, le nerf frontal progresse rostro-dorsalement et se crée un chemin entre le muscle droit dorsal et la périorbite pour atteindre la paupière supérieure. Il assure la sensibilité de la **conjonctive, de la partie médiale de la paupière supérieure et de la peau du front jusqu'au sommet de la tête**.

3.4.1.2. Le nerf lacrymal

Le nerf lacrymal suit le trajet du muscle droit dorsal en le longeant latéralement pour rejoindre la glande lacrymale. Il reçoit des fibres parasymphatiques issues du nerf zygomatique (branche du nerf maxillaire) et sert de support aux fibres post-ganglionnaires issues du ganglion ptérygopalatin. Chez le chien, le nerf lacrymal prend parfois origine au niveau du nerf maxillaire et chez le chat il peut provenir des nerfs maxillaire, zygomatique ou zygomatiko-temporal.

Ce nerf joue un rôle dans la stimulation de la **sécrétion lacrymale** et il participe aussi à l'innervation sensitive de la **partie latérale des paupières supérieures**.

3.4.1.3. Le nerf nasociliaire

Le nerf nasociliaire se situe latéralement au nerf optique et se dirige rostralement en sillonnant entre le muscle droit dorsal et le rétracteur du bulbe.

3.4.1.3.1. Les nerfs ciliaires courts et longs

- Innervation sensitive

Certaines fibres du nerf nasociliaire se séparent précocement après l'entrée dans l'orbite et rejoignent le ganglion ciliaire pour lui apporter sa valence sensitive. Ce ganglion émet les **nerfs ciliaires courts** qui longent le nerf optique en direction du globe. Le nerf nasociliaire se ramifie plus rostralement en 2 ou 3 branches qui constituent les **nerfs ciliaires longs**. Les nerfs ciliaires courts et longs se mêlent et forment 10 à 20 troncs nerveux qui pénètrent la sclère au pôle postérieur du bulbe à proximité de l'area cribrosa, encerclant le nerf optique. (BELMONTE 1997) Ils cheminent ensuite entre la sclère et la choroïde en direction rostrale et distribuent des branches nerveuses vers la région ciliaire avant d'atteindre la partie antérieure de l'œil.

Ces nerfs assurent le transport de l'information sensitive issue de la cornée, de la sclère, de la choroïde, des corps ciliaires, de l'iris et du trabéculum.

- Innervation sympathique

Des fibres post-ganglionnaires sympathiques issues du ganglion cervical crânial sont véhiculées d'une part par les **nerfs ciliaires longs** fournissant ainsi la motricité du muscle dilateur de la pupille (mydriase), d'autre part par les **nerfs ciliaires courts** rejoignant les parois des vaisseaux de l'uvée et accessoirement le muscle dilateur.

- Innervation parasympathique

Les **nerfs ciliaires courts** comprennent aussi des fibres parasympathiques post-ganglionnaires issues du ganglion ciliaire et ayant pour origine le nerf III. Cette innervation parasympathique concerne les muscles ciliaires (accommodation) et le sphincter de la pupille (myosis).

3.4.1.3.2. Autres branches

Le nerf nasociliaire donne aussi naissance aux nerfs infratrochléaire et ethmoïdal. Le **nerf infratrochléaire** assure la sensibilité de le canthus interne de l'œil (peau, conjonctive, caroncule lacrymale, membrane nictitante et conduits lacrymaux), qu'il rejoint en longeant la partie médiale du muscle droit dorsal et en passant sous la trochlée. (BARONE 2010; EVANS 2013; SAUTET 2013) En revanche, le nerf ethmoïdal n'a pas de fonction dans l'innervation de l'œil et de ses annexes puisqu'il participe à la sensibilité des muqueuses nasales et de la truffe.

3.4.2. Le nerf maxillaire

Une seule des branches du nerf maxillaire pénètre dans l'orbite et participe à l'innervation de l'œil, c'est le **nerf zygomatique**.

Sa branche **zygomatiko-temporale** se situe en partie dorso-latérale de l'orbite et termine son trajet au sein de la glande lacrymale et de la paupière supérieure. Tout comme le nerf lacrymal, elle sert de support à des **fibres post-ganglionnaires parasymphatiques** provenant du ganglion ptérygopalatin et les mène jusqu'à la **glande lacrymale**. D'autre part, elle transporte les informations afférentes issues de la **partie latérale de la paupière supérieure et de la région adjacente**.

La branche **zygomatiko-faciale** suit le même trajet que la branche zygomatiko-temporale en restant plus ventrale. Elle rejoint la **paupière inférieure, l'arc zygomatique et le canthus latéral de l'œil**, fournissant une innervation sensitive à toute cette zone.

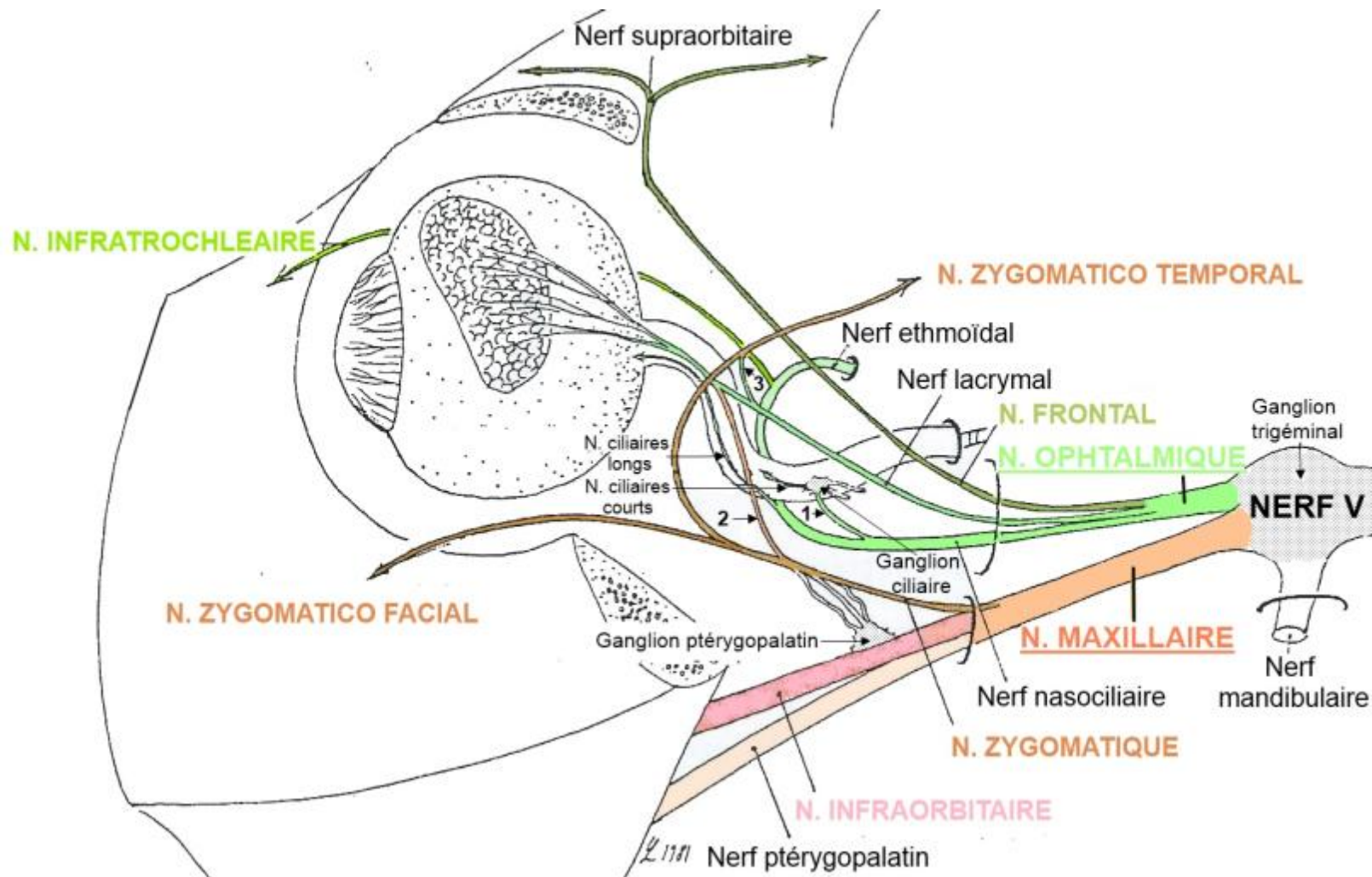


Figure 23. Innervation de la cavité orbitaire par le nerf trijumeau (V) (d'après (SAUTET 2013))

1 : Rameau communicant avec le ganglion ciliaire, 2 : Rameau du nerf zygomatico-temporal communicant avec le nerf lacrymal, 3 : Rameau du nerf lacrymal communicant avec le nerf zygomatico-temporal. Le nerf V se divise en trois branches principales : les nerfs ophtalmique, maxillaire et mandibulaire, dont les deux premiers seulement participent à l'innervation du globe et de ses annexes. Les subdivisions du nerf ophtalmique sont représentées en vert et celles du nerf maxillaire en rose-orange.

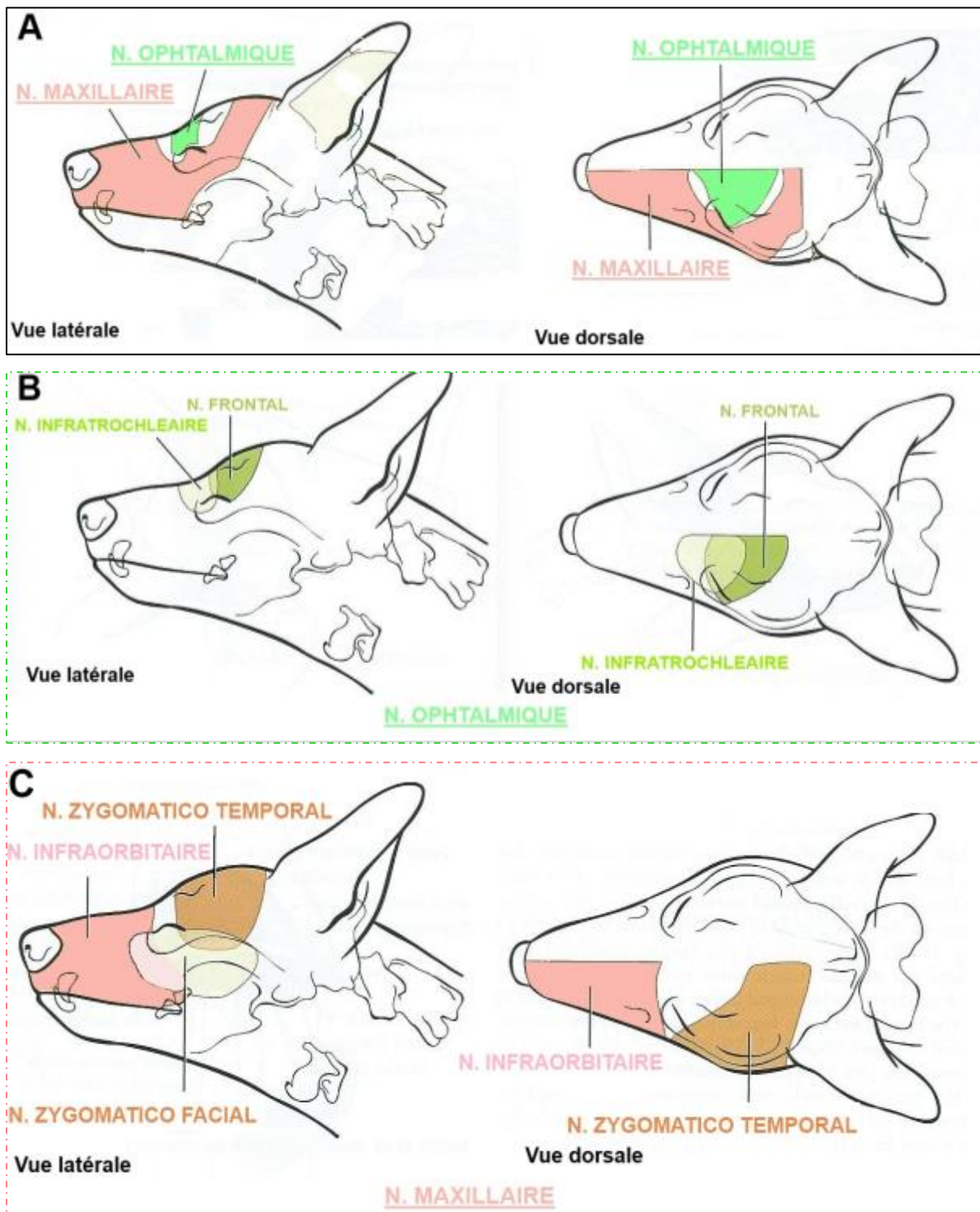


Figure 24. Cartographie de l'innervation sensitive par le nerf trijumeau (V)

A. *Dermatomes des nerfs maxillaire et ophtalmique.*

Les zones colorées correspondent à des dermatomes, c'est à dire à des zones recevant l'innervation issue d'une unique branche nerveuse. Les zones blanches correspondent à des parties innervées par différents nerfs.

B. *Subdivisions de la zone innervée par le nerf ophtalmique.*

C. *Subdivisions de la zone innervée par le nerf maxillaire. (d'après (EVANS 2013))*

3.5. Le nerf abducteur (nerf VI)

Ce nerf **somatique efférent** entre dans l'orbite par la partie médiale de la fissure orbitaire. Il fournit l'innervation motrice du **muscle droit latéral** et de la **partie latérale du muscle rétracteur du globe**. (cf. Fig. 25) C'est pourquoi une lésion du nerf abducteur entraîne un strabisme médial et une absence de procidence de la membrane nictitante.

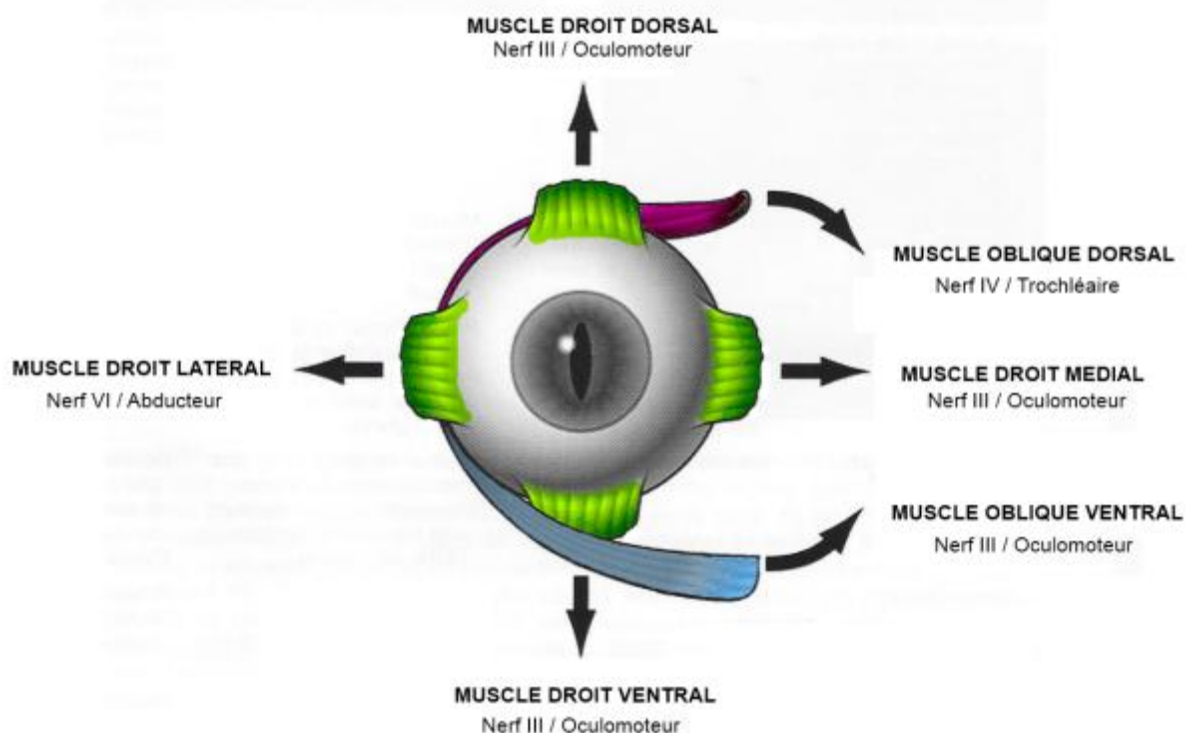


Figure 25. Innervation motrice de l'œil

L'innervation des muscles du bulbe est assurée par les nerfs III, IV et VI. Les flèches noires indiquent la direction du globe lorsque le muscle indiqué est se contracte.

3.6. Le nerf facial (nerf VII)

Le nerf facial est un nerf mixte possédant à la fonction un rôle **sensitif** et **moteur**.

Il prend naissance à l'extrémité latérale du corps trapézoïde et s'engage dans le méat acoustique interne, accompagné du nerf IV. Il suit ensuite un trajet tortueux au sein du canal facial. (cf. Fig.26) La première bifurcation qu'il marque correspond au *geniculum* du nerf facial. A proximité, un groupe d'axones afférents forme le **ganglion géniculé**, ayant un rôle principalement dans la fonction gustative. Il faut noter qu'au cours de son trajet au sein du canal facial certaines fibres pré-ganglionnaires parasympathiques du nerf VII donnent

naissance au **nerf pétreux majeur** qui, après avoir été rejoint par le nerf pétreux profond, forme le **nerf du canal ptérygoïdien**. Celui-ci chemine ensuite au sein de l'os basisphénoïde et rejoint le **ganglion ptérygopalatin**, en partie ventrale de la périorbite. Ce ganglion est le point de départ de fibres post-ganglionnaires **parasymphatiques** qui innervent la **glande lacrymale** (en suivant le trajet des nerfs lacrymal et zygomatiko-temporal) et les **muqueuses nasales** (par les nerfs ethmoïdal et nasal caudal).

Au sein du canal facial, le nerf VII décrit ensuite une deuxième courbe le long de la caisse du tympan et quitte la partie pétreuse de l'os temporal par le foramen stylomastoïdien, débouchant ainsi au niveau de la glande parotide. A partir de ce point, les rameaux du nerf facial sont nommés **rameaux sous-parotidiens** et remplissent une fonction motrice uniquement. (Fig.27) Ils s'unissent à des fibres du nerf V et des nerfs cervicaux pour atteindre divers territoires et assurent la motricité des **muscles cutanés de la face** (du cou, de l'oreille, de la région orbitonasale) et des **muscles buccaux et labiaux**.

Le **nerf auriculo-palpébral** fait partie de ces rameaux. Il prend naissance à proximité du col de la mandibule, chemine en dessous ou à l'intérieur de la glande parotide et émerge en avant de l'oreille où il se divise en deux parties. L'une est constituée des **rameaux auriculaires** qui participent à la motricité du **pavillon externe**. L'autre, appelée **rameau zygomatique**, prend une direction rostro-dorsale à la surface de l'arcade zygomatique, du muscle temporal et de l'os frontal. Elle passe ensuite dorsalement à l'orbite, en envoyant des rameaux vers les muscles frontoscutulaire et frontal, et donne finalement naissance aux **rameaux palpébraux**. Ceux-ci apportent non seulement une innervation motrice aux **muscles orbiculaires ventraux et dorsaux**, mais aussi aux **muscles élévateur de l'angle de la bouche et au muscle releveur nasolabial**.

Pour résumer, le nerf facial joue à la fois un rôle **moteur de la face** (ce qui lui vaut le nom de « nerf de l'expression »), **sensitif pour la partie concave du pavillon auriculaire** et pour les informations gustatives, mais aussi **parasymphatique pour la glande lacrymale et les muqueuses nasales**. Par conséquent, une atteinte de ce nerf ou de ses rameaux palpébraux sera à l'origine d'une paralysie palpébrale. La cornée est alors exposée, elle ne bénéficie plus de la protection physique des paupières et de l'étalement correct du film lacrymal, ce qui est à l'origine de lésions secondaires de gravité variable (kératite d'exposition).

Il est important de noter que la réalisation de bloc anesthésique du nerf auriculo-palpébral inhibe la motricité des paupières, ce qui présente un intérêt lors d'un examen de l'œil ou d'une manipulation chirurgicale mineure mais n'apporte en aucun cas une abolition de la sensibilité oculaire.

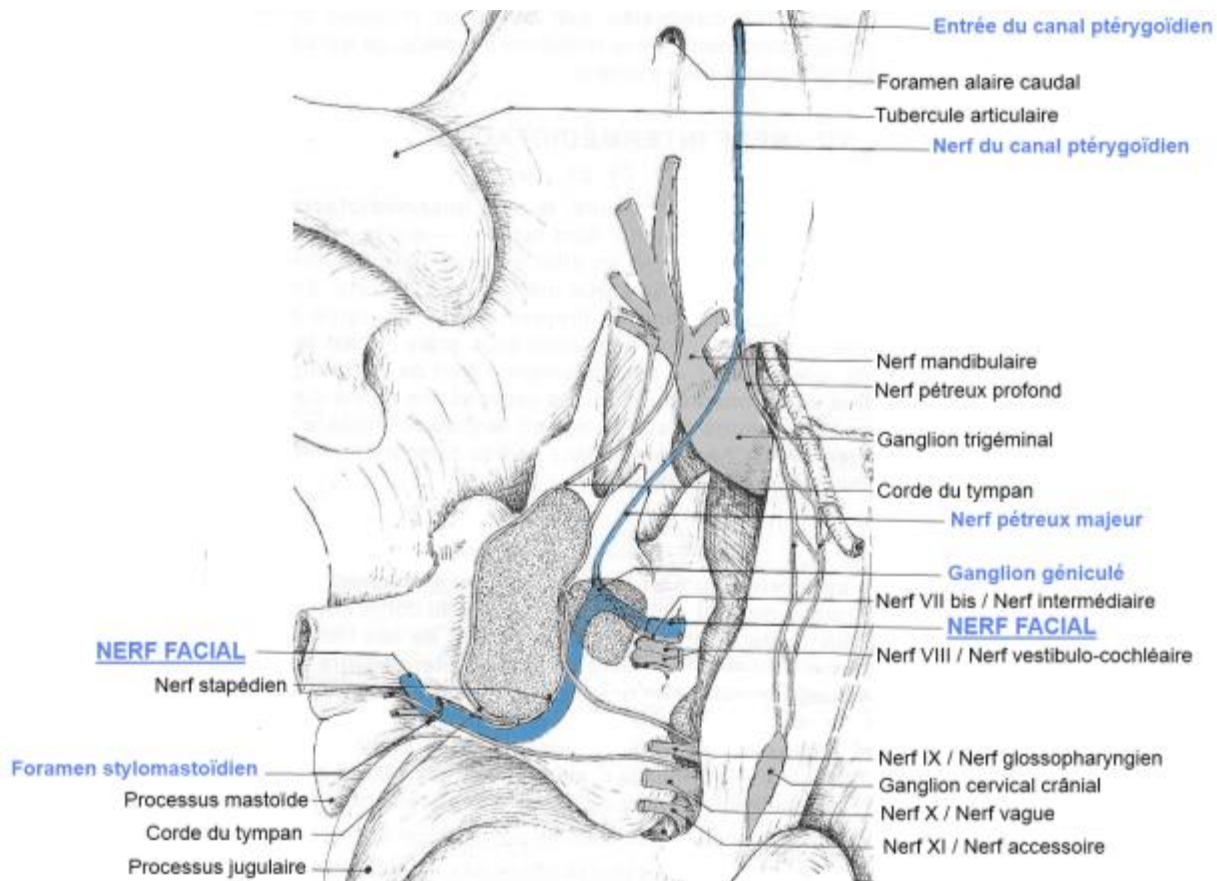


Figure 26. Trajet du VII après passage du méat acoustique interne (d'après (BARONE 2010))

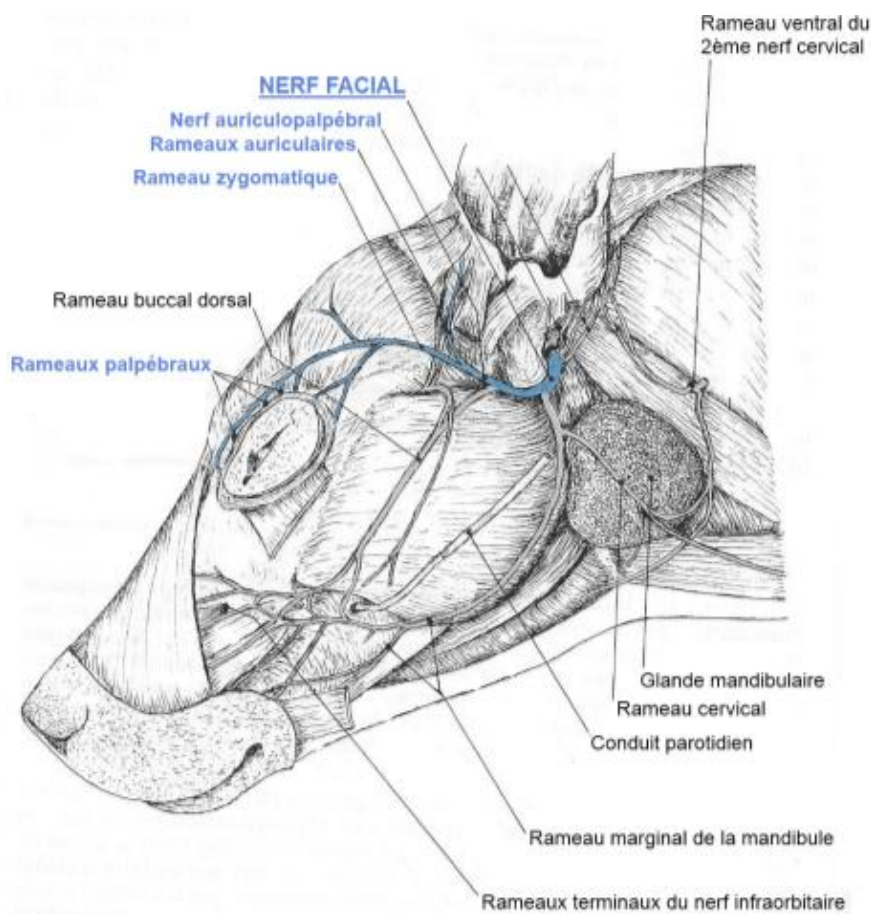


Figure 27. Rameaux sous parotidiens (moteurs) du nerf VII (d'après (BARONE 2010))

B. La cornée

1. Embryogenèse

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'*ectoderme* et le *mésoderme* situés en partie antérieure de la cupule optique se différencient pour former la cornée. (Fig.9)

Les cellules de la vésicule cristallinienne induisent la différenciation des cellules mésenchymateuses voisines en endothélium et en stroma cornéens. En effet, elles produisent des molécules d'adhésion cellulaire à leur surface (n-cadhérines) permettant aux cellules mésenchymateuses de s'immiscer entre l'ectoderme et la cupule optique, en longeant la lame basale de la vésicule cristallinienne. La progression de ces cellules est facilitée par la protéolyse du collagène de type IX dans cette zone, suivie d'une hydratation de l'acide hyaluronique permettant de libérer l'espace. Après leur migration, ces cellules mésenchymateuses forment des plaques d'**endothélium cornéen** qui fusionnent progressivement pendant que la membrane de Descemet se met en place (entre le 30^{ème} et le 35^{ème} jour chez le chien).

D'autre part l'ectoderme, qui formera par la suite l'**épithélium** de la cornée, sécrète une épaisse matrice acellulaire composée de fibres de collagène et de glycosaminoglycanes : le stroma cornéen primaire. Des fibroblastes synthétisent ensuite du collagène de type I et de la fibronectine, permettant ainsi la formation du **stroma cornéen** secondaire. (COOK 2013)

2. Anatomie de la cornée

2.1. Structure et dimension

La cornée est une zone transparente et avasculaire, constituant la partie antérieure de la tunique fibreuse du globe. Elle est délimitée par le limbe, zone de transition avec la sclère, et est de forme quasi circulaire chez les Carnivores. La cornée est proéminente puisqu'elle possède un rayon de courbure inférieur au reste du bulbe (de 8,5 à 9 mm chez le chien). (BARONE 2010) (EVANS 2013) Chez carnivores domestiques, la surface cornéenne représente 25 à 30% de la surface totale du bulbe oculaire et 90% est exposée au milieu extérieur lorsque les paupières sont ouvertes. (BARRETT 2001)

2.2. Epaisseur cornéenne

L'épaisseur moyenne de la cornée chez le chien adulte est estimée entre 0,5 et 0,6 mm et varie de 0,5 à 1 mm chez le chat. Différents facteurs influencent l'épaisseur de la cornée.

Tout d'abord le **sexe**, puisque les mâles possèdent une cornée plus épaisse que les femelles. (GILGER 1991) D'autre part, l'épaisseur de la cornée varie en fonction de l'**âge** de l'individu.

Dans l'espèce canine, entre l'ouverture des paupières aux alentours de deux semaines et la 6^{ème} semaine d'âge, l'épaisseur de la cornée décroît. Cette période correspond à une maturation au cours de laquelle l'endothélium se met en fonctionnement permettant ainsi de déshydrater la cornée. Après 6 semaines la cornée est transparente et son épaisseur augmente alors de manière significative, ce qui peut s'expliquer par la croissance globale du chiot. (MONTIANO-FERREIRA 2003) Une fois le chien adulte, la cornée a tendance à continuer de s'épaissir, mais de manière beaucoup moins marquée. (GILGER 1991) Dans l'espèce féline les données sont plus limitées et on a uniquement observé qu'une augmentation d'épaisseur avait lieu après la 9^{ème} semaine. (MOODIE 2001)

Enfin, chez le chien, l'épaisseur de la cornée est inversement proportionnelle au **gabarit** du sujet. Les chiens de grande race possèdent donc une cornée plus fine que leurs congénères de petite race.

3. Histologie de la cornée

D'un point de vue structurel, la cornée est composée de cinq strates parallèles. (cf. Fig.28-30)

- L'**épithélium antérieur** est composé de 6 couches cellulaires. C'est un épithélium pavimenteux, stratifié et non kératinisé. Cette strate est la plus externe, sa surface est donc recouverte par le film lacrymal précornéen.
- La **substance propre** (ou **stroma cornéen**) est composée de faisceaux de fibres de collagène baignés dans une substance fondamentale riche en mucopolysaccharides (principalement kérosulfate et kérotoglycosaminoglycane). Ces faisceaux sont parallèles à la surface cornéenne, surtout en partie centrale de la cornée, et se joignent à la substance propre de la sclère au niveau du limbe. A la jonction cornéosclérale, les fibres de collagène perdent brutalement leur organisation régulière, ce qui s'accompagne d'une perte de transparence.
- La **lame limitante postérieure** (« **membrane de Descemet** »), formée de nombreux microfilaments de collagène, représente l'épaisse membrane basale de l'épithélium postérieur de la cornée. Elle possède des propriétés élastiques.
- L'**épithélium postérieur** de la cornée, considéré comme l'**endothélium** de la chambre antérieure, est un épithélium pavimenteux simple. (BARONE 2010)

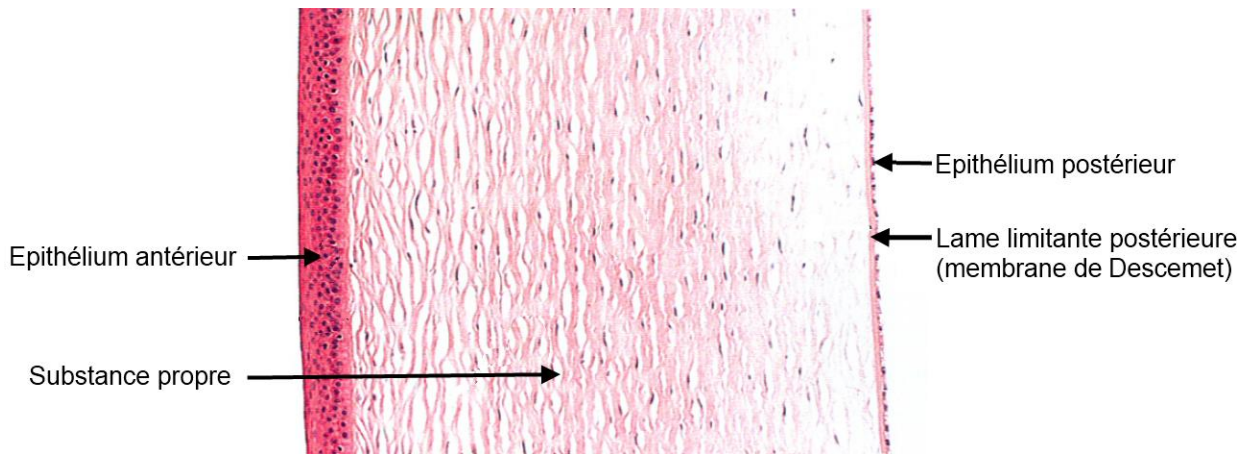


Figure 28. Coupe histologique de cornée de chien.

Coloration à l'hémalun éosine, coupe transversale, ×62,5 (d'après (BACHA 2012))

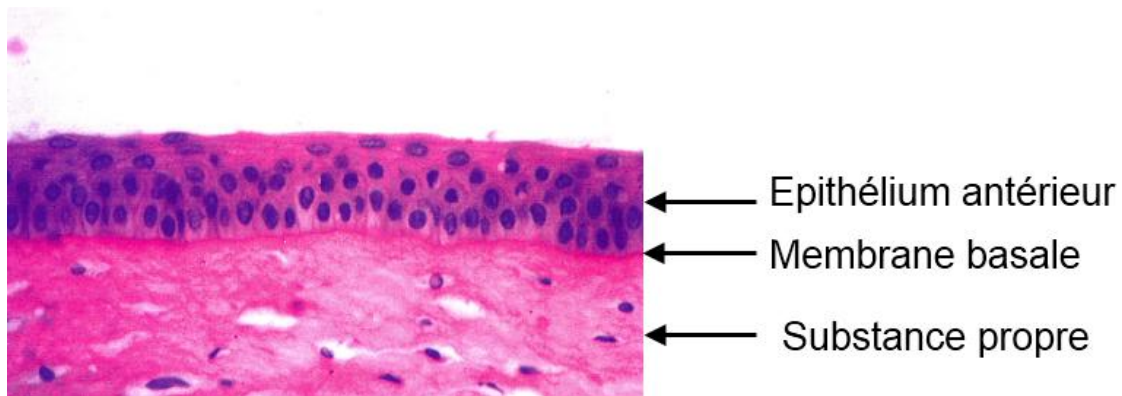


Figure 29. Coupe histologique de la partie antérieure de la cornée d'un chien.

Coloration à l'hémalun éosine, ×125 (d'après (AUGHEY 2001))

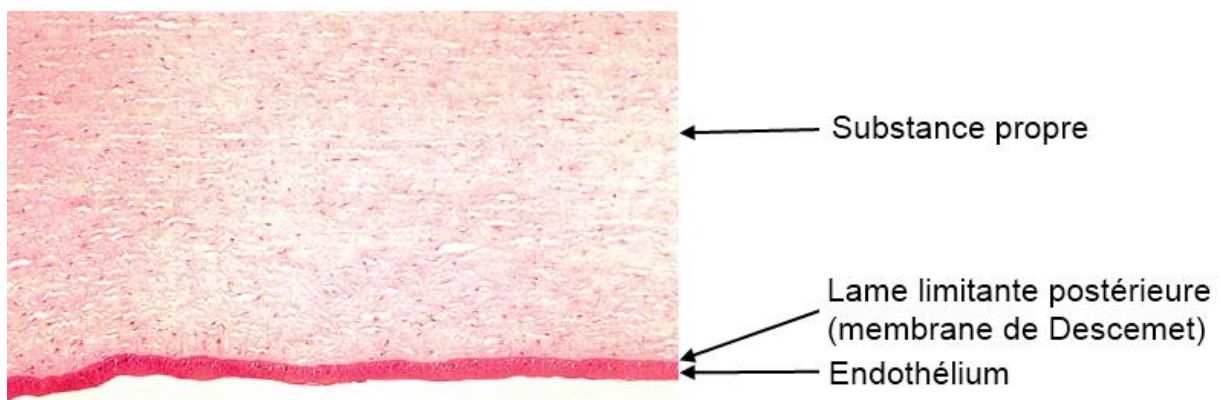


Figure 30. Coupe histologique de la partie postérieure de la cornée d'un chien.

Coloration à l'hémalun éosine, ×62,5 (d'après (AUGHEY 2001))

4. Physiologie cornéenne

4.1. Transparence

Plusieurs mécanismes ont pour but de préserver la fonction principale de la cornée, sa transparence. Tout d'abord l'**organisation** très précise des **faisceaux de collagène** au sein du stroma : ces faisceaux sont de même diamètre et se répartissent en fines lamelles parallèles à la surface cornéenne. L'épithélium et l'endothélium cornéens régulent le degré d'hydratation du stroma en contrôlant les échanges hydriques par un mécanisme de transport actif. Toute variation de l'**hydratation** du stroma cornéen entraîne une modification de l'organisation de ses faisceaux collagéniques et par conséquent un défaut de transparence. Lors de lésion de l'épithélium ou de l'endothélium cornéen, le film lacrymal ou l'humeur aqueuse diffusent vers la cornée, s'accumulent dans la substance propre et entraînent une désorganisation et une perte de transparence: c'est l'œdème cornéen.

L'**absence de pigment, de vaisseau** et de fibre nerveuse de gros calibre au sein de la cornée, ainsi que son absence de **kératinisation** participent également au passage de la lumière à travers la cornée. (EVANS 2013) Ce phénomène est entretenu en outre par le rétinol et l'acide rétinoïque (vitamine A) contenus dans le film lacrymal, qui ont la propriété de se fixer aux récepteurs nucléaires de l'épithélium et du stroma cornéens et d'empêcher la kératinisation de cet épithélium. (BORDERIE 2005)

Les fibroblastes cornéens produisent des protéines ayant la propriété de donner une quasi transparence au tissu, les « *crystalline-like* ». Lors de lésion cornéenne la synthèse de ces protéines chute sévèrement, accompagnant la perte de transparence, et ne reprendra que quelques semaines plus tard lors de la phase de maturation de la cicatrice cornéenne, qui correspond à une amélioration de la transparence. (GUM 2013)

4.2. Nutrition

La cornée saine est avasculaire, elle subvient donc à ses besoins par d'autres biais qu'une vascularisation classique. En effet, elle est alimentée par la couronne de vaisseaux capillaires qui se situe au niveau du limbe, ainsi que par le film lacrymal précornéen et l'humeur aqueuse. (EVANS 2013)

C. La douleur oculaire

1. Les différents types de fibres sensibles

Lorsqu'on étudie la physiologie de la douleur, on distingue différents types de fibres sensibles en fonction de leurs caractéristiques électrophysiologiques: les fibres A (alpha, bêta et delta) et les fibres C. Les fibres assurant la sensibilité oculaire sont de types A-delta et C. (BELMONTE 2004) Les **fibres A-delta** sont des cellules nerveuses de petit diamètre, myélinisées et à conduction lente. Elles transmettent des informations de nature mécanique et thermique. Les **fibres C** possèdent un très petit diamètre et sont amyéliniques. Elles conduisent le message nerveux très lentement et transmettent la sensation de brûlure. (MANN 2007) (Fig.38)

D'autre part, on peut aussi classer les cellules sensibles de l'œil en fonction de la nature du stimulus auquel elles sont le plus sensibles : mécanique, thermique ou chimique. (BELMONTE 1997) Ce classement permet de regrouper les axones en fonction du type de sensation évoquée. (BELMONTE 2004) On distingue ainsi :

- Les fibres mécanoréceptrices

15% des fibres sensibles cornéennes sont activées exclusivement par des stimuli **mécaniques**, elles sont par conséquent mécanoréceptrices. De type A-delta, elles génèrent une réponse rapide permettant de signaler précocement la présence d'une stimulation mécanique mais elles ne permettent pas de quantifier son intensité.

Une partie de ces fibres, présentes uniquement au sein de la cornée, sont porteuses de récepteurs mécano-sensoriels, elles évoquent une sensation non douloureuse, de toucher, uniquement. L'autre partie possèdent des récepteurs mécano-nociceptifs ayant un seuil d'excitabilité plus élevé et sont retrouvées dans les tuniques fibreuse, uvéale et dans la conjonctive. Les nocicepteurs sont des terminaisons libres de fibres nerveuses sensibles ayant un rôle de récepteur à la douleur. (CHAHORY 2010)

Globalement, le seuil d'activation minimal des fibres mécanoréceptrices est plus bas au sein de la cornée que dans la peau, permettant une détection de stimuli mécaniques de plus faibles intensité. (BELMONTE 2004)

- Les fibres nociceptrices polymodales

Ces fibres nerveuses représentent la majorité de l'innervation sensitive cornéenne puisqu'elles constituent 70% des axones. Les fibres nociceptrices polymodales sont pour la plupart de type C, même si quelques-unes appartiennent au type A-delta. Les fibres A-delta

sont responsables de la sensation de douleur immédiate et, par la suite, participent de façon minoritaire à la douleur sourde qui se maintient dans le temps. Celle-ci est principalement due à l'activité des fibres de type C qui permettent aussi de quantifier l'intensité du stimulus.

Les nocicepteurs portés par ces fibres sont dits polymodaux car ils peuvent être activés à la fois par des stimuli douloureux de nature mécanique, chimique, thermique et électrique. (MANN 2007) Ils possèdent une sensibilité différente en fonction de la nature du stimulus évoquant ainsi des sensations de nature diverse. (BELMONTE 2004)

Les nocicepteurs polymodaux possèdent des seuils d'activation plus élevés que les mécanonocicepteurs et les récepteurs au froid. Par conséquent, ils nécessitent des stimuli respectivement mécanique et thermique d'intensité plus importante pour être déclenchés. (CHANTRAINE 1999) Leur rôle est la détection de stimulations mécaniques d'intensité marquée, de températures élevées (au-delà de 39°C), d'agents chimiques irritants et de médiateurs endogènes issus du tissu cornéen lésé, de cellules inflammatoires ou d'une fuite plasmatique. (BELMONTE 2004) Lors de forte stimulation, l'activation de ces nocicepteurs polymodaux continue après l'arrêt du stimulus, évoquant une sensation de brûlure. D'autre part, ils sont inhibés lorsque la température est inférieure à 20°C. (BORDERIE 2005) On retrouve les fibres nociceptrices polymodales dans les tuniques fibreuse, uvéale et dans la conjonctive

L'épithélium cornéen est principalement innervé par des nocicepteurs tandis que le stroma cornéen possède en majorité des mécanorécepteurs. Ceci explique pourquoi un ulcère cornéen superficiel cause une douleur plus importante qu'un ulcère plus profond. (SAMUELSON 2013)

- Les fibres sensibles au froid

10 à 15% de l'innervation cornéenne portent des récepteurs thermosensitifs sensibles au **froid**, à la fois portées par des fibres de type A-delta et C. On les retrouve particulièrement en périphérie de la cornée. (BELMONTE 1997) Contrairement aux autres catégories de fibres, elles émettent spontanément un signal électrique au repos et lorsque la température de la surface cornéenne descend en dessous de 33°C, sa valeur physiologique, on observe une augmentation de fréquence de l'activité électrique des fibres thermoréceptrices. (BELMONTE 2004) Ces fibres sensibles permettent par exemple de déclencher le réflexe de clignement lorsque la surface cornéenne est exposée au vent ou lors d'instillation de collyre. (BORDERIE 2005) Enfin une autre catégorie de récepteurs thermosensitifs, présents dans la

tunique fibreuse de l'œil et la conjonctive, répondent à une baisse de température ou à une diminution du flux sanguin. (CHAHORY 2010)

Chez l'Homme, on constate que les variations thermiques de la cornée ne sont pas ressenties comme telles mais évoquent une sensation d'irritation. (BELMONTE 1997)

2. Neurotransmetteurs

Les fibres sensibles de l'œil contiennent différents types de neuropeptides, en particulier le Peptide Relié au Gène de la Calcitonine (CRGP) et la substance P (SP). Chez le chien, plus de 99% des fibres sensibles cornéennes contiennent à la fois CRGP et SP. (MARFURT 2001) Chez la souris on trouve respectivement 60% et 20% de fibres contenant le CRGP et la SP. (FELIPE 1999)

Le rôle de la **substance P** dans la transmission du message douloureux n'est pas clairement établi. En revanche, on connaît son rôle pro-inflammatoire dû à ses propriétés vasodilatatrices et elle serait par conséquent un médiateur neurogène de la réponse inflammatoire. Par ailleurs, la substance P participe au maintien de l'intégrité de la cornée puisqu'elle stimule le renouvellement de l'épithélium cornéen et la cicatrisation cornéenne. On la retrouve physiologiquement dans la cornée, l'iris, la partie antérieure de la sclère et dans le film lacrymal.

Le **peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP)**, un neuropeptide au fort pouvoir vasodilatateur, est retrouvé au sein de l'épithélium cornéen et du film lacrymal. (MULLER 2003) La substance P et le CGRP sont tous les deux répartis dans les principaux plexus nerveux sensitifs de la cornée.

Enfin, le *vaso-active intestinal peptide (VIP)* participe à la libération présynaptique d'acétylcholine. Il potentialise ainsi le spasme du sphincter ciliaire qui contribue à la sensation de douleur oculaire.

3. Sensibilisation périphérique

Lorsque les nocicepteurs sont **stimulés de manière répétée** leur seuil d'activation diminue et la fréquence d'émission de leurs potentiels d'action augmente. Par conséquent ils deviennent plus réactifs, c'est ce que l'on appelle la sensibilisation ou l'hyperalgésie. (CHANTRAINE 1999; BELMONTE 2004)

On rencontre également ce phénomène lors d'**inflammation locale**. En effet, les médiateurs de l'inflammation émis par les cellules lésées, les cellules inflammatoires ou provenant du plasma, interagissent des récepteurs membranaires protéiques des nocicepteurs et déclenchent

ainsi une réaction en chaîne à l'origine de la sensibilisation ou de l'activation des fibres sensibles. Ce phénomène explique la sensation de douleur et la sensibilité accrue des tissus enflammés. (BELMONTE 2004)

La **sensibilisation** s'étend à la périphérie de la zone initialement stimulée par une conduction antidromique de l'influx nerveux. (Fig.35) Ceci est illustré par exemple lors de lésions cornéennes. Les fibres sensibles de la cornée sont alors stimulées et la conduction antidromique de l'influx nerveux qui en découle entraîne la libération de médiateurs humoraux au sein du segment antérieur. Ces molécules sont à l'origine du myosis, de l'hyperhémie, du spasme ciliaire et du passage accru de protéines dans l'humeur aqueuse. (CHAHORY 2010)

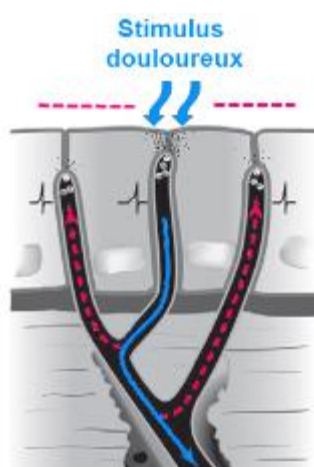


Figure 31. Régionalisation de la sensibilisation. (d'après (BELMONTE 2004))

Lorsqu'un stimulus douloureux active la terminaison nerveuse d'une fibre nociceptrice polymodale, l'impulsion nerveuse se propage le long de l'axone de manière centripète (flèche pleine) ainsi que de manière antidromique dans les autres terminaisons nerveuses (flèches pointillées). La libération des neuropeptides a donc lieu non seulement au point de stimulation mais aussi dans la zone voisine (pointillés).

4. Sensibilisation centrale

Les stimuli douloureux transmis par les fibres C, causent la libération de glutamate au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Lors de situations physiologiques normales, celui-ci active alors les récepteurs AMPA des neurones secondaires, dits neurones de projections nociceptifs, ce qui permet la transmission du message nociceptif. Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) eux sont alors inactifs. Ils entrent en jeu lorsque la stimulation nociceptive est répétée ou intense, la libération prolongée de substance P et de glutamate rend

peu à peu les récepteurs NMDA sensibles au glutamate. Sa stimulation par le glutamate déclenche ensuite une cascade de réactions moléculaires qui aboutit à une modification durable de la synapse.

La réponse des neurones secondaires est alors d'intensité plus grande pour un stimulus de même nature. Ce phénomène biochimique appelé « **wind-up** » est transitoire et réversible. De plus, les neurones secondaires deviennent sensibles aux informations provenant des fibres A- β de seuil de sensibilité bas aux stimuli mécaniques. La stimulation des mécanorécepteurs, ne transmettant normalement pas d'informations douloureuses, est alors à l'origine d'une sensation nociceptive. Ceci participe aussi au phénomène de sensibilisation centrale.

A long terme, cette situation peut mener à un état de sensibilisation centrale à support cellulaire permanent (phénomène de sprouting). (HERRERO 2000)

L'application clinique de ce phénomène est qu'un stimulus douloureux prolongé ou d'intensité importante peut causer des douleurs chroniques à long terme. Il est donc important de prendre en charge la douleur correctement et précocement.

5. Manifestations cliniques de la douleur oculaire

Les axones issus du noyau sensitif du nerf trijumeau (V) se projettent dans les noyaux des nerfs crâniens III, IV, VI et VII. Ces connexions sont à l'origine de l'arc réflexe présent lors de douleur oculaire. L'afférence est portée par le nerf V et l'efférence par les nerfs III, IV, VI et VII qui induisent les signes suivants :

- **Blépharospasme** : dû à la contraction du muscle orbiculaire sous l'action du nerf facial (VII)
- **Enophtalmie** : provoquée par la stimulation des nerfs III et VI qui entraînent la contraction des muscles rétracteurs du bulbe. L'enophtalmie cause une **procidence** passive de la membrane nictitante.
- **Larmolement** : déclenché par l'excito-sécrétion des glandes lacrymales par les fibres parasympathiques issues du noyau du VII.

Lors de douleur oculaire, particulièrement lors d'atteinte uvéale, l'animal présente fréquemment une **photophobie**. La stimulation nociceptive du nerf trijumeau induit une hyperalgésie au sein de toutes les structures qu'il innerve. Par conséquent, la stimulation du nerf optique, même si elle n'est pas nociceptive, déclenche une sensation douloureuse. Toute stimulation lumineuse induisant une douleur, l'animal ne supporte plus la lumière.

Dans le cas d'uvéite antérieure ou de lésion cornéenne, la stimulation des terminaisons nerveuses induit la libération de neuropeptides pro-inflammatoires, tels que la substance P, qui se fixent sur les fibres lisses du sphincter de l'iris et entraînent un **myosis**. Lors de douleur cornéenne, la stimulation des terminaisons nerveuses entraîne par conduction nerveuse antidromique (fig. 31) le même phénomène, appelé réflexe oculopupillaire.

D'autre part, la sensation de gêne lors d'atteinte oculaire peut se manifester par un **frottement** et de manière non spécifique par une **atteinte de l'état général**. (CHAHORY 2010)

6. Innervation sensitive de la cornée

La cornée est le tissu périphérique le plus innervé du corps, elle reçoit un riche réseau de nerfs sensitifs et autonomes. (MULLER 2003) Chez l'Homme, sa densité nerveuse se situe dans un intervalle de 20 à 40 fois celle de la pulpe dentaire et de 300 à 600 fois celle de la peau. (MULLER 1997)

6.1. Origine nerveuse : le nerf trijumeau (V)

L'innervation sensitive de la cornée est fournie par les axones périphériques des nerfs issus du ganglion trigéminé. Ceux-ci cheminent jusqu'au globe oculaire au sein du nerf trijumeau (V) puis de ses branches ophtalmique et maxillaire. (BELMONTE 2004)

- **Nerf ophtalmique** : Comme nous l'avons vu précédemment cette branche du nerf V donne naissance au nerf nasociliaire. Celui-ci se divise pour former les nerfs ciliaires longs et courts qui fourniront l'innervation sensitive de la cornée et d'autres parties du bulbe oculaire. (EVANS 2013)
- **Nerf maxillaire** : Chez le singe et le chat, une faible partie des fibres sensitives cornéennes seraient issues du nerf maxillaire. Cependant, les études ayant cherché à quantifier l'importance relative de cette innervation sont contradictoires : certaines observent que 4% des fibres sensorielles cornéennes sont issues du nerf maxillaire chez le chat (MORGAN 1987), alors que d'autres n'en trouvent aucune (MARFURT 1989). Quoiqu'il en soit, le rôle de cette innervation dans la sensibilité cornéenne est minime. (MARFURT 1989)

6.2. Organisation de l'innervation cornéenne

Dans les espèces canine et féline, les nerfs ciliaires abordent le bulbe oculaire par sa face postérieure, puis progressent rostralement par un trajet intra scléral avant de rejoindre l'espace suprachoroïdal.

- Innervation péricornéenne

Aux abords de la cornée se forme un plexus nerveux, superficiel et dense, dessinant un anneau de 0,8 à 1 mm de large au niveau du limbe. Ce réseau, appelé **plexus péricornéen**, est constitué d'axones d'origines variées qui se regroupent et s'anastomosent. Ces fibres nerveuses sont en effet issues à la fois de la conjonctive bulbaire, de la sclère, de la périphérie des vaisseaux du limbe et de la partie antérieure du plexus sous-épithélial. On distingue deux parties au sein du plexus péricornéen (Fig.31) :

- La zone la plus externe, dite *épisclérale*, est composée principalement de faisceaux nerveux péri-vasculaires. Elle comporte aussi un réseau nerveux peu fourni à hauteur du stroma limbique, constitué d'axones individualisés suivant des directions aléatoires.
- La zone plus interne, dite *péri-cornéenne*, comporte des faisceaux nerveux de faible diamètre qui se ramifient et s'anastomosent pour former un réseau nerveux plus dense. Certains de ces axones prennent une direction centripète et s'anastomosent avec les cellules nerveuses de la partie antérieure du plexus sous-épithélial. (MARFURT 2001; EVANS 2013)

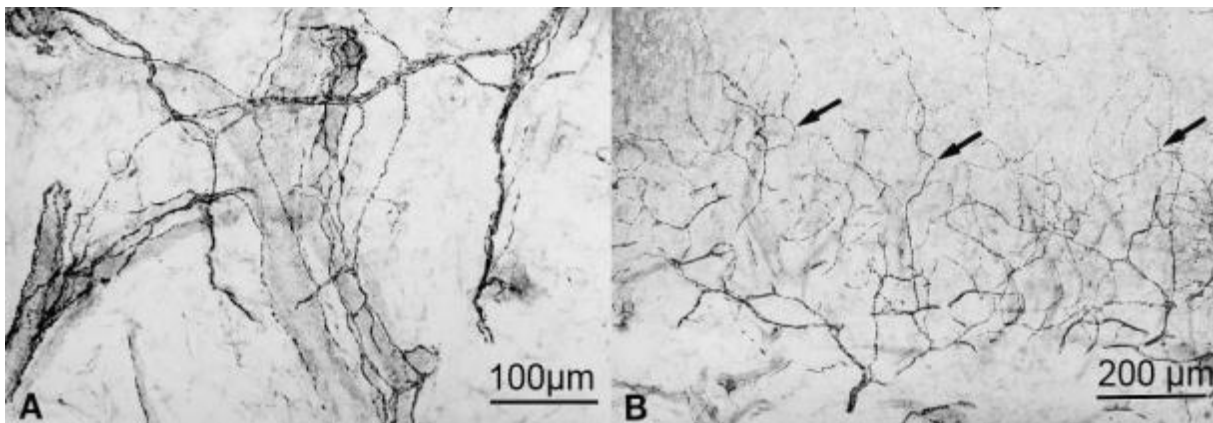


Figure 32. Innervation du limbe sclérocornéen : le plexus péricornéen (d'après (MARFURT 2001))

Microscopie photonique.

- A. Zone la plus externe du plexus : la zone *épisclérale*. Le réseau nerveux est peu dense et constitué de fibres nerveuses associées aux artères et veines irrigant le limbe.
- B. Zone *péri-cornéenne*. Le maillage nerveux est dense et formé de cellules nerveuses de petit diamètre qui s'anastomosent ensuite en grande majorité avec les axones du plexus sous-épithélial.

Une partie des fibres nerveuses quittent le plexus péricornéen en faisceaux et pénètrent la cornée de manière radiaire à hauteur de la membrane basale de l'épithélium. Une fois au sein de la cornée, ces faisceaux se divisent rapidement en groupes de fibres nerveuses de plus petite taille qui s'intercalent entre les cellules de l'épithélium cornéen. Ce réseau innerve la région péri-limbique sur 2 à 4 mm de largeur, il participe donc à la sensibilité périphérique de la cornée. (BELMONTE 1997; BARRETT 2001)

- Innervation cornéenne

La majorité des fibres nerveuses pénétrant la cornée traverse le limbe groupée en faisceaux nerveux de grande taille, disposés de manière radiaires et répartis à intervalle régulier. Ces faisceaux pénètrent la cornée à hauteur de la partie moyenne du stroma cornéen. (cf. Fig.32) Chez l'Homme, on trouve 30 à 80 faisceaux (JIUNCHENG 2010). Chez le chien, on en compte entre 14 et 18. (BARRETT 2001). Dans l'espèce féline, leur nombre varie de 16 à 20, avec une moyenne de 19. (CHAN-LING 1989)

A partir du limbe, les troncs nerveux prennent une direction ascendante et centripète, tout en se ramifiant de façon dichotomique et répétée. Les branches issues de ces divisions s'anastomosent pour former un réseau complexe en partie antérieur du stroma cornéen, le **plexus sous-épithélial**. D'autre part, les axones perdent leur myélinisation à environ 1 mm du limbe et se retrouvent entourées uniquement par les cellules de Schwann. Ils évoluent au sein de la matrice extracellulaire du stroma cornéen, à proximité des kératocytes qui les enveloppent parfois dans des extensions cytoplasmiques. (MULLER 2003) Le plexus sous-épithélial constitue un maillage nerveux dense qui couvre toute la surface cornéenne sans interruption. Au sein de ce réseau, d'une épaisseur de 0,4 à 0,5 mm, la densité nerveuse est plus importante dans la partie antérieure que postérieure. (Fig.33-34) (MARFURT 2001; GUM 2013)

De fins faisceaux de cellules nerveuses quittent le plexus sous-épithélial et prennent une direction ascendante. Une partie d'entre eux émettent des terminaisons nerveuses nues dans les couches les plus superficielles de la cornée ainsi qu'au sein du stroma antérieur et moyen. L'autre partie des faisceaux traversent la membrane basale de l'épithélium cornéen et distribuent des branches nerveuses latérales, parallèles à la surface cornéenne, appelées « **cordons épithéliaux** ». (MULLER 2003) Ces cordons sont composés de 2 à 6 axones et s'étendent sur une longue distance dans une direction donnée. De plus, des cellules nerveuses individualisées de 0,05 à 2,5 μm s'anastomosent avec les cordons épithéliaux pour former le **plexus subbasal**, localisé entre la membrane de Bowman et la couche basale de l'épithélium. Ce réseau comporte à la fois des fibres nerveuses droites et des fibres moniliformes (en collier

de perle). (MULLER 2003) Ces dernières produisent des extensions qui partent verticalement pour enfin atteindre la couche externe de l'épithélium. (Fig.33) L'aspect moniliforme de certaines cellules nerveuses est dû à la présence de nombreuses varicosités riches en mitochondries et en vésicules renfermant des particules de glycogène et des neuropeptides. Les extensions nerveuses s'immiscent entre les cellules de l'épithélium cornéen et émettent des terminaisons nerveuses en « boutons » (bulbes proéminents) à quelques microns de la surface cornéenne. Les cellules épithéliales et les fibres sensorielles sont en contact étroit. Cette innervation superficielle apporte la majeure partie de la sensibilité cornéenne. (BELMONTE 1997; BARRETT 2001)

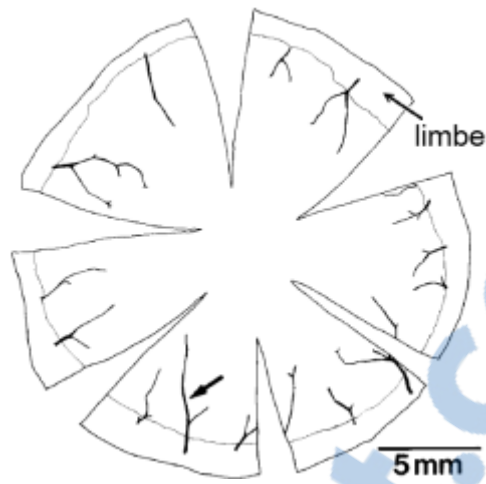


Figure 33. Innervation cornéenne

Schéma représentant la cornée d'un chien, reconstituée à partir de 6 sections radiales. Le sujet possède 15 faisceaux nerveux pénétrant la cornée au niveau du limbe, à hauteur de la moitié antérieure du stroma. (d'après (MARFURT 2001))

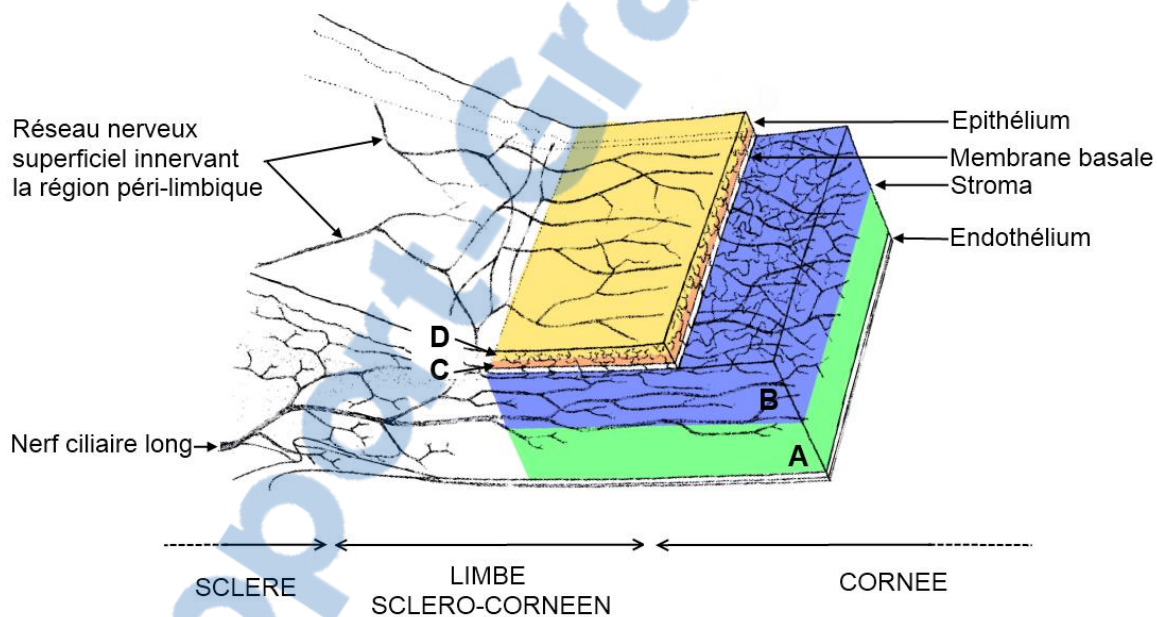


Figure 34. Représentation tridimensionnelle de l'innervation cornéenne.

Les nerfs ciliaires longs arrivent dans la région du limbe sclérocornéen et se divisent en plusieurs branches qui pénètrent la cornée. Elles forment au sein du stroma antérieur (B) un dense réseau nerveux, le plexus sous-épithélial. A l'opposée, la partie postérieure du stroma cornéen (A) est très pauvrement innervée.

Les fibres nerveuses traversant la membrane basale de l'épithélium forment un maillage dense à la base de l'épithélium cornéen (C), le plexus subbasal, qui émet des terminaisons nerveuses vers la partie superficielle de l'épithélium (D). (d'après (SAMUELSON 2013))

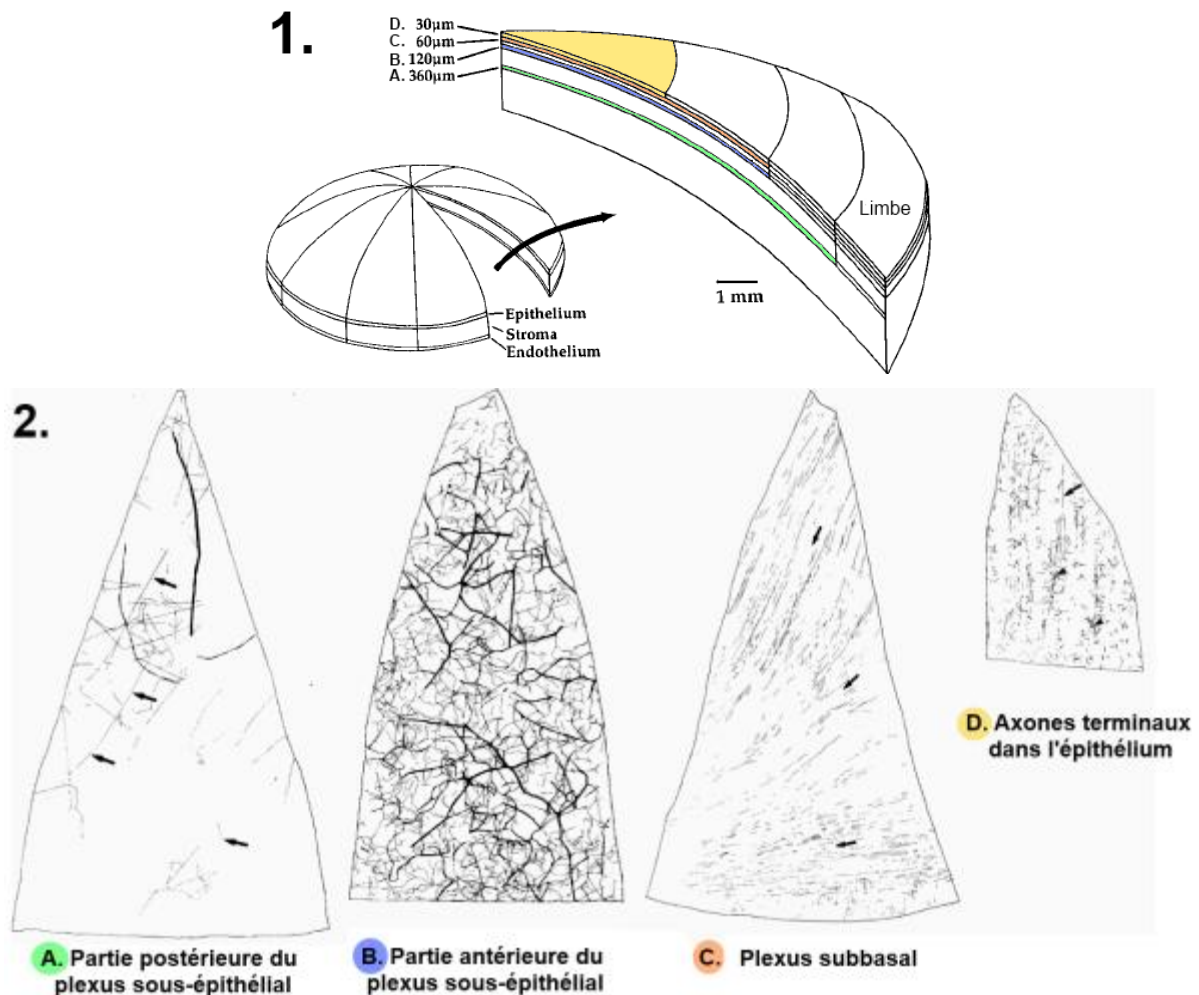


Figure 35. Densité et répartition de l'innervation cornéenne

1. Des coupes de 30 μm d'épaisseur, parallèles à la surface cornéenne, sont réalisées à différents niveaux de la cornée. Les fibres nerveuses sont ensuite mises en évidence par immunohistochimie, donnant les représentations suivantes.
2. Les coupes cornéennes sont classées de la plus profonde à la plus superficielle.
 - A. La partie postérieure du plexus sous-épithélial se situe en partie moyenne du stroma cornéen. Cette zone est faiblement innervée et comporte des axones de faible diamètre possédant une trajectoire rectiligne de direction aléatoire.
 - B. A l'inverse, la partie antérieure du plexus sous-épithélial est constitué d'un réseau dense et complexe, formé de faisceaux nerveux de diamètres variés et d'axones individualisés qui s'anastomosent.
 - C. La coupe réalisée à hauteur de la couche basale de l'épithélium cornéen met en évidence le plexus subbasal, comprenant les axones dits « cordons épithéliaux ». Ceux-ci cheminent parallèlement à la surface cornéenne et on distingue des groupes suivant globalement les mêmes directions (représentées par les flèches) même si individuellement les axones possèdent des directions variées.
 - D. Au sein de la partie la plus superficielle de l'épithélium cornéen, on distingue quelques cordons épithéliaux (flèche) et surtout une riche innervation par les courtes branches terminales issues de ces cordons.

- Densité nerveuse

Chez l'Homme, le plexus subbasal regroupe 5400 à 7200 cordons nerveux et un total de 19000 à 44000 axones. En s'appuyant sur la théorie selon laquelle un axone donnerait naissance à au moins 10 à 20 terminaisons nerveuses, on peut extrapoler qu'il y ait 315000 à 630000 nocicepteurs. En se basant sur une surface cornéenne de 90 mm², ceci équivaut à une densité d'environ 7000 nocicepteurs/mm². La densité de fibres nerveuses au sein de la cornée est en moyenne deux à trois fois plus élevée chez l'Homme qu'au sein des autres espèces.

Les terminaisons nerveuses sont réparties dans toutes les zones de la cornée, de l'apex au limbe, même si la densité nerveuse varie en fonction des régions.

6.3. Fonctions de l'innervation sensitive de la cornée

6.3.1. La protection de la cornée

L'innervation sensitive cornéenne permet en premier lieu d'assurer sa protection en fournissant un **signal** à l'individu lors d'agression extérieure afin de prévenir une lésion ou d'informer de son existence. Les mécanismes de protection mis en place lors de détection d'un stimulus mécanique, chimique ou thermique, sont : la fermeture rapide des paupières, la rétraction du globe et la procidence de la membrane nictitante. La fermeture involontaire et rapide des paupières lorsque la cornée reçoit un stimulus mécanique est appelée **réflexe cornéen**. La voie afférente mise en jeu est le nerf trijumeau (V) et la voie efférente le nerf facial (VII). (BELMONTE 1997; EVANS 2013)

6.3.2. L'inflammation neurogène

Lors de lésion oculaire, les nerfs sensitifs cornéens interviennent dans la mise en place de la réaction inflammatoire. (BELMONTE 1997; EVANS 2013) En effet, lorsqu'elles sont activées, les fibres nociceptrices polymodales émettent des neuropeptides. Ces molécules ont des propriétés pro-inflammatoires : elles favorisent la libération d'autres médiateurs de l'inflammation, le chimiotactisme des cellules inflammatoires et l'extravasation plasmatique. Ainsi, le stimulus douloureux entraîne la mise en place d'un contexte inflammatoire, c'est ce que l'on appelle l'**inflammation neurogène**. Comme nous l'avons évoqué précédemment (Fig.35), les neuropeptides ne sont pas émis uniquement dans la branche terminale de la fibre nerveuse ayant reçu le stimulus, mais dans toutes les branches de la fibre nociceptrice activée. L'inflammation concerne donc une zone plus étendue que celle ayant reçue le stimulus

douloureux. (BELMONTE 2004) Parmi les neuropeptides mis en jeu, on considère que la substance P et le CGRP pourraient agir par le biais des prostaglandines.

Cliniquement l'inflammation consécutive à une lésion oculaire se traduit par un myosis, une vasodilatation locale, une rupture de la barrière hémato-aqueuse, une infiltration par des cellules inflammatoires (leucocytes, plaquettes, mastocytes) et une augmentation de la pression intraoculaire. (BORDERIE 2005) On retrouve précocement les médiateurs inflammatoires dans la conjonctive, l'uvéa antérieure et la rétine, alors qu'il faut attendre 2 à 3 heures pour observer des cellules polynucléaires et des monocytes aux marges d'une lésion cornéenne puisque ce tissu est avasculaire. (BELMONTE 1997)

6.3.3. Le rôle trophique

L'innervation sensitive de la cornée participe au fonctionnement trophique de la cornée, elle contribue en particulier à moduler les processus de **réparation tissulaire** lors de lésion.

Plusieurs études suggèrent qu'au sein de la cornée les fibres nerveuses synthétisent des substances solubles favorisant le fonctionnement trophique des cellules épithéliales et réciproquement. Les neuropeptides produits stimulent la production de collagène de type VII, la croissance et la différenciation cellulaire. Lorsque la cornée est saine, le relargage de ces facteurs par les cellules nerveuses est stimulé par le clignement des paupières et le dessèchement de la surface oculaire et permet le renouvellement physiologique des cellules épithéliales. (MULLER 2003) Les molécules impliquées ne sont pas connues avec certitude. La substance P semble intervenir, ce qui est soutenu par le fait que lors de lésion du nerf trijumeau sa concentration dans le film lacrymal diminue. D'autre part, la sécrétion lacrymale de CGRP augmente lors de cicatrisation cornéenne, ce qui suppose son implication. En ce qui concerne la noradrénaline, les observations sont contradictoires.

Lorsque l'innervation sensitive de la cornée est altérée une **kératite neurotrophique** se met en place, se manifestant cliniquement par la formation d'ulcère et d'un œdème cornéen. (BELMONTE 1997; EVANS 2013) D'un point de vue physiopathologique, on observe alors une baisse de la prolifération des cellules épithéliales, une augmentation de l'exfoliation des cellules épithéliales de surface, une érosion spontanée de l'épithélium et une dégradation de la cicatrisation cornéenne. (MARFURT 2001) Les cas de kératites neurotrophiques sont retrouvés lors d'infection par un *Herpes virus*, lors d'atteinte du nerf trijumeau ou lors de lésion des fibres des nerfs ciliaires, par exemple suite à une chirurgie réfractive. (MULLER 2003)

7. Innervation autonome de la cornée

7.1. Innervation sympathique

La cornée des Mammifères reçoit des fibres sympathiques, issues du ganglion cervical supérieur ipsilatéral, qui cheminent au sein du nerf nasociliaire puis des nerfs ciliaires courts et longs. Les fibres nerveuses sympathiques sont le plus souvent amyéliniques et leur neurotransmetteur est l'acétylcholine, même si certaines contiennent aussi de la sérotonine. (BORDERIE 2005) Chez le chat, l'innervation sympathique représente 10 à 15% de l'innervation cornéenne totale. (MULLER 2003)

7.2. Innervation parasympathique

Dans l'espèce féline, des fibres parasympathiques issues du ganglion ciliaire innervent la cornée. Cependant chez le chien leur présence n'a pas été démontrée. (MULLER 2003)

8. Sensibilité cornéenne

8.1. Evaluation de la sensibilité: les esthésiomètres

Un esthésiomètre apporte une évaluation semi-quantitative de la sensibilité. Il permet de déterminer le seuil de détection d'un stimulus exercé sur la cornée ou sur la conjonctive. (BELMONTE 1997) De façon plus concrète, on exerce une force d'intensité variable à l'aide de l'esthésiomètre et on note la force minimale nécessaire pour déclencher une réponse de la part du sujet. (BARRETT 2001) La réponse objective est le déclenchement du réflexe cornéen et la réponse subjective, évaluable uniquement chez l'Homme, correspond au seuil à partir duquel le sujet ressent le stimulus. (BORDERIE 2005) Pour évaluer la sensibilité cornéenne on note le seuil de réponse minimal à la stimulation mécanique cornéenne, appelé *Corneal Touch Threshold (CTT)*. (BARRETT 2001)

Dès le début du 19^{ème} siècle, l'évaluation de la sensibilité cornéenne a suscité de l'intérêt. Il a cependant fallu attendre 1894 pour qu'une première méthode de mesure soit proposée par Von Frey. Le principe de base est le suivant : lorsque l'on applique un long **cheveu** perpendiculairement à une surface jusqu'à ce qu'il se courbe, sa force élastique exerce une contre-pression qui peut être mesurée en appliquant le cheveu sur une balance. (BOBERG-ANS 1955) Cette force est proportionnelle au diamètre et à la longueur du cheveu (BELMONTE 1997) : plus le cheveu est épais et court, plus la force exercée est importante. (GOLEBIEWSKI 2011) Ceci définit le principe de l'esthésiomètre à contact. En 1923, Régnier introduit ce procédé sur des animaux. Il utilise alors des **crins** pour stimuler la cornée et comparer l'efficacité de différents anesthésiques locaux. (REGNIER 1923) Par la suite,

Strughold étudiera la sensibilité cornéenne chez différents animaux de laboratoire en se basant sur ce même principe. (STRUGHOLD 1930)

Toutefois, pour utiliser cette méthode il est nécessaire de posséder une batterie de cheveux calibrés, ce qui la rend inutilisable en pratique clinique courante. En 1955, Bober-Ans proposent donc de remplacer le cheveu par un fil de nylon (BOBERG-ANS 1955). C'est ainsi que prendra naissance l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet, muni d'un **filament de nylon** d'une longueur ajustable allant de 0 à 6 cm et d'un diamètre de 0,8 ou 1,2 mm. (COCHET 1961; GOLEBIEWSKI 2011) La force exercée varie de 11 à 200 mg/mm² (intervalle variable selon les publications) et cette pression diminue lorsque la longueur du filament augmente. Son usage au cours de l'examen ophtalmologique se fait en appliquant le filament avec une longueur de 6 cm perpendiculairement à la cornée. Une personne possédant une sensibilité cornéenne normale détecte ce stimulus, si ce n'est pas le cas la longueur est diminuée de 0,5 cm et la mesure est répétée. Le résultat final est obtenu en faisant une moyenne de plusieurs mesures. (KRACHMER 2011) L'instrument s'accompagne d'une table de conversion permettant de relier la longueur du filament utilisé avec la pression exercée sur l'œil. (GOLEBIEWSKI 2011) Cet outil présente lui aussi ses limites, puisque la force exercée varie en fonction de l'âge du filament de nylon, de son nombre d'utilisations, de l'humidité et de la température ambiantes. (MILLODOT 1967; MURPHY 1998) De plus, l'esthésiomètre de Cochet – Bonnet présente l'inconvénient d'être invasif, de déclencher un stimulus visuel et de nécessiter un positionnement précis. (MURPHY 1996; BELMONTE 1999) Ces différents éléments rendent les tables de conversion moins fiables et les mesures de sensibilité cornéenne moins reproductibles. D'autre part, les esthésiomètres à contact ont aussi le défaut de ne pas permettre un stimulus d'une intensité assez faible pour être en dessous du seuil de clignement chez un sujet sain. (STAPLETON 2004)

Dans le cadre de recherches, plusieurs types d'esthésiomètres ont été étudiés pour stimuler plus spécifiquement les différents récepteurs sensoriels. Dans le but de stimuler les récepteurs thermiques, Brennan et Maurice ont par exemple utilisé l'esthésiomètre **laser à CO₂** (BRENNAN 1989) , de la même manière que l'esthésiomètre à **solution saline chauffée** (BEUERMAN 1979) il permet la création d'un signal thermique, mais en évitant le contact avec la surface cornéenne. En 1988, la **capsaïcine**, un alcaloïde retrouvé dans le piment et à l'origine d'une sensation de brûlure, est proposée pour créer un stimulus chimique. (DUPUY 1988)

Les utilisations pratiques de l'esthésiométrie en médecine humaine sont variées, à la fois pour le diagnostic et le suivi thérapeutique, entre autre chez les patients diabétiques ou

lors de lésions nerveuses. D'autant plus que ces dernières années, les signes de gêne oculaire représentent une préoccupation de plus en plus répandue chez l'Homme. Cette augmentation est consécutive d'une part aux changements du milieu de vie (l'exposition de l'œil à la pollution extérieure, à la climatisation et le port de lentilles de contact (MILLODOT 1978)) et d'autre part à des situations de plus en plus courantes, telles que la sécheresse oculaire (BOURCIER 2005) et les chirurgies réfractives de la cornée (MATSUI 2001; BRAGHEETH 2005; NEJIMA 2005). La montée de cette problématique a entraîné un regain d'intérêt pour l'étude de la sensibilité cornéenne. (MULLER 2003; JIUNCHENG 2010)

Dans ce cadre, les esthésiomètres sans contact ont été développés pour pallier les défauts des esthésiomètres à filament. En 1999, Belmonte a ainsi montré l'intérêt de l'esthésiomètre émettant un **jet d'air** de température contrôlée. Celui-ci permet d'exercer un stimulus mécanique non invasif, dont l'intensité varie selon le débit d'air et pouvant être en dessous du seuil de détection mécanique de la cornée. De plus, il peut aussi créer une stimulation chimique sélective en émettant un jet d'air dont l'intensité est en dessous du seuil de détection mécanique et dont la concentration en dioxyde de carbone (CO₂) est variable. (BELMONTE 1999; STAPLETON 2004) De la même manière, cet outil permet de créer un stimulus thermique, froid ou chaud. (ACOSTA 2001)

Les esthésiomètres sans contact présentent donc l'intérêt d'être non invasifs, de permettre plus facilement l'émission d'un stimulus dont la localisation et les caractéristiques sont reproductibles et d'explorer les réponses des trois types de récepteurs sensoriels présents dans la cornée (mécano-nocicepteurs, thermorécepteurs et nocicepteurs polymodaux). (GOLEBIEWSKI 2011)

8.2. Variations de sensibilité au sein de la cornée

On note que dans l'espèce canine et féline, de la même manière que chez l'Homme, la sensibilité varie en fonction des régions de la cornée. En effet, le **centre** est significativement plus sensible que la périphérie. D'un point de vue structurel, cela s'explique par un réseau de fibres sensorielles et de terminaisons nerveuses plus dense, ainsi que par un meilleur recouvrement dans la partie centrale de la cornée, lié à la ramification centripète des fibres nerveuses. (CHAN-LING 1989; BARRETT 2001; BLOCKER 2001; JIUNCHENG 2010) Selon certaines études, la densité de terminaisons nerveuses serait directement proportionnelle à la sensibilité cornéenne. (BELMONTE 2004; BENITEZ-DEL-CASTILLO 2007) On peut supposer que la sensibilité accrue du centre de la cornée trouve son utilité dans le fait que cette zone est la plus exposée aux agressions extérieures.

D'autre part, si on divise la périphérie de la cornée en 4 quadrants, on constate alors que les quarts nasal et temporal présentent une sensibilité nettement supérieure aux quarts ventraux et dorsaux. (BARRETT 2001) Chez l'Homme il a été démontré que lorsque les cellules de l'épithélium cornéen subissent l'hypoxie, comme au cours du sommeil pendant lequel les paupières restent fermées, la sensibilité cornéenne diminuait. (MILLODOT 1979) Par conséquent, on peut supposer que cette baisse de sensibilité en régions dorsale et ventrale de la cornée soit liée au recouvrement partiel par les paupières supérieure et inférieure et par la membrane nictitante. Les mêmes constatations ont été faites chez le chat. (CHAN-LING 1989)

8.3. Facteurs de variation de la sensibilité cornéenne

8.3.1. Facteurs interindividuels

- **Espèce**

Il existe des différences significatives de sensibilité en fonction des espèces. Dans l'ordre décroissant, on trouve une sensibilité plus élevée chez l'Homme, puis chez le chat et enfin chez le chien.

- **Indice crânien**

Au sein de l'espèce canine, on observe une importante différence de sensibilité cornéenne en fonction de l'indice crânien de l'individu. Les chiens de type dolichocéphale (Lévriers..) possède la sensibilité la plus accrue, viennent ensuite les mésocéphales (Labradors...) et enfin les brachycéphales (Bouledogue...). (BARRETT 2001) On retrouve le même phénomène dans l'espèce féline, puisque les chats brachycéphales possèdent une sensibilité cornéenne inférieure à celle des chats de race Européenne. (BLOCKER 2001) (Fig.36)

Il est possible que la faible sensibilité cornéenne chez les chiens et chats de type Brachycéphale soit liée à la surexposition de leurs globes oculaires proéminents. (BLOCKER 2001)

Homme	Chat	Chien		
10-14	43	96		
		Dolichocéphales	Mésocéphales	Brachycéphales
		74	93	141

Tableau 1. Comparaison des valeurs moyennes de CTT chez l'Homme, le chat et le chien Unité : mg/ 0,0113 mm² (d'après (CHAN-LING 1989; BARRETT 2001))

- **Pigmentation irienne**

Chez l'Homme, les individus aux yeux bleus possèdent une cornée plus sensible que ceux ayant les yeux marron. (MILLODOT 1975) De même, chez le lapin, on observe une sensibilité accrue chez les sujets albinos. (MILLODOT 1978) Le mécanisme à l'origine de cette variation reste méconnu.

- **Age**

Chez l'Homme, les études abordant l'influence de l'âge sur la sensibilité cornéenne sont contradictoires et plusieurs d'entre elles ne mettent pas en évidence d'influence de l'âge sur la structure et la densité nerveuse de la cornée. (GRUPCHEVA 2002; ERIE 2005; BENITEZ-DEL-CASTILLO 2007) Cependant, d'autres résultats montrent une hypoesthésie notable à partir de 40 ans et particulièrement après l'âge de 70 ans. (MILLODOT 1972; BORDERIE 2005) Cette baisse de sensibilité serait liée à une diminution de la densité nerveuse au sein de l'épithélium cornéen, qui elle aussi est significative à partir de 70 ans, et à l'apparition d'anomalies des nerfs, particulièrement en périphérie de la cornée. L'apparition de ces anomalies impliquerait des dépôts lipidiques entraînant une dégénérescence des fibres nerveuses, ainsi qu'un épaissement de la cornée secondaire à la déficience de l'endothélium. (JIUNCHENG 2010)

Dans l'espèce canine une étude comparant la sensibilité cornéenne avant et après l'âge de 6 ans, aboutit à la conclusion qu'il n'existe aucune relation entre l'âge et la sensibilité cornéenne. (BARRETT 2001) Ce sujet est cependant peu étudié chez le chien et le chat.

- **Statut reproducteur**

Chez la Femme, on observe une diminution de la sensibilité cornéenne au cours de la grossesse, particulièrement en s'approchant du terme. (RISS 1981) Ce phénomène est associé à une augmentation de l'épaisseur et du rayon de courbure de la cornée, qui semblent toutes deux consécutives à la présence d'un œdème cornéen. (MILLODOT 1977; SAMRA 2013) On retrouve cette baisse de sensibilité lors de la période paramenstruelle et elle serait liée au même mécanisme. (MILLODOT 1977)

- **Autres**

Chez le chien et le chat, il n'existe aucune différence de sensibilité en fonction du **sex**e de l'individu et de la **latéralisation** de l'œil (entre l'œil gauche et droit). (CHAN-LING 1989; BARRETT 2001)

- **Cycle nycthémeral**

Les études menées chez l'Homme mettent en évidence une augmentation de la sensibilité cornéenne au cours de la journée. (MILLODOT 1972) En effet celle-ci augmente significativement dans les 4 heures suivants le réveil, puis progressivement au cours de la journée. Elle rejoint une valeur identique après chaque nuit de sommeil. Ces fluctuations de sensibilité sont corrélées à une variation d'épaisseur cornéenne, qui est plus élevée au réveil et diminue significativement dans les premières heures d'éveil. (DU TOIT 2003)

Or, de précédentes études ont montré que la fermeture des paupières entraînait une baisse de sensibilité et une augmentation d'épaisseur cornéennes, ce qui permet d'expliquer l'influence d'une nuit de sommeil sur la sensibilité et l'épaisseur cornéennes. (MILLODOT 1979) Ce mécanisme s'explique de la manière suivante. Au cours de la journée la cornée reçoit de l'oxygène principalement par diffusion à travers le film lacrymal, secondairement des vaisseaux limbiques et de manière plus négligeable de l'humeur aqueuse. Lorsque les paupières sont closes, la diffusion d'oxygène par le film précornéen est quasiment nulle, l'oxygène provient alors de la conjonctive palpébrale supérieure et est fournie en plus faible quantité. La fermeture des paupières est donc à l'origine d'une hypoxie cornéenne. (MILLODOT 1980; BORDERIE 2005)

Les mécanismes mis en jeu lors de la fermeture prolongée des paupières ont été étudiés chez le lapin, chez qui les mêmes variations ont été observées. Ils font intervenir une baisse d'activité des acétylcholine-transférases et une diminution de la quantité d'acétylcholine des cellules épithéliales de la cornée. (MINDEL 1979)

- **Port de lentilles**

Le port prolongé de lentilles de contact peut entraîner un affaiblissement réversible de la sensibilité cornéenne. (MILLODOT 1978; MURPHY 2001) Plus récemment, les conséquences du port de lentilles d'orthokératologie ont été évaluées. L'étude à ce sujet démontre une baisse de sensibilité cornéenne significative, suite à une nuit de port, qui pourrait être consécutive à la pression exercée sur la cornée par ces lentilles. (LUM 2013)

- **Lumière**

Il a été montré chez l'Homme qu'une exposition à la lumière **UV** entraîne une diminution transitoire de la sensibilité cornéenne. (MILLODOT 1984)

8.3.3. Facteurs pathologiques

- **La sécheresse oculaire**

De nos jours, la sécheresse oculaire est le motif de consultation principal en ophtalmologie humaine et 33% des individus de plus de 50 ans sont concernés par cette gêne. Parmi les facteurs favorisant la sécheresse oculaire on trouve le diabète sucré, le port de lentilles de contact, la chirurgie photoréfractive LASIK et le vieillissement. D'autres facteurs mis en jeu sont liés à la conformation des annexes du globe, tels que la lagophtalmie, la présence d'ectropion ou d'une paralysie palpébrale.

La plupart de ces facteurs favorisant représentent des situations dans lesquelles une hypoesthésie cornéenne est parfois observée. Il est donc intéressant de se pencher sur la relation entre sécheresse oculaire et sensibilité cornéenne, afin de comprendre l'implication de l'œil sec dans l'hypoesthésie cornéenne observée. Les études à ce sujet ont mis en évidence une baisse de sensibilité cornéenne chez les individus atteints de sécheresse oculaire. L'une d'entre elle en particulier a démontré à l'aide d'un esthésiomètre sans contact une diminution significative de la sensibilité cornéenne aux stimulations mécanique, chimique et thermique. D'autre part, l'usage de la microscopie confocale a permis de corréler cette atteinte à des modifications structurelles. En effet, les sujets concernés possèdent un nombre et une densité de fibres nerveuses plus faibles au sein du plexus sous-épithélial et une proportionnalité a été mise en évidence entre ces critères structurels et la diminution de sensibilité cornéenne. On observe aussi la présence de micronévromes, séquelles de lésions des fibres nerveuses. (BOURCIER 2005; BENITEZ-DEL-CASTILLO 2007)

Pour résumer, la sécheresse oculaire, par les modifications cornéennes qu'elle engendre, cause une baisse de sensibilité cornéenne. Par conséquent, on comprend que les facteurs favorisant de sécheresse oculaire soient aussi des situations prédisposant à l'apparition d'hypoesthésie cornéenne.

- **Affections systémiques**

Lors de **diabète sucré** chez l'Homme, on observe une baisse de sensibilité cornéenne (ROGELL 1980; LV 2013) proportionnelle à la durée de la maladie. Cette hypoesthésie est rarement constatée dans les 5 premières années, touche 1/4 des patients entre 5 et 10 ans d'évolution du diabète, puis 2/3 entre 10 et 15 ans et enfin plus de 80% après 15 années de maladie. (BORDERIE 2005) D'autre part, le risque d'hypoesthésie cornéenne chez un individu est proportionnelle à l'importance du déséquilibre glycométabolique du sujet diabétique. (DUCREY 1999)

De même, une étude menée chez le chien met en évidence une diminution de la sensibilité cornéenne chez les sujets diabétiques. Cependant, aucune relation n'a été mise en évidence entre cette atteinte et la durée de la maladie ou la glycémie. (GOOD 2003)

La mise en place de l'hypoesthésie cornéenne est une des conséquences de la neuropathie périphérique causée par le diabète sucré et dont le mécanisme physiopathologique n'est pas connu avec certitude. (LAWRENSEN 1997) Différents mécanismes pourraient prendre part. D'une part, la compression mécanique des gaines de Schwann ou la démyélinisation partielle secondaire à une anomalie du métabolisme lipidique. D'autre part, le changement de concentration en myo-inositol dans le cytoplasme des cellules nerveuses qui serait à l'origine d'une baisse d'activité des ATPase sodium-potassium et par conséquent d'une diminution de la vitesse de conduction nerveuse. (BORDERIE 2005)

Chez les sujets atteints de *myasthénie grave (myasthenia gravis)*, on observe aussi une baisse significative de la sensibilité cornéenne. (NAZARIAN 1985)

- **Atteintes oculaires**

Une augmentation de **pression intraoculaire** chez l'Homme est à l'origine d'une hypoesthésie cornéenne (MILLODOT 1972). Cette atteinte est transitoire et lors du rétablissement de la pression intraoculaire on observe un retour à une sensibilité normale. (PATEL 1988) Ce phénomène serait lié aux lésions par élongation des nerfs longs ciliaires suite à l'augmentation de volume du globe. (RISS 1981) De plus, une étude menée chez des patients atteints de glaucome congénital primaire met en évidence une baisse du nombre de fibres sensibles et de la densité nerveuse au sein du plexus sous-épithélial. Celle-ci étant proportionnelle à la diminution de sensibilité, il semble qu'elle participe à l'atteinte de la sensibilité cornéenne chez les patients souffrants de glaucome. (GATZIOUFAS 2014)

Les infections de la cornée par des virus de la famille des *Herpesviridae*, comme les *Herpes Simplex Virus (HSV)* ou le *Virus Varicelle-Zona (VZV)*, entraînent une atteinte de la sensibilité cornéenne. (KODAMA 1992; BORDERIE 2005) Une étude menée chez l'Homme montre que lors de kératite herpétique à HSV la sensibilité aux stimuli mécaniques et à la chaleur est altérée, alors que la sensibilité au froid est conservée. Cela suggère que les lésions causées par le HSV concernent les récepteurs et/ou les axones des fibres mécano-nociceptrices et nociceptrices polymodales. (GALLAR 2010) Une étude menée chez des patients atteints de kératoconjonctivite à *Adénovirus* montre aussi une atteinte transitoire de la sensibilité cornéenne. (OZTURK 2013)

De manière plus générale, un **état inflammatoire** au niveau de la sclère entraîne une hypoesthésie cornéenne. Le mécanisme mis en jeu semble impliquer le gonflement des fibres

de collagène occasionnant une compression et même une destruction des fibres nerveuses qui la traversent, dont les fibres sensibles destinées à l'innervation cornéenne. (LYNE 1977; BELMONTE 1997)

8.3.4. Facteurs iatrogènes

- **Chirurgie cornéenne**

Les chirurgies cornéennes peuvent être à l'origine d'une baisse de sensibilité secondaire aux lésions nerveuses occasionnées. C'est le cas par exemple lors de chirurgie réfractive, *Laser Assisted Intrastromal Keratomileusis*, (LASIK) ou *PhotoKératectomie à visée Réfractive* (PKR). (CAMPOS 1992; PETZNICK 2013)

Une étude menée chez des patients atteints de myopie a évalué la sensibilité cornéenne suite à une kératectomie photoréfractive (PKR) à l'aide d'un esthésiomètre à jet d'air. Elle conclut que la perte de sensibilité post opératoire est due à l'exérèse d'une portion d'épithélium cornéen et de stroma sous-jacent, s'accompagnant du retrait des fibres sensibles contenu dans cette zone. La sensibilité est ensuite progressivement restaurée mais reste inférieure aux valeurs normales un an après la chirurgie. (MURPHY 1999)

Cependant, une étude comparative des techniques LASIK et PKR utilisant un esthésiomètre de Cochet-Bonnet aboutit à des conclusions différentes. Elle observe en effet un retour à une sensibilité cornéenne normale 1 mois après PKR au niveau de la périphérie cornéenne et 3 mois après au niveau du centre de la cornée. D'autre part, cette étude met en évidence une baisse de sensibilité plus marquée suite à l'utilisation du LASIK que de la PKR, pendant les 3 mois suivants la chirurgie. (PEREZ-SANTONJA 1999)

Plus globalement, toute lésion ou tout dysfonctionnement nerveux peuvent occasionner une dégradation de la sensibilité cornéenne. C'est le cas par exemple lors d'atteinte du nerf trijumeau ou lors de traumatisme cornéen. (BORDERIE 2005)

- **Topiques**

Les collyres ou pommades utilisés en ophtalmologie peuvent avoir un effet sur la sensibilité cornéenne qu'il est intéressant de connaître afin d'en tenir compte lors du suivi thérapeutique. D'autre part, l'usage à long terme d'anesthésiques locaux étant contre-indiqué, on recherche au sein d'autres classes médicamenteuses des molécules présentant des propriétés analgésiques et pouvant représenter une alternative dans la gestion à long terme de la douleur oculaire.

- Collyres anti-glaucomeux

Une augmentation de la pression intraoculaire étant à l'origine d'une diminution de la sensibilité cornéenne, il est intéressant de suivre ce paramètre chez les patients atteints de glaucome. On comprend alors la nécessité d'estimer l'influence des collyres anti-glaucomeux sur la sensibilité de la cornée, pour évaluer correctement la part de l'augmentation de PIO dans l'hypoesthésie cornéenne. Parmi les anti-glaucomeux couramment utilisés, les β -bloquants ont été étudiés à ce propos. Weissman a conclu que l'instillation de timolol ou de betaxolol n'entraînait pas de baisse significative de la sensibilité cornéenne, sauf chez les sujets les plus âgés. Il préconise donc un suivi accru chez ces patients. (WEISSMAN 1990)

- Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les molécules de cette famille agissent en interrompant la chaîne de l'inflammation. Elles inhibent une enzyme, la cyclooxygénase, ayant pour rôle la conversion d'acide arachidonique en prostaglandines et bloquent ainsi la synthèse et la libération de ces dernières. Les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans l'initiation et le maintien de l'inflammation d'où les propriétés anti-inflammatoires des AINS.

Chez l'Homme de nombreuses études ont montré l'effet analgésique des anti-inflammatoires non-stéroïdiens administrés par voie locale. (GWON 1994; FRY 1995) L'instillation de nepafenac et dans une moindre mesure de diclofenac a par exemple montré son intérêt dans la gestion de la douleur des patients subissant une chirurgie photoréfractive. (COLIN 2006) Acosta a même mis en évidence une baisse de sensibilité cornéenne aux stimuli mécanique, thermique et chimique significative lors d'instillation de diclofenac, mais très limitée avec le flurbiprofène. (ACOSTA 2005)

En médecine vétérinaire, les AINS topiques sont utilisés principalement comme anti-inflammatoires, même si leur intérêt dans la gestion de la douleur cornéenne a été démontré. (RANKIN 2013) En effet, chez le chat, l'instillation d'indométhacine, de diclofenac ou de flurbiprofène inhibe la sensibilité des fibres nociceptrices polymodales à une stimulation chimique. Le même effet est observé lors d'application locale de diltiazem, un inhibiteur calcique. Le caractère analgésique des AINS serait donc dû non seulement au blocage de l'inflammation mais aussi à une action directe sur l'excitabilité des terminaisons nerveuses, par le biais des canaux calciques. (CHEN 1997) L'usage le plus courant des AINS topiques en pratique vétérinaire est la gestion de la douleur du segment antérieur et de la cornée, secondaire à un traumatisme ou à une chirurgie.

- Morphiniques

La morphine, fameux analgésique par voie systémique, a été étudié pour son action locale sur la cornée du lapin. Cet alcaloïde dérivé de l'opium n'a aucun effet sur la sensibilité d'une cornée saine, cependant lors d'abrasion cornéenne elle possède un effet analgésique rapide et significatif sans retarder la cicatrisation. (PEYMAN 1994)

La nalbuphine, un autre antalgique opiacé, n'entraîne pas de modification de la sensibilité lors d'application sur une cornée saine de cheval. (WOTMAN 2010)

- Conservateur

Les analogues des prostaglandines (latanoprost, travoprost, bimatoprost) en collyre entraînent pour leur part une baisse de la sensibilité cornéenne dans les 5 minutes suivant l'instillation, corrélée à une diminution du test de Schirmer et de la rupture du film lacrymal (Break Up Time). Or, cette observation est contradictoire avec l'effet des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, les AINS, qui eux aussi sont à l'origine d'une hypoesthésie cornéenne. Ce phénomène serait en fait dû au conservateur contenu dans les collyres, le **chlorure de benzalkonium (BAC)**. (KOZOBOLIS 2005) Une autre étude a démontré que l'usage de collyres antiglaucomateux contenant du BAC altérerait la sensibilité cornéenne. (VAN WENT 2011) Cette molécule semble agir en déstabilisant le film lacrymal précornéen, ainsi que par une action toxique sur l'épithélium cornéen.

9. Innervation sensitive des autres segments du globe et des annexes

9.1. Paupières

Les différentes branches nerveuses du nerf trijumeau destinées aux paupières (cf. I.A.3.) forment un plexus dans le tissu conjonctif présent sous les fibres du muscle orbiculaire. Les terminaisons nerveuses qui en sont issues traversent ensuite le muscle pour rejoindre le derme et l'épiderme des paupières. La concentration en terminaisons nerveuses sensibles est maximale au niveau du bord palpébral. Afin d'optimiser l'anesthésie locale des paupières il est donc conseillé de réaliser une infiltration locale en dessous du plan musculaire. (CHAHORY 2010)

9.2. Conjonctives bulbaire et palpébrale

9.2.1. Organisation de l'innervation sensitive

Une partie des fibres sensibles des nerfs ciliaires forment un plexus nerveux qui apporte la sensibilité aux conjonctives bulbaire et palpébrale. Ce réseau nerveux complexe est plus dense au sein de la conjonctive palpébrale, en particulier au niveau du bord palpébral. Les fibres nerveuses sillonnent au sein de l'épithélium et du chorion de la conjonctive et

s'associent aux vaisseaux sanguins, aux glandes et muscles du tarse. Les axones émettent en grande majorité des terminaisons nerveuses nues et plus rarement des terminaisons complexes.

D'autre part, la conjonctive reçoit des fibres sensibles provenant de l'innervation palpébrale et dérivant des différentes branches du nerf ophtalmique (nerf frontal, nerf lacrymal, nerf nasociliaire et nerf infra-orbitaire). (STAPLETON 2004)

Comme évoqué précédemment, certaines fibres sensibles quittent les conjonctives pour rejoindre l'innervation cornéenne au niveau du limbe sclérocornéen. (BELMONTE 1997)

9.2.2. Sensibilité comparée

- **Stimulus mécanique**

Différentes études ont été menées chez l'Homme pour comparer la **finesse de perception** de la cornée et de la conjonctive lors d'une stimulation mécanique. Les résultats obtenus varient selon la méthode utilisée. En effet, à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet, on constate une sensibilité 6 fois plus fine au niveau de la cornée que de la conjonctive. Lorsque l'expérience est menée avec un esthésiomètre à jet d'air à température ambiante, cet écart est retrouvé de manière moins significative. Enfin, si l'on répète la comparaison à l'aide d'un esthésiomètre à gaz, émettant un jet de gaz réchauffé, les sensibilités cornéenne et conjonctivale sont alors similaires.

Cette différence de résultat est liée au fait que chacun de ces esthésiomètres stimulent les récepteurs nerveux de manière différente.

- Esthésiomètre de Cochet-Bonnet : D'une part, cet esthésiomètre active de manière massive les fibres mécano-nociceptrices de type A-delta, qui ne sont que très peu stimulées par un jet de gaz. D'autre part, le filament de nylon de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet produit un stimulus mécanique ponctuel. Il est par conséquent perçu de manière plus fine par la cornée, qui possède une densité de nocicepteurs plus importante que la conjonctive. Cette différence de densité nerveuse n'entraîne en revanche aucune différence de perception pour des stimuli plus étendus, comme un jet d'air ou de gaz.
- Esthésiomètres sans contact : La différence de résultats entre l'esthésiomètre à jet d'air ambiant et celui à jet de gaz réchauffé peut s'expliquer par une différence de perception de la sensation de froid entre la conjonctive et la cornée, évoquée dans le paragraphe suivant.

D'autre part, les résultats obtenus avec l'esthésiomètre à jet de gaz mettent en évidence qu'un stimulus mécanique entraîne systématiquement une sensation d'**irritation** au niveau de la cornée, alors que des stimulations de faible à moyenne intensité sur la conjonctive bulbaire sont détectées en entraînant très peu de sensation douloureuse. Ce phénomène suggère la présence de récepteurs possédant un seuil d'activation bas et répondant à des stimuli de faible intensité par l'initiation d'une sensation non douloureuse, au sein de la conjonctive. Leur fonctionnement diffère ainsi des nocicepteurs présents dans la cornée et la conjonctive, dont l'activation nécessite des stimuli de plus forte intensité et créant une sensation de douleur et d'irritation. (ACOSTA 2001)

- **Stimulus thermique : le froid**

Au sein de la cornée, l'exposition à un jet de gaz modérément froid entraîne la perception d'une sensation de froid et d'irritation. En revanche, ce même stimulus au niveau de la conjonctive n'est à l'origine que d'une sensation de froid. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait qu'un jet d'air modérément froid cause une baisse de température plus prononcée au niveau de la cornée qu'au niveau de la conjonctive, cette dernière possédant une vascularisation. On comprend alors qu'en utilisant l'esthésiomètre à air ambiant, un stimulus peut être détecté de manière plus fine au niveau de la cornée, qui perçoit une baisse de température locale inexistante au niveau de la conjonctive. (ACOSTA 2001)

Pour conclure, les sensations de froid et de chaleur sont ressenties avec la même intensité au niveau de la cornée et de la conjonctive et sont proportionnelles au stimulus imposé. En revanche, des stimuli de même intensité sont toujours perçus comme plus irritants et plus douloureux au niveau de la cornée que de la conjonctive. (ACOSTA 2001)

9.3. Muscles oculomoteurs

Des fibres issues du nerf ophtalmique forment un plexus nerveux dont les terminaisons se situent principalement dans les insertions tendineuses. Une partie des terminaisons nerveuses se trouvent aussi au sein des faisceaux musculaires et sont responsables de la sensibilité douloureuse. Chez l'Homme, la douleur des muscles oculomoteurs est rapportée suite aux chirurgies nécessitant la pose de fils de traction et une mobilisation du globe dont l'amplitude dépasse celle physiologiquement permise. (CHAHORY 2010)

9.4. Sclère

Au cours de leur trajet du pôle postérieur vers le pôle antérieur du globe oculaire, les nerfs ciliaires courts émettent des branches collatérales qui s'immiscent au sein de la *sclère postérieure*.

Les nerfs ciliaires longs continuent à évoluer rostralement, en longeant les artères ciliaires postérieures longues, situées à 3h et 9h. Ils fournissent des branches nerveuses à toutes les régions de la *sclère antérieure*, jusqu'au limbe.

L'innervation sclérale s'organise en plusieurs niveaux. Un premier plexus est constitué de larges faisceaux nerveux qui se divisent progressivement pour former un deuxième plexus, qui donnera finalement un réseau duquel partiront les terminaisons nerveuses. Les axones sont présents en quantité importante dans le tissu épiscléral et leurs terminaisons sont majoritairement nues. La partie de la sclère se situant au niveau de l'insertion tendineuse des muscles du bulbe est richement innervée.

9.5. Tunique vasculaire

Les nerfs ciliaires fournissent des fibres nerveuses à l'origine d'un **plexus péri-vasculaire**, situé à proximité des artères ciliaires postérieures longues. Les axones issus de ce plexus innervent les vaisseaux de la *choroïde*. (BELMONTE 1997) Ils font pour la plupart partie de l'innervation autonome, même si la présence de fibres sensibles est supposée. (CASTRO-CORREIA 1967)

Lorsque les nerfs ciliaires traversent la région ciliaire, ils forment le **plexus ciliaire**. Certaines fibres nerveuses quittent ce réseau et traversent les muscles ciliaires pour innerver l'iris et les procès ciliaires, alors que d'autres prennent la direction de la choroïde postérieure et de l'angle iridocornéen. (BELMONTE 1997) L'*uvéie antérieure* dans son ensemble est innervée par des fibres mécanoréceptrices et des nociceptrices polymodales en quantité importante. Ceci explique la douleur marquée causée par une uvéite ou par le spasme du muscle ciliaire. Lorsque ces fibres sensibles sont stimulées des prostaglandines et des neuropeptides ayant une action pro-inflammatoire, tels que la substance P, sont libérés et entraînent la mise en place du myosis. (MINTENIG 1995)

Les *corps ciliaires* contiennent majoritairement des fibres de type C, à la fois myélinisées et amyéliniques, qui sont issues des nerfs ciliaires courts et longs. L'*iris* présente une densité nerveuse importante, qui décroît en allant de la périphérie vers le bord pupillaire. Ses fibres nerveuses sensibles sont issues des nerfs ciliaires longs.

9.6. Tunique nerveuse et cristallin

Le cristallin et la rétine sont dépourvus d'innervation sensible. (BELMONTE 1997)

II. Les anesthésiques locaux

A. Pharmacologie des anesthésiques locaux

1. Définition

Les anesthésiques locaux induisent une perte de sensibilité réversible et localisée, sans altération de la conscience et du système nerveux central. (RIVIERE 2009) Ils agissent en inhibant la conduction des fibres nerveuses et rendent ainsi insensible la région concernée. (ERPICUM 2008)

2. Structure moléculaire

Les anesthésiques locaux couramment utilisés sont constitués d'un noyau aromatique hydrophobe, d'une chaîne intermédiaire formée par une liaison ester ou amide et d'un groupement amine tertiaire hydrophile. Ce sont donc des molécules **amphiphiles**.

- Les propriétés pharmacologiques des différents anesthésiques locaux varient principalement en fonction de la nature de la chaîne intermédiaire. C'est pourquoi on distingue les anesthésiques locaux de type **amino-amide** et **amino-ester** (cf. Fig.37). (CATTERALL 2011)

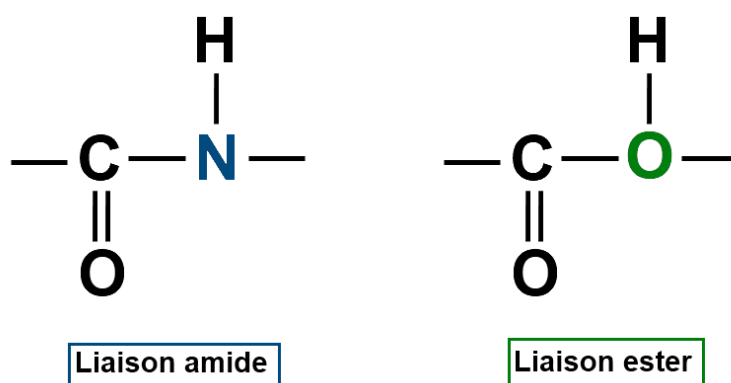


Figure 36. Structure moléculaire des liaisons amide et ester

Le nombre d'atomes de carbone sur la chaîne intermédiaire peut varier et son allongement augmente la liposolubilité de la molécule.

Les amino-amides sont les plus couramment utilisés en médecine vétérinaire.(EGGER 2009) Dans le domaine de l'ophtalmologie, les amino-esters sont particulièrement utilisés sous forme de topiques et les amino-amides en tant qu'anesthésiques locaux injectables. (MCGEE 2007; PUCKET 2013)

Parmi les amino-amides, la bupivacaïne, la mépivacaïne et la ropivacaïne possèdent comme groupement un dérivé de pipécoloxylidide (PPX). Le carbone liant la chaîne amide à ce groupement est un carbone asymétrique et par conséquent on distingue deux énantiomères

pour ces molécules, un isomère lévogyre (s) et un dextrogyre (r). Ces deux formes peuvent présenter des caractéristiques pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques différentes. (RIVIERE 2009)

- Le **groupement hydrophobe** est constitué d'un groupement acide benzoïque ou para-amino-benzoïque, il est essentiel puisqu'il apporte la liposolubilité de la molécule. (PLUMB 2011; HERRING 2013)

- Le **groupement amine tertiaire** procure un caractère de **base faible** aux anesthésiques locaux. Ils possèdent donc une forme basique neutre (B) et une forme acide ionisée (BH⁺). La forme neutre (B) est la seule capable de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules nerveuses et la forme ionisée (BH⁺) est active et capable de se fixer aux canaux ioniques.

3. Mécanisme d'action

Les anesthésiques locaux possèdent un mécanisme d'action commun : ils agissent sur les cellules excitables polarisées, nerveuses ou musculaires, en inhibant l'entrée des ions sodium dans le cytoplasme. Ainsi, ils freinent la mise en place et la transmission des potentiels d'action, en particulier au sein des cellules nerveuses. (BELMONTE 1997; HERRING 2013; SAMII 2013) Leurs cibles sont les canaux sodiques enchâssés dans la membrane plasmique, plus précisément leur segment intracellulaire. Leur action nécessite donc une **pénétration intracellulaire**. (ERPICUM 2008)

Par ailleurs, on distingue deux types de canaux sodiques : le premier est « concentration-dépendant » car son ouverture est fonction du gradient de sodium entre le secteur intra et extracellulaire ; le deuxième est « voltage-dépendant » et est responsable de la création et de la propagation du potentiel d'action au sein des cellules excitables. Lorsque les récepteurs membranaires des cellules sensibles sont stimulés, une cascade de réactions intracellulaires aboutit à l'ouverture des **canaux « voltage-dépendant »**, entraînant une augmentation transitoire de perméabilité membranaire aux ions sodium. Ces ions pénètrent alors dans le cytoplasme, modifiant la différence de potentiel membranaire et créant ainsi un signal électrique, le potentiel d'action, qui se propage le long de l'axone. En présence d'un anesthésique local, la cellule nerveuse est excitée mais l'**entrée des ions sodium** est inhibée. Les **potentiels d'actions** émis sont donc **amoindris** voir absents.

L'agent anesthésique ne peut se fixer au canal sodique que si celui-ci est en position ouverte, c'est-à-dire s'il a reçu un stimulus électrique. Par conséquent, une **cellule nerveuse** qui est **stimulée** de manière répétée est **plus sensible** à l'action de l'anesthésique local. (RIVIERE 2009)

4. Pharmacocinétique

4.1. Absorption

Lorsque l'on administre un anesthésique local par voie topique, la quantité pouvant être contenue dans le cul-de-sac conjonctival est dissoute dans le film lacrymal, tandis que l'excédent est directement éliminé par trop-plein. La quantité de larme pouvant être contenue dans les culs-de-sac conjonctivaux est appelé lac lacrymal. Chez l'homme, le lac lacrymal contient 7-10 μL et peut aller jusqu'à 25-30 μL avant écoulement par trop plein. Chez le chien, le lac lacrymal est de 2,5 μL et peut atteindre 8,5 μL lorsque les canalicules lacrymaux sont obturés. Ce volume est inférieur chez les chiens de races brachycéphales et chez les chats en raison de leur orbite peu profonde et de leurs paupières mises en tension par le globe. Etant donné qu'une goutte représente un volume de 50 μL , on comprend que chez les carnivores domestiques comme chez l'homme, **l'administration simultanée de deux gouttes ne présente pas d'intérêt** puisque le lac lacrymal est déjà rempli dès la première. (WILLIAMS 2005)

La quantité d'anesthésique local absorbée par la cornée et la conjonctive dépend de sa capacité à diffuser au sein de ces tissus et du temps passé dans le cul-de-sac lacrymal (qui varie selon le drainage par les voies lacrymales, l'affinité aux protéines et la métabolisation par les enzymes contenues dans les larmes).

La cornée représente une barrière trilaminaire dont chaque couche possède des affinités différentes. Tout d'abord, l'**épithélium cornéen** laisse passer plus facilement les agents anesthésiques les plus liposolubles et freine la forme ionisée. Pour faciliter le passage de cette première barrière, il est possible d'ajouter à la préparation des conservateurs altérant l'**épithélium**, d'autant plus efficaces lors de sécheresse oculaire, ou de fixer le pH de la solution de façon à ce que le ratio des formes ionisées et non ionisées soit favorable. La diffusion au sein du **stroma** est ensuite favorisée par le caractère hydrophobe de la molécule, et enfin l'**endothélium** bloque la diffusion des molécules de haut poids moléculaire. En conséquence, on comprend la nécessité pour les anesthésiques locaux topiques de posséder des propriétés amphiphiles. (BORDERIE 2005)

4.2. Distribution

Par voie topique, la diffusion se fait de deux manières (cf. Fig.38)

- Une partie est drainée par les voies d'évacuation de l'appareil lacrymal pour être ensuite majoritairement absorbée au niveau de la muqueuse nasale et passer dans la circulation générale.
- L'autre partie diffuse passivement à travers la cornée, la sclère et la conjonctive et sa force de diffusion dépend du gradient de concentration entre le film lacrymal précornéen et l'épithélium. Par conséquent cette force de diffusion est directement proportionnelle à la concentration en anesthésique dans le film lacrymal.

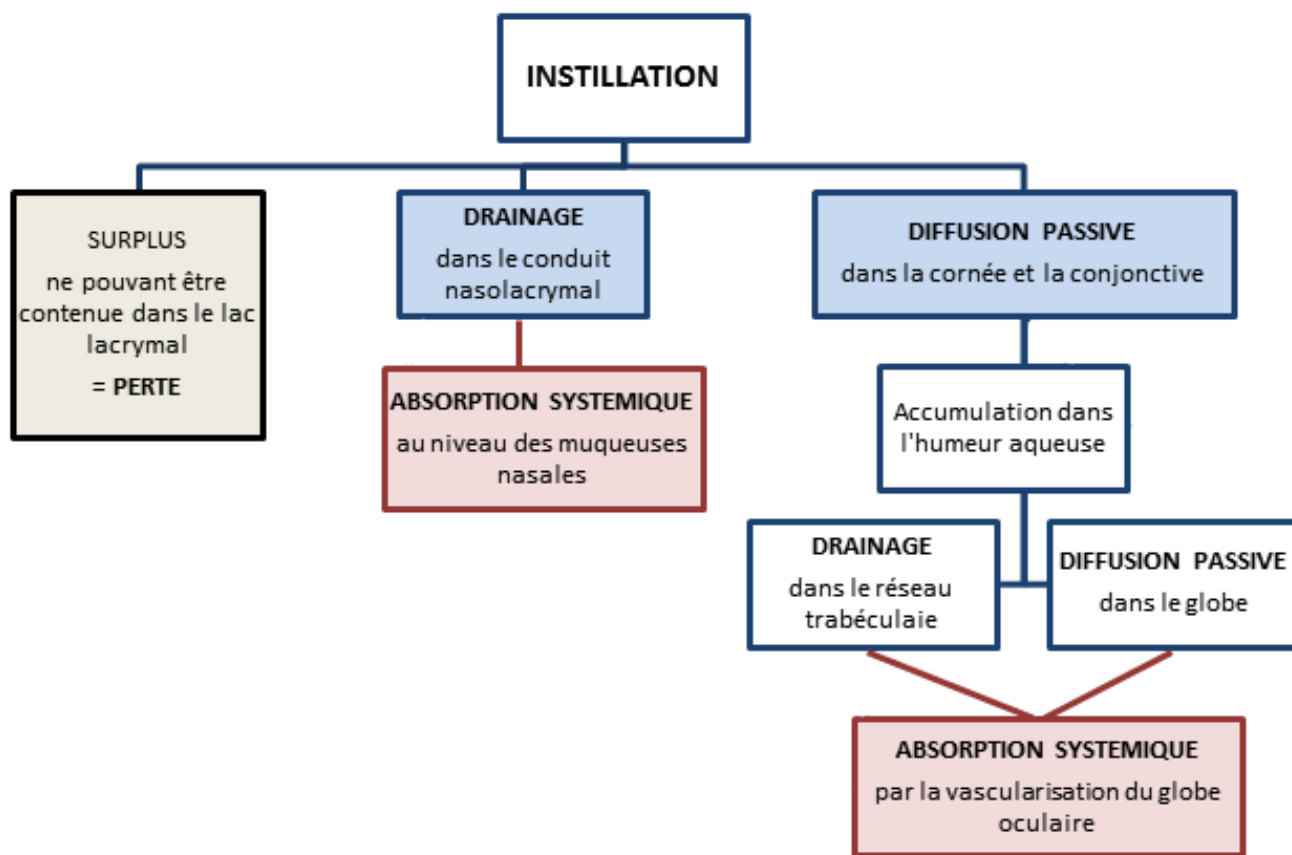


Figure 37. Distribution des anesthésiques locaux administrés par voie topique

(d'après (HERRING 2013))

La **durée d'action** d'un anesthésique topique étant proportionnelle au temps de liaison avec ses récepteurs neuronaux, il dépend de la structure chimique de la molécule, de la quantité administrée et de la balance entre l'absorption et l'élimination. (CATTERALL 2011) Le taux d'absorption semble similaire entre l'espèce canine et féline, puisque les délais d'obtention d'une anesthésie complète de la cornée à l'aide de collyres de tétracaïne ou d'oxybuprocaine sont identiques. L'élimination serait en revanche plus rapide chez le chat que chez le chien,

impliquant probablement l'action des estérases présentes dans la cornée, et explique la récupération plus précoce d'une sensibilité normale après une anesthésie topique. (HERRING 2005; BINDER 2006; DOUET 2013)

La vitesse de diffusion des anesthésiques injectables au sein des tissus est fonction de la vasomotricité locale, des propriétés de la molécule et de sa concentration. Cette dernière dépend de la quantité injectée, des caractéristiques physiques de la substance, du site d'injection et de l'adjonction ou non de vasoconstricteur.

Au bilan, qu'ils soient administrés par voie topique ou injectable, les anesthésiques locaux sont progressivement drainés du site d'administration vers la circulation générale. Par cette voie, ils ne subissent pas de premier passage hépatique et sont aptes à induire des effets toxiques systématiques et/ou à être métabolisés. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) Une fois dans la circulation générale, une fraction d'anesthésique se lie aux protéines plasmatiques et une autre fraction reste libre et est à l'origine de la toxicité systémique. Certaines situations, telles que l'acidose, l'hypercapnie, le très jeune âge ou la vieillesse peuvent diminuer l'affinité des anesthésiques locaux aux protéines sériques et par conséquent augmenter leur toxicité systémique.

4.3. Elimination

4.3.1. Métabolisme

Les amino-esters subissent une hydrolyse par des estérases **plasmatiques** et **tissulaires**, dont certaines sont présentes au sein de l'œil.

Les amino-amides en revanche sont métabolisés uniquement dans le **foie**, par le biais de réactions de conjugaison faisant intervenir les enzymes du cytochrome P450. La coupure de la liaison amide est plus lente pour les dérivés PPX et cela est d'autant plus marqué que la chaîne alkyl portée par le cycle pipéridine est longue (1 carbone pour la mépivacaïne, 3 pour la ropivacaïne et 4 pour la bupivacaïne). (ERPICUM 2008; RIVIERE 2009)

Il faut noter que métabolisme des anesthésiques locaux est plus lent chez le chat, ce qui leur donne une plus grande sensibilité à leur toxicité que le chien. (EGGER 2009)

4.3.2. Excrétion

Une faible portion des anesthésiques locaux administrés est éliminée sous forme active par voie urinaire. Chez l'Homme, on estime que cette clairance urinaire représente moins de

2% de la quantité administrée pour la lidocaïne, 5% pour la bupivacaïne et plus de 10% pour la mépivacaïne. (RIVIERE 2009) Les métabolites sont tous éliminés par voie urinaire. (LEMKE 2000)

4.4. Temps de demi-vie plasmatique

Le temps de demi-vie plasmatique est très variable en fonction de l'anesthésique local. Cette donnée n'informe pas sur la durée d'action de l'anesthésie locale mais est tout de même intéressante pour évaluer le risque d'accumulation lorsqu'on souhaite renouveler l'administration. (SAMII 2013)

Les amino-amides nécessitant une métabolisation hépatique leur temps de demi-vie est globalement plus élevé que celui des amino-esters, il va de 90 minutes pour la prilocaïne et la lidocaïne, à 210 minutes pour la bupivacaïne. Alors qu'il est seulement de 20 minutes pour l'articaïne, un amino-ester. (LOGOTHETIS 2013)

Anesthésique local	Demi-vie (minute)
Articaïne	20
Prilocaïne	90
Lidocaïne	90
Mépivacaïne	115
Bupivacaïne	210

Tableau 2. Temps de demi-vie des anesthésiques locaux (d'après (ISEN 2001))

5. Propriétés

5.1. Cellules cibles

S'ils sont présents en concentration suffisante, les anesthésiques locaux ont la capacité d'inhiber tout type de fibres nerveuses : sensorielle, sensitive, motrice ou végétative.

Les cellules nerveuses sont d'autant plus sensibles qu'elles sont **amyéliniques** ou qu'elles sont myélinisées mais possède un **faible diamètre**. Ce second point s'expliquerait tout d'abord par le fait que l'épaisseur de la couche de myéline diminue avec le diamètre de la fibre nerveuse. D'autre part, pour entrainer le blocage de l'influx nerveux l'anesthésique doit avoir inhibé un nombre suffisant de nœuds de Ranvier. Or lorsque le diamètre d'une cellule nerveuse est plus faible les nœuds de Ranvier sont plus proches, l'anesthésique doit donc diffuser sur une plus courte distance pour inhiber le nombre de nœuds suffisant et le blocage est plus facile.

Les premières fibres nerveuses bloquées sont donc les fibres de **type C**, de petit diamètre et amyélinique, suivies des fibres **A-delta** myélinisées mais de faible diamètre et enfin les fibres A alpha, bêta et gamma.

Par conséquent, les anesthésiques locaux entraînent une inhibition nerveuse selon la chronologie suivante: système nerveux autonome, nociception, perception thermique, toucher, proprioception et dans un dernier temps, fonctions motrices. La récupération se fait dans l'ordre inverse. Le blocage des messages nerveux de type orthosympathique est utile puisque celui-ci participe au développement du stress chirurgical, qui amplifie et entretient les phénomènes douloureux. (TRONCY 1999; ERPICUM 2008; CATTERALL 2011)

Le tableau suivant présente les caractéristiques des deux types de fibres sensibles présentes au sein de la cornée et leur sensibilité relative aux anesthésiques locaux.

Type de fibre sensitive	Myélinisée ?	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction	Sensibilité aux AL
A-delta	Oui	1-4	2-25	Mécanoréceptrices Thermoréceptrices	+++
C	Non	0,4-1,2	0,1-2	Nociceptrices	++++

Tableau 3. Caractéristiques et sensibilité aux AL des fibres sensibles présentes dans la cornée

5.2. Influence sur la cicatrisation

5.2.1. Cicatrisation tissulaire

Les conclusions sur l'influence des AL lors de cicatrisation sont contradictoires.

Un premier groupe d'études montre que les anesthésiques locaux ne retardent pas la cicatrisation ou même la favorise. Chez le rat, Dere et Zeren ont par exemple constaté que l'infiltration de **lévobupivacaïne** le long d'une incision cutanée possédait un effet positif sur la cicatrisation tissulaire. (DERE 2009; ZEREN 2013) De nombreuses études évoquent plutôt l'absence d'influence des anesthésiques locaux sur la cicatrisation. C'est le cas de Vasseur qui observe que les plaies chirurgicales ayant reçu une infiltration de **lidocaïne** et de **bupivacaïne** sont histologiquement similaires à celles ayant été infiltrées par une solution saline. (VASSEUR 1984) Waite va dans le même sens en expérimentant un mélange identique sur

des souris et en concluant l'absence de diminution du taux de cicatrisation dans le groupe testé. (WAITE 2010) Wakamatsu généralise l'innocuité des anesthésiques locaux à la cicatrisation osseuse en testant l'influence d'une infiltration locale de lidocaïne 2% avant extraction dentaire chez des rats. (WAKAMATSU 1992)

Drucker nuance ces conclusions en comparant la cicatrisation entre des Cochons d'Inde ayant reçu une infiltration locale de lidocaïne 1% ou de solution saline. Il observe en effet que malgré une résistance mécanique similaire des cicatrices, on trouve des différences histologiques majeures entre le groupe testé et le groupe témoin. (DRUCKER 1998)

Un deuxième groupe d'études impute aux anesthésiques locaux un retard de cicatrisation. La cicatrisation d'une plaie cutanée a été comparée chez des rats ayant reçu une infiltration locale de **lidocaïne 2%** ou de chlorhydrate **d'articaïne 4%** par rapport à un groupe témoin. Le groupe ayant subi une anesthésie locale présentait alors des cicatrices avec une résistance mécanique et un grade histologique inférieurs aux groupes témoins. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre lidocaïne et articaïne. (DOGAN 2003) La même conclusion a été faite lors d'une étude utilisant **lidocaïne** et **bupivacaïne** chez le rat. Elle précise l'induction de modifications histologiques majeures comprenant une baisse de production de collagène et une augmentation de l'inflammation au sein du groupe ayant reçu l'infiltration d'anesthésique. (HANCI 2012) Chapvil précise le mécanisme qui serait à l'origine de ce ralentissement de cicatrisation en étudiant l'influence de la lidocaïne et de la bupivacaïne, à la fois in vivo sur des granulomes de rat et in vitro sur des cultures cellulaires de fibroblastes et des coupes de peau de rat. Il conclut que les anesthésiques locaux diminuent la cicatrisation tissulaire en inhibant la synthèse de collagène, de protéines non collagéniques et de glycosaminoglycanes. (CHVAPIL 1979) En 2012, une étude in vitro évalue les effets de plusieurs anesthésiques locaux (**lidocaïne**, **bupivacaïne** et **ropivacaïne**) sur des cellules souches mésenchymateuses. Ils sont à l'origine d'une inhibition de prolifération cellulaire et de signes de cytotoxicité. (LUCCHINETTI 2012)

Même si aucun consensus n'existe à ce sujet on ne peut que conseiller d'**éviter l'infiltration de la zone d'incision chirurgicale**.

5.2.2. Cicatrisation cornéenne

En ce qui concerne la cicatrisation cornéenne les conclusions sont plus uniformes.

Des lésions cornéennes de dimensions connues ont été réalisées sur des yeux de porc fraîchement énucléés et qui ont ensuite reçu 3 gouttes par heure pendant 3 heures d'une des solutions anesthésiques suivantes : cocaïne (2 à 10%), procaïne (0,4%), tétracaïne (0,5 à 1%)

et lidocaïne (2%). Après 20 à 26h, les dimensions des lésions cornéennes des différents groupes ont été mesurées et comparées à des groupes témoins ayant reçu une solution saline ou un milieu de culture tissulaire. Au sein du groupe témoin, la cicatrisation cornéenne a permis une diminution significative de la taille des lésions cornéennes. En revanche, cette cicatrisation n'a pas eu lieu dans les groupes exposés aux anesthésiques locaux. L'inhibition de la cicatrisation est variable en fonction de la molécule et de sa concentration. La lidocaïne 2% a inhibé la cicatrisation mais n'a pas causé d'extension de la lésion, ce qui est le cas en revanche des autres molécules avec un agrandissement croissant de l'ulcère selon l'ordre suivant: cocaïne 5% < **cocaïne** 10% < **tétracaïne** 1% < tétracaïne 0,5% < **procaïne** 0,4%. (TAPPEINER 2012) Les anesthésiques locaux altèrent donc significativement la cicatrisation cornéenne.

5.3. Activité antimicrobienne

Différentes études in vitro ont démontré l'activité antimicrobienne des anesthésiques locaux. L'une d'entre elle met en évidence l'activité antibactérienne de la **lidocaïne 5%**, ainsi que du mélange lidocaïne-prilocaine 2,5% dans une moindre mesure. (SEDEF GOCMEN 2008) Une autre constate l'activité antibactérienne in vitro du mélange **lidocaïne-procaïne**. (KERENYI 2004) Une troisième étude compare l'activité antibactérienne in vitro de différentes concentrations de ropivacaïne, bupivacaïne, lidocaïne et prilocaine sur *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. Elle conclut à l'absence d'activité antibactérienne significative de la ropivacaïne et à une faible action de la bupivacaïne (à 0,25 et 0,5%). Par ailleurs, la **lidocaïne (à 2 et 5%)** et la **prilocaine (2%)** possèdent des propriétés antibactériennes contre toutes les souches étudiées et leur spectre d'activité se réduit lorsque leur concentration diminue. (AYDIN 2001) Enfin, on peut citer une dernière étude ayant testé l'activité antibactérienne in vitro de la lidocaïne 4% et de la cocaïne sur des bactéries commensales de la flore nasale et concluant à une activité antibactérienne de la **cocaïne** supérieure à celle de la lidocaïne 4%. (ALDOUS 1998)

Une synthèse faite à ce sujet en 2008 permet de tirer des conclusions plus globales. Les anesthésiques locaux possèdent une activité antibactérienne et antifongique in vitro aux concentrations habituelles (**bupivacaïne de 0,125 à 0,75%, lidocaïne de 1% à 5%**). Celle-ci augmente avec la concentration en anesthésique, le temps d'exposition et la température. Elle varie aussi fonction de la molécule anesthésique, avec une activité supérieure de la bupivacaïne et de la lidocaïne que de la ropivacaïne. (JOHNSON 2008)

L'activité antibactérienne ne semble en revanche pas équivalente pour tous les anesthésiques locaux. Pelosini expérimente l'activité antimicrobienne des anesthésiques locaux topiques sur les souches bactériennes les plus couramment isolées lors d'ulcère cornéen chez l'homme. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Concentration minimum disponible
Proparacaïne	Ø	Ø	Ø	CMI=2500µg/mL soit 0,25%	0,5%
Tétracaïne	CMI e [625 ; 1250] µg/mL soit [0,06 ; 0,12]%				1%
Oxybuprocaïne	CMI e [1000 ; 2000] µg/mL soit [0,1 ; 0,2]%				0,4%

Tableau 4. Activité antibactérienne de 3 anesthésiques locaux sur différentes souches

La **tétracaïne** et l'**oxybuprocaïne** aux concentrations minimums disponibles sous forme de topique ophtalmique, c'est à dire respectivement **1%** et **0,4%** ont une activité antibactérienne significative sur les souches testées. La **proparacaïne** a un pouvoir antibactérien plus faible, à la concentration de **0,5%** disponible dans le commerce elle inhibe uniquement les souche de *Staphylococcus epidermidis*. In vivo, le collyre de proparacaïne 0,5% disponible dans le commerce possède tout de même une activité antibactérienne suffisante pour augmenter significativement la proportion de culture bactérienne négative suite à un prélèvement conjonctival. (OGUZ 1999)

Le mécanisme physiopathologique expliquant les propriétés antibactériennes des anesthésiques locaux a peu été étudié. On suppose qu'ils seraient à l'origine d'une modification de la perméabilité membranaire des microorganismes entraînant une perte de composants intracellulaires et aboutissant à la lyse cellulaire. (JOHNSON 2008)

6. Facteurs influençant l'activité des anesthésiques locaux

6.1. Degré d'ionisation

6.1.1. pH et pKa

En tant que base faible, chaque anesthésique local possède une constante de dissociation propre (pK_a) qui va déterminer la proportion de molécules sous forme ionisée (BH^+) et non ionisée (B) dans une solution de pH donné. Cet équilibre est régi par la relation de Henderson-Hasselbach: $pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

On peut déduire de cette équation le rapport de concentration entre B et BH^+ dans un milieu de pH donné : la forme ionisée est en excès lorsque $pH > pK_a$ et l'inverse est vrai lorsque $pH < pK_a$. (cf. Fig.40)

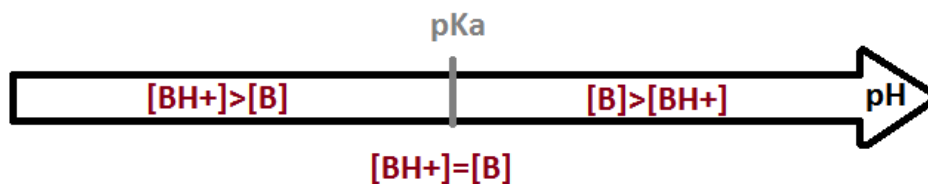


Figure 38. Equilibre entre la forme ionisée et non ionisée d'une base faible en fonction du pH du milieu.

Le pK_a des anesthésiques locaux varie de 7,7 pour la mépivacaïne à 8,9 pour la procaïne. Lorsque la solution anesthésique est administrée, son pH s'équilibre rapidement avec celui du milieu extracellulaire. Or, le pH physiologique plasmatique et lacrymal au sein des espèces canine et féline est en moyenne de 7,4, la forme ionisée (BH^+) est donc majoritaire. (FUZIER 2009; CATTERALL 2011)

6.1.2. Applications

Si on administre deux anesthésiques locaux à une même concentration totale, l'anesthésique ayant le pK_a le plus faible possèdera une proportion plus importante de forme neutre diffusible. La mépivacaïne, par exemple, présente la proportion de forme neutre la plus élevée avec 39% au pH sanguin.

Pour un anesthésique donné, lorsque le pH du milieu diminue la proportion de molécules sous forme ionisée (BH^+) augmente. Cela s'applique par exemple lors d'inflammation locale, le milieu étant acidifié, la proportion d'anesthésique local sous forme neutre est plus faible et l'anesthésie locale moins efficace. (RIVIERE 2009) Il est possible de rendre le pH de la solution anesthésique plus basique en ajoutant du bicarbonate de soude, cela permet non seulement d'augmenter l'efficacité de l'anesthésie locale mais aussi de diminuer la légère douleur à l'injection. (EGGER 2009)

6.2. Liposolubilité

La bonne liposolubilité d'un agent anesthésique diminue son délai d'action. En effet, plus la molécule est lipophile plus son passage à travers la membrane plasmatique de la cellule nerveuse est facile et par la même son accès au site de fixation sur les canaux sodiques « voltage dépendant ». De plus, pour les molécules administrées par collyre, la liposolubilité facilite aussi le passage de l'épithélium cornéen. (RIVIERE 2009)

Par ailleurs, plus la molécule est hydrophobe plus sa diffusion est grande et son élimination faible, ce qui signifie une augmentation de la **puissance** et de la **durée d'action** de l'anesthésique. (PLUMB 2011; HERRING 2013)

6.3. Force de liaison aux protéines

L'affinité à son récepteur d'un anesthésique local définit tout d'abord la puissance de celui-ci, la molécule la plus affine est la plus **puissante**.

La puissance pharmacologique se définit par la concentration nécessaire pour atteindre 50% de l'effet maximal. De ce fait, un agent plus puissant nécessite une concentration plus faible pour obtenir un même effet pharmacologique. Il faut noter qu'un agent puissant requerra aussi des concentrations plus faibles avant d'atteindre les effets toxiques. (RIVIERE 2009)

Par ailleurs, un agent anesthésique possédant une haute affinité pour sa cible, c'est-à-dire pour la protéine intracellulaire des canaux sodiques, a une **durée d'action** prolongée. (SAMII 2013) En effet, les amino-amides sont fortement liés aux protéines grâce à leur liposolubilité marquée, ce qui leur confère une durée d'action plus longue que les amino-esters qui possèdent les caractéristiques inverses. (LEMKE 2000) Au sein de la famille des amino-esters, on peut citer la tétracaïne qui possède une force de liaison 13 fois supérieure à la procaïne et ainsi une durée d'action 3 à 7 fois plus longue. (HEAVNER 1996)

7. Vasomotricité

Les anesthésiques locaux possèdent des propriétés vasomotrices variables. Certains agents, comme la cocaïne et dans une moindre mesure la ropivacaïne et la bupivacaïne, génèrent une vasoconstriction mais pour la majorité d'entre eux ils induisent l'effet inverse. (CATTERALL 2011)

La présence d'une **vasodilatation** est un inconvénient pour deux raisons. Premièrement, elle favorise la diffusion du produit hors du site d'administration et par conséquent la baisse de concentration locale, ce qui diminue l'efficacité. Deuxièmement, elle entraîne une diffusion plus rapide de l'anesthésique locale vers la circulation générale ce qui augmente le risque d'atteindre des concentrations plasmatiques significatives rapidement et donc d'observer des effets indésirables.

A l'inverse, la vasoconstriction locale est souhaitée puisqu'en diminuant la perfusion locale elle limite l'élimination de l'agent anesthésique de son site d'administration permettant ainsi d'augmenter le temps de contact avec les fibres nerveuses visées et donc de prolonger sa

durée d'action. Dans ce but, il est possible d'ajouter des molécules vasoconstrictrices aux collyres anesthésiques, telles que l'adrénaline. (ERPICUM 2008; CATTERALL 2011) L'ajout d'adrénaline permet non seulement de **prolonger la durée d'action** de l'anesthésique locale (elle est par exemple multipliée par 5 dans le cas de la procaine (MUIR 2000)), mais aussi de **diminuer le taux plasmatique maximal** atteint de manière significative, de 40% pour la lidocaïne. En revanche elle n'augmente pas le temps nécessaire pour atteindre cette concentration plasmatique maximale. (MAZOIT 2006) D'autre part, la vasoconstriction locale présente l'avantage de limiter les saignements.

Il est conseillé de compléter les solutions d'anesthésiques injectables avec une concentration d'adrénaline de 1 pour 200 000, soit 5 µg/ml. Si la spécialité n'est pas déjà complétée, elle peut être préparée en ajoutant 1 mg d'adrénaline (soit 1 ml d'une solution à 0,1%) dans 20 ml de solution anesthésique. (EGGER 2009) D'autres auteurs recommandent une concentration deux fois plus faible en adrénaline. (SANDFORT-SMITH 2004)

8. Ajout de hyaluronidase

La hyaluronidase est une enzyme possédant une action dépolymérisante sur l'acide hyaluronique. Ainsi, elle est à l'origine d'une meilleure diffusion des anesthésiques locaux à travers les tissus. Son ajout à une solution d'anesthésique local permet à la fois un **raccourcissement du délai d'action** et un **agrandissement de la zone anesthésiée**. (TRONCY 1999) Par exemple, l'ajout de hyaluronidase à une solution de procaine multiplie par deux la taille de la zone désensibilisée. (MUIR 2000) Cependant, cela ne doit pas autoriser une baisse de précision lors de la réalisation d'anesthésie locale ou locorégionale puisque les fascias restent imperméables à la diffusion de l'anesthésique local même en présence de hyaluronidase. (MUIR 2000)

Lors de bloc péribulbaire ou rétrobulbaire, la complémentation en hyaluronidase de la solution anesthésique permet d'augmenter l'efficacité de l'anesthésie locale, pour un volume et une technique identiques. Son utilisation permet ainsi de limiter le volume nécessaire pour une même efficacité anesthésique. En diminuant la concentration locale d'anesthésique, elle limite la myotoxicité et l'altération du flux sanguin oculaire pulsatile. Dès lors, l'ajout de hyaluronidase apporte principalement un **gain de sécurité en minimisant la quantité d'anesthésique nécessaire** lors de blocs péribulbaire et rétrobulbaire.

Cependant il existe aussi des inconvénients à l'ajout de hyaluronidase. Tout d'abord, la légère lyse tissulaire engendrée par cette enzyme peut compromettre la bonne évolution de

la plaie chirurgicale. Elle entraîne aussi une accélération de la diffusion de l'anesthésique local vers la circulation générale, pouvant être contrée par l'ajout d'adrénaline. (MUIR 2000) De plus, il ne faut pas omettre de prendre en compte le risque de réaction allergique, qui représente une complication reconnue de l'utilisation de hyaluronidase. Elle se caractérise par un œdème orbitaire et une augmentation consécutive de la PIO dont les conséquences peuvent être non négligeables. Enfin, la hyaluronidase était initialement extraite de testicules d'animaux et la crainte de transmission de prions par son biais a amené à son retrait du marché en France en 2001. Pour contrer ce risque, la hyaluronidase humaine recombinante produite aux Etats-Unis est aujourd'hui utilisée mais présente un coût important.

La concentration en hyaluronidase recommandée reste un sujet controversé, avec des dosages proposés allant de 3,75 à 300 UI/ml en fonction des études. Dans la pratique courante les solutions utilisées possèdent souvent des concentrations entre 20 et 25 UI/ml sans aucune démonstration expérimentale de l'intérêt de ces dosages. (ETESSE 2009)

9. Stabilité

Les anesthésiques locaux sont en général commercialisés sous forme de sels hydrosolubles modérément acides de type chlorhydrate. (EGGER 2009; CATTERALL 2011) Ils possèdent une très **bonne stabilité à température ambiante**, soit entre 15 et 30°C. On considère que tout changement d'aspect, tel que la présence de précipité, un changement de couleur ou une turbidité, contre indique à l'utilisation de la spécialité.

En revanche aucune donnée n'est disponible au sujet de la stabilité des mélanges d'anesthésiques. Il est donc conseillé de jeter ces préparations après usage, d'autant plus que le risque de contamination microbienne est majoré lors de mélange. (RIVIERE 2009)

Il est intéressant de noter que les solutions anesthésiques à base d'amino-amides supportent le passage à l'**autoclave** (à 121°C pendant 15 minutes) si elles ne contiennent pas d'adrénaline et présentent donc un intérêt lors de chirurgie oculaire. (RIVIERE 2009)

B. Toxicité

1. Toxicité locale

1.1. Toxicité locale des anesthésiques locaux par voie injectable

La **myotoxicité** des anesthésiques locaux a été mise en évidence chez le rat lors d'anesthésie du nerf fémoral. Les lésions engendrées peuvent être sévères mais sont réversibles à moyen ou long terme. Le mécanisme à l'origine de cette toxicité impliquerait une altération du métabolisme énergétique mitochondrial et la perturbation de l'homéostasie calcique musculaire. (MORAU 2006)

En ophtalmologie, on note que l'injection péribulbaire d'anesthésique local modifie la pression intraoculaire (PIO) et le flux sanguin oculaire pulsatile (POBF).

La **variation de PIO** suite à une anesthésie injectable péribulbaire, rétrobulbaire ou sous conjonctivale est **peu significative**. En médecine humaine, une étude menée chez des patients subissant une chirurgie de cataracte montre une augmentation non significative de la PIO suite à l'injection péribulbaire ou rétrobulbaire d'un mélange de lidocaïne 2%, de bupivacaïne et de hyaluronidase. Il est toutefois difficile d'évaluer la responsabilité relative des anesthésiques locaux, de la hyaluronidase et des collyres administrés avant la chirurgie (cyclopentolate 1%, phényléphrine 10%, diclofénac 0,1%, améthocaïne 1%; ou cyclopentolate 1%, phényléphrine 2,5%, flurbiprofène 0,03%, améthocaïne 1%). (WATKINS 2001) Dans le même contexte chirurgical après une prémédication similaire (cyclopentolate 1%, phényléphrine 2.5%, flurbiprofène et améthocaïne 1%), l'injection d'un mélange de lidocaïne 2% adrénalinée et de bupivacaïne 0,75% par voie sous conjonctivale ou péribulbaire a été étudiée et amène à des conclusions identiques. (CHANG 2000) De même, l'injection péribulbaire de solutions de ropivacaïne 0,75% ou de bupivacaïne 0,75% contenant de la hyaluronidase n'entraîne pas de changement significatif de PIO. Toutefois, dans cette étude, la légère variation de PIO correspond à une diminution et non pas à une augmentation. (GOVEIA 2010)

D'autre part, dans les études précédemment citées on observe une **diminution significative du flux sanguin oculaire pulsatile (POBF)**, à l'exception de l'administration d'anesthésique local par voie sous-conjonctivale. (CHANG 2000; WATKINS 2001; GOVEIA 2010) Ces variations hémodynamiques seraient secondaires à la compression de la vascularisation péribulbaire et rétrobulbaire par le volume injecté puisqu'en diminuant le volume utilisé d'un mélange de lidocaïne et de bupivacaïne lors de réalisation d'un bloc rétrobulbaire, on minimise les variations de POBF. (LUNG 2006) Les propriétés vasomotrices intrinsèques des anesthésiques locaux semblent aussi être impliquées puisque la ropivacaïne cause une

baisse plus importante de POBF que la bupivacaine a une même concentration et que cette première possède des propriétés vasoconstrictrices supérieures. (GOVEIA 2010)

1.2.Toxicité locale des anesthésiques locaux par voie topique

Les AL possèdent des propriétés toxiques directes sur la cornée, la conjonctive, la muqueuse nasale et le tissu cutané périoculaire. Lorsqu'ils sont utilisés de manière abusive pendant une longue période, c'est la toxicité cornéenne qui se manifeste le plus fréquemment et dont les conséquences peuvent être graves.

Le mécanisme à l'origine de cette toxicité n'est pas connu avec certitude mais plusieurs caractéristiques des AL l'expliquent. Tout d'abord, leur **pouvoir cytotoxique** direct sur les **cellules épithéliales de la cornée**. Les AL perturbent le métabolisme de ces cellules, ce qui a pour conséquence la dégradation de leurs organites, leurs desmosomes et leur cytosquelette, et inhibent leur migration. Cliniquement, cette kératite toxique se manifeste par une kératite superficielle punctiforme et des ulcérations superficielles chroniques pouvant se compliquer par en kératite infectieuse secondaire et même aller jusqu'à la perforation. Comme nous l'avons déjà évoqué, lorsque des lésions cornéennes sont déjà présentes, les AL engendrent **retard de cicatrisation**.

En parallèle, les mécanismes de protection de la cornée sont altérés par le biais d'une baisse de **production lacrymale** et d'une diminution de la fréquence de clignement des paupières. La proparacaine induit même une déstabilisation du film lacrymal précornéen, alors que d'autres AL, tels que l'oxybuprovacaine, ont prouvé leur innocuité sur ce point.

Les structures les plus profondes de la cornée peuvent aussi être concernées par la toxicité des AL. On observe chez l'Homme l'apparition d'œdème cornéen stromal, de plis de la membrane de Descemet, d'anneau immunitaire de Wessely (dépôts de complexes immuns au sein du stroma cornéen) et de destruction de cellules endothéliales. (YAGCI 2011)

Enfin, les AL peuvent induire une réaction d'**hypersensibilité** locale, en particulier les amino-esters. (EGGER 2009)

Ces effets secondaires justifient que l'on réserve les anesthésiques topiques à une utilisation raisonnée et que leur usage thérapeutique soit contre-indiqué. (PLUMB 2011)

2. Toxicité systémique

Les effets indésirables systémiques secondaires à l'usage d'anesthésiques locaux sont observés lors de surdosage. Le plus souvent, cela a lieu lors d'injection intraveineuse

accidentelle (signes d'intoxication immédiats) et parfois lorsque la dose administrée est trop élevée et que la diffusion dans la circulation générale est rapide (signes d'intoxication différés). (DEBIEN 2004)

Les anesthésiques locaux induisent une **dépression cardiaque** par leurs propriétés inotrope, chronotrope et dromotrope négatives. La baisse de contractilité myocardique, la bradycardie et la diminution de conduction sont à l'origine d'une dégradation du débit cardiaque. La diminution de la fréquence cardiaque est proportionnelle à la concentration plasmatique en anesthésique local dans le cas de la procaïne, la lidocaïne, la mépivacaïne et la bupivacaïne. Le pouvoir chronotrope négatif de ces anesthésiques est proportionnel à leur puissance, ce qui les classe par ordre décroissant dans l'ordre suivant : bupivacaïne>lidocaïne, mépivacaïne>procaïne. (SATOH 1981) D'autre part, ces agents (en particulier la bupivacaïne et ropivacaïne) sont **arythmogènes** et peuvent causer des arythmies ventriculaires graves. Dans un premier temps, on observe des arythmies de type tachycardie ventriculaire, torsade de pointes ou bradycardie extrême qui par la suite sont souvent suivis de fibrillations ventriculaires ou d'asystolie.

Les anesthésiques locaux agissent également sur le **système vasculaire** par leurs propriétés vasomotrices. Lorsque leur concentrations plasmatique est faible, ils induisent une vasoconstriction périphérique, alors qu'à forte concentration une vasodilatation se met en place. Par conséquent, si le taux plasmatique en anesthésique local est élevé, la vasodilatation périphérique s'ajoute à la baisse du débit cardiaque pour engendrer un état d'hypotension, pouvant aller jusqu'au choc hypotensif.

Quelques cas de **méthéoglobinémie** ont été rapportés suite à l'administration topique d'anesthésique : 1 cas suite à une application oropharyngée de lidocaïne 4% et de benzocaïne en spray (KERN 2000) et plusieurs cas chez des nourrissons suite à l'application cutanée de crème anesthésique à base de prilocaïne et lidocaïne. (KUMAR 1997) Une étude menée chez le singe démontre le pouvoir oxydatif de la benzocaïne sur l'hémoglobine mais ne met pas en évidence d'augmentation significative de la méthémoglobinémie suite à l'administration de lidocaïne. (MARTIN 1995) En conséquence, on peut suspecter la responsabilité des anesthésiques qui étaient associés à la lidocaïne dans les différents reports de cas, la prilocaïne ou la benzocaïne.

Lorsqu'ils passent dans la circulation générale, les anesthésiques locaux présentent une action non négligeable sur le **système nerveux central**. Les effets observés dépendent de la concentration plasmatique en anesthésique local. Chez l'Homme on constate que pour des concentrations plasmatiques faibles, entre 2 et 4 µg/mL, les effets sont mineurs et se limitent à

des troubles de l'accommodation et des vertiges. Par ailleurs, à faible concentration les anesthésiques locaux possèdent des propriétés antiépileptiques. Au-delà de 8µg/mL, on observe des signes d'excitation, secondaires au blocage préférentiel d'aires cérébrales inhibitrices. Cela se caractérise entre autres par de l'agitation, de la désorientation, des tremblements, des myoclonies et peut aller jusqu'à des crises convulsives tonico-cloniques. Lorsqu'un taux plasmatique supérieur à 10 µg/mL est atteint, les anesthésiques locaux ont alors une action centrale inhibitrice à l'origine d'un état de coma et d'une dépression cardiovasculaire et **respiratoire** pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. (MAZOIT 2006; ERPICUM 2008; GROOTEN 2013)

Les réactions **allergiques** sont plus fréquentes avec les amino-esters qu'avec les amino-amides. (EGGER 2009) Chez l'Homme, ces réactions restent peu fréquentes et sont en général des réactions d'hypersensibilité retardée. Les signes cliniques peuvent être locaux ou généraux, allant jusqu'à l'apparition d'un choc anaphylactique, ce dernier étant observé principalement avec les dérivés amino-esters. (SAMII 2013) Bien que rares, des réactions allergiques aux amino-amides sont rapportées. Entre 1995 et 2006, le réseau de pharmacovigilance français a recensé 16 cas de réactions allergiques à la lidocaïne, parmi lesquels une majorité de réactions cutanées immédiates (urticaire, prurit, érythème), un choc anaphylactique et un bronchospasme. Ces sujets répondaient positivement aux tests d'intradermoréaction et de provocation, ceux-ci peuvent donc être intéressants à mettre en place en cas de doute. On note aussi que les réactions croisées entre les différentes molécules anesthésiques sont fréquentes (ici entre lidocaïne et mépivacaïne). (FUZIER 2009)

3. Toxicité liée à la présence d'adrénaline

Lorsque la zone concernée possède peu ou pas de vascularisation collatérale, l'usage d'une solution d'anesthésique local adrénalinée peut être à l'origine d'une **nécrose ischémique**. Même si cette complication est rare, plusieurs cas ont été rapportés chez l'Homme : 4 cas de nécrose palpébrale se sont développés suite à une injection locale de xylocaïne adrénalinée à 2% (YAKOUBI 2008) et 2 cas secondaires à une injection lidocaïne adrénalinée à 2%, l'une sous cutanée et l'autre rétrobulbaire (LOUKIL TABBASSI 2008).

De plus, un fois l'effet de l'adrénaline levé, une vasoconstriction locale se maintient et peut **compromettre** la bonne **évolution** de la **plaie** chirurgicale. (TRONCY 1999)

D'autre part, le passage dans la circulation générale d'adrénaline peut être à l'origine d'**arythmies cardiaques**. Il faut donc être particulièrement attentif à ne pas réaliser

d'administration intraveineuse accidentelle lorsque l'on utilise une solution d'anesthésique local adrénalinée, particulièrement lorsque des molécules sensibilisants aux arythmies, telles que l'halothane, sont conjointement utilisées. (DUKE 2000)

C. Anesthésiques locaux utilisés

1. Historique, la cocaïne

La première molécule utilisée en tant qu'anesthésique local est la cocaïne, en 1884 par Koller. Elle fut alors instillée dans le cul de sac conjonctival afin d'obtenir une analgésie du globe. Isolé pour la première fois en 1860 par Niemann, cet alcaloïde est extrait des feuilles d'une plante poussant dans les Andes, en Amérique du Sud, l'*Erythroxylon coca*.

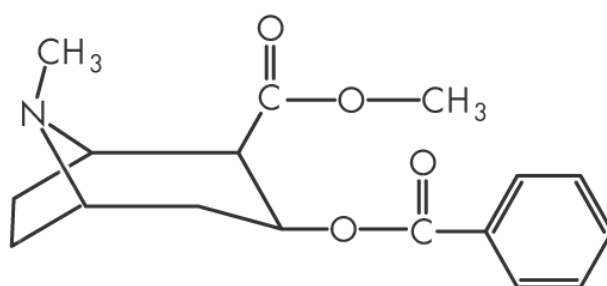


Figure 39. Structure moléculaire de la cocaïne. (groupe *amino-ester*)

A la fin du 19^{ème} siècle, Sir Frederick Hobday étendit son usage à la médecine vétérinaire. Toutefois, la cocaïne présente des inconvénients majeurs, tels que sa toxicité importante, ses propriétés addictives et l'induction d'une mydriase, ayant poussés au développement d'autres anesthésiques locaux. De nos jours cette molécule n'est donc plus couramment utilisée, son usage se limite à une administration topique et de nombreux dérivés l'ont substituée. (HALL 1991; HEAVNER 1996; CATTERALL 2011; SAMII 2013)

2. Procaine

2.1. Chimie et pharmacocinétique

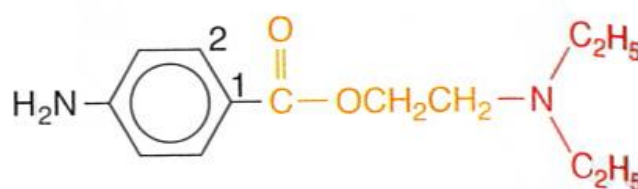


Figure 40. Structure moléculaire de la procaine. (d'après (CATTERALL 2011))

Synthétisée pour la première fois en 1905 dans le but de palier aux imperfections de la cocaïne, la procaine représente le premier anesthésique de synthèse. Tout comme la cocaïne,

elle appartient au groupe des **amino-esters**. Elle présente l'avantage de ne pas posséder les effets addictifs de son prédécesseur, d'être moins toxique et de nécessiter un délai d'action plus court pour la mise en place de l'anesthésie locale.

Elle possède tout de même ses défauts puisque son **délai d'action** reste long et que sa **durée d'action** est courte. Ce deuxième inconvénient est principalement lié à ses propriétés vasodilatatrices importantes entraînant une absorption rapide dans la circulation générale (ERPICUM 2008). Sa durée d'action peut donc être prolongée par l'ajout d'adrénaline. Par ailleurs, sa faible liposolubilité lui procure une faible **puissance** et un pouvoir de pénétration des muqueuses inférieur à celui de la cocaïne.

La procaine est rapidement métabolisée par les cholinestérases plasmatiques, son temps de demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) est de 25 minutes, et ses produits de dégradation sont l'acide para-amino-benzoïque (PABA) et le diéthylaminoéthanol. Ce dernier possède un pouvoir anesthésique dont la puissance est inférieure à celle de la procaine. Les métabolites sont finalement excrétés par le rein. (HALL 1991; STEFFEY 1995; RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) Grâce à sa rapidité de métabolisation, le risque d'atteindre des concentrations plasmatiques toxiques est plus faible que pour la plupart des anesthésiques locaux. Le chat est par exemple capable d'éliminer la dose létale médiane (DL 50, soit la dose nécessaire pour tuer 50% des sujets qui y sont soumis) en 20 minutes. (STEFFEY 1995)

2.2. Toxicité

Proportionnellement à sa faible puissance anesthésique, la procaine possède une faible toxicité cardiaque et neurologique. En revanche elle induit un taux de réactions **allergiques** supérieur aux autres anesthésiques locaux, principalement sous forme d'urticaire, qui seraient principalement causées par le PABA. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011)

2.3. Contre-indication

Le PABA est aussi responsable de l'inhibition de l'action des sulfamides, l'utilisation conjointe de **sulfamides** et de procaine est donc contre-indiquée. (CATTERALL 2011)

2.4. Stabilité

Le chlorhydrate de procaine est relativement stable qu'il soit dissout en solution aqueuse ou sous forme de poudre cristalline exposée à l'air libre. En cas de détérioration, la solution prend une teinte jaunâtre ou sombre.

3. Lidocaïne

3.1. Chimie et pharmacocinétique

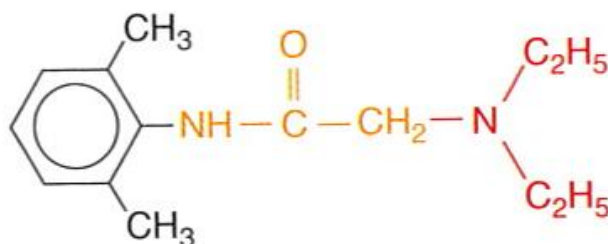


Figure 41. Structure moléculaire de la lidocaïne (d'après (CATTERALL 2011))

En 1943, Lofgren synthétise pour la première fois la lidocaïne. Celle-ci sera introduite en médecine vétérinaire l'année suivante et se substituera par la suite à la procaïne dans tous ses usages. A la différence de la cocaïne et de la procaïne, la lidocaïne n'est pas un amino-ester mais un **amino-amide**, par conséquent elle résiste à l'action des estérases et peut être utilisée chez les sujets allergiques aux amino-esters. Elle a servi de base pour la synthèse des autres anesthésiques locaux de la famille des amino-amides. Actuellement, c'est l'anesthésique local le plus largement utilisé en pratique vétérinaire et aussi le plus polyvalent, avec de nombreuses voies d'administration possibles. (HALL 1991; CATTERALL 2011) On peut noter que la lidocaïne est aussi utilisée comme anti-arythmique par voie intraveineuse. (STEFFEY 1995)

La lidocaïne est plus performante que la procaïne puisqu'elle possède un délai d'action plus court, une durée d'action plus longue, une **puissance** deux fois supérieure et une meilleure diffusion tissulaire. Par rapport à cette dernière, elle présente aussi l'avantage d'être peu vasodilatatrice. (ERPICUM 2008)

Sa bonne **diffusion tissulaire** rend l'ajout de hyaluronidase inutile. Elle dote en revanche la lidocaïne d'une capacité à être rapidement absorbée par voie parentérale. Chez le chien par exemple sa concentration plasmatique maximale est atteinte 30 minutes après une injection sous-cutanée ou intramusculaire. L'ajout d'**adrénaline** diminue la concentration plasmatique maximale de 40%. (MAZOIT 2006)

Le **délai d'action** de la lidocaïne est de 10 à 15 minutes (LEMKE 2000) et sa **durée d'action** entre 1 heure et 1 heure et demie (ROBERTSON 2004). Martin a montré que l'ajout d'adrénaline au 1/400 000^e à une solution de lidocaïne 1% permet d'augmenter la durée d'action de l'anesthésie locale significativement (de 135 minutes à 252 minutes). (MARTIN 1993)

Le métabolisme hépatique de la lidocaïne permet une élimination presque aussi rapide que celle de la procaïne. La désalkylation de la lidocaïne par les cytochromes P hépatiques produit

du monoéthylglycine-xylidide (MEGX) puis du monoéthylglycine (MEG) et du xylidide. Le MEGX et le MEG sont des métabolites actifs possédant une activité anesthésique. Le produit d'élimination final, la xylidide, est excrété à 75% par voie urinaire chez l'Homme. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) Chez le chien, 10 à 20% de la lidocaïne présente dans la circulation générale est excrétée dans les urines sous forme active. (STEFFEY 1995)

3.2. Toxicité

Lorsque l'on administre de la lidocaïne, la toxicité engendrée est liée à la fois à la molécule en elle-même et à l'activité de ses métabolites actifs. Malgré tout sa puissance toxique reste inférieure à celle de la bupivacaïne. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011)

Expérimentalement, on observe que des doses moyennes de 22 mg/kg chez le chien et 11,7 mg/kg chez le chat sont nécessaires pour déclencher des convulsions. A partir de ces valeurs des doses maximales recommandées ont été fixées à **12 mg/kg chez le chien** et **6 mg/kg chez le chat**. Toutefois, il faut noter que l'on observe les premiers signes de toxicité nerveuse centrale, tels que du ptyalisme ou des trémulations musculaires, dès que l'on administre 36% de la dose convulsivante. Les doses maximales précédemment évoquées sont donc des plafonds qu'il faut considérer avec prudence. (LEMKE 2000) D'autres auteurs conseillent d'ailleurs une dose maximale de **2 à 6 mg/kg chez le chat**. (ROBERTSON 2004)

3.3. Stabilité

La lidocaïne est l'anesthésique le plus stable de la famille des amino-amides. Il n'est pas dénaturé lorsqu'il est porté à ébullition ou soumis à des acides et des bases, ce qui permet une **stérilisation répétée** et une conservation très longue durée sans modification de ses propriétés anesthésiques mais aussi de ses pouvoirs toxiques. (MUIR 2000)

4. Mépivacaïne

4.1. Chimie et pharmacocinétique

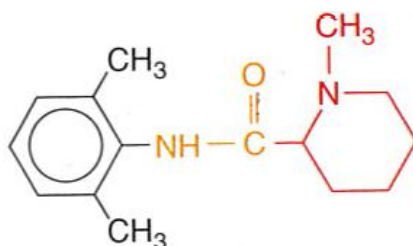


Figure 42. Structure moléculaire de la mépivacaïne *Amino-amide* (d'après (CATTERALL 2011))

La mépivacaïne est un anesthésique local peu utilisé en médecine vétérinaire et dont les propriétés pharmacologiques sont proches de celles de la lidocaïne. Le **délai** d'action nécessaire à la mise en place de l'anesthésie est identique mais sa **durée** d'action et sa

puissance sont légèrement supérieures à celles de la lidocaïne (durée de 20% plus longue). (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) La mépivacaïne présente aussi l'avantage d'être légèrement vasoconstrictrice et de bien diffuser dans les tissus. (ERPICUM 2008)

4.2. Toxicité

La toxicité de la mépivacaïne est 1,5 à 2 fois plus importante que celle de la procaine mais légèrement inférieure à celle de la lidocaïne. (HALL 1991; STEFFEY 1995) Par ailleurs, son usage est déconseillé chez les **femelles gestantes** puisque la mépivacaïne s'accumule dans le sang fœtal ce qui lui procure une toxicité fœtale marquée. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) La dose convulsivante pour un chien conscient est de 29 mg/kg de mépivacaïne par voie intraveineuse. (HEAVNER 1996) Localement, la mépivacaïne est mieux tolérée que la lidocaïne. (LEMKE 2000)

5. Bupivacaïne

5.1. Chimie et pharmacocinétique

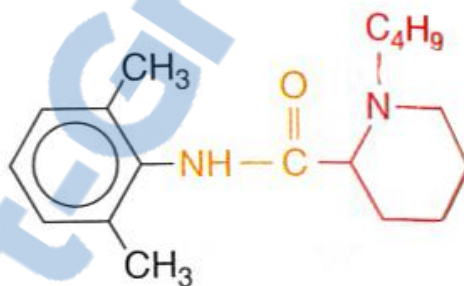


Figure 43. Structure moléculaire de la bupivacaïne (d'après (CATTERALL 2011))

Membre du groupe pipécoloxylidide (PPX), la bupivacaïne est un dérivé de la mépivacaïne par substitution du groupement méthyl par un groupement butyl.

La bupivacaïne est le plus **puissant** des anesthésiques du groupe **amino-amide**. Sa puissance est 4 fois supérieure à celle de la lidocaïne.

Son efficacité par voie topique a été montrée chez le lapin. L'instillation d'une goutte de bupivacaïne 0,75% permet en effet une anesthésie cornéenne dont le délai de mise en place et la durée sont identiques à ceux de la proparacaine pour une épithéliotoxicité et un retard de cicatrisation moindre de la cornée. (LIU 1993) Cependant, il n'est pas couramment utilisé en tant que topique mais lors d'anesthésie locale injectable.

La **durée** de l'anesthésie locale qu'elle fournit est alors très significativement supérieure à celle de la lidocaïne et de la mépivacaïne. La bupivacaïne permet en effet une anesthésie de longue durée, avec un bloc sensitif pouvant durer de **5 à 8 heures**, plus particulièrement jusqu'à 4 à 6 heures dans l'espèce féline. (LEMKE 2000; ROBERTSON 2004)

Cependant le **délai** nécessaire à la mise en place de l'anesthésie est **long** et peut aller jusqu'à 20 à 30 minutes pour le blocage des fibres de gros diamètre. (LEMKE 2000)

D'autre part, la bupivacaïne possède une action particulièrement ciblée sur les fibres sensibles. Cela permet la mise en place d'un **bloc différentiel**, c'est-à-dire le blocage sélectif des fibres sensibles et non des fibres motrices. (HALL 1991; RIVIERE 2009; CATTERALL 2011)

Pour résumer, sa longue durée d'action et son inhibition sélective des fibres sensibles font de la bupivacaïne une molécule de choix pour l'anesthésie locale lors de chirurgie des carnivores domestiques.

5.2. Toxicité

La bupivacaïne possède une cardiotoxicité supérieure à celle de la lidocaïne pour des concentrations plasmatiques équivalentes. De plus, comme la concentration plasmatique en bupivacaïne augmente rapidement une fois ses récepteurs saturés, le délai d'apparition des signes de toxicité cardiaque est assez précoce et masque souvent la toxicité nerveuse.

Cette toxicité a été étudiée dans l'espèce canine, les observations sont identiques que le sujet soit anesthésié ou vigile: elle entraîne une baisse de l'inotropie myocardique ainsi que du débit et de la fréquence cardiaques, qui ne s'accompagnent pas dans un premier temps d'une diminution significative de pression artérielle grâce à une vasoconstriction périphérique compensatoire. De hautes concentrations plasmatiques de bupivacaïne peuvent aussi induire des arythmies ventriculaires sévères réfractaires aux traitements médicamenteux. Enfin, son effet le plus significatif est l'altération de la conduction électrique au sein du cœur avec un net ralentissement de conduction atriale, intranodale, intraventriculaire et surtout du faisceau de His et du réseau de Purkinje, ainsi que l'augmentation de la période réfractaire atriale et ventriculaire. (BEAL 1988; BERTRIX 1991; GOMEZ DE SEGURA 2002)

D'autre part, le risque de cardiotoxicité est majoré lors de situations à risque telles que l'acidose, l'hypoxie ou l'hypercapnie.

La dose convulsivante de bupivacaïne par voie intraveineuse est de 5,0 mg/kg chez le chien et 3,8 mg/kg chez le chat. (LEMKE 2000) Lorsque les signes de toxicité nerveuse sont visibles ils ne doivent pas être pris en charge à l'aide de **diazépam** puisque celui-ci est en **compétition** avec la bupivacaïne au niveau de certains sites de fixation. Son administration entraîne donc le relargage d'une partie de la bupivacaïne fixée augmentant ainsi sa concentration plasmatique et par conséquent sa toxicité.

Par ailleurs, la bupivacaïne s'accumule dans l'organisme ce qui majore le risque de toxicité. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) La dose maximale conseillée lors d'anesthésie locale chez les carnivores domestiques **est 2 mg/kg**. (ROBERTSON 2004)

Localement, la bupivacaïne est très bien tolérée par les tissus. (HALL 1991)

5.3. Stabilité

Une solution de bupivacaïne peut se conserver jusqu'à **1 mois** à **température ambiante** et avec exposition à la lumière sans altération. (JONES 1993)

5.4. Lévocabivacaïne

Les solutions de bupivacaïne contiennent un mélange racémique de ses deux énantiomères (S et D). Il existe aussi une **formulation monoisomérique**, la lévobupivacaïne, composée uniquement de la forme la moins toxique de la bupivacaïne, l'énantiomère S. (RIVIERE 2009)

5.5. Bupivacaïne adrénalinée

Les données au sujet de l'intérêt de l'ajout d'adrénaline sont contradictoires, certaines lui attribuent un raccourcissement du délai d'action et une augmentation de la durée de l'anesthésie locale (HALL 1991), alors que d'autres affirment qu'elle ne change pas les caractéristiques de l'anesthésie locale à base de bupivacaïne. (MARTIN 1993)

6. Ropivacaïne

6.1. Chimie et pharmacocinétique

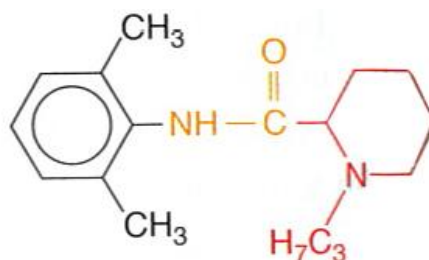


Figure 44. Structure moléculaire de la ropivacaïne *Amino-amide* (d'après (CATTERALL 2011))

La ropivacaïne est l'isomère S de la propivacaïne, il se différencie des autres anesthésiques locaux qui sont en général présentés sous forme de solution racémique. L'isomère S d'un anesthésique local présente en fait une toxicité systémique inférieure à un mélange racémique. La ropivacaïne possède des caractéristiques physico-chimiques similaires à celles de la bupivacaïne, à l'exception d'une liposolubilité inférieure. (STEFFEY 1995) Ce défaut de liposolubilité rend sa pénétration au sein des fibres motrices de gros diamètre difficile et lui procure une **spécificité** encore plus marquée envers les fibres sensibles. Comme la bupivacaïne, la ropivacaïne est un anesthésique local injectable dont l'action est de **longue durée** et possédant une puissance légèrement inférieure à cette dernière. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) L'administration d'une goutte de solution de ropivacaïne 1% chez

un chien sain induit une anesthésie locale de la cornée dont la mise en place est rapide (moins d'une minute) et la puissance supérieure à celle provoquée par l'instillation de lidocaïne 2% ou de bupivacaïne 0,5%. (COSTA 2014)

6.2. Toxicité

Sa structure tridimensionnelle fournit à la ropivacaïne une stéréosélectivité marquée et conséquent une toxicité cardiaque et neurologique plus faible que la bupivacaïne. Plus précisément, sa toxicité cardiaque est environ deux fois plus faible que celle de la bupivacaïne. (LEMKE 2000; RIVIERE 2009; CATTERALL 2011) Sa dose toxique par voie intraveineuse est d'ailleurs plus élevée que cette dernière, avec une dose de **4,9 mg/kg chez le chien**. (HEAVNER 1996)

6.3. Vasomotricité

Une étude menée chez le chien a montré que la ropivacaïne possédait des propriétés vasoconstrictrices supérieures à la bupivacaïne. (IIDA 2001) Cette donnée est en fait à nuancer puisque les propriétés vasomotrices de la ropivacaïne sont concentration-dépendantes. Lorsque sa concentration est inférieure à 0,5% elle entraîne une vasoconstriction et au-delà de 1% une vasodilatation. (RIVIERE 2009)

7. Articaïne

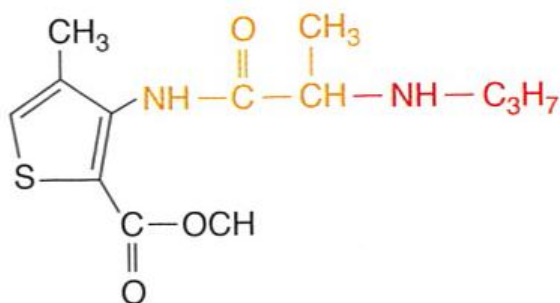


Figure 45. Structure moléculaire de l'articaïne (d'après (CATTERALL 2011))

7.1. Chimie et pharmacocinétique

Synthétisée pour la première fois en 1969 par Muschaweck, l'articaïne se différencie des autres **amino-amides** par la présence d'un noyau thiophène au lieu d'un benzène. Cette particularité lui procure une plus grande liposolubilité et ainsi une meilleure diffusion à travers les membranes plasmiques des fibres nerveuses. Ils possèdent de nombreuses autres qualités, telles que son **délai** d'action **rapide** (1 à 6 minutes), sa **durée** d'action moyenne

(environ **1 heure**) et sa **diffusion** au sein des tissus, meilleure que celle de la lidocaïne. (CATTERALL 2011; HASSAN 2011)

7.2. Toxicité

L'articaïne possède une liaison ester supplémentaire par rapport aux autres anesthésiques locaux amino-amides. Cela a pour conséquence une hydrolyse rapide par les estérases plasmatiques, 90 à 95% de l'articaïne sont ainsi métabolisés dans le sang et seulement 5 à 10% par le système enzymatique P450 du foie. L'apparente inactivité de ses métabolites et l'hydrolyse rapide de l'articaïne laissent supposer que l'articaïne est un anesthésique local particulièrement sûr et dans la pratique les cas d'intoxication sont en effet très rares. (HASSAN 2011) De plus, sa demi-vie est seulement de 20 minutes, ce qui est bien inférieur à la plupart des anesthésiques locaux. Par conséquent, au bout de 30 minutes, il est possible de renouveler l'injection d'articaïne puisque la majeure partie de la dose initiale aura été métabolisée.

Chez l'Homme la posologie recommandée est la même que celle de la lidocaïne, en mg/kg. (ISEN 2001)

8. Mélanges d'anesthésiques locaux injectables

Les résultats ne sont pas unanimes en ce qui concerne l'intérêt de mélanger plusieurs anesthésiques locaux injectables.

- Lidocaïne et bupivacaïne

L'effet d'un mélange de lidocaïne 1% et de bupivacaïne 0,25% a été comparé à celui de chacune de ces molécules individuellement, lors de réalisation d'un bloc axillaire chez l'Homme. Le mélange apporte une **analgésie de qualité similaire**. Par ailleurs, il permet d'obtenir un **délai d'action plus court** que la bupivacaïne seule (15 minutes contre 23 minutes) et une durée d'action plus longue que la lidocaïne seule (264 minutes contre 193 minutes). Le mélange de lidocaïne et de bupivacaïne semble donc intéressant, même si la **durée de l'anesthésie obtenue est inférieure à celle de la bupivacaïne seule** (476 minutes). (MARTIN 1993) Cuvillon confirme ces conclusions plusieurs années plus tard en comparant l'utilisation de bupivacaïne 0,5% à celle d'un mélange de bupivacaïne 0,5% et de lidocaïne 2% lors d'infiltrations du nerf fémoral et sciatique. Avec le mélange, non seulement le délai d'action de l'anesthésie locale est plus court (16 minutes contre 28 minutes) mais aussi le temps nécessaire pour l'obtention d'une perte de sensibilité complète (40 minutes contre 60 minutes). (CUVILLON 2009)

Toutefois une récente étude menée chez la vache lors de réalisation de péridurale en période péri-partum évoque une baisse de qualité de l'analgésie lors d'ajout de lidocaïne à la solution de bupivacaïne. (VESAL 2013) D'autres études n'observent pas de diminution du délai d'action lors d'ajout de lidocaïne. L'intérêt de ce mélange ne fait donc pas consensus. (LIZARRAGA 2013)

- Lidocaïne et ropivacaïne

Dans l'étude précédemment évoquée, Cuvillon compare l'action de ropivacaïne 0,75% à celle d'un mélange de ropivacaïne 0,75% et de lidocaïne 2%. Il constate une **diminution du délai d'action** et du temps nécessaire pour une analgésie complète avec le mélange d'anesthésique (respectivement de 23 minutes à 16 minutes et de 40 minutes à 60 minutes), pour une même qualité d'analgésie. La **durée d'action** de l'anesthésie locale est cependant **inférieure** lorsqu'on combine les molécules.

Enfin, on observe que l'ajout de lidocaïne aux solutions pures de bupivacaïne et de ropivacaïne cause une **baisse de concentration plasmatique** de ces deux molécules par rapport à leur utilisation seule. Cependant cela ne s'accompagne **pas d'une diminution de l'incidence des effets secondaires**, ce qui peut s'expliquer par la présence de lidocaïne dans le sang qui participe aussi aux effets indésirables. (CUVILLON 2009)

- Chloroprocaine et bupivacaïne

Lors d'infiltration de nerf sciatique chez le rat, l'association de chloroprocaine 2% et de bupivacaïne 0,5% n'apporte pas d'avantage en ce qui concerne la qualité de l'anesthésie locale. En effet, les caractéristiques de l'anesthésie sont similaires à celles d'une anesthésie locale avec de la chloroprocaine seule si la solution possède un pH égal à 3,6 et à celles de la bupivacaïne seule si le pH est de 5,56. (GALINDO 1980)

9. Autres anesthésiques locaux topiques

9.1. Proparacaïne

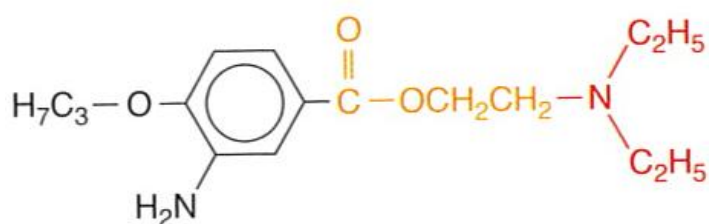


Figure 46. Structure moléculaire de la proparacaïne (d'après (CATTERALL 2011))

9.1.1. Chimie et pharmacocinétique

La proparacaine appartient à la famille des **amino-esters**, cependant elle porte peu de sites antigéniques communs avec les autres anesthésiques locaux esters de l'acide benzoïque et son usage est donc intéressant lors de réactions allergiques à cette famille.

La proparacaine présente l'avantage de produire peu de gêne lors de son instillation et d'induire une **très faible irritation** locale. (STEFFEY 1995) En effet, en médecine humaine les patients rapportent un sentiment de gêne durant seulement 3 secondes en moyenne. (SHAFI 1998) Son **action** débute **30 secondes** seulement après son administration. (RIVIERE 2009; CATTERALL 2011)

Dans l'espèce canine, l'instillation d'une goutte de chlorhydrate de proparacaine 0,5 % apporte une anesthésie de **45 minutes** et cette durée est prolongée de 10 minutes lorsque l'on utilise deux gouttes. L'effet anesthésique maximal, qui est assimilé à une anesthésie cornéenne totale, est obtenu respectivement à la 15^{ème} et à la 25^{ème} minute. (HERRING 2005) Chez le chat, l'instillation d'une goutte procure une anesthésie de **25 minutes** avec un effet maximal à la 5^{ème} minute. (BINDER 2006)

9.1.2. Indications et utilisation

La solution de proparacaine 0,5 % est l'anesthésique topique le plus utilisé en ophtalmologie aux Etats-Unis. La pénétration de la proparacaine dans la conjonctive est limitée et elle permet principalement une anesthésie de la cornée. (PLUMB 2011; HERRING 2013)

On instille 1 à 2 gouttes dans l'œil à anesthésier et on peut renouveler l'administration toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à 5 à 7 fois pour prolonger l'anesthésie. (PLUMB 2011)

Le collyre de proparacaine peut être conservé à température ambiante jusqu'à 2 semaines sans perte d'efficacité. Pour un délai plus long, la solution doit être **conservée au frais**, entre 2 et 8°C, sans quoi on observe une altération de ses propriétés. (STILES 2001) De plus, il doit être stocké à **l'abri de la lumière**.

9.2. Tétracaïne

9.2.1. Chimie et pharmacocinétique

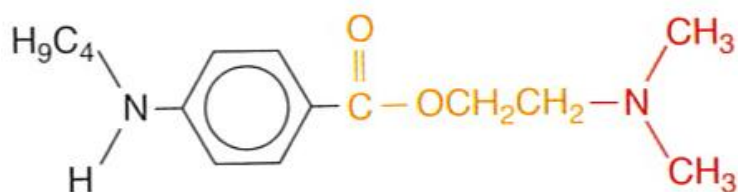


Figure 47. Structure moléculaire de la tétracaïne (d'après (CATTERALL 2011))

Membre de la famille des **amino-esters**, la tétracaïne est un dérivé de la procaine possédant une durée d'action et une puissance anesthésique significativement plus élevées que cette dernière. Une goutte de tétracaïne 1% engendre en fait une anesthésie de durée et de puissance similaire à une goutte de proparacaïne 0,5%. (DOUET 2013)

Le **délai** nécessaire à l'obtention d'une anesthésie complète est très bref, il est **de moins d'une minute** après l'instillation d'une goutte de tétracaïne 1%, d'après une étude menée chez le chien. Cependant, une étude menée au sein de la même espèce observe un délai de 10 – 15 minutes après instillation d'une solution de tétracaïne 1% contenant 0,1% de phényléphrine, avant l'obtention d'une anesthésie complète. Ces différences ne sont pas dues à une différence de pH entre les solutions utilisées et ne sont donc pas expliquées aujourd'hui. (PARCHEN 2011; DOUET 2013) Il a été montré chez le cheval que l'administration d'une deuxième goutte de collyre anesthésique quelques minutes après la première prolongeait la durée de l'anesthésie complète et retardait la récupération de la sensibilité cornéenne de base. (MONCLIN 2011)

Sa métabolisation est plus lente que celle des autres amino-esters ce qui augmente le risque relatif d'accumulation. (CATTERALL 2011; PLUMB 2011)

9.2.2. Indications et utilisation

Aujourd'hui, l'utilisation de tétracaïne se réduit à son application locale en ophtalmologie. Elle est disponible sous forme de solutions aqueuses à 0,5 et 1 % ainsi que sous forme de spécialité sans agent conservateur pouvant être utilisée lors de chirurgie oculaire en complément d'une autre technique anesthésique (anesthésie par voie générale et/ou locale injectable). (PLUMB 2011)

On instille 1 à 2 gouttes dans l'œil à anesthésier et on renouvelle l'administration en fonction de la durée d'anesthésie recherchée. (PLUMB 2011)

La tétracaïne a un **effet local irritant**. Elle induit une sensation de gêne durant en moyenne 22 secondes et dont l'intensité est 7 fois supérieure à celle engendrée par la proparacaïne. (SHAFI 1998)

L'utilisation d'une solution de tétracaïne 1% complétée à 0,1% en phényléphrine induit l'apparition d'un chémosis chez 36% des chiens sains. (PARCHEN 2011)

9.3. Oxybuprocaïne

9.3.1. Chimie et pharmacocinétique

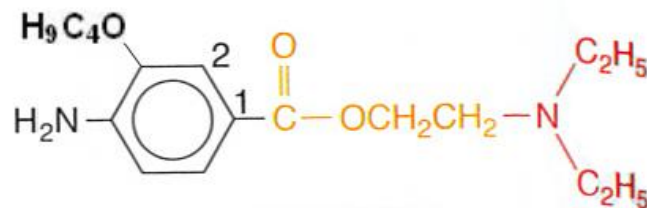


Figure 48. Structure moléculaire de l'oxybuprocaïne (d'après (CATTERALL 2011))

Développée en Suisse dans les années 50, l'oxybuprocaïne appartient à la famille des **amino-esters** et son usage est réservé à l'anesthésie locale de l'œil par application topique. Les caractéristiques de l'anesthésie locale qu'elle induit (délai, durée et puissance) sont très proches de celles de la tétracaïne. L'administration d'une goutte de chlorhydrate d'oxybuprocaïne 0,4% induit une anesthésie locale dans un **délai de moins d'une minute**, que ce soit chez l'Homme, le chien et le chat. Chez l'Homme, l'anesthésie de la cornée atteint un pic aux alentours de la 15^{ème} minute après administration pour ensuite perdre progressivement en intensité durant les 45 minutes suivantes. Par ailleurs, l'anesthésie se prolonge entre 20 et 60 minutes en fonction des individus. (MURPHY 1997) Dans l'espèce canine, l'anesthésie complète de la cornée peut durer entre **15 et 50 minutes**, avec un retour à une sensibilité normale après 25 à 70 minutes. (DOUET 2013) Dans l'espèce féline, la perte de sensibilité complète de la cornée persiste **5 à 30 minutes** (avec une moyenne de 21 minutes) et le retour à une sensibilité de base a lieu après 45 minutes et varie de 35 à 50 minutes. (GIUDICI 2014) On note que, de la même manière que pour la tétracaïne 1%, l'administration d'une goutte d'oxybuprocaïne 0,4% induit une anesthésie locale dont le délai et la durée d'action sont très proches de ceux de la proparacaïne 0,5%.

9.3.2. Indications et utilisation

Tout comme la proparacaïne, l'instillation d'oxybuprocaïne est **moins irritante que celle de tétracaïne** et engendre une toxicité moindre sur l'épithélium cornéen. Plus précisément, on

constate chez le chien sain que l'instillation d'une goutte de solution d'oxybuprocaine 0,4% provoque moins fréquemment l'apparition d'une hyperhémie conjonctivale et d'un chémosis qu'une goutte de tétracaïne 1%. (STEFFEY 1995; DOUET 2013) Chez le chat, l'oxybuprocaine est encore mieux tolérée puisqu'on n'observe aucun signe d'irritation.

D. Spécialités disponibles en France

Cf. Fig.51

Usage	Famille chimique	Molécule	Spécialités	
			Médecine humaine	Médecine vétérinaire
Anesthésiques injectables	Amino-amide	Articaïne	DELTAZINE 40 mg/ml DELTAZINE ADRENALINEE 40 mg/ml	
		Bupivacaïne	BUPIVACAINE AGUETTANT BUPIVACAINE B BRAUN BUPIVACAINE MYLAN (2.5 ou 5 mg/ml)	
		Lévobupivacaïne	CHIROCAINE 2.5 ou 5 mg/ml	
		Lidocaïne	LIDOCAINE ADRENALINE AGUETTANT 10 ou 20 mg/ml LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml LIDOCAINE AGUETTANT sans conservateur 5, 10 ou 20 mg/ml MESOCAINE 25 ou 50 mg/5 ml XYLOCAINE 10 ou 20 mg/ml ADRENALINE XYLOCAINE 5,10 ou 20 mg/ml sans conservateur	LAOCAINE MSD LUROCAINE Vétoquinol XYLOVET Ceva
		Mépipivacaïne	CARBOCAINE 10 ou 20 mg/ml MEPIVACAINE B. BRAUN 10 ou 20 mg/ml	
		Ropivacaïne	NAROPEINE 2, 7.5 ou 10 mg/ml ROPIVACAINE ACTAVIS / B BRAUN / MYLAN / SANDOZ à 2, 7.5 ou 10 mg/ml ROPIVACAINE TEVA 2 mg/ml	
	Amino-ester	Chloroprocaine	CLOROTEKAL 10 mg/ml	
		Procaïne	CHLORHYDRATE DE PROCAINE BIOSTABILEX 20 mg/m PROCAINE CHLORHYDRATE LAVOISIER 10 ou 20 mg/ml	
Anesthésiques	Amino-	Lidocaïne	AKTEN Ophthalmic Gel 3.5% (USA)	

topiques	amide		(XYLOCAINE 2% gel urétral stérile)	
	Amino-ester	Tétracaïne	TETRACAINE FAURE 1 % Collyre TETRACAINE 0.5% : Collyre BAUSCH&LOMB et gel TETRAVISC FORTE (USA)	TETRACAINE 1% Collyre unidose TVM
		Oxybuprocaine	CHLORHYDRATE D'OXYBUPROCAINE THEA 1.6 mg/0.4 ml Collyre CEBESINE 0.4 % Collyre	
		Proparacaïne	AK-TAINE, ALCAINE, OCU-CAINE, OPTHAINÉ, OPTHETIC, PARCAINE, SPECTRO-CAINE Collyres 0.5% (Canada et USA)	

Figure 49. Anesthésiques locaux à usage ophtalmologique disponibles en France et à l'étranger (d'après (PETIT 2013; 2014; FAUCHIER 2014; LAW 2014)) *Pour les molécules possédant des spécialités françaises, les spécialités étrangères ne sont pas mentionnées.*

III. Réalisation pratique de l'anesthésie locale en ophtalmologie des carnivores domestiques

En ophtalmologie, on distingue deux catégories d'anesthésie locale :

- L'**anesthésie locale de surface** pour laquelle le produit est déposé en surface de l'œil au contact de la cornée et des conjonctives.
- L'**anesthésie de conduction** qui consiste à bloquer la transmission de l'influx nerveux en injectant l'anesthésique dans le tissu ciblé.

Au sein de cette catégorie, on différencie l'**infiltration locale** d'anesthésique, en périphérie du nerf, de l'anesthésie régionale tronculaire ou **bloc nerveux**, pour lequel l'anesthésique est administré sur le trajet du nerf. (TRONCY 1999)

Les spécialités d'anesthésiques locaux peuvent par conséquent être utilisées soit en tant que topiques (collyre ou gel), soit en tant qu'injectables.

Il existe d'autres techniques d'anesthésie locale telles que l'injection périurale (dans l'espace périurale, c'est-à-dire dans l'espace entourant la dure-mère) et l'injection sous-arachnoïdienne (entre la pie-mère et l'arachnoïde, au sein de l'espace contenant le liquide céphalorachidien) qui ne présentent pas d'application en ophtalmologie. (RIVIERE 2009)

A. Indications en ophtalmologie vétérinaire

1. En consultation

En ophtalmologie vétérinaire, les anesthésiques topiques sont utilisés afin de faciliter des manipulations diagnostiques et thérapeutiques.

D'une part, ils rendent les procédures plus facilement tolérables pour le patient et la **contention plus aisée** pour le manipulateur. D'autre part, lorsque le patient ressent une douleur oculaire de surface, ils facilitent la réalisation de l'examen ophtalmologique en **diminuant** l'intensité du **blépharospasme**.

Il faut noter que l'anesthésie locale de surface apporte une analgésie de la cornée et des conjonctives mais aucune akinésie du globe et des paupières.

Chez les carnivores domestiques, les anesthésiques topiques peuvent être utilisés seuls sur animal vigile lors de **cathétérisme des voies lacrymales**, de **retrait de corps étranger** dans les culs-de-sac conjonctivaux ou de points de suture, de **résection de greffe conjonctivale**, de **prélèvement cytologique** cornéen ou conjonctival, de **biopsie**

conjonctivale, lors de mesure **tonométrique par aplanissement**, d'**échographie oculaire transcornéenne**, de mesure **pachymétrique** et d'**injection intracaméculaire**. (CLERC 1997)

Après instillation de proparacaïne ou d'oxybuprocaïne, on constate une augmentation transitoire d'environ 8 µm d'épaisseur pour une cornée humaine de 531 µm. Cette modification est donc minime et l'effet rétrocede spontanément après 5 minutes. (NAM 2006) La tétracaïne n'induit pas non plus de variation significative. (DIAZ-REY 2009) L'épaisseur de la cornée n'est donc pas significativement modifiée par l'instillation d'anesthésique local, ce qui permet son usage avant une mesure de **pachymétrie**.

Il faut cependant rester prudent quant à l'influence de l'anesthésie locale sur la **PIO**. Nous avons évoqué précédemment que les anesthésies locales par voie injectable n'influençaient pas significativement la variation de PIO. En revanche, il a été démontré chez le chien qu'une diminution significative de PIO avait lieu une minute après l'instillation d'une goutte de tétracaïne. (BOILLOT 2013) Pour se préserver de ce biais de mesure éventuel, il est possible d'utiliser un appareil de mesure ne nécessitant pas de contact prolongé avec la cornée, tel que le Tonovet®, qui ne requière pas l'utilisation de collyre anesthésique. Si la tonométrie par aplanissement est utilisée (Tonopen®), l'instillation de l'anesthésique local est alors recommandée à un intervalle minimum de la prise de mesure.

L'instillation d'un collyre anesthésique présente aussi un **intérêt diagnostique** puisqu'elle permet la distinction entre une douleur superficielle (cornéenne ou conjonctivale) et une douleur profonde (glaucome, uvéite). En effet, elle diminue la douleur ressentie par le patient dans le premier cas mais pas dans le second. Elle permet aussi d'évaluer correctement un entropion conformationnel avant une prise en charge chirurgicale en éliminant la composante spastique liée à la douleur.

2. En chirurgie

Dans certains cas particuliers de chirurgie de courte durée ne nécessitant pas une immobilité complète, il est envisageable d'utiliser l'**anesthésie locale seule**. C'est le cas par exemple lors de recouvrement par la membrane nictitante chez le chien. Park a obtenu un taux de réussite de 89% en réalisant un bloc auriculo-palpébral à l'aide de 0,4 mL de lidocaïne 2%, en instillant une goutte de proparacaïne 0,5%, puis en infiltrant la conjonctive bulbaire en zone dorsotemporale ainsi que la surface de la membrane nictitante avec 0,1 mL du même anesthésique. Le risque principal est la perforation accidentelle du globe lors des infiltrations

locales, il est donc nécessaire de choisir un animal coopératif et d'être très attentif à garder l'aiguille autant que possible parallèle à l'œil. (PARK 2009)

En dehors de ce cas particulier, la rétivité des animaux empêche généralement la réalisation de chirurgies sous anesthésie locale simple et nécessite la mise en place d'une sédation ou même d'une anesthésie générale. Dans ce contexte, l'anesthésie locale a pour intérêt de permettre de **minimiser les doses d'agents anesthésiques systémiques**, injectables ou volatiles, nécessaires à un bon niveau de narcose. Chez le chien, il a par exemple été démontré que la réalisation d'un bloc du nerf infra-orbitaire à l'aide de mépivacaïne permettait d'abaisser la concentration alvéolaire minimale (MAC) d'isoflurane nécessaire au cours d'une intervention dentaire douloureuse. (KOENIG 1983; STEFFEY 1995; LEMKE 2000; SNYDER 2013) Dans ce contexte, l'anesthésie locale doit idéalement être réalisée après l'induction et avant le début de la chirurgie afin de diminuer la quantité d'anesthésique systémique nécessaire pour le maintien de l'anesthésie. (ROBERTSON 2004) L'anesthésie locale permet ainsi de limiter leurs effets indésirables déresseurs sur le système cardiovasculaire. Ceci est particulièrement intéressant dans le cas d'individus pour qui le risque anesthésique est important et pèse dans la balance bénéfice-risque de mise en place d'un traitement chirurgical de manière non négligeable. C'est le cas par exemple des animaux très jeunes, âgés, brachycéphales et de ceux atteints de pathologies cardiaque, hépatique, rénale, endocrinienne ou d'épilepsie essentielle. Il faut cependant garder à l'esprit qu'une fraction de la dose administrée est absorbée, passe dans la circulation générale et peut être à l'origine de sa toxicité propre. (RIVIERE 2009)

De surcroît, la réalisation d'une anesthésie locale lors d'une intervention chirurgicale participe à la **gestion multimodale de la douleur**. Elle permet d'améliorer la qualité de l'analgésie peropératoire et le confort postopératoire de l'animal en limitant le stress chirurgical, modulé par le système nerveux orthosympathique, et la sensibilisation centrale pouvant être à l'origine de douleurs chroniques. (LEMKE 2000; EGGER 2009; CATTERALL 2011) En médecine vétérinaire, il est difficile de classer les interventions en fonction du seuil de douleur qu'elles induisent, on sait cependant que chez l'homme les chirurgies impliquant la manipulation de la sclère ou des muscles péri-oculaires sont très douloureuses en comparaison avec les techniques intraoculaires, considérées comme peu douloureuses. (CHAHORY 2010) Le choix entre une anesthésie injectable et/ou topique varie en fonction du type d'intervention chirurgicale et en fonction des habitudes du praticien. Lors de chirurgie du segment postérieur par exemple, il a été montré chez l'Homme que l'instillation d'un anesthésique était suffisante et que l'ajout d'un bloc péribulbaire n'apportait

aucune amélioration à l'analgésie peropératoire. Lors d'injection intravitréenne on peut donc se contenter d'administrer un collyre anesthésique et ainsi éviter les risques et les complications de l'injection péribulbaire. (MAHAJAN 2013)

Lors de chirurgie cornéenne ou endoculaire, il est nécessaire de garder le **globe en position centrale et fixe**. Or les agents anesthésiques systémiques présentent l'inconvénient d'induire une rotation médioventrale du globe. Pour contrer cela, il est possible d'utiliser des agents neuromusculaires bloquants non dépolarisants (ANB) par voie systémique. Cependant, aux doses nécessaires pour obtenir une paralysie des muscles du bulbe suffisante, une paralysie des muscles respiratoires est induite. Pour utiliser ces molécules, il est donc indispensable de posséder un équipement anesthésique pouvant assurer une ventilation assistée et son monitoring complet, ce qui est très rare dans les structures vétérinaires. Sans cela, on s'expose à un risque d'hypoventilation avec toutes les conséquences néfastes qu'elle engendre sur l'organisme (entre autres l'acidose respiratoire et l'augmentation de PIO). La réalisation d'un bloc moteur et sensitif du globe permet de pallier ce problème. (ACCOLA 2006)

Lors phacoémulsification ou de chirurgie du segment postérieur, il est aussi nécessaire d'obtenir une mydriase maximale afin de faciliter la chirurgie. Or l'uvéite présente chez la plupart des sujets concernés par la cataracte et l'usage d'opioïdes par voie systémiques rendent parfois l'action des collyres anticholinergiques et /ou sympathomimétiques insuffisantes. Les anesthésies sensitives et motrices du globe apportent une **amélioration de la mydriase**. (AHN 2013)

3. Lors d'électrorétinogramme (ERG)

Sandalon a comparé les courbes d'ERG obtenues chez le rat avec ou sans instillation préalable d'oxybuprocaine. Aucune différence significative n'est à noter. L'instillation d'un collyre d'**oxybuprocaine** est donc recommandée avant la mise en place des électrodes conjonctivales ou des électrodes de contact cornéennes afin d'améliorer le confort du patient. (SANDALON 2009)

B. Anesthésie topique

1. Contre-indications

Les agents anesthésiques possèdent des propriétés antimicrobiennes qui contre-indiquent leur utilisation avant un **prélèvement** destiné à la **mise en culture**. (PLUMB 2011) De plus, le chlorure de benzalkonium (BAC) parfois utilisé comme conservateur dans les collyres anesthésiques possède lui aussi des propriétés antibactériennes. (DANTAS 2000)

Si l'administration d'un topique anesthésique est indispensable, il est recommandé d'utiliser la proparacaïne 0,5% qui possède l'activité antibactérienne la plus faible. (PELOSINI 2009)

La proparacaïne, tout comme la fluorescéine, n'interfère pas avec la réalisation de recherche **PCR** de FHV-1 et de Chlamydia. En revanche, l'action des autres collyres anesthésiques n'est pas connue. On sait en médecine humaine que l'oxybuprocaïne induit une baisse de sensibilité du test PCR de l'*Herpesvirus*, ce qui pousse à rester prudent quant à l'usage d'autres anesthésiques locaux avant la réalisation d'un prélèvement destiné à un test PCR. (SEGARRA 2011)

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'administration d'un anesthésique local induit une baisse de production lacrymale. Hamor a quantifié celle-ci en réalisant des **tests de Schirmer** sur différentes races de chien avant et après anesthésie locale du globe. La valeur moyenne du test de Schirmer passe de 20,2 mm/min à 6,2 mm/min après anesthésie. (HAMOR 2000) Cette baisse de production lacrymale est la conséquence directe de l'abolition de sensibilité cornéenne et donc de réflexe lacrymal. Cette mesure de production lacrymale après anesthésie locale est par conséquent un reflet de la production lacrymale basale. (HERRING 2005)

Chez le chien, lorsque l'on réalise une mesure de **PIO** à l'aide d'un tonomètre par aplanissement (Tonopen®), il est nécessaire de tenir compte du fait que l'instillation d'une goutte de tétracaïne entraîne une diminution significative de PIO après une minute. (BOILLOT 2013) L'instillation de l'anesthésique local est alors recommandée à un intervalle minimum de la prise de mesure.

L'instillation d'anesthésique local est contre-indiquée lors d'insuffisance hépatique, d'administration d'anticholinergiques et de lésion oculaire perforante. (PLUMB 2011)

2. Gel anesthésique

2.1. Utilisation

Ces dernières années, l'usage de gel de lidocaïne est devenu plus courant en ophtalmologie humaine. Les recommandations au sujet du temps d'application du gel varient d'une minute d'application à un temps maximal, soit en général à partir de l'admission du patient à la clinique en médecine humaine. On constate que plus le gel est laissé en place longtemps plus la concentration intracaméculaire en lidocaïne augmente. Cependant cette concentration intracaméculaire n'est pas corrélée au niveau d'analgésie obtenu, il n'est donc pas certain qu'une application de longue durée soit nécessaire. Aux vues de ces résultats il ne semble pas justifié de maximiser le temps d'application et l'on peut se contenter d'une application de **10 minutes**, puisqu'au-delà de ce délai il a été démontré qu'un temps d'application supplémentaire n'améliorait pas l'analgésie peropératoire. (KWOK 2006)

Chez le lapin, le gel de lidocaïne 2% n'induit pas de modification histologique sur la surface oculaire. Aucune lésion n'est observée lors de son utilisation en médecine humaine. (BAREQUET 1999)

2.2. Comparaison au collyre anesthésique

L'efficacité du gel de lidocaïne 2% a été comparée à celle du collyre de lidocaïne à 4% lors de chirurgie de cataracte chez l'Homme. L'administration d'une même quantité de lidocaïne (20 mg) apporte une meilleure analgésie peropératoire, des concentrations intracaméculaires en lidocaïne plus importantes et un besoin moindre en anesthésique systémique. L'usage d'un gel apporte donc une meilleure diffusion intraoculaire et une **meilleure analgésie**. (BARDOCCI 2003) D'autre part, une application de gel de lidocaïne 2% apporte une analgésie similaire à l'instillation de multiples goutte de tétracaïne. Enfin, les patients sont significativement plus satisfaits par la qualité de l'analgésie fournie par l'administration de gel de lidocaïne 2% que de collyre de bupivacaïne 0,5%. Cependant ils rapportent une gêne à l'administration du produit d'une intensité au moins deux fois supérieure et d'une durée significativement plus longue (25 secondes contre 14 secondes pour le collyre de bupivacaïne) à celle ressentie avec le collyre. (SOLIMAN 2004)

3. Anesthésie topique à l'éponge

L'application d'un tampon imbibé de collyre anesthésique sur l'épithélium conjonctival pendant une minute peut être utilisée pour désensibiliser une zone avant une injection sous

conjonctivale. (SANDFORT-SMITH 2004) En pratique, après l'instillation d'une goutte de collyre anesthésique, il est intéressant d'appliquer un coton-tige imbibé de collyre ou de gel anesthésique et de l'apposer sur la zone de conjonctive destinée à être ponctionnée lors d'une injection sous-conjonctivale ou à être sectionnée lors d'une résection de greffe conjonctivale.

C. Anesthésie locale et locorégionale

1. Contre-indications

La cardiotoxicité des anesthésiques locaux est majorée lors d'**hypoxie**, d'**acidose**, d'**hypothermie** ou lors de désordres électrolytiques de type **hyponatrémie sévère** ou **hyperkaliémie**. Ces conditions présentent des contre-indications relatives. (MAZOIT 2006)

Les situations limitant l'élimination des anesthésiques locaux par l'organisme représentent aussi des contre-indications puisqu'elles exposent à un risque d'accumulation et ainsi de surdosage.

Dans le cas des amino-esters, toute molécule inhibant l'action des estérases plasmatiques et/ou tissulaires compromet leur élimination. Par conséquent, on déconseille l'usage simultané d'anesthésiques locaux de type amino-ester et de substances **anticholinestésiques**.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les amino-amides sont plus stables que les esters et leur métabolisation nécessite une réaction de conjugaison dans le foie. Par conséquent, lors d'**insuffisance hépatique** ou de **baisse du débit sanguin hépatique** (hypotension ou insuffisance cardiaque gauche), le défaut d'élimination de ces molécules à temps de demi-vie plasmatique élevé entraîne une accumulation et donc majore la toxicité. (HERRING 2013) C'est pourquoi chez ces sujets, ainsi que chez les patients **très jeunes ou âgés**, une **diminution de 40 à 60% des doses** est recommandée. (EGGER 2009) Ce risque d'accumulation est aussi présent lors d'usage concomitant de médicaments inhibant l'activité du système P450, comme le **chloramphénicol**, le **kétoconazole**, la **clonidine**, les **macrolides**, le **midazolam** et le **vérapamil**. (RIVIERE 2009)

L'injection d'anesthésique local est contre-indiquée lors d'**infection cutanée** au niveau de la zone de ponction à cause du risque d'inoculation de germes. Son usage est discutable en cas d'**état septique généralisé**, suspecté ou avéré, car il exposerait le sujet à une infection au site d'injection. Cependant on peut se prémunir de ce risque par une antibiothérapie prophylactique. (AUBOYER 1998) En outre, lors d'**infection et d'inflammation de la région**

ciblée, l'anesthésie locale perd de son efficacité puisque le pH diminue, entraînant une baisse du ratio d'anesthésique local sous forme active. Dans ce contexte, une anesthésie générale de bonne qualité est indispensable pour fournir une bonne analgésie peropératoire. (SANDFORT-SMITH 2004; EGGER 2009)

Les solutions d'anesthésique locaux adrénalinés présentent des contre-indications supplémentaires liées à la présence d'un vasoconstricteur puissant. Les effets cardiovasculaires qu'ils engendrent rendent leur utilisation déconseillée chez les patients atteints d'**hypertension artérielle sévère**, de **cardiomyopathie obstructive** ou d'**insuffisance coronaire**. (SAMII 2013)

Les injections péribulbaire et rétrobulbaire d'anesthésiques locaux étant à l'origine d'une baisse du flux sanguin oculaire pulsatile, elles sont déconseillées lors de **glaucome** ou de **neuropathie ischémique du nerf optique** car peuvent aggraver les troubles hémodynamiques locaux. (WATKINS 2001)

2. Précautions d'emploi

- Dose

Afin de limiter les concentrations plasmatiques en anesthésique local pouvant être atteintes, des **doses maximales** ont été fixées. (Annexe 2) Il est nécessaire de calculer précisément la dose d'anesthésique local à administrer. Lorsque les anesthésiques sont administrés avec des vasoconstricteurs, les doses administrées peuvent être augmentées. (RIVIERE 2009)

Si le volume est trop faible, il est conseillé de le diluer avec une solution saline stérile afin d'obtenir un volume total suffisant pour infiltrer la zone. La **dilution** peut aller **jusqu'à 33%**. (EGGER 2009) Lors d'infiltrations locales, le volume nécessaire varie en général de 0,5 à 2mL proportionnellement au gabarit de l'animal et il est d'environ 1 mL lors de bloc nerveux périphérique. (LEMKE 2000)

- Antisepsie

Par ailleurs, lors d'anesthésie locale injectable, un non-respect des règles d'**asepsie** peut occasionner une infection secondaire. (SAMII 2013) Ces complications septiques sont rares en médecine humaine, une étude prospective en pédiatrie ne montre aucun abcès suite aux

24409 blocs anesthésiques réalisés et une autre étude en milieu obstétrique ne décompte qu'un seul abcès pour 505000 péridurales réalisées. Toutefois lorsqu'une complication septique a lieu elle est souvent problématique car peut compromettre la bonne cicatrisation de la plaie chirurgicale à proximité. Une préparation cutanée du point de ponction est conseillée, avec une désinfection soignée à l'aide d'une solution à la fois efficace contre les bactéries sans présenter de risque d'irritation pour l'œil. (AUBOYER 1998) Pour cela, il est possible d'utiliser des **solutions aqueuses ne contenant pas d'alcool** à base de **polyvidone iodée** ou de **chlorhexidine**. (SANDFORT-SMITH 2004) Le port de **gants propres** et l'utilisation d'aiguilles et de seringues stériles sont aussi vivement recommandés. (EGGER 2009) Ces recommandations de médecine humaine semble d'autant plus importantes en médecine vétérinaire, les sujets pouvant présenter une surface cutanée souillée, et la préparation peut être complétée si besoin d'une **tonte préalable**.

- Technique d'injection

Pour éviter l'administration accidentelle d'anesthésique local par voie intraveineuse il est indispensable de réaliser une **aspiration** avant l'injection de la solution anesthésique et de s'assurer de l'absence de sang.

Chez l'Homme, un cas de toxicité aigüe a été rapporté lors d'une infiltration locale périnéale avec de la ropivacaïne 0,75% à une dose inférieure au seuil maximal recommandé et soulève l'importance de cette précaution. Dans ce cas un reflux sanguin avait été observé à l'aspiration, amenant le clinicien à retirer légèrement l'aiguille avant d'aspirer à nouveau sans reflux puis d'injecter. On suppose que deux facteurs de risque sont à l'origine de ce type d'accident : zone à anesthésier fortement vascularisée et la réalisation d'une brèche vasculaire majorant le risque de passage dans la circulation générale. (DEBIEN 2004)

Enfin, il est important de **maîtriser la technique** lors de réalisation d'injections à proximité du globe afin de minimiser le **risque de perforation oculaire**. Chez l'Homme, un cas d'injection intra vitréenne accidentelle de lidocaïne a été rapporté au cours d'une anesthésie locale palpébrale. Aucune toxicité rétinienne n'a été cliniquement observée suite à cet incident mais une cataracte sous capsulaire est apparue secondairement entraînant une baisse d'acuité visuelle. (DOAT 2006) Les conséquences d'une perforation accidentelle du globe oculaire sont variables. Les ponctions simples par aiguille nécessitent en général une intervention par cryopexie, laser ou une surveillance attentive mais peuvent aussi requérir une à plusieurs vitrectomies et être à l'origine d'une perte d'acuité visuel. (GRIZZARD 1991)

3. Gestion de la toxicité

3.1. Traitement spécifique

Le traitement de référence de l'intoxication systémique aux anesthésiques locaux en médecine humaine implique l'administration d'émulsion lipidique par voie intraveineuse. Plusieurs études et cas cliniques ont démontré l'efficacité de ces émulsions sur la **cardiotoxicité** des anesthésiques locaux. Leur action semble varier en fonction de la liposolubilité de l'anesthésique local. (AUMEIER 2014) D'autre part, des observations chez le rat suggèrent que l'émulsion lipidique agit aussi sur la **neurotoxicité**, dans le cas de la bupivacaïne. Cette étude se limite à un effet préventif. (ODA 2013)

Enfin, une autre étude menée au sein de la même espèce a montré que l'administration intraveineuse d'émulsion lipidique (de 0,60 à 2,61 %) **minimisait l'action vasodilatatrice** de la bupivacaïne, ropivacaïne et mépivacaïne à forte dose. Cela permet aussi de potentialiser la noradrénaline dans son action pour inhiber cette vasodilatation. (LEE 2013)

Le mode d'action des émulsions lipidiques lors d'intoxication aux anesthésiques locaux reste à comprendre et plusieurs études abordent ce sujet. Chez le rat, on observe par exemple que l'émulsion lipidique entraîne une **diminution de concentration intracellulaire** en bupivacaïne. (HORI 2013) Les lipides émulsionnés se lient en fait aux molécules d'anesthésiques locaux circulantes, les rendant ainsi inactives et **diminuant la concentration en anesthésique libre et actif**. La liposolubilité de l'anesthésique local est donc importante et va influencer l'efficacité de l'émulsion lipidique. La bupivacaïne est ainsi inhibée de manière plus efficace par cette méthode que la ropivacaïne et la mépivacaïne. (MAZOIT 2009)

Enfin, les acides gras entraînent une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium au sein des cardiomyocytes ce qui pourrait avoir un **effet inotrope positif** permettant de contrer l'effet cardiodépresseur des anesthésiques locaux.

En médecine vétérinaire, un cas d'intoxication à la lidocaïne chez un chat de 5 ans a été pris en charge avec succès par l'administration d'une émulsion lipidique à 20%, à une dose de 1,5 mL/kg sur 30 minutes. Un traitement de soutien avec une perfusion intraveineuse de Ringer Lactate et une oxygénothérapie ont aussi été mis en place. Les signes de toxicité cardiovasculaire et nerveuse que présentait l'animal se sont entièrement résolus et aucun effet secondaire n'a été observé suite à l'administration de l'émulsion lipidique. (O'BRIEN 2010) L'usage de cette méthode reste encore rare dans le domaine vétérinaire et les protocoles proposés sont donc extrapolés de la médecine humaine. On recommande l'administration

d'une **émulsion lipidique à 20%** à une dose de **1,5 mL/kg** et à un **débit de 0,25 à 0,5mL/kg/min**, pouvant être **renouvelée jusqu'à trois fois**. (CAVE 2009)

3.2. Traitement symptomatique

Lors d'intoxication, la prise en charge symptomatique est indispensable dans l'attente de retrouver des concentrations plasmatiques en anesthésique local inférieures au seuil toxique.

La toxicité des anesthésiques locaux sur le système nerveux central peut induire des convulsions. Chez le chien, les convulsions induites par une intoxication à la bupivacaïne peuvent être prises en charge de manière classique par du **diazépam** par voie intrarectale ou intraveineuse. Une étude menée au sein de l'espèce canine a montré que le midazolam possédait des propriétés anticonvulsivantes meilleures que le diazépam lors d'intoxication à la lidocaïne. Ces deux molécules ayant des effets similaires sur la circulation générale et cérébrale ainsi que sur le métabolisme cérébral, on peut conseiller l'usage du midazolam pour prendre en charge les convulsions induites par les anesthésiques locaux. Dans cette étude, le **midazolam** est utilisé à la dose de **0,2 mg/kg**. (HORIKAWA 1990)

L'état d'hypotension dû à l'effet concomitant des anesthésiques locaux sur le cœur et sur le système vasculaire peut être contré par l'administration de **fluides** par voie intraveineuse et de **dobutamine**.

Entre autre, l'administration d'une solution hypertonique de NaCl 7,5% chez le chien permet de minimiser la cardiotoxicité de la bupivacaïne. Cependant, son intérêt préventif uniquement a été évalué dans cette étude et non son intérêt curatif. (SCALABRINI 2003)

La méthémoglobinémie est traitée par l'administration de **bleu de méthylène** ou de **vitamine C**.

Lors d'atteinte respiratoire on peut mettre en place une oxygénothérapie et administrer du **N-acétylcystéine**. Si l'intoxication engendre un arrêt cardiorespiratoire, particulièrement dans le cas des anesthésiques locaux à longue durée d'action, une **réanimation cardiorespiratoire et cérébrale de longue durée** peut être nécessaire. (SKARDA 2007)

Il faut noter que la baisse de fréquence cardiaque induite par les anesthésiques locaux est **réfractaire à l'administration d'atropine**. (SATO 1981)

4. Anesthésie sensitive : l'infiltration locale

L'infiltration locale consiste en une injection intradermique ou sous-cutanée d'une solution d'anesthésique local en périphérie de la zone ciblée. Elle peut aussi être réalisée par voie sous-conjonctivale.

4.1. Indications

L'infiltration locale est indiquée pour l'anesthésie de tissus superficiels ou modérément profonds. En ophtalmologie, elle trouve son utilité par exemple lors de **chirurgie palpébrale et conjonctivale**. (LEMKE 2000; SANDFORT-SMITH 2004)

Chez l'Homme lors de chirurgie de cataracte, l'injection sous-conjonctivale de lidocaïne 2% adrénalinée dans la conjonctive dorsale, en regard de l'incision cornéenne, apporte la même qualité d'analgésie que la réalisation d'un bloc rétrobulbaire. Elle ne fournit en revanche pas d'akinésie du globe et de mydriase. (KONGSAP 2012)

4.2. Technique

Lors d'injection sous-cutanée, le site choisi est tout d'abord tondu et désinfecté de manière chirurgicale. Le diamètre de l'aiguille utilisée peut aller de 22G à 25G avec une longueur allant de 16 mm à 25 mm en fonction du gabarit de l'animal. (LEMKE 2000) La dose d'anesthésique local nécessaire est calculée et est si besoin diluée jusqu'au 1/3 dans une solution saline stérile (NaCl 0,9%) pour pouvoir ensuite plus facilement répartir l'anesthésique en différents points autour de la zone à désensibiliser. Afin de minimiser le nombre de ponction cutanée, on réalise des **infiltrations traçantes** d'anesthésique de façon à entourer la zone ciblée. Pour cela, on ponctionne tout d'abord le tissu cutané, on injecte 0,3 à 0,5 mL de solution anesthésique puis on continue à faire avancer l'aiguille dans la direction de la traçante en injectant tous les centimètres. Avant chaque injection une aspiration est réalisée pour prévenir une injection intraveineuse accidentelle. (SKARDA 1996; TRONCY 1999)

L'injection sous-conjonctivale d'anesthésique local se fait à l'aide d'une aiguille 25G. La zone est irriguée à l'aide d'une solution de polyvidone iodée à 0,2% et une goutte de collyre anesthésique est instillée. La conjonctive est saisie à l'aide d'une pince, est ponctionnée à l'aiguille puis l'injection est réalisée. Lorsque l'aiguille est retirée la pince maintient la zone de ponction quelques secondes afin d'éviter tout reflux.

4.3. Limites

La taille de la zone à anesthésier est un facteur limitant chez le chat. En effet celui-ci est particulièrement sensible à la toxicité des anesthésiques locaux, la dose maximale d'anesthésique pouvant être administrée est donc assez faible et par conséquent le volume limité. (LEMKE 2000)

4.4. Choix de l'anesthésique local

En ophtalmologie vétérinaire, les anesthésiques locaux les plus utilisés lors d'infiltration locale sont la lidocaïne et la bupivacaine 0,5%. (FEATHERSTONE 2013) La lidocaïne présente l'inconvénient de causer une douleur lors de son injection. Pour limiter cette gêne il est possible d'ajouter du bicarbonate (au 1:9). (MATSUMOTO 1994)

5. Anesthésie motrice des paupières : le bloc auriculo-palpébral

5.1. Technique

Après une préparation chirurgicale du site de ponction (tonte et désinfection), on se munit d'une aiguille de 25 ou 26G dont la longueur peut aller jusqu'à 25 mm (MAHLER 2009). Le site d'injection se situe caudo-dorsalement au muscle masséter et rostralement au conduit auditif vertical. (LEMKE 2000) Pour le situer on utilise comme repère l'angle formé dorsalement par l'arcade zygomatique. (MAHLER 2009) On place l'aiguille à ce niveau de l'arc zygomatique et on l'insère médio-ventralement sur une profondeur de 0,5 cm environ avant d'injecter l'anesthésique. (CLERC 1997)

L'akinésie palpébrale est obtenue après 5 à 10 minutes. (MAHLER 2009)



Figure 50. Bloc auriculo-palpébral chez le chien et le chat. *La flèche montre l'angle formé par l'arc zygomatique servant de repère.*

6. Anesthésies motrice et sensitive du globe

La réalisation des blocs péribulbaire et rétrobulbaire présente un double avantage puisqu'elle permet à la fois une inhibition motrice et sensitive du globe oculaire. Ce type d'anesthésie locale vise 4 objectifs :

- **Inhiber les influx sensitifs** venant du globe oculaire : par le blocage de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V)
- **Paralyser les muscles oculomoteurs** afin de garder l'œil fixe pendant l'intervention : pour cela les nerfs III, IV et VI sont bloqués
- **Paralyser le muscle orbiculaire** des paupières innervé par le nerf facial (VII)
- **Bloquer la vision** par une inhibition du nerf optique (II)

D'autre part, ces blocs diminuent le risque de réflexe oculocardiaque, pouvant induire bradyarythmie et asystolie. (SHILO-BENJAMINI 2014)

6.1. Anesthésie rétrobulbaire

6.1.1. Principe

Les nerfs II, III, IV, VI, les branches du nerf V destinées à l'innervation du globe et le ganglion ciliaire chéminent sont visés par l'infiltration d'anesthésique local dans l'espace rétrobulbaire. (Fig.16) (ACCOLA 2006)

Le blocage du nerf V permet la désensibilisation du globe oculaire, de la conjonctive, des paupières, d'une grande partie de l'orbite et de la peau recouvrant la région temporelle, l'arc zygomatique et le front jusqu'au sommet de la tête.

Les nerfs abducteur, oculomoteur et trochléaire sont aussi inhibés ce qui fournit une akinésie du globe oculaire. (SKARDA 1996)

6.1.2. Analgésie postopératoire

Dans ce contexte, il a été démontré chez le chien que la réalisation d'un bloc rétrobulbaire de **bupivacaïne** 0,5% 20 minutes avant la réalisation d'une énucléation apportait une amélioration de l'**analgésie postopératoire**. Il est important de noter qu'en diminuant les besoins postopératoires en opioïdes on obtient une récupération plus rapide de l'anesthésie et un raccourcissement du temps de surveillance nécessaire, puisque les opioïdes sont à l'origine d'une sédation, d'un iléus gastro-intestinal et d'une rétention urinaire qui justifient un monitoring. (MYRNA 2010)

6.1.3. Techniques

Différentes techniques d'injection rétrobulbaire sont décrites en médecine vétérinaire. Certains auteurs notent qu'il est possible de ressentir la pénétration de l'aiguille dans le cône rétrobulbaire chez le chien mais pas chez le chat. (ACCOLA 2006; SHILO-BENJAMINI 2014)

6.1.3.1. Injection périmandibulaire ou bloc ophtalmique

Cette voie d'injection peut aussi être appelée sous-zygomatique. Une aiguille de 2.5cm avec un diamètre de 25 à 22 G est insérée ventralement à l'arc zygomatique au niveau de sa concavité maximale, c'est-à-dire caudalement au canthus latéral. Le site de ponction se trouve ainsi à 0,5 cm en avant du bord antérieur de la branche montante de la mandibule. L'aiguille est ensuite orientée dans le plan frontal de la tête et est avancée en direction de l'oreille controlatérale. Elle se glisse sous l'arc zygomatique jusqu'à ce qu'elle bute sur la paroi osseuse de l'orbite. L'aiguille est alors retirée de 5 mm pour atteindre la fissure orbitaire et un volume de 2 mL d'anesthésique local est injecté au niveau des branches du nerf ophtalmique

(le nerf frontal, lacrymal et nasociliaire) et d'une branche du nerf maxillaire, le nerf zygomatique. (CLERC 1997; DUKE 2000; ACCOLA 2006; SPIRE 2007; MAHLER 2009)



Figure 51. Bloc rétrobulbaire par voie pérимандibulaire. *L'aiguille est insérée à la concavité maximale de l'arcade zygomatique et dirigée vers l'oreille controlatérale.*

6.1.3.2. Injection transpalpébrale inférotemporale (ITI) ou technique d'Accola

Une aiguille de 22G et de 3,8 cm (soit 1,5 inch) est pliée à mi-hauteur d'un angle de 20°. On peut utiliser pour cela une aiguille hypodermique ou une aiguille spinale. L'aiguille est insérée à hauteur du bord ventral de l'orbite, à la jonction entre le tiers central et le tiers temporal de la paupière inférieure. Au moment du passage du fascia orbitaire on ressent une légère résistance qui cède, l'aiguille est alors orientée dorsalement et nasalement pour se diriger vers l'apex de l'orbite. Elle progresse ensuite de 1 à 2 cm. Après avoir vérifié l'absence de sang par aspiration, l'anesthésique est injecté. (cf. Fig. 53)

Chez le chien, Accola propose d'administrer un volume allant de **1 à 2 mL** en fonction de la taille de l'animal. Il constate en effet que 2 mL suffisent pour un remplissage satisfaisant du cône rétrobulbaire et apportent une anesthésie locale de qualité sans induire de variation de PIO. (ACCOLA 2006)

Myrna propose malgré tout une variation plus large du volume en fonction du gabarit du chien. Il administre ainsi un volume total de **1 mL pour 10 kg de poids vif pour les chiens de moins de 15 kg et 3 mL au-dessus** de ce poids. (MYRNA 2010)

6.1.3.3. Injection « rétro orbitaire »

La peau est ponctionnée au niveau de la dépression située en arrière du ligament orbitaire. L'aiguille (de 4 cm) est insérée sur 2 à 2,5 cm en direction médiale et on injecte 2mL. (CLERC 1997)

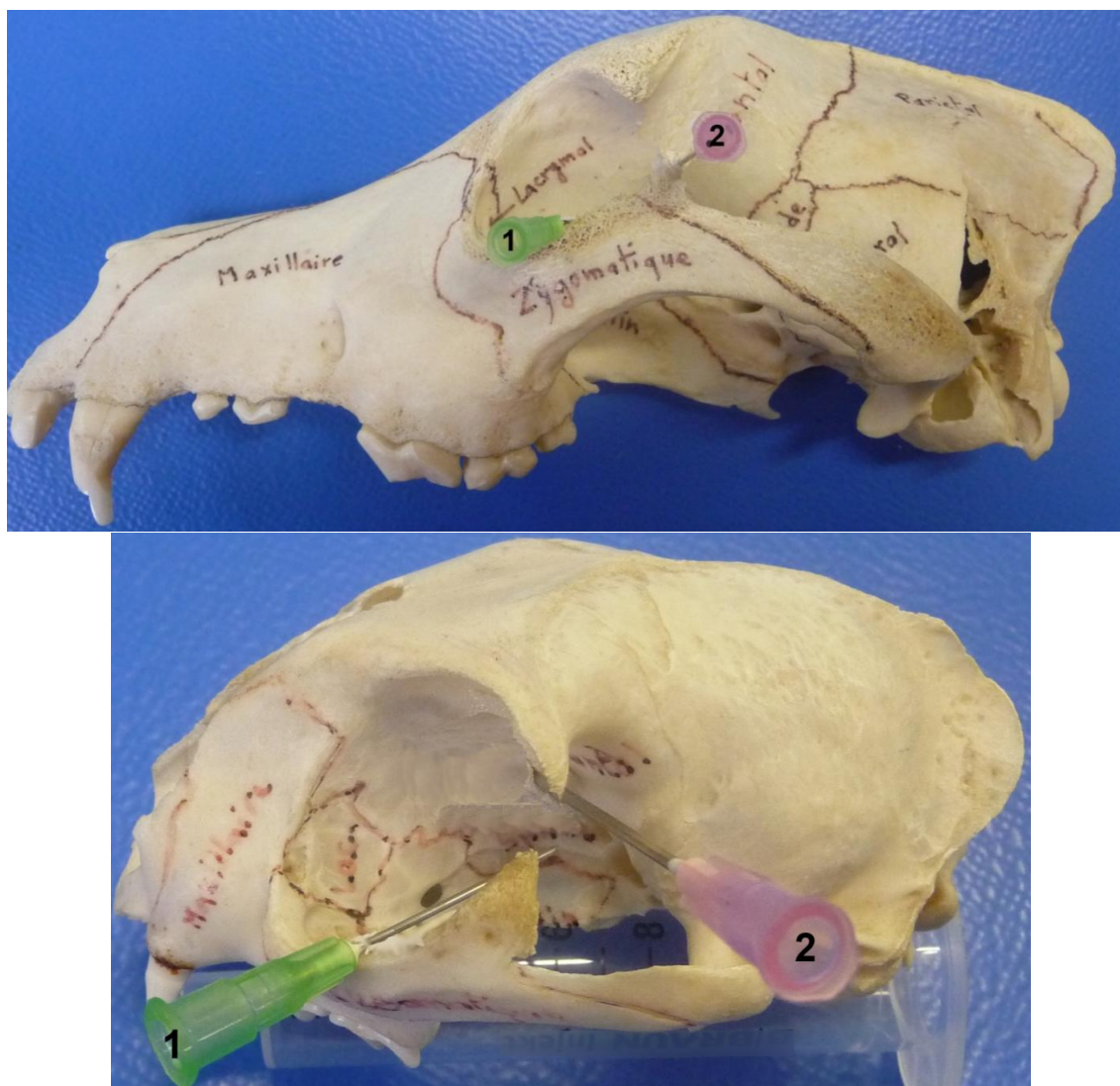


Figure 52. Bloc rétrobulbaire par technique d'Accola (1) et injection rétroorbitaire (2)

6.1.3.4. Technique transconjonctivale

La conjonctive est ponctionnée à l'aide d'une aiguille de 7,5cm et de 20 G au niveau du canthus latéral de l'œil. L'aiguille est dirigée vers l'articulation mandibulaire controlatérale jusqu'à ce qu'elle rencontre le fond de l'orbite. Cette technique permet de minimiser le risque de ponctionner le globe.

Pour réduire les risques de ponctionner les vaisseaux ciliaires et scléaux, il est possible d'utiliser une aiguille de 5 cm possédant la même courbure que le plafond de l'orbite et de ponctionner la conjonctive au sein du cul-de-sac conjonctival dorsal dans l'axe du méridien vertical. (SKARDA 1996)

6.1.4. Usage de l'échographie

En théorie, il est possible de réaliser l'injection rétrobulbaire sous assistance échographique dans le but d'améliorer la précision du site d'injection et de minimiser la ponction accidentelle de structures sensibles.

Une étude menée sur des cadavres de chat a montré une distribution correcte dans l'espace rétrobulbaire dans 5 cas sur 7 lors d'injection. (SHILO-BENJAMINI 2013) Le taux de réussite est seulement de 3 sur 6 lorsque l'injection rétrobulbaire est réalisée sous contrôle échographique sur des chats anesthésiés. Contrairement à ce que l'on observe chez l'Homme, l'usage d'un échographe ne permet donc pas d'augmenter la précision lors d'injection rétrobulbaire. Cela pourrait être dû au fait qu'en médecine vétérinaire, il est nécessaire de courber l'aiguille afin de limiter le risque de perforation du globe car il est de taille plus importante par rapport à celle de l'orbite que chez l'Homme. Il est alors très difficile de repérer l'extrémité d'une aiguille courbée par échographie.

Au bilan, il ne semble **pas intéressant** de réaliser le bloc rétrobulbaire sous contrôle échographique **chez le chien et le chat**. (SHILO-BENJAMINI 2014)

6.1.5. Complications liées au geste technique

Une étude menée chez l'Homme rassemblant 6000 cas estime à 0,13% le risque de complications menaçant le pronostic vital. Cette incidence est faible mais le danger reste important et imprévisible. (NICOLL 1987)

La première complication pouvant avoir lieu est l'**inefficacité** du bloc rétrobulbaire avec une akinésie du globe oculaire insuffisante.

Au cours de l'injection, la lésion de vaisseaux peut être à l'origine d'une **hémorragie**. Celle-ci est en général minime et se manifeste simplement par un hématome palpébral ou une hémorragie sous-conjonctivale. Exceptionnellement (dans moins d'un pour cent des cas chez l'Homme), une hémorragie sévère peut avoir lieu et être à l'origine d'une exophtalmie et d'une compression plus ou moins importante du globe, du tissu orbitaire et du nerf optique. Dans ce cas, on conseille de reporter l'intervention et de réaliser un pansement compressif. Afin de limiter les risques de lésions vasculaires, il est recommandé d'effectuer des mouvements de faible amplitude avec l'aiguille, de bien la maintenir en position fixe pendant l'injection et d'exercer une douce pression sur l'œil après avoir retiré l'aiguille. Certains recommandent aussi d'injecter une partie de l'anesthésique pendant la progression de l'aiguille afin de repousser les tissus se trouvant sur la trajectoire de l'aiguille et ainsi ne pas les léser.

L'**injection intravasculaire** accidentelle d'anesthésique local peut être à l'origine de complications non négligeables. En cas d'injection intraveineuse, les risques de toxicité systémique évoqués précédemment (cf. II.A.10.2.) sont présents. Si l'injection accidentelle se fait au sein d'une artère ciliaire ou rétinienne, le patient risque une perte de vision temporaire ou définitive.

En cas de ponction de la gaine la plus interne du nerf optique, il est possible d'injecter accidentellement l'anesthésique local dans une zone en continuité avec l'espace subarachnoïdien contenant du liquide cébrospinal. Le risque majeur est alors l'arrêt respiratoire, ainsi que la toxicité sur le système nerveux central. (SANDFORT-SMITH 2004) Un cas chez le chat a été rapporté en 2012 lors d'une injection rétrobulbaire avant énucléation, l'arrêt respiratoire a été géré par une ventilation assistée au cours de la chirurgie et les signes neurologiques se sont résolus spontanément dans les 3 heures après le réveil. (OLIVER 2013) En théorie, lors d'injection au sein de la sclère ou de la gaine interne du nerf, l'opérateur ressent une résistance 3 à 4 fois supérieure à celle d'une injection dans le tissu adipeux rétrobulbaire. Une augmentation de la résistance à l'injection est donc un signal d'alerte qui doit inciter à rediriger l'aiguille pour éviter une **injection intrathécale**. (SKARDA 1996)

D'autre part, une des complications les plus graves reste la **perforation oculaire**. Les conséquences peuvent aller jusqu'à la perte de vision et il est nécessaire d'identifier l'accident rapidement pour le prendre en charge précocement. En 2007, les cas de trois patients ayant

subi une anesthésie locale avant une chirurgie de cataracte avec complication de perforation oculaire ont été rapportés en médecine humaine. Les lésions observées étaient alors non négligeables avec à la fois hémorragie oculaire et décollement de rétine. (SPIRE 2007; CATTERALL 2011) L'incidence des perforations chez l'Homme est de 0,007% selon une étude regroupant 26857 cas, elles sont ici recensées uniquement chez les patients porteurs d'un staphylome postérieur. (EDGE 1999) Pour éviter ce type d'accident, il est nécessaire de faire progresser l'aiguille lentement et d'être attentif à la moindre résistance une fois le septum orbitaire passé. (SANDFORT-SMITH 2004)

Enfin, une **lésion nerveuse** définitive du nerf optique ou un autre type de neuropathie peuvent subvenir lors d'anesthésie rétrobulbaire. Ces incidents restent rares.

6.1.6. Comparaison des techniques

D'après plusieurs auteurs, l'**injection transpalpébrale inférotemporale** est une technique d'injection rétrobulbaire **plus reproductible** et apportant une meilleure diffusion intraconique que l'injection périmandibulaire. En plus de cela, l'ITI apporte une anesthésie locale de qualité : l'administration de 2 mL de lidocaïne 2% sur des chiens anesthésiés montre un délai d'action court, une durée d'anesthésie en moyenne de 2 heures avec une large mydriase (9,5mm de diamètre en moyenne) et sans modification de la PIO. Le suivi de ces animaux sur deux semaines ne montre aucune modification de sensibilité, de production lacrymale et de PIO sur les yeux anesthésiés. (ACCOLA 2006) . Bien que **plus efficace** que le bloc ophtalmique, cette technique reste cependant encore peu utilisée au cause des risques encourus. Au sein des techniques de bloc rétrobulbaire, la voie **périmandibulaire** et **rétro orbitaire** seraient **moins risquées** que les voies juxta-oculaires. (MAHLER 2009)

6.2. Anesthésie péribulbaire

6.2.1. Principe

Initialement, on définissait l'espace péribulbaire et l'espace rétrobulbaire comme deux compartiments distincts au sein de l'orbite. On affirmait alors que ces deux zones correspondaient à des espaces de diffusion différents séparés par un cône musculaire et un septum intramusculaire. Toutefois l'existence anatomique de ce septum a été remise en cause chez l'Homme puisqu'il n'est pas retrouvé lors des études anatomiques. De plus, une étude menée sur des cadavres humains, consistant à injecter du latex dans ces deux compartiments, a permis de constater une diffusion aléatoire dans toutes les directions lors d'injection péribulbaire et rétrobulbaire. La diffusion de l'espace péribulbaire à l'espace rétrobulbaire et

inversement est constatée ce qui semble infirmer l'existence et l'étanchéité d'un cône fasciomusculaire. (RIPART 2001)

A partir de ce constat, on peut envisager d'administrer l'anesthésique local dans l'espace péribulbaire afin qu'il diffuse au sein du cône rétrobulbaire pour atteindre les nerfs ciblés. C'est le principe de l'injection péribulbaire.

6.2.2. Avantages et inconvénients

Cette technique présente l'avantage par rapport au bloc rétrobulbaire d'éviter la zone de l'apex orbitaire au sein duquel transitent de nombreux éléments vulnérables, nerveux et vasculaires. Elle limite ainsi quelques-unes des complications liées au geste technique et semble donc **plus sûre**. Certains auteurs en ophtalmologie humaine conseillent de la substituer à l'injection rétrobulbaire, jusqu'à maintenant technique de référence, lors de chirurgie de cataracte.

On observe sur des cadavres de chat que la **diffusion intraconale** est **meilleure** lors d'injection de 4 mL par voie péribulbaire que lors d'administration de 1 mL par voie rétrobulbaire. Une étude menée in vivo sur des chats anesthésiés confirme ce constat. En effet, la diffusion intraconale est meilleure lors d'injection péribulbaire unique que lors d'injection rétrobulbaire échoguidée, avec 100% des chats présentant une diffusion intraconale dans le premier cas contre 50%. (SHILO-BENJAMINI 2013; SHILO-BENJAMINI 2014)

En revanche, elle présente quelques inconvénients par rapport à l'injection rétrobulbaire: un **délai d'action plus long**, un **volume** de solution anesthésique nécessaire **plus grand** et pour certaines techniques la réalisation d'un nombre plus grand d'injections. (ACCOLA 2006)

A la différence de l'injection rétrobulbaire, la péribulbaire induit une augmentation transitoire de PIO. La PIO retrouve des valeurs similaires à l'injection rétrobulbaire après une dizaine de minutes seulement. Cet effet serait dû à la compression engendré par l'important volume injecté. Cette augmentation transitoire ne semble pas avoir de conséquences cliniques sur la rétine chez l'Homme, elle est cependant à éviter lors de **fragilité du globe** ou lors de **glaucome**. Le bloc péribulbaire est donc **contre-indiqué** dans ces deux cas.

D'autre part, le volume d'anesthésique utilisé lors d'injection péribulbaire étant plus important, il diffuse en partie rostralement et apporte une analgésie et une **akinésie des paupières** plus complètes que le bloc rétrobulbaire. En période postopératoire une

lubrification cornéenne peut être nécessaire en attendant un retour de la motricité palpébrale. (SHILO-BENJAMINI 2014)

6.2.3. Technique

On distingue principalement les techniques d'injection péribulbaire nécessitant plusieurs injections à celle impliquant une injection unique. En médecine vétérinaire, les deux techniques suivantes peuvent être utilisées :

- Technique en 2 points d'injection : Le volume d'anesthésique à injecter est réparti entre une injection péribulbaire supérieure et une inférieure. Pour cela, une aiguille de 22 G et de 3,81cm (soit 1,5 inch) est insérée au sein des paupières, à mi-distance entre les canthi médial et latéral. Elle progresse ensuite entre la paroi de l'orbite et le globe jusqu'à ce que la pointe de l'aiguille soit en arrière du pôle postérieur du globe. (ACCOLA 2006)
- Technique en 1 point d'injection : Une aiguille de 25G et de 5/8 inch est introduite en région médiale de la paupière supérieure, entre le bord de l'orbite et le globe. Toute la longueur de l'aiguille est introduite en longeant la paroi de l'orbite. (SHILO-BENJAMINI 2013)

Chez l'Homme, la méthode classique consiste à réaliser deux infiltrations de 5 mL de solution anesthésique, l'une en partie inférolatérale et l'autre supéromédiale. Afin de minimiser les risques liés aux ponctions multiples, l'efficacité de l'administration d'une seule injection péribulbaire d'un volume d'anesthésique limité a été testée chez des patients lors de chirurgie de cataracte. Après une sédation au propofol à 1,2 mg/kg, les patients ont reçu une injection temporale inférieure de 5 ml de solution anesthésique, suivie d'une compression du globe oculaire de 10 minutes. Les conditions opératoires obtenues étaient alors optimales pour le chirurgien et le score de douleur post-opératoire très satisfaisant (0,4%). (CLAUSEL 2008)

Les études menées chez les carnivores domestiques sont aussi en faveur d'une **technique d'injection péribulbaire unique**. En effet, on observe chez le chat une **meilleure diffusion** intraconale suite à une injection péribulbaire dorsomédiale unique de 4 mL que lors d'injection de ce même volume en deux points d'injection, dorsomédial et ventrolatéral. (SHILO-BENJAMINI 2013) Chez le chien, lors d'injection péribulbaire en deux points on constate une distribution uniquement extraconale et peu **prédictible**. (ACCOLA 2006)

6.2.4. Choix de la molécule et posologie

Dans l'espèce canine l'injection péribulbaire de 0,3 mL/kg de **ropivacaïne 1%** fournit un blocage sensitif de 6 heures et une akinésie de durée inférieure. La mydriase obtenue est de bonne qualité. Une solution de **0,75%** apporte une désensibilisation de plus courte durée et de moindre efficacité. (WAGATSUMA 2014) En revanche, lorsque la solution de ropivacaïne 0,75% est complétement en hyaluronidase on retrouve une anesthésie locale de même durée qu'avec la solution de ropivacaïne 1% simple.

Selon ce même auteur, l'administration par voie péribulbaire de **lévobupivacaïne 0,75% complétement en hyaluronidase** apporte une meilleure analgésie et akinésie peropératoire que la ropivacaïne 0,75% elle aussi complétement. (GHALI 2012)

Chez le chat, il a été estimé sur des cadavres qu'une injection péribulbaire de 4 mL apportait une bonne diffusion intraconale. (SHILO-BENJAMINI 2013) Cependant un volume de **3 mL** est suffisant lorsque le bloc péribulbaire est réalisé à l'aide de **bupivacaïne**. L'usage d'un volume plus faible permet ainsi de maintenir une concentration en bupivacaïne efficace (supérieure à 0,25%) et de ne pas dépasser 2 mg/kg afin d'éviter toute toxicité systémique. (SHILO-BENJAMINI 2014)

6.2.5. Usage de l'échographie

Dans l'espèce canine, on constate que l'usage de l'échographie permet de visualiser le placement complet de l'aiguille dans seulement 8 cas sur 15. La réalisation du bloc péribulbaire sous contrôle échographique aboutit à un effet anesthésique et à un taux de complication identiques. Tout comme pour le bloc rétrobulbaire, l'ajout de l'échographie n'apporte **aucun avantage** lors de réalisation de bloc péribulbaire chez les carnivores domestiques. (WAGATSUMA 2014)

6.2.6. Complications liées à la technique

Les complications lors d'injection péribulbaire sont du même type que lors d'injection rétrobulbaire, même si les risques d'injection dans le liquide cébrospinal ou de lésion nerveuse sont moindres. Les mêmes précautions doivent être mises en place lors de la réalisation du geste technique. (SANDFORT-SMITH 2004)

6.3. Injection sous-ténonienne

6.3.1. Principe

L'injection sous-ténonienne consiste à déposer l'anesthésique local au sein de l'espace entre la capsule de Ténon et la sclère. Les muscles oculomoteurs ainsi que les fibres sensibles et autonomes venant de l'espace rétrobulbaire traversent la capsule de Ténon pour rejoindre la sclère. L'anesthésique local infiltre donc dans un premier temps ces insertions sclérales, nerveuses et musculaires. La solution anesthésique diffuse dans un second temps vers l'espace rétrobulbaire où se trouvent les nerfs sensitifs, moteurs et autonomes destinés au globe et aux muscles oculomoteurs. Cette anesthésie fournit ainsi une désensibilisation du globe, une akinésie et une dilatation pupillaire. (AHN 2013)

6.3.2. Intérêts

Chez l'Homme, l'anesthésie sous-ténonienne est considérée comme une méthode sûre et efficace pour obtenir une anesthésie sensitive et motrice lors de chirurgie oculaire. (FEATHERSTONE 2013)

Le premier intérêt que cette technique est que sa réalisation est **moins douloureuse** que les autres techniques d'anesthésie locale motrice et sensitive du globe nécessitant une ponction cutanée. Cela présente un intérêt en particulier en ophtalmologie humaine puisque de nombreuses chirurgies sont réalisées sur patient vigile.

Elle permet aussi de **s'affranchir des risques de perforation** oculaire puisque la canule utilisée est mousse. (STEVENS 1992)

Une étude récente a démontré son intérêt chez le chien lors de chirurgie de phacoémulsification. En effet, l'injection sous-ténonienne de 2 mL de lidocaïne 2% apporte une bonne **akinésie** peropératoire des globes oculaires. Elle permet aussi d'obtenir une amélioration significative de la **mydriase** avec un diamètre en moyenne de 13,7 mm contre 12,2 mm chez des chiens n'ayant reçu que de l'atracurium par voie systémique.

Tout comme les autres techniques d'anesthésie injectable, l'injection sous-ténonienne permet une diminution des besoins en isoflurane nécessaires au maintien de la narcose. En moyenne une baisse de 15,7% de la concentration en isoflurane est possible. En médecine humaine, 99,1% des patients ne ressentent aucune sensation de douleur peropératoire après réalisation d'une anesthésie sous-ténonienne. (ROMAN 1997) On peut supposer que cette **analgésie peropératoire** de très bonne qualité se retrouve chez les carnivores domestiques et explique la diminution de MAC en isoflurane nécessaire.

En revanche, contrairement à ce que l'on observe chez l'Homme, les chiens ayant reçu une injection sous-ténonienne de lidocaïne peropératoire ne montrent **pas** de meilleure **analgésie postopératoire**. Par conséquent il ne faut pas négliger la prise en charge postopératoire de la douleur, même si une injection sous-ténonienne a été réalisée au cours de la chirurgie. (AHN 2013)

Une étude comparant l'administration de 2 mL de lidocaïne 2% par voie rétrobulbaire ou sous-ténonienne met en évidence les différents avantages de cette dernière. En effet, par rapport au bloc rétrobulbaire l'injection sous-ténonienne apporte une akinésie du globe d'apparition plus rapide (en moyenne 3,8 minutes contre 9,0 minutes) et de durée plus longue (116 minutes contre 89 minutes). Dans la même étude comparative, on observe une mydriase chez 9/10 des chiens ayant reçu la sous-ténonienne et seulement 5/10 pour l'injection rétrobulbaire. L'injection sous-ténonienne fournit donc une **akinésie** et une **mydriase** de **meilleure qualité en comparaison à l'injection rétrobulbaire**. Cependant contrairement à l'injection rétrobulbaire de bupivacaïne, **aucune analgésie postopératoire** n'est observée.

En médecine humaine, l'injection sous-ténonienne apporte une meilleure akinésie que l'injection péribulbaire. Elle nécessite un délai d'action plus court, a un effet de plus longue durée et nécessite un taux de réinjection moins important. L'anesthésie sous-ténonienne présente une bien **meilleure reproductibilité** que l'injection péribulbaire. Cela s'expliquerait par le fait que lors d'injection péribulbaire l'anesthésique doit diffuser au sein du corps adipeux, constitué d'un réseau de fins septa, pour atteindre les nerfs cibles. Sa diffusion est donc hétérogène et variable. A l'inverse, lors d'injection sous-ténonienne, l'anesthésique est déposé dans un espace virtuel entourant le globe, sans adhérence. Il peut ainsi facilement baigner les nerfs ciliaires qui traversent cet espace et rejoindre le cône rétrobulbaire. (RIPART 2000)

Pour sa part, l'injection intraveineuse d'intracurium apporte une akinésie de plus courte durée que l'anesthésie sous-ténonienne (en moyenne 60,6 minutes), n'induit pas de mydriase et nécessite une assistance respiratoire. (AHN 2013)

6.3.3. Technique

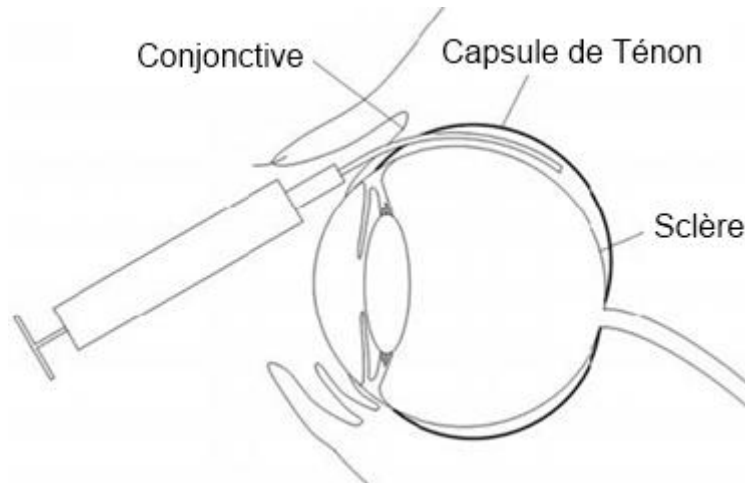


Figure 53. Injection sous-ténonienne. (d'après (AHN 2013))

L'anesthésie générale est réalisée et entraîne généralement une rotation médioventrale du globe. De la polyvidone iodée 0,2 % est appliquée afin d'obtenir une aseptie locale. La conjonctive bulbaire est incisée sur 3-4 mm aux ciseaux, en région temporale dorsale (à environ 5 mm du limbe), et est disséquée selon un plan entre la capsule de Ténon et la sclère. Au cours de cette étape, il faut veiller à ne pas léser les muscles oculomoteurs et les veines vorticineuses. Une canule de 25 mm, 19G incurvée et à bout mousse (appelée canule pour injection sous-ténonienne) est introduite dans cet espace. Aucune résistance ne doit être ressentie au cours de l'introduction complète de la lame de la canule. Enfin, 2 mL de lidocaïne sont injectés. Si une pression importante est nécessaire la canule est mal positionnée. Après injection, un massage doux du globe est effectué pendant 1 minute en maintenant les paupières fermées.

Une fois la chirurgie terminée, certains auteurs recommandent la pose d'un point au polyglactin 8-0 au niveau de l'incision de la conjonctive bulbaire. Cependant cela ne semble pas indispensable aux vues de la cicatrisation spontanée et rapide de la conjonctive. (AHN 2013; FAMOSE 2014)

6.3.4. Choix de la molécule et posologie

Chez le chien, l'injection sous-ténonienne de 2 mL de lidocaïne 2% apporte un blocage sensitif d'une durée moyenne de 88 minutes. (AHN 2013)

6.3.5. Complications

Les complications les plus courantes lors d'injection sous-ténonienne sont l'apparition d'un **chémosis** ou d'une **hémorragie sous-conjonctivale**. Le chémosis est d'autant plus limité que la solution est administrée suffisamment postérieurement. Les hémorragies sous-conjonctivales sont souvent de taille limitée et une irrigation progressive pendant la progression de la canule permet de limiter ce risque. (STEVENS 1992)

Chez l'Homme, certains cas d'akinésie palpébrale transitoire ont été observés. Il est donc conseillé de vérifier la motricité palpébrale post-opératoire et de réaliser une lubrification cornéenne en cas d'atteinte de celle-ci. (AHN 2013)

D. Aspersion per opératoire

1. Indications et technique

Chez l'Homme ainsi que chez le chien, l'aspersion peropératoire d'anesthésique local a montré son intérêt, lors de chirurgie abdominale et auriculaire par exemple. Les différentes études sur ce sujet rapportent des niveaux d'analgésie équivalents à une anesthésie locale ou locorégionale injectable. En ophtalmologie, les applications principales de l'aspersion peropératoire d'anesthésique locale sont l'**énucléation** ou l'**exentération**.

Après le retrait du globe et la réalisation de l'hémostase, la cavité orbitaire est arrosée avec la solution d'anesthésique local. Les bords de la plaie sont ensuite maintenus afin d'éviter que la solution ne s'écoule en dehors de l'orbite et l'anesthésique est ainsi laissé en place pendant 30 secondes. Les étapes chirurgicales suivantes restent inchangées. L'orbite peut par la suite être séchée à l'aide de compresses puisqu'il n'est pas nécessaire de laisser la solution anesthésique dans l'orbite par la suite. (CHOW 2015)

2. Intérêts, limites et ajout d'une éponge hémostatique

Il a été montré chez le chien que la réalisation d'une aspersion peropératoire à l'aide de bupivacaïne 0,5% (1 mL/kg) apportait une **analgésie postopératoire identique** à la réalisation d'un bloc **péribulbaire** avec la même quantité d'anesthésique local lors d'énucléation. (CHOW 2015)

Une variante de cette technique consiste à déposer dans la cavité orbitaire une **éponge gélatineuse résorbable hémostatique** que l'on imprègne de solution anesthésique. L'éponge

est imbibée à l'aide de 2 mL de solution anesthésique pour des chiens de moins de 15 kg et de 3 mL pour les gabarits plus importants et est déposée dans l'orbite après le retrait du globe oculaire.

La qualité de l'**analgésie postopératoire** est **identique** lors de mise en place d'une éponge hémostatique résorbable imbibée d'un mélange de bupivacaïne et de lidocaïne (2 à 3 mL) que lors d'une **aspersion simple** par une solution de bupivacaïne 0,5% (1 mL/kg). Elle est aussi équivalente à l'analgésie postopératoire obtenue à l'aide d'une injection **rétrobulbaire** du même anesthésique. Le fait de laisser en place l'anesthésique local au sein de l'orbite grâce à un dispositif résorbable ne présente **donc pas d'intérêt** pour l'analgésie postopératoire. On peut donc conseiller de favoriser l'aspersion simple d'anesthésique local lors d'énucléation, ce qui n'implique aucun surcoût.

En revanche, lorsque l'hémostase après retrait du globe est difficile, l'usage d'une éponge hémostatique résorbable imbibée d'anesthésique local peut être apportant à la fois une **valence hémostatique** et analgésique. (PLOOG 2014; CHOW 2015)

Contrairement aux injections rétrobulbaire, péribulbaire et sous-ténonienne qui sont réalisés juste après l'induction, ces techniques sont mises en place au cours de la chirurgie et ne fournissent pas d'analgésie locale pendant les premiers temps chirurgicaux. Les stimuli nociceptifs induits pendant cette période doivent être pris en charge à l'aide d'opioïdes par voie systémique afin de prévenir tout phénomène de sensibilisation centrale et le développement de douleur chronique (cf. I.C.4.).

E. Injection intracaméculaire

1. Technique

Le limbe est ponctionné sous microscope opératoire à l'aide d'une aiguille de 30 G montée sur une seringue de 1 mL et un volume d'humeur aqueuse équivalent au volume d'anesthésique local qui sera administré est aspiré. Immédiatement après, le limbe est à nouveau ponctionné à l'aide du même type d'aiguille et l'anesthésique local est injecté dans la chambre antérieure. (PARK 2009)

2. Intérêts

En ophtalmologie humaine, l'injection intracaméculaire d'anesthésique local comme méthode d'analgésie locale lors de chirurgie de la cataracte est controversée. Plusieurs études à ce sujet montrent que l'injection dans la chambre antérieure de lidocaïne 1% sans

conservateur apporte un **confort peropératoire** significatif par rapport à l'usage d'un placebo.

Son intérêt en tant que méthode complémentaire de l'instillation d'anesthésique topique est cependant **controversé**. Certaines études montrent que l'injection intracaméculaire en complément de l'instillation d'un collyre anesthésique diminue la sensation de douleur peropératoire par rapport à un groupe recevant un placebo. (GILLS 1997; KOCH 1997; CARINO 1998) D'autres auteurs ne trouvent pas d'intérêt à l'ajout de lidocaïne en chambre antérieure en plus de l'administration d'anesthésique topique. Ils observent en effet que la réalisation d'une injection intracaméculaire de lidocaïne 0,5% peropératoire n'apporte pas d'amélioration de l'analgésie peropératoire et postopératoire en comparaison à l'instillation d'une goutte de proparacaine 0,5% seule 2 minutes avant la chirurgie. (GILLOW 1999; ROBERTS 2002; JOSHI 2013)

Dans l'espèce canine, l'injection intracaméculaire de 0,3ml lidocaïne 2% sans conservateur permet de diminuer les besoins en isoflurane durant la chirurgie et les suppléments en analgésique durant les 3 heures suivant la chirurgie. Elle semble donc apporter une **analgésie peropératoire et postopératoire**. (PARK 2010)

Lors de chirurgie concernant le cristallin ou le segment postérieur du globe, il est important d'induire une mydriase. Des collyres parasympatholytiques, comme l'atropine ou la tropicamide, sont souvent utilisés à cet effet. Ils présentent cependant certaines limites : leur absorption systémique est importante (63% pour l'atropine) pouvant ainsi entraîner des effets secondaires systémiques, leur action s'estompe parfois au cours de la chirurgie et la tropicamide par exemple n'est que peu voire pas efficace lorsqu'une uvéite est déjà présente. Il est donc intéressant de noter que chez le chien, l'injection intracaméculaire de lidocaïne fournit une **mydriase** suffisante, d'un diamètre supérieur à 10 mm, en un délai de 1 à 10 minutes et d'une durée de 1 à 2 heures. Le délai et la durée d'action varient avec le volume et la concentration en lidocaïne. (PARK 2009) L'injection intracaméculaire de lidocaïne peut présenter une alternatives aux collyres mydriatiques ou un complément peropératoire si nécessaire. (HERRING 2013)

3. Toxicité

Les substances administrées par voie intracaméculaire présentent une vitesse d'absorption systémique limitée par le taux de renouvellement de l'humeur aqueuse. Chez des patients humains recevant 0,5ml de lidocaïne 1% sans conservateur, les concentrations plasmatiques

en lidocaïne sont inférieures au seuil minimal de détection de 100 ng/ml. (WIRBELAUER 1999) On peut penser que de la même manière, les concentrations systémiques atteintes sont faibles chez les carnivores domestiques. Park va dans ce sens en montrant que l'injection d'un volume de 0,1 à 0,3 ml de solution 1 ou 2% ne modifie pas la fréquence cardiaque, le tracé ECG, la fréquence respiratoire et la pression partielle en CO₂ en fin d'expiration. (PARK 2009) Le risque de **toxicité systémique** est donc très limité.

Chez l'Homme, l'injection dans la chambre antérieure de lidocaïne ≤1% sans conservateur a montré son innocuité à court terme sur l'**endothélium cornéen**. (HEUERMAN 2002) Gerding tire des conclusions similaires chez le chien, en étudiant l'injection intracaméculaire de 0,1 ml lidocaïne 1% ou 2% sans conservateur. Il n'observe **aucun changement** de morphologie et de densité de l'endothélium cornéen, l'épaisseur cornéenne et la **PIO** ne sont pas modifiés. (GERDING 2004)

D'autres études menées chez le lapin nuancent ces conclusions. L'injection intracaméculaire de bupivacaïne 0,75%, de lidocaïne 4%, et ou proparacaïne 0,5% induit en effet une opacification et une augmentation d'épaisseur cornéenne traduisant l'action des anesthésiques locaux sur l'endothélium cornéen. La tétracaïne 0,5% cause pour sa part une augmentation d'épaisseur uniquement. (JUDGE 1997) In vitro, une solution 0,5% de bupivacaïne cause des **lésions endothéliales** et un œdème cornéen. Ces lésions ne sont plus retrouvées si la solution est diluée à 50% à l'aide de Ringer Lactate. (ANDERSON 1999)

Par précaution, on peut donc conseiller de se limiter à l'usage de **solution stérile sans conservateur de lidocaïne d'une concentration maximale de 2%** ou de **bupivacaïne diluée à 0,25% à l'aide de Ringer Lactate**.

En ce qui concerne la **toxicité rétinienne** des anesthésiques locaux, une étude menée sur des lapins montre un changement transitoire du tracé ERG suite à l'injection intravitréenne de lidocaïne (0,25 à 2%) et/ou de bupivacaïne (0,25 à 0,75%). Cette modification de l'activité rétinienne rétrocede spontanément après 24h et aucun changement histologique n'est observé par la suite à l'analyse des globes. (LIANG 1998) Chez l'Homme des cas de **cécité réversible** secondaire à une toxicité de la lidocaïne sur la rétine sont rapportés. Même si cette complication reste très rare et réversible, le risque de passage dans le segment postérieur, par exemple lors de luxation de cristallin ou de rupture de la capsule postérieure, présente une contre-indication relative à l'injection intracaméculaire d'anesthésique local. (HOFFMAN 1997)

F. Choix de la technique

CONSULTATION

Indications	Technique d'anesthésie locale	Contre-indications et précautions
Diminution du blépharospasme Distinction d'une douleur superficielle et profonde Cathétérisme des voies lacrymales Retrait de corps étrangers Résection de greffe conjonctivale Prélèvement cytologique Biopsie conjonctivale Tonométrie par aplanissement Echographie oculaire transcornéenne Injection ou ponction intracaméculaire	Collyre d'oxybuprocaine 0,4% (CEBESINE) - Instiller 2 gouttes à quelques secondes d'intervalle - Action en < 1 minute - Durée : - 15 à 30 minutes chez le chien - 5 à 30 minutes chez le chat	- Pas avant prélèvement pour culture bactériologique (si indispensable, préférer la proparacaine) - Pas lors de lésion perforante du globe - Pas avant de réalisation de test à la néosynéphrine ou à la pilocarpine (interaction possible) - Interprétation du test de Schirmer différente avant et après
Injection sous-conjonctivale Résection de greffe conjonctivale	Application au coton-tige de collyre d'oxybuprocaine 0,4% (CEBESINE) ou de gel de lidocaïne 2%	
Examen ophtalmologique lors de blépharospasme marqué	Bloc auriculo palpébral - Action en 5 à 10 minutes - Lidocaïne : - 2 à 5 mg/kg chez le chien - 3 à 4 mg/kg chez le chat	- Pas avant l'évaluation de la réponse à la menace ou l'examen du nerf facial - Pas lors d'infection cutanée au point d'injection

CHIRURGIE

Indications	Technique d'anesthésie locale	Contre-indications et précautions
Chirurgie conjonctivale ou cornéenne Injection intravitréenne	<ul style="list-style-type: none"> • Collyre d'oxybuprocaine 0,4% (CEBESINE) 	<p>- Pas lors de lésion perforante du globe</p> <p>Peut être combiné aux autres techniques</p>
Chirurgie palpébrale, conjonctivale ou de la membrane nictitante	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration locale sous-cutanée ou sous-conjonctivale <p>- Lidocaïne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 à 5 mg/kg chez le chien - 3 à 4 mg/kg chez le chat <p>Durée de 1 à 2 h</p> <p>- Bupivacaïne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 à 3 mg/kg chez le chien - 2 mg/kg chez le chat <p>Durée de 4 à 6 h</p> <p>Dilution possible jusqu'à 1/3 afin d'adapter le volume à la taille de la zone à infiltrer (environ 0,5 mL par traçante)</p>	<p>- Pas lors d'infection dans la zone d'injection</p> <p>Moins efficace lorsque la zone est enflammée</p> <p>Volume parfois insuffisant pour des zones étendues</p>
Enucléation Exentération	<ul style="list-style-type: none"> • Aspersion locale per opératoire • Imbibition d'une compresse hémostatique résorbable laissée en place <p>- Chez le chien, bupivacaïne 0,5% :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 mL pour un chien de <15 kg - 3 mL pour un chien de >15kg <p>(pas d'intérêt au mélange avec de la lidocaïne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bloc rétrobulbaire ou péribulbaire ? Plus technique, plus de risque, pour une même qualité analgésique postopératoire 	<p>Apporter une bonne analgésie par voie systémique pour couvrir les premières étapes chirurgicales</p>

Chirurgie du segment antérieur	<ul style="list-style-type: none">• Bloc rétrobulbaire• Bloc péribulbaire	<p>- Pas lors de sepsis ou d'infection locale</p> <p>- Rétrobulbaire et péribulbaire : pas lors de glaucome ou de neuropathie ischémique du nerf optique</p> <p>Maitriser la technique car risque de perforation, injection intraveineuse ou intrathécale</p>
--------------------------------	--	---

Conclusion

Depuis la découverte de l'anesthésie locale au dix-neuvième siècle, de nouvelles molécules ont été synthétisées et les techniques d'analgésie se sont diversifiées, offrant aux praticiens un large éventail de possibilités. En médecine vétérinaire, l'anesthésie locale reste très utilisée chez les animaux de rente mais a été négligée au profit de l'anesthésie générale chez les carnivores domestiques.

Ces dernières années, l'évaluation et la gestion de la douleur ont provoqué un intérêt grandissant en médecine vétérinaire, apportant ainsi un nouvel essor à l'anesthésie locale. En effet, elle permet de supprimer ou d'inhiber le message nociceptif au niveau périphérique et de prévenir l'hypersensibilisation centrale pouvant être à l'origine de douleurs chroniques. L'anesthésie locale permet aussi de rendre plus sûre la prise en charge de patients à risque en diminuant les doses d'anesthésiques généraux et en permettant la réalisation d'actes sans anesthésie générale.

Nous avons pu voir que les techniques d'anesthésie locale en ophtalmologie sont nombreuses et que la plupart d'entre elles peuvent être utilisés par les praticiens généralistes. Le matériel nécessaire à leur réalisation est simple et généralement disponible dans toute clinique.

Malgré cela, l'anesthésie locale en ophtalmologie vétérinaire reste encore peu employée actuellement, notamment en France, et se limite souvent à l'instillation de collyre au cours de la consultation. Avec la présente thèse les praticiens pourront trouver les données anatomiques, physiologique, et pharmacologiques nécessaires à la bonne compréhension de la douleur oculaire et des méthodes d'anesthésie locale existantes. Nous espérons que grâce à cet ouvrage, les praticiens vétérinaires seront convaincus de l'efficacité des techniques d'anesthésie locale, et qu'ils seront moins réticents à les employer.

Bibliographie

- (2014). *Vidal Le dictionnaire*.
- ACCOLA, P. J., E. BENTLEY, et al. (2006). Development of a retrobulbar injection technique for ocular surgery and analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **229**(2): 220-225.
- ACOSTA, M. C., L. BERENQUER-RUIZ, et al. (2005). Changes in mechanical, chemical, and thermal sensitivity of the cornea after topical application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **46**(1): 282-286.
- ACOSTA, M. C., M. E. TAN, et al. (2001). Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **42**(9): 2063-2067.
- AHN, J., M. JEONG, et al. (2013). Effects of peribulbar anesthesia (sub-Tenon injection of a local anesthetic) on akinesia of extraocular muscles, mydriasis, and intraoperative and postoperative analgesia in dogs undergoing phacoemulsification. *American Journal of Veterinary Research* **74**(8): 1126-1132.
- AHN, J., M. JEONG, et al. (2013). Comparison of systemic atracurium, retrobulbar lidocaine, and sub-Tenon's lidocaine injections in akinesia and mydriasis in dogs. *Veterinary Ophthalmology* **16**(6): 440-445.
- ALDOUS, W. K., R. JENSEN, et al. (1998). Cocaine and lidocaine with phenylephrine as topical anesthetics: antimicrobial activity against common nasal pathogens. *Ear Nose Throat J* **77**(7): 554-557.
- ANDERSON, N. J., R. NATH, et al. (1999). Comparison of preservative-free bupivacaine vs. lidocaine for intracameral anesthesia: a randomized clinical trial and in vitro analysis. *American Journal of Ophthalmology* **127**(4): 393-402.
- AUBOYER, C. (1998). Risk of infection and locoregional anesthesia. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **17**(10): 1257-1260.
- AUGHEY, E. and F. L. FRYE (2001). *Comparative veterinary histology with clinical correlates*. London, Manson Publishing.
- AUMEIER, C., B. KASDORF, et al. (2014). Lipid emulsion pretreatment has different effects on mepivacaine and bupivacaine cardiac toxicity in an isolated rat heart model. *British Journal of Anaesthesia* **112**(4): 735-741.
- AYDIN, O. N., M. EYIGOR, et al. (2001). Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *European Journal of Anaesthesiology* **18**(10): 687-694.
- BACHA, W. J. and L. BACHA (2012). *Color atlas of veterinary histology*.
- BARDOCCI, A., G. LOFOCO, et al. (2003). Lidocaine 2% gel versus lidocaine 4% unpreserved drops for topical anesthesia in cataract surgery: a randomized controlled trial. *Ophthalmology* **110**(1): 144-149.
- BAREQUET, I. S., E. S. SORIANO, et al. (1999). Provision of anesthesia with single application of lidocaine 2% gel. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **25**(5): 626-631.
- BARONE, R. (1990). *Anatomie comparée des mammifères domestiques - Splanchnologie II*, Vigot.
- BARONE, R. (2010). *Anatomie comparée des carnivores domestiques - Neurologie II*, Vigot.
- BARRETT, P. M. (2001). Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs. *Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology* **1**: 245-254.
- BEAL, J. L., M. FREYSZ, et al. (1988). Haemodynamic effects of high plasma concentrations of bupivacaine in the dog. *European Journal of Anaesthesiology* **5**(4): 251-260.
- BELMONTE, C. (1997). Neurobiology of ocular pain. *Progress in Retinal and Eye Research* **16**: 117-156.
- BELMONTE, C. (1999). Measurement of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimulation with a CO2 Esthesiometer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **40**: 513-519.
- BELMONTE, C., A. ARACIL, et al. (2004). Nerves and Sensations from the Eye Surface. *The Ocular Surface* **2**(4): 248-253.

- BENITEZ-DEL-CASTILLO, J. M., M. C. ACOSTA, et al. (2007). Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **48**(1): 173-181.
- BERTRIX, L., Q. TIMOUR, et al. (1991). Adverse interaction between bupivacaine and halothane on ventricular contractile force and intraventricular conduction in the dog. *Anesthesia & Analgesia* **73**(4): 434-440.
- BEUERMAN, R. W. and D. L. TANELIAN (1979). Corneal pain evoked by thermal stimulation. *Pain* **7**(1): 1-14.
- BINDER, D. R. and I. P. HERRING (2006). Duration of corneal anesthesia following topical administration of 0.5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research* **67**(10): 1780-1782.
- BLOCKER, T. and A. VAN DER WOERDT (2001). A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and Domestic Short-haired cats. *Veterinary Ophthalmology* **4**(2): 127-130.
- BOBERG-ANS, J. (1955). Experience in clinical examination of corneal sensitivity; corneal sensitivity and the naso-lacrimal reflex after retrobulbar anaesthesia. *Br J Ophthalmol* **39**(12): 705-726.
- BOILLOT, T., M. GAUVIN, et al. (2013). Effect of topical application of tetracaine on intraocular pressure in dogs: preliminary results. *Journal Français d'Ophtalmologie* **36**(5): 402-407.
- BORDERIE, V. (2005). Physiologie de la cornée. *EMC-Ophtalmologie* **2**: 103-117.
- BOURCIER, T., M. C. ACOSTA, et al. (2005). Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **46**(7): 2341-2345.
- BRAGHEETH, M. A. and D. H. S. (2005). Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study. *British journal of ophthalmology* **89**: 580-585.
- BRENNAN, N. A. and D. M. MAURICE (1989). Corneal esthesiometry with a carbon dioxide laser. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **30**: 148.
- CAMPOS, M., L. HERTZOG, et al. (1992). Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy. *American Journal of Ophthalmology* **114**(1): 51-54.
- CARINO, N. S., A. R. SLOMOVIC, et al. (1998). Topical tetracaine versus topical tetracaine plus intracameral lidocaine for cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **24**(12): 1602-1608.
- CASTRO-CORREIA, J. (1967). Studies on the innervation of the uveal tract. *Ophthalmologica* **154**(5): 497-520.
- CATTERALL, W. A. and K. MACKIE (2011). Local anesthetics. *Goodman & Gilman's : The pharmacological basis of therapeutics 12th edition*. C. B. McGraw Hill Medical (Brunton LL, Knollman BC). New York ; Chicago ; San Francisco.
- CAVE, G. and M. HARVEY (2009). Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Academic Emergency Medicine* **16**(9): 815-824.
- CHAHORY, S. (2010). La douleur en chirurgie oculaire. Première partie : données anatomophysiologiques et cliniques. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie* (45): 119-126.
- CHAN-LING, T. (1989). Sensitivity and neural organization of the cat cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **30**: 1075.
- CHANG, B. Y., W. C. HEE, et al. (2000). Local anaesthetic techniques and pulsatile ocular blood flow. *British journal of ophthalmology* **84**(11): 1260-1263.
- CHANTRAINE, A. (1999). *Rééducation neurologique: Guide pratique de rééducation des affections neurologiques*.
- CHEN, X., J. GALLAR, et al. (1997). Reduction by antiinflammatory drugs of the response of corneal sensory nerve fibers to chemical irritation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **38**(10): 1944-1953.
- CHOW, D. W., M. Y. WONG, et al. (2015). Comparison of two bupivacaine delivery methods to control postoperative pain after enucleation in dogs. *Veterinary Ophthalmology*.
- CHVAPIL, M., S. R. HAMEROFF, et al. (1979). Local anesthetics and wound healing. *Journal of Surgical Research* **27**(6): 367-371.
- CLAUSEL, H., L. TOUFFET, et al. (2008). Anesthésie péribulbaire : efficacité d'une seule injection et d'un volume d'anesthésiques locaux limité. *Journal Français d'Ophtalmologie* **31**(8): 781-785.

- CLERC, B. (1997). *Ophthalmologie vétérinaire*. Maison-Alfort.
- COCHET, P. and R. BONNET (1961). L'esthésiométrie cornéenne. Sa mesure clinique. Ses variations physiologiques et pathologiques. *Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France* **6**: 541-550.
- COLIN, J. and B. PAQUETTE (2006). Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. *Clinical Therapeutics* **28**(4): 527-536.
- COOK, C. S. (2013). Ocular embryology and congenital malformations. *Veterinary Ophthalmology*. Wiley-Blackwell. **1**: 3-39.
- COSTA, D., M. T. PENA, et al. (2014). Evaluation of corneal anaesthesia after the application of topical 2 per cent lidocaine, 0.5 per cent bupivacaine and 1 per cent ropivacaine in dogs. *Veterinary Research* **174**(19): 478.
- CUVILLON, P., E. NOUVELLON, et al. (2009). A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesthesia & Analgesia* **108**(2): 641-649.
- DANTAS, P. E., E. UESUGUI, et al. (2000). Antibacterial activity of anesthetic solutions and preservatives: an in vitro comparative study. *Cornea* **19**(3): 353-354.
- DEBIEN, B. and J.-P. PEREZ (2004). Toxicité aiguë à la ropivacaïne : savoir arrêter une anesthésie locale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **23**: 658-663.
- DERE, K., H. SEN, et al. (2009). The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing. *Journal of Investigative Surgery* **22**(2): 112-116.
- DIAZ-REY, J. A., M. J. GIRALDEZ, et al. (2009). Effect of double anaesthetic Colicursi (tetracaine 0.1% and oxybuprocaine 0.4%) on central and paracentral corneal thickness. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* **84**(1): 23-30.
- DOAT, M., V. PIERRE-KAHN, et al. (2006). Injection intravitréenne accidentelle de lidocaïne au cours d'une anesthésie palpébrale : toxicité rétinienne de la lidocaïne ? *Journal Français d'Ophtalmologie* **Volume 29, Issue 2**: Pages 176-180.
- DOGAN, N., C. UCOK, et al. (2003). The effects of articaine hydrochloride on wound healing: an experimental study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **61**(12): 1467-1470.
- DOUET, J. Y., J. MICHEL, et al. (2013). Degree and duration of corneal anesthesia after topical application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution in ophthalmically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* **74**(10): 1321-1326.
- DRUCKER, M., E. CARDENAS, et al. (1998). Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. *World Journal of Surgery* **22**(4): 394-397; discussion 397-398.
- DU TOIT, R., J. A. VEGA, et al. (2003). Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea* **22**(3): 205-209.
- DUCREY, N. (1999). Les complications ophtalmologiques du diabète à l'exclusion de la rétinopathie diabétique *Journal Français d'Ophtalmologie* **22**(3): 400.
- DUKE, T. (2000). Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat: Part II, Infiltration and nerve blocks. *Canadian Veterinary Journal* **41**(12): 949-952.
- DUPUY, B., H. THOMPSON, et al. (1988). Capsaicin: a psychophysical tool to explore corneal sensitivity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **29**: 454.
- EDGE, R. and S. NAVON (1999). Scleral perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia: risk factors and outcome in 50,000 consecutive injections. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **25**(9): 1237-1244.
- EGGER, C. and L. LOVE (2009). Local and regional anesthesia techniques, Overview and five simple techniques *Veterinary medicine*.
- ERIE, J. C., J. W. MCLAREN, et al. (2005). The effect of age on the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea* **24**(6): 705-709.
- ERPICUM, P. (2008). Les anesthésiques locaux. La Haute école de la province de Namur.
- ETESSE, B., L. BEAUDROIT, et al. (2009). Hyaluronidase : plaidoyer pour un retour. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **28**(7-8): 658-665.

- EVANS, H. E. (1993). *Miller's anatomy of the dog*.
- EVANS, H. E. and A. DE LAHUNTA (2013). *Miller's anatomy of the dog*.
- FAMOSE, F. (2014). Anesthésie locale par injection sous-ténonienne chez le Chien *Pratique vet Mai 2014*.
- FAUCHIER, N. (2014). *Med'Vet*. Paris, Société Jouve.
- FEATHERSTONE, H. J. and C. L. HEINRICH (2013). The Eye Examination and Diagnostic Procedures. *Veterinary Ophthalmology*. Wiley-Blackwell. **1**: 533-613.
- FELIPE, C. D., G. G. GONZALEZ, et al. (1999). Quantification and immunocytochemical characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: effect of corneal wounding. *European Journal of Pain* **3**(1): 31-39.
- FRY, L. L. (1995). Efficacy of diclofenac sodium solution in reducing discomfort after cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **21**(2): 187-190.
- FUZIER, R. (2009). *Effets indésirables des anesthésiques locaux en 2008: études pharmaco-épidémiologiques en France*, Université Toulouse III - Paul Sabatier
- FUZIER, R., M. LAPEYRE-MESTRE, et al. (2009). Réactions allergiques immédiates et retardées aux anesthésiques locaux amides : caractéristiques cliniques et tests cutanés. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **28S**(S11-S13).
- GALINDO, A. and T. WITCHER (1980). Mixtures of local anesthetics: bupivacaine-chloroprocaine. *Anesthesia & Analgesia* **59**(9): 683-685.
- GALLAR, J., T. M. TERVO, et al. (2010). Selective changes in human corneal sensation associated with herpes simplex virus keratitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **51**(9): 4516-4522.
- GATZIOUFAS, Z., G. LABIRIS, et al. (2014). Corneal sensitivity and morphology of the corneal subbasal nerve plexus in primary congenital glaucoma. *Eye*.
- GERDING, P. A., JR., T. L. TURNER, et al. (2004). Effects of intracameral injection of preservative-free lidocaine on the anterior segment of the eyes in dogs. *American Journal of Veterinary Research* **65**(10): 1325-1330.
- GHALI, A. M. (2012). The efficacy of 0.75% levobupivacaine versus 0.75% ropivacaine for peribulbar anesthesia in vitreoretinal surgery. *Saudi J Anaesth* **6**(1): 22-26.
- GILGER, B. C. (1991). Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. *American Journal of Veterinary Research* **10**: 1570-1572.
- GILLOW, T., S. M. SCOTCHER, et al. (1999). Efficacy of supplementary intracameral lidocaine in routine phacoemulsification under topical anesthesia. *Ophthalmology* **106**(11): 2173-2177.
- GILLS, J. P., M. CHERCHIO, et al. (1997). Unpreserved lidocaine to control discomfort during cataract surgery using topical anesthesia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **23**(4): 545-550.
- GIUDICI, V., S. BAEZA, et al. (2014). Corneal anesthesia following application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution to normal feline eyes. *Veterinary Ophthalmology*.
- GOLEBIEWSKI, B., E. PAPAS, et al. (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**(5): 408-413.
- GOMEZ DE SEGURA, I. A., I. VAZQUEZ MORENO-PLANAS, et al. (2002). Electrophysiologic cardiac effects of the new local anesthetic IQB-9302 and of bupivacaine in the anesthetized dog. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **46**(6): 666-673.
- GOOD, K. L., D. J. MAGGS, et al. (2003). Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research* **64**(1): 7-11.
- GOVEIA, C. S. and E. MAGALHAES (2010). Ropivacaine in peribulbar anesthesia - vasoconstrictive properties. *Revista Brasileira de Anestesiologia* **60**(5): 495-512.
- GRIZZARD, W. S., N. M. KIRK, et al. (1991). Perforating ocular injuries caused by anesthesia personnel. *Ophthalmology* **98**(7): 1011-1016.
- GROOTEN, F. and M. LAMY (2013). Pièges de l'utilisation des anesthésiques locaux Service d'Anesthésie et réanimation du CHU de Liège.
- GRUPCHEVA, C. N., T. WONG, et al. (2002). Assessing the sub-basal nerve plexus of the living healthy human cornea by in vivo confocal microscopy. *Clinical & Experimental Ophthalmology* **30**(3): 187-190.

- GUM, G. G. and E. O. MACKAY (2013). Physiology of the eye. *Veterinary Ophthalmology*. Wiley-Blackwell. **1**: 171-208.
- GWON, A., E. R. VAUGHAN, et al. (1994). Ocufen (flurbiprofen) in the treatment of ocular pain after radial keratotomy. *Contact Lens Association of Ophthalmologists Journal* **20**(2): 131-138.
- HALL, L. W. and K. W. CLARKE (1991). General principles of local analgesia. *Veterinary anaesthesia*. B. Tindall: 173-188.
- HAMOR, R. E., S. M. ROBERTS, et al. (2000). Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. *American Journal of Veterinary Research* **61**(11): 1422-1425.
- HANCI, V., S. HAKIMOGLU, et al. (2012). Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. *Revista Brasileira de Anestesiologia* **62**(6): 799-810.
- HASSAN, S., B. H. RAO, et al. (2011). Efficacy of 4% articaine hydrochloride and 2% lignocaine hydrochloride in the extraction of maxillary premolars for orthodontic reasons. *Annals of Maxillofacial Surgery* **1**(1): 14-18.
- HEAVNER, J. E. (1996). Local anesthetics. *Lumb and Jone's Veterinary Anesthesia*. T. W. THURMAN JC, BENSON GJ,. Baltimore, William & Wilkins: 330-336.
- HERRERO, J. F., J. M. LAIRD, et al. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Progress in Neurobiology* **61**(2): 169-203.
- HERRING, I. P. (2013). Mydriatics/cycloplegics, anesthetics, and tear substitutes and stimulators. *Veterinary Ophthalmology*. Wiley-Blackwell. **1**: 423-435.
- HERRING, I. P., M. A. BOBOFCHAK, 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**(1): 77-80.
- HEUERMANN, T., C. HARTMANN, et al. (2002). Long-term endothelial cell loss after phacoemulsification: peribulbar anesthesia versus intracameral lidocaine 1%: prospective randomized clinical trial. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **28**(4): 639-643.
- HOFFMAN, R. S. and I. H. FINE (1997). Transient no light perception visual acuity after intracameral lidocaine injection. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **23**(6): 957-958.
- HORI, K., T. MATSUURA, et al. (2013). The effect of lipid emulsion on intracellular bupivacaine as a mechanism of lipid resuscitation: an electrophysiological study using voltage-gated proton channels. *Anesthesia & Analgesia* **117**(6): 1293-1301.
- HORIKAWA, H., T. TADA, et al. (1990). Effects of midazolam on the threshold of lidocaine-induced seizures in the dog--comparison with diazepam. *Journal of Anesthesia* **4**(3): 265-269.
- IIDA, H., H. OHATA, et al. (2001). The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs. *Anesthesia & Analgesia* **93**(6): 1552-1556, table of contents.
- ISEN, D. A. (2001). Articaine: pharmacologie et applications cliniques d'un anesthésique local récemment approuvé. *Journal Dentaire du Québec* **XXXVIII**.
- JIUNCHENG, H., N. BAZAN, et al. (2010). Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Experimental Eye Research* **91**: 513-523.
- JOHNSON, S. M., B. E. SAINT JOHN, et al. (2008). Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical Infections* **9**(2): 205-213.
- JONES, J. W. and A. T. DAVIS (1993). Stability of bupivacaine hydrochloride in polypropylene syringes. *American journal of hospital pharmacy* **50**(11): 2364-2365.
- JOSHI, R. S. (2013). A single drop of 0.5% proparacaine hydrochloride for uncomplicated clear corneal phacoemulsification. *Middle East African Journal of Ophthalmology* **20**(3): 221-224.
- JUDGE, A. J., K. NAJAFI, et al. (1997). Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology* **104**(9): 1373-1379.
- KERENYI, M., R. BATAI, et al. (2004). Lidocaine/prilocaine cream (EMLA) has an antibacterial effect in vitro. *Journal of Hospital Infection* **56**(1): 75-76.
- KERN, K., P. B. LANGEVIN, et al. (2000). Methemoglobinemia after topical anesthesia with lidocaine and benzocaine for a difficult intubation. *Journal of Clinical Anesthesia* **12**(2): 167-172.

- KOCH, P. S. (1997). Anterior chamber irrigation with unpreserved lidocaine 1% for anesthesia during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* **23**(4): 551-554.
- KODAMA, T., S. HAYASAKA, et al. (1992). Immunofluorescent staining and corneal sensitivity in patients suspected of having herpes simplex keratitis. *American Journal of Ophthalmology* **113**(2): 187-189.
- KOENIG, A., H. WEBER, et al. (1983). Combination of local anesthesia and intubation anesthesia in ophthalmic surgery - a gentle anesthetic technic for high risk patients. *Anasth Intensivther Notfallmed* **18**(3): 121-124.
- KONGSAP, P. (2012). Superior subconjunctival anesthesia versus retrobulbar anesthesia for manual small-incision cataract surgery in a residency training program: a randomized controlled trial. *Clin Ophthalmol* **6**: 1981-1986.
- KOZOBOLIS, V. P., E. T. DETORAKIS, et al. (2005). Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost eyedrops. *American Journal of Ophthalmology* **139**(4): 742-743.
- KRACHMER, J. H., M. J. MANNIS, et al. (2011). *Cornea*.
- KUMAR, A. R., N. DUNN, et al. (1997). Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidocaine cream. *Clinical Pediatrics* **36**(4): 239-240.
- KWOK, A. K., T. Y. LAI, et al. (2006). Effect of application duration of 2% lidocaine jelly on aqueous lidocaine concentration for topical anesthesia in cataract surgery. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **244**(9): 1096-1100.
- LAW, V., C. KNOX, et al. (2014). Drug bank 4.0 : shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Research* **42**(1). from <http://www.drugbank.ca/>.
- LAWRENSON, J. G. (1997). Corneal sensitivity in health and disease. *Ophthalmic and Physiological Optics* **17 Suppl 1**: S17-22.
- LEE, S. H., H. J. SUNG, et al. (2013). Lipid emulsions enhance the norepinephrine-mediated reversal of local anesthetic-induced vasodilation at toxic doses. *Yonsei Medical Journal* **54**(6): 1524-1532.
- LEMKE, K. A. and S. D. DAWSON (2000). Local and regional anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **30**(4): 839-857.
- LIANG, C., G. A. PEYMAN, et al. (1998). Toxicity of intraocular lidocaine and bupivacaine. *American Journal of Ophthalmology* **125**(2): 191-196.
- LIU, J. C., T. L. STEINEMANN, et al. (1993). Topical bupivacaine and proparacaine: a comparison of toxicity, onset of action, and duration of action. *Cornea* **12**(3): 228-232.
- LIZARRAGA, I., E. JANOVYAK, et al. (2013). Comparing lidocaine, bupivacaine and a lidocaine-bupivacaine mixture as a metacarpal block in sheep. *The Veterinary Journal* **197**(2): 515-518.
- LOGOTHETIS, D. D. (2013). *Local Anesthesia for the Dental Hygienist*
- LOUKIL TABBASSI, I., Z. LAJILI, et al. (2008). Nécrose palpébrale après infiltration locale à la lidocaine : à propos de 2 cas. *Journal Français d'Ophthalmologie* **Volume 31, Supplement 1**: Pages 179.
- LUCCHINETTI, E., A. E. AWAD, et al. (2012). Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology* **116**(4): 841-856.
- LUM, E., B. GOLEBIEWSKI, et al. (2013). Corneal sensitivity with contact lenses of different mechanical properties. *Optometry and Vision Science Journal* **90**(9): 954-960.
- LUNG, S., A. LUKSCH, et al. (2006). Influence of infusion volume on the ocular hemodynamic effects of peribulbar anesthesia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **32**(9): 1509-1512.
- LV, H., A. LI, et al. (2013). Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmologica*.
- LYNE, A. J. (1977). Corneal sensation in scleritis and episcleritis. *British journal of ophthalmology* **61**(10): 650-654.
- MAHAJAN, D., S. SAIN, et al. (2013). Comparison of topical anesthesia and peribulbar anesthesia for 23-gauge vitrectomy without sedation. *Retina* **33**(7): 1400-1406.
- MAHLER, S. and D. HOLOPHERNE (2009). Gestion de la douleur *La dépêche technique* **116**.
- MANN, C. (2007). *Neuro-physiologie de la douleur*. MID Soins palliatifs, Faculté de Montpellier - Nîmes.

- MARFURT, C. F., R. E. KINGSLEY, et al. (1989). Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **30**(3): 461-472.
- MARFURT, C. F., C. J. MURPHY, et al. (2001). Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **42**(10): 2242-2251.
- MARTIN, D. G., C. E. WATSON, et al. (1995). Topical anesthetic-induced methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in macaques: a comparison of benzocaine and lidocaine. *Journal of Applied Toxicology* **15**(3): 153-158.
- MARTIN, R., R. DUMAIS, et al. (1993). [Axillary plexus block by simultaneous blockade of several nerves. II. Evaluation of lidocaine-bupivacaine combination]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **12**(3): 233-236.
- MATSUI, H., Y. KUMANO, et al. (2001). Corneal sensation after correction of myopia by photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **27**(3): 370-373.
- MATSUMOTO, A. H., A. C. REIFSNYDER, et al. (1994). Reducing the discomfort of lidocaine administration through pH buffering. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **5**(1): 171-175.
- MAZOIT, J. X. (2006). Anesthésiques locaux et blocs périphériques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **25**: 113-116.
- MAZOIT, J. X., R. LE GUEN, et al. (2009). Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* **110**(2): 380-386.
- MCGEE, H. T. and F. W. FRAUNFELDER (2007). Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opinion on Drug Safety* **6**(6): 637-640.
- MILLODOT, M. (1972). Diurnal variation of corneal sensitivity. *British journal of ophthalmology* **56**(11): 844-847.
- MILLODOT, M. (1975). Do blue-eyed people have more sensitive corneas than brown-eyed people? *Nature*.
- MILLODOT, M. (1977). The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *British journal of ophthalmology* **61**(10): 646-649.
- MILLODOT, M. (1978). A comparison of the corneal sensitivity and nerve density in albino and pigmented rabbits. *Ophthalmic Research*.
- MILLODOT, M. (1978). Effect of long-term wear of hard contact lenses on corneal sensitivity. *Archives of ophthalmology*. **96**(7): 1225-1227.
- MILLODOT, M. (1979). Loss of corneal sensitivity with lid closure in humans. *Experimental Eye Research*.
- MILLODOT, M. and R. A. EARLAM (1984). Sensitivity of the cornea after exposure to ultraviolet light. *Ophthalmic Research* **16**(6): 325-328.
- MILLODOT, M. and W. LARSON (1967). Effect of bending the nylon thread of the Cochet Bonnet aesthesiometer upon the recorded pressure. *Contact Lens* **1**: 5-7.
- MILLODOT, M. and D. J. O'LEARY (1980). Effect of oxygen deprivation on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol* **58**(3): 434-439.
- MINDEL, J. S., P. I. SZILAGYI, et al. (1979). The effects of blepharorrhaphy induced depression of corneal cholinergic activity. *Experimental Eye Research* **29**(5): 463-468.
- MINTENIG, G. M., M. V. SANCHEZ-VIVES, et al. (1995). Sensory receptors in the anterior uvea of the cat's eye. An in vitro study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **36**(8): 1615-1624.
- MONCLIN, S. J., F. FARNIR, et al. (2011). Duration of corneal anaesthesia following multiple doses and two concentrations of tetracaine hydrochloride eyedrops on the normal equine cornea. *Equine Veterinary Journal* **43**(1): 69-73.
- MONTIANO-FERREIRA, F. (2003). Early postnatal development of central corneal thickness in dogs *Vetrinary Ophthalmology* **6**: 19-22.
- MOODIE, K. L. (2001). Postnatal development of corneal curvature and thickness in the cat. *Veterinary Ophthalmology* **4**: 267-272.
- MORAU, D., K. NOUETTE-GAULAIN, et al. (2006). Anesthésiques locaux : cinétique et toxicité

- Toxicité de l'administration prolongée de bupivacaïne et de ropivacaïne sur le muscle psoas de rat. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **25** (S14–S16).
- MORGAN, C., P. J. JANNETTA, et al. (1987). Organization of corneal afferent axons in the trigeminal nerve root entry zone in the cat. *Experimental Brain Research* **68**(2): 411-416.
- MUIR, W. W., J. A. E. HUBBELL, et al. (2000). Local anesthetic drugs and techniques. *Handbook of veterinary anesthesia*. J. A. Scherfer. Ohio, Mosby: 41-56.
- MULLER, L. J., C. F. MARFURT, et al. (2003). Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research* **76**(5): 521-542.
- MULLER, L. J., G. F. VRENSSEN, et al. (1997). Architecture of human corneal nerves. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **38**(5): 985-994.
- MURPHY, P. J., K. J. BLADES, et al. (1997). Effect of 0.4% benoxinate hydrochloride on corneal sensitivity, measured using the non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Optometry and Vision Science Journal* **74**(12): 1025-1029.
- MURPHY, P. J., M. C. CORBETT, et al. (1999). Loss and recovery of corneal sensitivity following photorefractive keratectomy for myopia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **15**(1): 38-45.
- MURPHY, P. J., J. G. LAWRENSON, et al. (1998). Reliability of the non-contact corneal aesthesiometer and its comparison with the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Ophthalmic and Physiological Optics* **18**(6): 532-539.
- MURPHY, P. J., S. PATEL, et al. (1996). A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Ophthalmic and Physiological Optics* **16**(2): 101-107.
- MURPHY, P. J., S. PATEL, et al. (2001). The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea* **20**(3): 264-269.
- MYRNA, K. E., E. BENTLEY, et al. (2010). Effectiveness of injection of local anesthetic into the retrobulbar space for postoperative analgesia following eye enucleation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **237**(2): 174-177.
- NAM, S. M., H. K. LEE, et al. (2006). Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics: proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea* **25**(1): 51-54.
- NAZARIAN, J. and D. O'LEARY (1985). Corneal sensitivity in myasthenia gravis. *British journal of ophthalmology* **69**(7): 519-521.
- NEJIMA, R., K. MIYATA, et al. (2005). Corneal barrier function, tear film stability, and corneal sensation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *American Journal of Ophthalmology* **139**(1): 64-71.
- NICOLL, J. M., P. A. ACHARYA, et al. (1987). Central nervous system complications after 6000 retrobulbar blocks. *Anesth Analg* **66**(12): 1298-1302.
- O'BRIEN, T. Q., S. C. CLARK-PRICE, et al. (2010). Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **237**(12): 1455-1458.
- ODA, Y. and Y. IKEDA (2013). Effect of lipid emulsion on the central nervous system and cardiac toxicity of bupivacaine and levobupivacaine in awake rats. *Journal of Anesthesia* **27**(4): 500-504.
- OGUZ, H., E. OGUZ, et al. (1999). The antibacterial effect of topical anesthetic proparacaine on conjunctival flora. *International Ophthalmology* **23**(2): 117-120.
- OLIVER, J. A. and C. A. BRADBROOK (2013). Suspected brainstem anesthesia following retrobulbar block in a cat. *Vet Ophthalmol* **16**(3): 225-228.
- OZTURK, H. E., B. SONMEZ, et al. (2013). Corneal sensitivity may decrease in adenoviral epidemic keratoconjunctivitis--a confocal microscopic study. *Eye Contact Lens* **39**(4): 264-268.
- PARCHEN, H. D., M. L. IZAR, et al. (2011). Ophthalmic and anesthetic evaluation of topical 1% tetracaine and 0.5% proparacaine in dogs. *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinaria E Zootecnia* **63**(6): 1337-1344.
- PARK, S. A., N. R. KIM, et al. (2009). Evaluation of the mydriatic effect of intracameral lidocaine hydrochloride injection in eyes of clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* **70**(12): 1521-1525.

- PARK, S. A., I. LEE, et al. (2009). Combination auriculopalpebral nerve block and local anesthesia for placement of a nictitating membrane-to-superotemporal bulbar conjunctiva flap in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* **45**(4): 164-167.
- PARK, S. A., Y. W. PARK, et al. (2010). Evaluation of the analgesic effect of intracameral lidocaine hydrochloride injection on intraoperative and postoperative pain in healthy dogs undergoing phacoemulsification. *The American Journal of Chinese Medicine* **71**(2): 216-222.
- PATEL, B. C. and A. B. TULLO (1988). Corneal sensation in acute angle closure glaucoma. *Acta Ophthalmologica* **66**(1): 44-46.
- PELOSINI, L., S. TREFFENE, et al. (2009). Antibacterial activity of preservative-free topical anesthetic drops in current use in ophthalmology departments. *Cornea* **28**(1): 58-61.
- PEREZ-SANTONJA, J. J., H. F. SAKLA, et al. (1999). Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *American Journal of Ophthalmology* **127**(5): 497-504.
- PETIT, S. (2013). *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. Paris.
- PETZNICK, A., A. CHEW, et al. (2013). Comparison of corneal sensitivity, tear function and corneal staining following laser in situ keratomileusis with two femtosecond laser platforms. *Clinical Ophthalmology* **7**: 591-598.
- PEYMAN, G. A., M. H. RAHIMY, et al. (1994). Effects of morphine on corneal sensitivity and epithelial wound healing: implications for topical ophthalmic analgesia. *British journal of ophthalmology* **78**(2): 138-141.
- PLOOG, C. L., R. L. SWINGER, et al. (2014). Use of lidocaine-bupivacaine-infused absorbable gelatin hemostatic sponges versus lidocaine-bupivacaine retrobulbar injections for postoperative analgesia following eye enucleation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **244**(1): 57-62.
- PLUMB, D. C. (2011). *Veterinary drug handbook*, Wiley - Blackwell.
- PUCKET, J. D., R. A. ALLBAUGH, et al. (2013). Comparison of efficacy and duration of effect on corneal sensitivity among anesthetic agents following ocular administration in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research* **74**(3): 459-464.
- RANKIN, A. (2013). Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. *Veterinary Ophthalmology* Wiley-Blackwell. **1**: 407-423.
- REGNIER, J. (1923). Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses (cornée, muqueuse linguale) par les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques. *Bulletin des sciences pharmacologiques* :: 582-659.
- RIPART, J., J. Y. LEFRANT, et al. (2001). Peribulbar versus retrobulbar anesthesia for ophthalmic surgery: an anatomical comparison of extraconal and intraconal injections. *Anesthesiology* **94**(1): 56-62.
- RIPART, J., J. Y. LEFRANT, et al. (2000). Ophthalmic regional anesthesia: medial canthus episcleral (sub-tenon) anesthesia is more efficient than peribulbar anesthesia: A double-blind randomized study. *Anesthesiology* **92**(5): 1278-1285.
- RIPART, J., E. NOUVELLON, et al. (2002). *Anesthésie en ophtalmologie*. Conférences d'actualisation 2002.
- RISS, B. and P. DROBEC (1981). Corneal sensitivity in chronic open-angle glaucoma *Klin Monbl Augenheilkd* **179**(6): 467-469.
- RISS, B. and P. RISS (1981). Corneal sensitivity in pregnancy. *Ophthalmologica* **183**(2): 57-62.
- RIVIERE, J. E. and M. G. PAPICH (2009). Anesthetics and analgesics. *Veterinary pharmacology and therapeutics 9th edition*. Wiley-Blackwell: 181-409.
- RIVIERE, J. E. and M. G. PAPICH (2009). Local anesthetics. *Veterinary pharmacology and therapeutics 9th edition*. Wiley-Blackwell: 382-400.
- ROBERTS, T. and K. BOYTELL (2002). A comparison of cataract surgery under topical anaesthesia with and without intracameral lignocaine. *Clinical & Experimental Ophthalmology* **30**(1): 19-22.
- ROBERTSON, S. A. and P. M. TAYLOR (2004). Pain management in cats--past, present and future. Part 2. Treatment of pain--clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **6**(5): 321-333.

- ROGELL, G. D. (1980). Corneal hypesthesia and retinopathy in diabetes mellitus. *Ophthalmology* **87**(3): 229-233.
- ROMAN, S. J., D. A. CHONG SIT, et al. (1997). Sub-Tenon's anaesthesia: an efficient and safe technique. *Br J Ophthalmol* **81**(8): 673-676.
- SAMII, K. and J.-M. SENARD (2013). Anesthésie locale, loco-régionale et générale. Université Toulouse III Paul Sabatier **Chapitre 13**.
- SAMRA, K. A. (2013). The eye and visual system in pregnancy, what to expect? An in-depth review. *Oman Journal of Ophthalmology* **6**(2): 87-91.
- SAMUELSON, D. A. (2013). Ophthalmic anatomy. *Veterinary Ophthalmology* Wiley-Blackwell. **1**: 39-170.
- SANDALON, S. and R. OFRI (2009). The effect of topical anesthesia on the rat electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica* **118**(2): 101-108.
- SANDFORT-SMITH, J. (2004). Anesthésie oculaire et préparation du patient à l'acte opératoire. *Chirurgie oculaire sous les climats chauds*. I. C. f. E. Health.
- SATOH, H. (1981). Comparison of the chronotropic responses to local anesthetics (procaine, lidocaine, prilocaine, mepivacaine and bupivacaine) of the canine sinus node in situ. *The Japanese Journal of Pharmacology* **31**(1): 85-93.
- SAUTET, J. (2013). *Anatomie de l'oeil - Innervation de l'oeil et de ses annexes* C.E.S d'Ophtalmologie Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France.
- SAUTET, J. (2013). *Embryologie - L'organogenèse de l'oeil et ses préliminaires* C.E.S d'Ophtalmologie Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France.
- SCALABRINI, A., F. CORREGIARI, et al. (2003). Effects of hypertonic sodium chloride solution on the electrophysiologic alterations caused by bupivacaine in the dog heart. *Brazilian Journal Of Medical and Biological Research* **36**(4): 531-539.
- SEDEF GOCMEN, J., U. BUYUKKOCAK, et al. (2008). In vitro antibacterial effects of topical local anesthetics. *Journal of Dermatological Treatment* **19**(6): 351-353.
- SEGARRA, S., K. PAPASOULIOTIS, et al. (2011). The in vitro effects of proxymetacaine, fluorescein, and fusidic acid on real-time PCR assays used for the diagnosis of Feline herpesvirus 1 and Chlamydomydia felis infections. *Veterinary Ophthalmology* **14 Suppl 1**: 5-8.
- SHAFI, T. and P. KOAY (1998). Randomised prospective masked study comparing patient comfort following the instillation of topical proxymetacaine and amethocaine. *British journal of ophthalmology* **82**(11): 1285-1287.
- SHILO-BENJAMINI, Y., P. J. Pascoe, et al. (2013). Retrobulbar and peribulbar regional techniques in cats: a preliminary study in cadavers. *Vet Anaesth Analg* **40**(6): 623-631.
- SHILO-BENJAMINI, Y., P. J. PASCOE, et al. (2014). Comparison of peribulbar and retrobulbar regional anesthesia with bupivacaine in cats. *American Journal of Veterinary Research* **75**(12): 1029-1039.
- SKARDA, R. T. (1996). Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. *Lumb and Jone's Veterinary Anesthesia*. T. W. THURMAN JC, BENSON GJ., Baltimore, William & Wilkins: 426-447.
- SKARDA, R. T. and W. J. TRANQUILI (2007). Local anesthetics. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. T. J. Tranquilli WJ, Grimm KA. Iowa, Blackwell Publishing: 395-418.
- SNYDER, C. J. and L. B. SNYDER (2013). Effect of mepivacaine in an infraorbital nerve block on minimum alveolar concentration of isoflurane in clinically normal anesthetized dogs undergoing a modified form of dental dolorimetry. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **242**(2): 199-204.
- Society, C. C. Anatomie et physiologie de l'oeil from <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/eye/anatomy-and-physiology/?region=qc>.
- SOLIMAN, M. M., T. A. MACKY, et al. (2004). Comparative clinical trial of topical anesthetic agents in cataract surgery: lidocaine 2% gel, bupivacaine 0.5% drops, and benoxinate 0.4% drops. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **30**(8): 1716-1720.
- SPIRE, M., J. FLEURY, et al. (2007). Décollement de rétine par perforation oculaire au cours d'anesthésies péri-oculaires : à propos de trois cas. *Journal Français d'Ophtalmologie* **Volume 30, Issue 6**: Pages 629.

- STAPLETON, F., M. E. TAN, et al. (2004). Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *British journal of ophthalmology* **88**(12): 1547-1551.
- STEFFEY, E. P. and N. H. BOOTH (1995). Local anesthetics. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. H. R. Adams, Iowa state university press.
- STEVENS, J. D. (1992). A new local anesthesia technique for cataract extraction by one quadrant sub-Tenon's infiltration. *British journal of ophthalmology* **76**(11): 670-674.
- STILES, J., S. KROHNE, et al. (2001). The efficacy of 0.5% proparacaine stored at room temperature. *Veterinary Ophthalmology* **4**(3): 205-207.
- STRUGHOLD, H. (1930). The mechanical threshold of the cornea-reflex of the usual laboratory animals. *American Journal of Physiology*: 235-240.
- TAPPEINER, C., F. FLUECKIGER, et al. (2012). Effect of topical anesthetic agents and ethanol on corneal epithelial wound healing in an ex vivo whole-globe porcine model. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **38**(3): 519-524.
- TRONCY, E., N. DISS, et al. (1999). Concepts généraux d'anesthésie - analgésie loco-régionale. *Le Point Vétérinaire* **30**(n°201): 9-12.
- TRONCY, E., N. DISS, et al. (1999). Réalisation pratique et indications de diverses techniques d'anesthésie-analgésie régionale *Le Point Vétérinaire* **30**(n°201): 13-22.
- VAN WENT, C., H. ALALWANI, et al. (2011). Évaluation de la sensibilité cornéenne chez les patients traités médicalement pour un glaucome ou une hypertension oculaire. *Journal Français d'Ophthalmologie* **34**(10): 684-690.
- VASSEUR, P. B., H. A. PAUL, et al. (1984). Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* **45**(11): 2385-2388.
- VESAL, N., M. AHMADI, et al. (2013). Caudal epidural anti-nociception using lidocaine, bupivacaine or their combination in cows undergoing reproductive procedures. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* **40**(3): 328-332.
- WAGATSUMA, J. T., M. DESCHK, et al. (2014). Comparison of anesthetic efficacy and adverse effects associated with peribulbar injection of ropivacaine performed with and without ultrasound guidance in dogs. *American Journal of Veterinary Research* **75**(12): 1040-1048.
- WAITE, A., S. C. GILLIVER, et al. (2010). Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *British journal of ophthalmology* **104**(6): 768-773.
- WAKAMATSU, T. (1992). Effects of local anesthetics on healing process of extraction wound in rats with reference to effects of epinephrine. *Kokubyo Gakkai Zasshi* **59**(4): 613-630.
- WATKINS, R., B. BEIGI, et al. (2001). Intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow after retrobulbar and peribulbar anaesthesia. *British journal of ophthalmology* **85**(7): 796-798.
- WEISSMAN, S. S. and P. A. ASBELL (1990). Effects of topical timolol (0.5%) and betaxolol (0.5%) on corneal sensitivity. *British journal of ophthalmology* **74**(7): 409-412.
- WILLIAMS, D. L. (2005). Analysis of tear uptake by the Schirmer tear test strip in the canine eye. *Veterinary Ophthalmology* **8**(5): 325-330.
- WIRBELAUER, C., H. IVEN, et al. (1999). Systemic levels of lidocaine after intracameral injection during cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **25**(5): 648-651.
- WOTMAN, K. L. and M. E. UTTER (2010). Effect of treatment with a topical ophthalmic preparation of 1% nalbuphine solution on corneal sensitivity in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research* **71**(2): 223-228.
- YAGCI, A., B. BOZKURT, et al. (2011). Topical anesthetic abuse keratopathy: a commonly overlooked health care problem. *Cornea* **30**(5): 571-575.
- YAKOUBI, S., L. KNANI, et al. (2008). Nécrose cutanée palpébrale secondaire à une injection de xylocaïne adrénalinée : à propos de 4 cas. *Journal Français d'Ophthalmologie* **Volume 31, Supplement 1**: Pages 223.
- ZEREN, S., S. KESICI, et al. (2013). Effects of levobupivacaine on wound healing. *Anesthesia & Analgesia* **116**(2): 495-499.

	Famille	pKa	Fraction ionisée à pH 7,4	Liaison aux protéines	Liposolubilité (coefficient de partage)
Procaïne	AE	8,9	3%	6%	0,6
Lidocaïne	AA	7,9	25%	65%	4
Mépipacaïne	AA	7,6	39%	77%	0,8
Bupivacaïne	AA	8,1	15%	95%	28
Ropivacaïne	AA	8,07		95%	6,1
Articaïne	AA	7,8		95%	17
Proparacaïne	AE				
Tétracaïne	AE	8,2	7%	76%	80
Oxybuprocaïne	AE	8,9			

Annexe 1. Caractéristiques physico-chimiques des anesthésiques locaux

(d'après CATTERAL 2011; COSTA 2014 ; DUKE 200; FELDMAN 1995; HEAVNER 1996; HERRING 2005; LEMKE 2000; PLUMB 2011; ROBERTSON 2004, STEFFEY 1995)

	Délai d'action (minutes)	Durée	Puissance relative / procaine	Voie d'administration	Dose recommandée (mg/kg)	Dose max	Dose toxique IV (mg/kg)	
							Convulsion	Mort
Procaine	Moyen 10-15	Courte 30-60	1	Injectable	CN : 4-6 (8 avec adrénaline)		CN : 36	CN : 100
Lidocaïne	Moyen 10-15 Topique : <1	Moyenne 60-120	2	Injectable et topique	CN : 2-5 (5-8 avec adrénaline) CT : 3-4	CN : 6/12 CT : 2-6	CN : 10-20 CT : 8	CN : 16-28
Mépipvacaine	Moyen 10-15	Moyenne 90-180	2	Injectable	CN : 5 (7 avec adrénaline) CT : 4	CN : 5-6 CT : 4	CN : 29	
Bupivacaine	Long 20-30 Topique : 5	Longue 240-360	8	Injectable et topique	CN : 2 (3 avec adrénaline) CT : 2	2	CN 3.5-4.5	CN : 5-11
Ropivacaine	Long 15-25 Topique : 5	Longue 180-300	8	Injectable et topique	CN : 3 (5 avec adrénaline)	3	CN : 4,9	
Articaïne	Court 1-6	Moyenne 60		Injectable		CN : 4 CT : 3	6	
Proparacaine	Topique : <1	1 goutte :	12	Topique				

		CN 45 – CT 25 2 gouttes : CN 55						
Tétracaïne	Topique : <1	Idem	12	Topique				
Oxybuprocaïne	Topique : <1	CN 25-70 CT 35-50	Idem tétracaïne	Topique				

Annexe 2. Caractéristiques de l'anesthésie fournie et doses des anesthésiques locaux

(d'après CATTERAL 2011; COSTA 2014 ; DUKE 200; FELDMAN 1995; HEAVNER 1996; HERRING 2005; LEMKE 2000; PLUMB 2011; ROBERTSON 2004, STEFFEY 1995)

L'espèce féline est plus sensible que l'espèce canine à la toxicité des anesthésiques locaux à cause d'une métabolisation plus lente. Ceci explique l'utilisation de doses 50-75% plus faibles. (EGGER 2009; RIVIERE 2009)

Une diminution des doses de 40 à 60% est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, d'hypotension, d'insuffisance cardiaque gauche, de cachexie, ainsi que chez les sujets très jeunes ou âgés. (DUKE 2000; EGGER 2009; HERRING 2013)



AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussigné, **REGNIER Alain**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **MAHMOUDI Myriam** intitulée « *L'anesthésie locale en ophtalmologie du chien et du chat* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 10 juin 2014
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

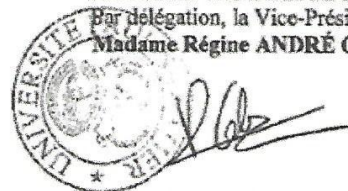

Vu :
Le Président du jury :
Professeur Pierre FOURNIÉ



Professeur FOURNIÉ Pierre
Service d'Ophtalmologie
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
310783048

Mlle Myriam MAHMOUDI
a été admis(e) sur concours en : 2009
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2013
a validé son année d'approfondissement le : 02/06/2014
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT
Par déléation, la Vice-Présidente du CEVU
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT

Toulouse, 2015

Nom : MAHMOUDI

Prénom : Myriam

Titre : L'ANESTHESIE LOCALE EN OPHTHALMOLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES : bases anatomiques et neuroanatomiques, pharmacologie des anesthésiques locaux et applications cliniques.

Résumé : L'anesthésie locale est couramment utilisée en médecine vétérinaire des carnivores domestiques. Elle regroupe à la fois l'instillation de topiques et l'injection locale ou locorégionale d'anesthésique. La connaissance de l'anatomie et de la neuroanatomie du globe et de ses annexes est nécessaire pour faire un bon usage de l'anesthésie locale. Il est aussi intéressant de comprendre le mécanisme à l'origine de la douleur oculaire ainsi que les différents facteurs influençant la sensibilité cornéenne. Par la suite, la pharmacologie des anesthésiques locaux sera abordée, exposant à la fois les caractéristiques communes de ces molécules et leurs particularités. En particulier, il est important d'avoir conscience de leurs propriétés toxiques, locales et systémiques. Enfin, nous présenterons la réalisation pratique de l'anesthésie locale, en allant de l'administration de topiques jusqu'aux anesthésies locales injectables. Les différentes techniques, leurs indications et contre-indications sont à maîtriser pour utiliser l'anesthésie locale de manière optimale.

Mots-clés : chien, chat, anesthésie locale, globe oculaire, innervation, cornée, paupières.

Title: LOCAL ANESTHESIA IN SMALL ANIMAL OPHTHALMOLOGY: anatomical and neuroanatomical basis and clinical applications.

Abstract: The use of local anesthesia is very common in small animal ophthalmology. It includes topical instillation and local or locoregional injection of anesthetics. One should have a precise knowledge of eye and adnexa's anatomy and neuroanatomy to make a correct use of local anesthesia. It's also useful to understand pain pathophysiology and the factors affecting corneal sensitivity. Thereafter, the pharmacology of local anesthetics will be exposed, evoking both the common characteristics and specificities. It is especially important to be aware of its local and systemic toxicity. Finally, the practical realization of local anesthesia will be presented, from the topical administration to injectable local anesthetics. Different techniques, their indications and contra-indications need to be known to perform local anesthesia in the best use.

Key words: dog, cat, local anesthesia, eyeball, innervation, cornea, eyelids.