

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : DOULEUR ET ANALGESIE	11
A. Physiologie de la douleur	13
I. Définitions	13
1. Définition de la douleur.....	13
2. Douleur physiologique - douleur pathologique.....	13
3. Cas particulier de la douleur chirurgicale	14
II. Voies de la douleur	16
1. Récepteurs	16
a. Types de récepteurs	16
b. Localisation des nocicepteurs.....	16
c. Cas particulier de la douleur viscérale	16
2. Fibres et conduction	18
3. Segment spinal	19
a. Projection des fibres	19
b. Neurones de relais	20
c. Activité réflexe	20
d. Neurochimie :	20
4. Voies spinales ascendantes.....	21
5. Intégration cérébrale, sensation douloureuse	22
a. Thalamus	22
b. Formation réticulée	23
c. Système limbique	23
d. Cortex cérébral	23
III. Contrôles inhibiteurs	24
1. Segmentaire	24
2. Supraspinaux	24
3. Médiateurs	25
a. Opioïdes	25
b. Cholécystokinine (CCK).....	26
c. Acide γ -amino-butyrique (GABA).....	26
d. Noradrénaline	26
IV. Hypersensibilité (périphérique, centrale...)	26
1. Sensibilisation périphérique	26
2. Sensibilisation centrale :	27
V. Conséquences de la douleur	28
1. Modifications cliniques	28
a. Conséquences sur le système cardio-vasculaire.....	29
b. Conséquences sur le système respiratoire	29
c. Conséquences sur le système digestif	29
d. Conséquences sur le système immunitaire.....	30
e. Conséquences métaboliques.....	30
f. Conséquences sur l'équilibre hydro-électrique	30
g. Conséquences sur le système reproducteur	30

h.	Conséquences sur la guérison et la cicatrisation	31
2.	Modifications comportementales	31
B.	Analgésie	33
I.	Intérêt de l'analgésie	33
1.	Considérations éthiques.....	33
2.	Considérations médicales	34
II.	Modalités	34
1.	Principes	34
2.	Principes actifs	35
a.	Analgésiques à action principalement périphérique.....	35
b.	Analgésiques à action principalement centrale	36
III.	Evaluation de la douleur per-opératoire	37
1.	Reconnaissance de la douleur	37
2.	Evaluation clinique et biologique, paramètres mesurables	38
IV.	Evaluation de la douleur post-opératoire	38
1.	Reconnaissance de la douleur	38
2.	Evaluation clinique et biologique, paramètres mesurables	39
	DEUXIEME PARTIE : PRINCIPES ACTIFS UTILISES	43
A.	Anesthésie locale : Lidocaïne	45
I.	Présentation des anesthésiques locaux	45
1.	Définition	45
2.	Historique	45
3.	Classification	45
II.	Présentation de la lidocaïne	47
1.	Structure	47
2.	Propriétés physiques et chimiques	47
III.	Pharmacocinétique	48
1.	Absorption	48
2.	Distribution.....	49
3.	Biotransformation.....	50
4.	Elimination	52
IV.	Pharmacodynamie	52
1.	Mécanisme d'action	52
a.	Action des anesthésiques locaux au niveau des canaux sodiques.....	52
b.	Autres actions des anesthésiques locaux	55
2.	Effet analgésique de la lidocaïne.....	55
3.	Effets secondaires de la lidocaïne	56
a.	Effets sur le système nerveux.....	56
b.	Effets sur le système cardiovasculaire	56
c.	Effets sur le système respiratoire	56
d.	Effets sur le système digestif.....	57
e.	Autres effets secondaires.....	57
V.	Utilisation thérapeutique	57
1.	Indications et contre-indications	57
2.	Voies d'administration	57
a.	Anesthésie de surface et infiltration	58
b.	Anesthésie tronculaire	58
c.	Anesthésie épidurale	59
d.	Anesthésie intra-articulaire	59
3.	Posologie	60

4.	Toxicité.....	60
5.	Interactions médicamenteuses.....	61
B.	Anesthésie générale.....	63
B1.	Kétamine	63
I.	Présentation de la kétamine	63
1.	Structure	63
2.	Propriétés physico-chimiques	63
II.	Pharmacocinétique	63
1.	Absorption.....	63
2.	Distribution.....	64
3.	Biotransformation.....	64
4.	Élimination.....	64
III.	Pharmacodynamie	64
1.	Mode d'action	64
2.	Effet « anesthésique » de la kétamine	66
3.	Effets secondaires.....	66
a.	Effets sur le système nerveux central.....	66
b.	Effets sur le tonus musculaire et sur les réflexes	67
c.	Effets sur le système cardiovasculaire	67
d.	Effets sur le système respiratoire	67
e.	Effets sur les yeux	68
f.	Effets sur le tractus digestif.....	68
g.	Effets sur l'appareil urogénital.....	68
h.	Effets sur les cellules sanguines	68
IV.	Utilisation thérapeutique	69
1.	Indications et contre-indications	69
2.	Voies d'administration	69
3.	Posologie	70
B2.	Médétomidine.....	71
I.	Présentation de la médétomidine	71
1.	Structure	71
2.	Propriétés physico-chimiques	71
II.	Pharmacocinétique	71
1.	Absorption.....	71
2.	Distribution.....	72
3.	Biotransformation.....	72
4.	Élimination.....	72
III.	Pharmacodynamie	73
1.	Mécanisme d'action	73
a.	Récepteur α_2	73
b.	Protéines G	73
c.	Effecteurs	74
2.	Effet anesthésique et analgésique de la médétomidine	76
3.	Effets secondaires.....	76
a.	Effets sur le système cardiovasculaire	76
b.	Effets sur le système respiratoire	77
c.	Effets sur la température corporelle	77
d.	Effets sur le système endocrine.....	77
e.	Effets sur le tractus digestif.....	78
f.	Effets sur l'appareil urinaire.....	78

g.	Effets sur l'appareil génital	78
h.	Effets sur les yeux	79
i.	Effets sur les cellules sanguines	79
j.	Effets secondaires de l'atipamézole	79
IV.	Utilisation thérapeutique	79
1.	Indications et contre-indications	79
2.	Voies d'administration	80
3.	Posologies	81
B3.	L'association Médétomidine-Kétamine	83
I.	Avantages, inconvénients de l'association	83
1.	Avantages	83
2.	Inconvénients	83
II.	Utilisation de l'association	84
III.	Propriétés de l'association utilisées en mélange	85
1.	Propriétés pharmacologiques obtenues	85
2.	Action de l'association sur les différents organes	85
a.	Action sur le système nerveux central	85
b.	Action sur le système cardio-vasculaire	85
c.	Action sur le système respiratoire	86
d.	Action sur le système digestif	86
e.	Action sur la température corporelle	86
f.	Action sur les yeux	86
	TROISIEME PARTIE : ÉTUDE EXPERIMENTALE	87
	INTRODUCTION	89
	OBJECTIFS DE L'ETUDE	89
A.	Matériel et méthode	91
I.	Les animaux	91
1.	Critères d'inclusion	91
2.	Critères de non inclusion	91
3.	Critères d'exclusion	91
II.	Les lots	92
III.	Les produits	92
1.	Lidocaïne	92
2.	Anesthésie générale	93
3.	Autres molécules	93
IV.	Le protocole	94
1.	Examen clinique pré-opératoire	94
2.	Anesthésie générale	94
3.	Préparation chirurgicale et monitoring	94
4.	Chirurgie	95
5.	Réveil	95
6.	Traitement per et post-opératoire	96
V.	Evaluation de l'animal en per-opératoire	96
VI.	Expression des résultats et analyse statistique	97
B.	Résultats	99
I.	Comparabilité des lots	99
1.	Age des chattes	99
2.	Poids des chattes	99
3.	Durée de l'intervention	100

II. Administrations de kétamine	100
1. Nombre de bolus de kétamine en fonction du temps	100
2. Dose totale de kétamine	100
III. Les paramètres physiologiques mesurés	102
1. Mouvements et réactions per-opératoires	102
2. Fréquence cardiaque.....	103
3. Fréquence respiratoire	104
4. Température en fin d'intervention chirurgicale	105
IV. Réveil	106
1. Reprise du décubitus sternal.....	106
2. Score de réveil	106
C. Discussion	109
I. Lots	109
1. Taille des effectifs	109
2. Animaux exclus du protocole.....	109
3. Comparabilité des lots.....	109
II. Protocole	110
1. Intérêt du protocole utilisé.....	110
2. Biais et limites introduits par le protocole	110
a. Chirurgiens	110
b. Principes actifs utilisés	110
3. Méthode d'évaluation de la douleur	111
4. Lidocaïne	111
III. Résultats	112
1. Quantité d'anesthésique général nécessaire	112
2. Mouvements per-opératoires.....	113
3. Paramètres physiologiques mesurés.....	113
a. Fréquence cardiaque.....	113
b. Fréquence respiratoire	114
4. Réveil	114
CONCLUSION	115
BIBLIOGRAPHIE	117
ANNEXES	123

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Première et deuxième sensation douloureuse, rôle des différentes fibres	18
Figure 2 : Organisation de la corne dorsale de la moelle épinière et projection des fibres.....	19
Figure 3 : Voies spinales ascendantes	22
Figure 4 : Voies ascendantes et descendantes principales	25
Figure 5 : Exemple d'échelle visuelle d'évaluation de la douleur.	40
Figure 6 : Formule chimique de la lidocaïne.....	47
Figure 7 : Le métabolisme de la lidocaïne.	51
Figure 8 : Modèle de conformation du canal sodique et du site de fixation de l'anesthésique local à celui-ci.	54
Figure 9 : Schéma du récepteur NMDA, différents sites de liaison des ligands.....	65
Figure 10 : Modèle de fonctionnement du couplage récepteur α_2 -protéine G-effecteur.....	75
Figure 11 : Score moyen de mouvements (moyenne) lors des différents moments de l'intervention.	102
Figure 12 : Fréquence cardiaque moyenne en fonction des différents temps de la chirurgie.	103
Figure 13 : Fréquence respiratoire moyenne en fonction des différents temps de la chirurgie.	104
Tableau 1 : Quelques définitions de termes se rapportant à la douleur.....	15
Tableau 2 : Exemple de grille d'évaluation de la douleur.....	32
Tableau 3 : Echelle descriptive simple.....	40
Tableau 4 : Grille d'évaluation de la douleur chez le chien de l'université de Melbourne	41
Tableau 5 : Classification des anesthésiques locaux.....	46
Tableau 6 : Grille des scores utilisée pour noter les mouvements per-opératoires des chattes.	96
Tableau 7 : Grille des scores utilisée pour qualifier le réveil des chattes.	97
Tableau 8 : Données moyennes concernant la comparabilité des lots.	99
Tableau 9 : Nombre moyen d'administrations de kétamine par heure.	100
Tableau 10 : Température rectale en fin d'intervention chirurgicale (en °C)	105
Tableau 11 : Temps moyen de reprise du décubitus sternal.	106
Tableau 12 : Score moyen de réveil par lot.....	106

INTRODUCTION

La douleur animale est un sujet qui préoccupe les professionnels de la médecine vétérinaire et de plus en plus de propriétaires depuis une vingtaine d'années. Le seuil de perception de la douleur est le même chez l'homme et l'animal. La seule différence entre les espèces est le mode d'expression de la douleur. De plus en plus de données existent sur ce sujet et nous permettent d'essayer de gérer au mieux la douleur animale.

Le chat exprime très peu sa douleur. Il convient donc d'être très attentif aux signes reconnus d'expression de la douleur dans cette espèce.

L'animal doit toujours bénéficier du doute et recevoir une analgésie préventive lorsque celle-ci est possible.

Cependant, les vétérinaires sont encore trop peu nombreux à traiter de façon systématique la douleur lors d'opérations de convenance, considérées à tort comme des interventions de « routine » peu douloureuses. L'utilisation des anesthésiques locaux est très peu fréquente en pratique courante, alors que ce sont des produits facilement disponibles.

Les anesthésiques locaux sont très utilisés en gynécologie et obstétrique chez l'homme. De nombreuses études ont été menées sur leur efficacité lors d'utilisation intrapéritonéale au cours de ligatures des trompes chez la femme.

Au contraire, chez les animaux, il existe très peu d'études sur ce sujet lors d'interventions de stérilisation de la femelle. Quelques études existent chez la chienne, mais aucune dans l'espèce féline.

Notre étude vise donc à évaluer l'efficacité de l'anesthésie locale apportée par la lidocaïne dans le cadre d'un protocole anesthésique lors d'ovariectomie de convenance chez la chatte.

Après un rappel de la physiologie de la douleur et des principes et méthodes de lutte contre celle-ci, l'analgésie, nous étudierons la pharmacologie des molécules – anesthésiques locaux et généraux – utilisées dans le protocole anesthésique. Enfin, nous présenterons l'expérimentation que nous avons réalisée et ses résultats.

Première partie : Douleur et analgésie

A. Physiologie de la douleur

I. Définitions

1. Définition de la douleur

La **douleur** est définie chez l'homme par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes » [40,74]. Il va de soi que n'ayant pas accès à la description subjective des sensations animales, cette définition doit être adaptée chez l'animal. On définit alors la douleur comme « une expérience sensorielle aversive causée par une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et peut modifier le comportement spécifique de l'espèce y compris le comportement social » [40].

Un **stimulus nociceptif** est un stimulus qui est réellement ou potentiellement dommageable pour les tissus. Sa nature et son intensité sont suffisantes pour déclencher des réactions de douleur chez l'animal et une sensation douloureuse chez l'homme [74].

La **nociception** est la réception, la conduction et l'intégration centrale de signaux nerveux générés par la stimulation de nocicepteurs. C'est le processus physiologique qui, quand il est mené à son terme conduit à la perception consciente de douleur [74].

2. Douleur physiologique - douleur pathologique

La **douleur physiologique** permet d'éviter ou de limiter des atteintes tissulaires par un réflexe d'évitement qui survient après la plupart des stimuli nociceptifs. Cette douleur physiologique est bien localisée, transitoire. La relation entre stimulus et réponse est similaire aux autres sens. Elle a un rôle d'alarme pour l'organisme et permet des réactions qui visent à limiter l'effet néfaste du stimulus douloureux. [38, 72, 88]

La **douleur pathologique** ou clinique est présente dès que le stimulus nociceptif n'est pas transitoire, est associé avec l'inflammation des tissus ou des lésions nerveuses. [38] Elle diffère de la douleur physiologique par la présence d'une hypersensibilité pathologique.[72, 88] Elle peut se manifester sous différentes formes : une douleur spontanée le plus souvent sourde, de type brûlure ou élancement, liée à un traumatisme sur un nerf le plus souvent (causalgie), une douleur produite lors d'une réponse exagérée à un stimulus douloureux (**hyperalgésie**) ou une douleur produite par un stimulus qui normalement ne serait pas douloureux (**allodynie**) (cf. *tableau 1*) [38, 40,74]. On la classe en deux types : la douleur inflammatoire provenant des structures somatiques ou viscérales et la douleur neuropathique provenant de lésions nerveuses. [38, 88]

Cette douleur pathologique ou clinique peut prendre deux formes :

La **douleur aiguë** apparaît lors de traumatisme des tissus mous ou d'inflammation. [38, 74] On observe une hypersensibilité de la région lésée (hypersensibilité primaire) puis des tissus avoisinants (hypersensibilité secondaire) à tous les types de stimuli. [38] Ainsi tout contact avec un stimulus externe est évité ce qui permet de favoriser le processus de réparation des tissus. Cependant ce mécanisme physiologique d'autodéfense peut devenir lui-même cause de pathologie grave, notamment s'il n'est pas contrôlé et persiste. [38]

La **douleur chronique** persiste après la fin du stimulus douloureux (maladie aiguë, blessure) ou est associée à un processus pathologique chronique qui dure ou récidive pendant des mois voire des années [74]. Cette douleur chronique ne sert pas à une fonction biologique et impose un stress important et délabrant pour le patient. [34] Elle est d'origine inflammatoire ou autonome et peut se manifester seule ou après un stimulus, nociceptif ou non. Cependant dans tous les cas on observe une réponse exagérée en durée et/ou en amplitude. [38] Elle n'est pas le symptôme d'une maladie mais une maladie en elle-même. C'est pourquoi elle doit être combattue. C'est le cas par exemple de la douleur cancéreuse, de la lombalgie, du syndrome du membre fantôme après une amputation...

3. Cas particulier de la douleur chirurgicale

La douleur chirurgicale résulte des lésions provoquées par l'intervention. Celles-ci dépendent du type et du site de l'intervention. Il s'agit ainsi d'une douleur aiguë lors de l'incision de la peau et des différents tissus. L'inflammation des tissus résultant de leur manipulation et des incisions chirurgicales intervient ensuite. [38, 47] Celle-ci provoque une sensibilisation à la douleur par l'intermédiaire des facteurs d'inflammation localement et entretient donc la douleur après l'intervention. De plus, l'hypersensibilité s'étend aux tissus voisins non directement touchés. Cette sensibilisation a lieu au niveau périphérique et central et peut durer longtemps après la fin du stimulus déclencheur. [14, 38, 88]

Cette douleur persiste au-delà de l'acte chirurgical en lui-même puisqu'elle est importante en post-opératoire. Elle entre donc dans le cadre des douleurs pathologiques contre lesquelles nous devons lutter. [47]

Au cours de l'intervention chirurgicale l'animal est anesthésié. On ne peut donc pas parler de douleur à proprement parler puisqu'il n'y a pas de conscience de la douleur. Cependant la nociception est toujours présente et des réflexes de réponse à des stimuli douloureux peuvent apparaître tels que de la tachycardie, de l'hypertension et une réponse endocrinienne. [72]

Tableau 1 : Quelques définitions de termes se rapportant à la douleur

Douleur	Une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes
Stimulus nociceptif	Stimulus réellement ou potentiellement dommageable pour les tissus. Déclenche la sensation douloureuse
Nociception	Processus physiologique (réception, conduction et intégration centrale des signaux) qui conduit à la perception consciente de la douleur
Allodynie	Douleur produite par un stimulus qui normalement ne serait pas douloureux
Hyperalgésie	Réponse exagérée à un stimulus douloureux
Analgésie	Absence de douleur en présence d'un stimulus qui normalement serait douloureux

D'après Thurman, Tranquilli et Benson, 1996. [74]

II. Voies de la douleur

1. Récepteurs

Les récepteurs dédiés à la sensibilité douloureuse sont appelés **nocicepteurs**. Ils répondent préférentiellement à un stimulus nociceptif ou à un stimulus qui devient nociceptif si il est prolongé. En pratique il n'existe pas de récepteurs individualisés pour la douleur, les nocicepteurs sont en fait en majorité des terminaisons nerveuses libres amyéliniques. [38, 40]

a. Types de récepteurs

On peut classer les différents types de nocicepteurs en deux grandes familles.

- 1) Des récepteurs sensibles à un type de stimulus bien précis et qui ne deviennent des nocicepteurs que lorsque ce même stimulus est exagéré. Ce sont des **récepteurs à haut seuil des fibres A δ** . [61, 74]
- 2) Des récepteurs sensibles à des stimuli variés (mécanique, chimique, thermique...). Ce sont des **nocicepteurs polymodaux des fibres C**. Ils répondent mieux aux stimuli forts, de longue durée et ont une adaptation lente possible. Des molécules chimiques peuvent activer ou sensibiliser les récepteurs. [74]

b. Localisation des nocicepteurs

Les nocicepteurs sont présents dans la plupart des tissus de l'organisme. On en trouve ainsi dans la peau, les séreuses, les capsules articulaires, les vaisseaux sanguins, les muscles, les tendons, les fascias, les viscères, l'os sous-chondral et le périoste. Ils ne sont pas présents dans le tissu nerveux de l'encéphale – les céphalées (maux de tête) proviennent des méninges ou de la vascularisation. [20] Cependant leur densité varie selon la localisation anatomique et l'espèce. La discrimination de la localisation précise de la douleur est plus ou moins grande selon l'organe en question. Ainsi on peut situer une douleur cutanée plus précisément qu'une douleur viscérale de façon générale. [20, 64]

c. Cas particulier de la douleur viscérale

La douleur viscérale est un cas particulier dans le sens où les stimuli perçus comme douloureux ne sont pas nécessairement dangereux pour l'organisme (distension par exemple) alors que certaines lésions cliniques menaçant la vie de l'individu (tumeur, perforation d'un organe creux) sont le plus souvent indolores. [38]

Les **récepteurs** sont les mêmes que pour la douleur somatique, cependant leur nombre et leur répartition est différente. En effet, le ratio entre les fibres A δ et les fibres C est de 1/2 dans la peau alors qu'il n'est que de 1/8 à 1/10 au niveau viscéral. La nociception viscérale provient donc en majorité des fibres C. [74]

La **sensation douloureuse** obtenue est le plus souvent diffuse, de localisation frustrée. Elle s'accompagne souvent de nausée ou de malaise, d'une augmentation du tonus musculaire, de

réactions du système nerveux autonome telles que l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine. [38]

Il existe également un phénomène de **douleur projetée** [51]. Ils s'agit de douleurs étant perçues provenant d'une région du corps alors qu'elle proviennent en réalité d'une autre. C'est par exemple le cas de la douleur dans le membre supérieur gauche lors d'angine de poitrine chez l'homme. [20, 64]

Elles sont expliquées par la convergence des fibres afférentes sur les neurones spinaux. [40] Il existe ainsi une convergence viscéro-somatique et parfois également musculaire au niveau de la corne dorsale de la moelle. Les centres interprètent le message comme provenant de la région la plus fréquemment sollicitée, c'est-à-dire la peau, même si le message vient des viscères. [20]

Les **stimuli déclencheurs** sont très différents des stimuli nociceptifs somatiques. Ainsi seront perçus comme douloureux les stimuli mécaniques tels que la traction ou l'étirement des séreuses, la distension d'un organe creux, les réactions spastiques et l'écrasement de certains viscères tels que les testicules par exemple. [32, 38, 51, 74]

Des stimuli chimiques peuvent également être perçus mais, seuls, ils suffisent rarement à déclencher la douleur. Ils agissent plutôt comme des activateurs. C'est le cas de l'inflammation des tissus qui augmente leur sensibilité et provoque un phénomène d'allodynie. Il en va de même de hauts niveaux d'ion hydrogène ou de bradykinine. [32, 38, 40, 51]

L'ischémie est un phénomène particulier. Celle-ci est le plus souvent silencieuse, mais elle peut se traduire par une sensation douloureuse notamment au niveau du myocarde ou de l'intestin. Elle agit probablement comme un modulateur des influx des mécanorécepteurs viscéraux. Ainsi la douleur est ressentie de façon plus vive lors de la distension d'un organe par exemple. [38, 51]

En ce qui concerne l'étude menée dans cette thèse, nous nous intéressons à la douleur provoquée par le traumatisme chirurgical lors d'ovariectomie de convenance. Les expériences décrites dans la littérature montrent que la brûlure et la pose de clamps ou la section ne stimulent pas la douleur viscérale mais le pincement des ovaires, des cornes utérines ou l'étirement du ligament ovarien déclenche une réponse cardiovasculaire et une augmentation du tonus des muscles lisses mesurables. [51, 74]

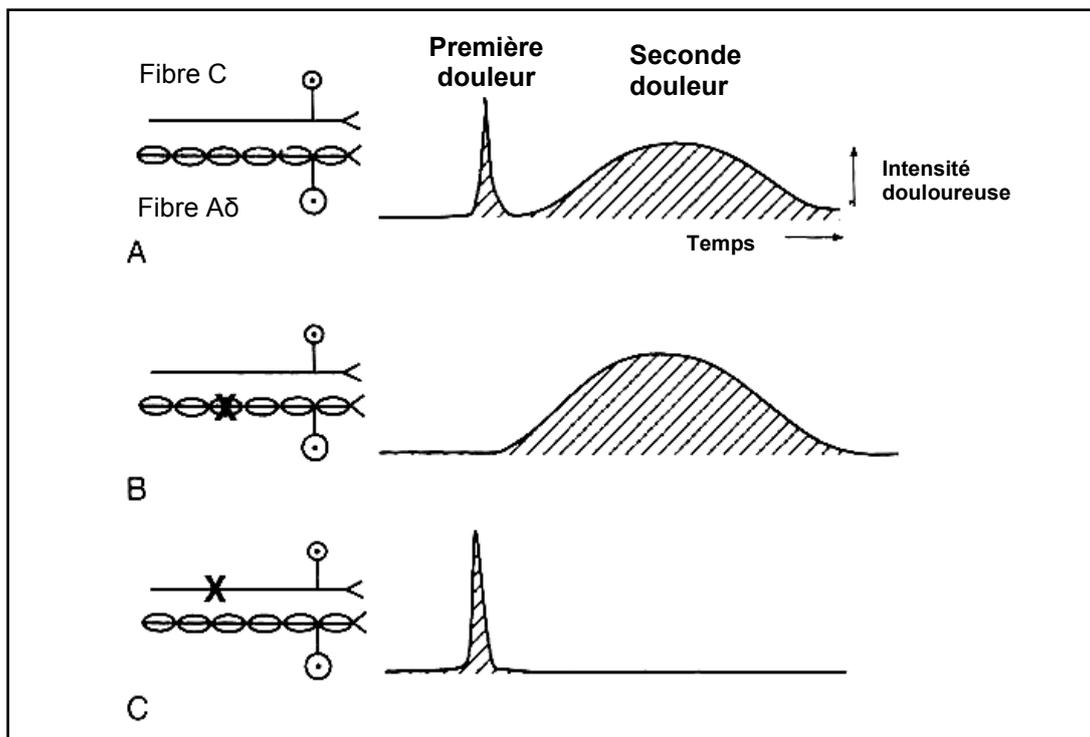
2. Fibres et conduction

La conduction de l'influx douloureux est assurée par deux types de fibres nerveuses afférentes selon la nature du récepteur. Les fibres sont nommées selon la classification de Erlanger et Gasser.

Les **fibres A δ** sont myélinisées, de fin calibre (2 à 5 μ m). [40] Elles sont plus rapides que les fibres C du fait de la présence de myéline et de la conduction saltatoire de l'influx nerveux. Elles assurent la sensation de la « première douleur » (*cf. figure 1*) rapidement après le stimulus (vitesse de 4 à 30m/s). [40] Cette douleur est de type « piquêre », bien localisée et transitoire (elle dure moins de 50ms après un stimulus unique). [11, 20, 38, 40, 64]

Les **fibres C** sont des fibres de calibre fin également (0,3 à 3 μ m) mais elles ne sont pas myélinisées d'où une vitesse de conduction moins importante (2m/s). Ce sont les fibres de la nociception les plus nombreuses : elles représentent 60 à 90% des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. Elles assurent la sensation de la « seconde douleur » (*cf. figure 1*), de type « brûlure », mal localisée, plus tardive mais plus persistante (elle dure plus d'une seconde après un stimulus unique). Elles ne sont recrutées que lorsque le stimulus nociceptif est suffisamment fort. Cette « deuxième douleur » prédomine dans les cas de douleurs chroniques et de douleurs viscérales.

Figure 1 : Première et deuxième sensation douloureuse, rôle des différentes fibres



- (A) Première et deuxième sensation de douleur après un stimulus nociceptif.
(B) La première sensation douloureuse disparaît lorsque les fibres A δ sont bloquées.
(C) La deuxième sensation douloureuse disparaît lorsque les fibres C sont bloquées.

D'après : Lamont, Tranquilli et Grimm, 2000. [38]

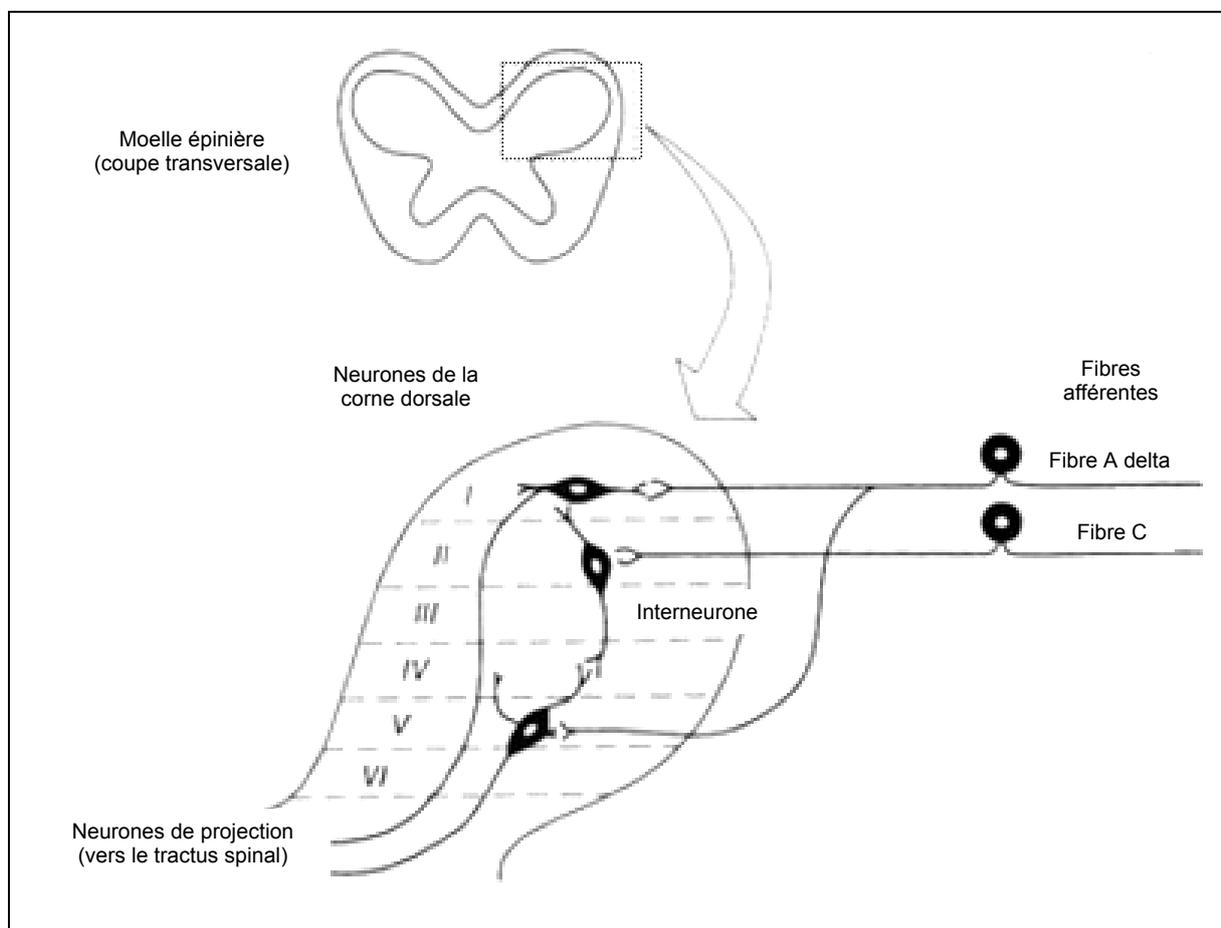
3. Segment spinal

a. Projection des fibres

Les fibres A δ et C se dirigent vers la moelle épinière. Les **corps cellulaires** des neurones nocicepteurs se trouvent dans le **ganglion spinal dorsal**. Les fibres rejoignent ensuite la moelle par les racines dorsales ou leur équivalent pour les nerfs crâniens. [11, 20, 40, 74]

Les fibres se terminent dans la **corne dorsale de la substance grise** où s'effectuent les synapses avec les neurones spinaux. La corne dorsale est divisée en différentes couches selon la terminologie de Rexed. Les synapses de la majorité des fibres A δ se situent dans les couches I, V et X. Les synapses des fibres C se situent dans les couches I à V avec notamment une forte concentration dans la couche II (*cf. figure 2*). [11, 20, 38, 74]

Figure 2 : Organisation de la corne dorsale de la moelle épinière et projection des fibres.



D'après : Lamont, Tranquilli et Grimm. [38]

b. Neurones de relais

Dans la moelle épinière les synapses permettent d'activer différents types de neurones.

- Les **neurones spécifiquement nociceptifs**. Ils sont excités par un influx douloureux provenant des fibres A δ et C. Ils prédominent dans la couche I. Ils sont arrangés de façon somatotopique. [11, 38, 40]
- Les **neurones à convergence**. Ils reçoivent des informations des fibres nociceptives mais aussi des récepteurs à bas seuil somesthésiques. Ils reçoivent des informations profondes et viscérales aussi bien que périphériques. Ils sont, entre autres, à l'origine des douleurs projetées (cf. ci-dessous) qu'on peut observer dans certains processus pathologiques. [11, 38, 40]
- Les **neurones complexes**. Il s'agit d'une troisième sorte de neurone beaucoup moins étudiée. Ils semblent avoir un rôle dans la convergence des activités afférentes somatiques et viscérales. Ils se trouvent principalement dans la couche VII. [11, 38]

Après l'intégration par les neurones de la corne dorsale, le message nociceptif est orienté simultanément dans deux directions différentes : vers les motoneurones des muscles fléchisseurs pour l'activité réflexe et vers les structures supra-spinales pour le transfert vers le cerveau. [40]

c. Activité réflexe

Il s'agit d'une **activité motrice réflexe** traduisant une excitation des motoneurones des muscles fléchisseurs. Elle apparaît suite à un stimulus nociceptif cutané ou sous cutané, dont l'influx aura transité par la moelle épinière. C'est par exemple le **retrait d'une patte** après stimulation nociceptive des coussinets plantaires de cette même patte. Cet arc réflexe n'implique pas d'intégration corticale, le mouvement produit est involontaire et on ne peut donc pas parler de douleur ressentie lorsqu'on observe ces réflexes de retrait. [47]

Il existe également des **réflexes végétatifs** au niveau spinal qui peuvent être déclenchés par un stimulus nociceptif. [40]

d. Neurochimie :

Le neuromédiateur le plus rencontré dans les synapses spinales est la **substance P**. [20] C'est un peptide de la famille des Neurokinines. Il est libéré par les fibres afférentes notamment les fibres C. Le manque de substance P est associé, chez l'homme, à des sensations douloureuses diminuées. La libération de substance P est augmentée lors d'inflammation périphérique. L'injection de substance P provoque une vasodilatation, un œdème, une libération d'histamine, et de la douleur. [14, 20, 64]

D'autres médiateurs identifiés sont les **acides aminés excitateurs** tels que le **glutamate** ou l'**aspartate**. [38, 74] Ils agissent via des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et des récepteurs à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxasole propionique (AMPA). Les récepteurs NMDA pour être activés nécessitent la fixation du ligand et des changements de

gradients ioniques (Mg^{2+} notamment) qui permettent une dépolarisation suffisante de la membrane. Ces modifications ioniques sont induites par la libération de neurokinines simultanément au glutamate. [14, 74]

Le système AMPA permet une transmission plus rapide que le système NMDA. Ce dernier a un rôle dans la transmission lente et prolongée de l'influx nerveux et intervient notamment dans les phénomènes de sensibilisation centrale et de douleur post-opératoire. (*cf. paragraphe III*). [74]

4. Voies spinales ascendantes

La majeure partie des neurones nociceptifs médullaires décussent au niveau segmentaire. Ils remontent ensuite vers les centres supérieurs du côté controlatéral par deux voies principales (*cf. figure 3 et figure 4*). [40]

La voie du **faisceau spinothalamique** est la principale voie empruntée par l'influx nerveux nociceptif. Le faisceau remonte la moelle épinière dans le cordon ventro-latéral de la substance blanche. Il se projette au niveau du thalamus sur 2 noyaux : le noyau latéral et le noyau médian. Chez le chat ce tractus contient également des fibres homolatérales. [11, 38, 74]

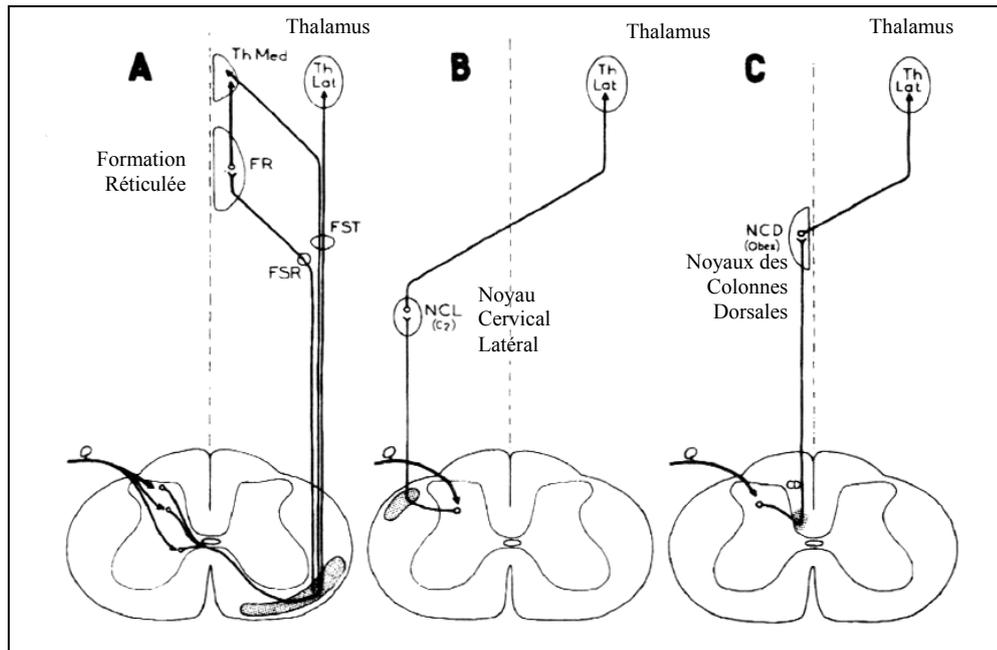
La voie du **faisceau spinoréticulaire** chemine également dans le cordon ventro-latéral de la substance blanche. Le faisceau spinoréticulaire est cependant un peu plus médian que le faisceau spinothalamique. Il s'arrête plus tôt dans son ascension vers les centres supérieurs au niveau de la formation réticulée. Celle-ci est elle-même en relation avec le thalamus. [11, 38, 74]

Il existe également d'autres voies (*cf. figure 3*), dont le faisceau spinocervical et la voie des fibres post-synaptiques des colonnes dorsales. Les fibres de ces faisceaux décussent au niveau du bulbe.

Le **faisceau spinocervical** chemine dans le cordon dorsal latéral et se projette au niveau du thalamus après un relais par le noyau cervical latéral. [74]

La **voie des fibres post-synaptiques des colonnes dorsales** emprunte la voie des colonnes dorsales et se projette vers le thalamus via les noyaux de la colonne dorsale. Ce tractus contient un mélange de fibres nociceptives et de fibres somesthésiques (mécanorécepteurs à bas seuil notamment) chez le chat. [74]

Figure 3 : Voies spinales ascendantes



- (A) Faisceau spinoréticulaire (FSR) et faisceau spinothalamique (FST).
(B) Faisceau spinocervical.
(C) Faisceau des fibres post-synaptiques des colonnes dorsales.

D'après : Cross, 1994. [11]

5. Intégration cérébrale, sensation douloureuse

Il n'existe pas réellement de centre spécifique de la douleur. Plusieurs régions de l'encéphale sont activées par les stimuli nociceptifs et jouent des rôles différents. La plupart des neurones de ces structures reçoivent également d'autres informations sensorielles notamment visuelles et auditives.

a. Thalamus

Il est composé de nombreux noyaux dont plusieurs interviennent dans la nociception mais aucun n'est spécialisé dans l'intégration de l'information douloureuse.

Il reçoit les informations des voies ascendantes et sert de relais aux informations avant le cortex cérébral. [41]

La voie spinothalamique se termine dans le **thalamus latéral** au niveau du noyau ventro-postérieur (VPL) et du groupe postérieur notamment. La conservation d'une certaine somatotopie dans le VPL et les projections sur les cortex sensoriels permet l'expression de la composante sensorielle et discriminative de la douleur. [11, 41, 74]

Les noyaux du **thalamus médial** reçoivent des informations directement de neurones spinaux mais également de neurones de la formation réticulée. La somatotopie n'est pas conservée lors des projections de ces neurones sur les aires corticales motrices et prémotrices ainsi que sur le cortex associé au système limbique. Le thalamus médial intervient dans l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur. [11, 41, 74]

b. Formation réticulée

La formation réticulée bulbo-mésencéphalique reçoit les influx provenant des fibres du tractus spinoréticulaire et se projette ensuite vers le thalamus médian, l'hypothalamus et le système limbique. La formation réticulée reçoit également des informations provenant des neurones sensitifs, moteurs et du système neuro-végétatif. [38, 41, 74]

c. Système limbique

Le système limbique est composé de l'amygdale, l'hippocampe, les noyaux septaux, la région préoptique, l'hypothalamus et une partie du thalamus. Il reçoit des informations par le thalamus et les neurones réticulaires. Il intervient dans la **composante émotionnelle** de la douleur ainsi que dans les **comportements** liés à la douleur (comportement d'expression de la douleur et la réaction d'évitement des stimuli nociceptifs). [38, 74]

d. Cortex cérébral

Il reçoit des informations provenant du thalamus.

Les cortex somesthésiques primaire et secondaire sont activés mais en réalité ce sont les cortex cingulaire et insulaire, associés au système limbique, qui réagissent le plus à la stimulation douloureuse. Le cortex frontal est nécessaire à la maintenance de l'effet négatif et aversif de la douleur. Il sert de médiateur entre les activités cognitives et émotionnelles liées à la douleur. [41]

Ainsi le cortex module les aspects cognitifs et émotionnels de la douleur et est à l'origine de comportements complexes liés à la douleur. Il joue un rôle très important dans la prise de **conscience** de la stimulation nociceptive et permet de passer de la nociception à la douleur. [38, 41]

III. Contrôles inhibiteurs

Le contrôle de l'influx nociceptif a pour rôle de trier les influx douloureux des nombreuses informations sensorielles perçues par les nocicepteurs et de tempérer la sensation douloureuse lors de stimulation intense. Ce contrôle s'exerce à plusieurs niveaux.

1. Segmentaire

Dans la moelle épinière les contrôles sont essentiellement inhibiteurs. Ils permettent de filtrer les informations sensorielles des informations nociceptives. Des interneurons de la corne dorsale de la moelle épinière modulent le message. Selon la théorie du « **Gate Control** » de Melzack et Wall (1965), les fibres afférentes de grand diamètre – notamment les fibres somatosensorielles A β – inhibent la transmission de l'influx nerveux nociceptif, alors que les fibres de petit diamètre – fibres C et A δ – l'activent. Les stimulations non nociceptives bloquent donc la « porte » et il faut une stimulation douloureuse suffisamment intense pour l'ouvrir. [41, 74]

La modulation se fait par l'intermédiaire de récepteurs aux opioïdes. Les opioïdes bloquent la libération de substance P au niveau pré-synaptique. Ils agissent également au niveau post-synaptique au niveau de la corne dorsale. [11, 38]

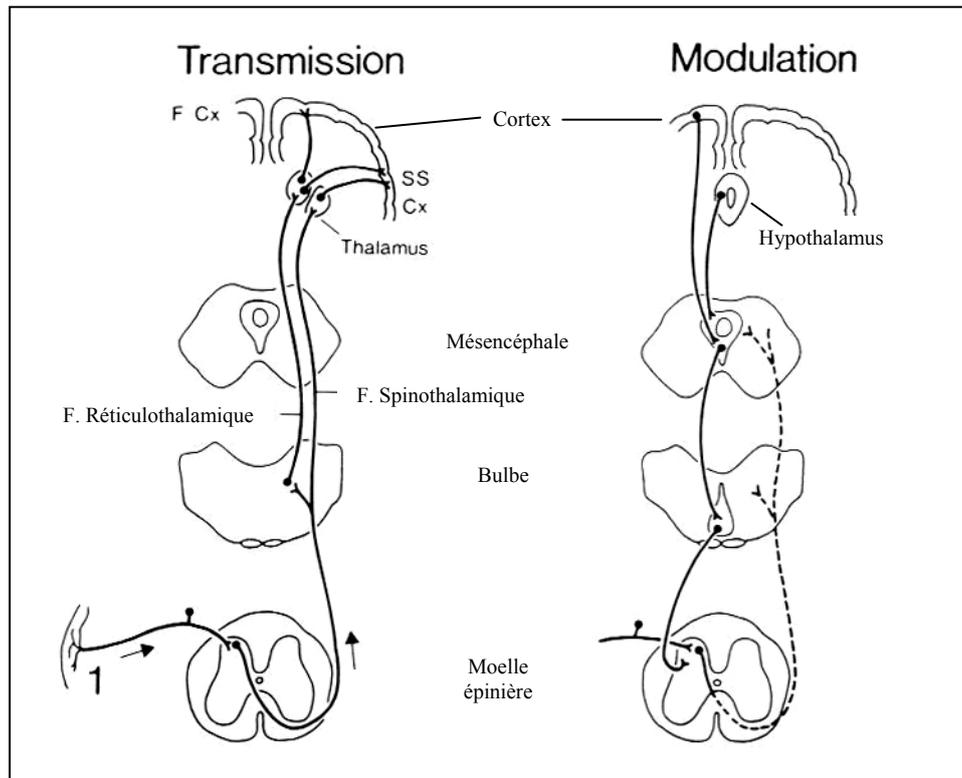
2. Supraspinaux

Des neurones descendants des centres supérieurs vers la moelle épinière exercent des contrôles appelés **Contrôles Inhibiteurs Descendants** (CID). Ces neurones proviennent du cortex, du thalamus ou du tronc cérébral (*cf. figure 4*). [74] Mais les structures les plus importantes sont la Substance Grise Périaqueducule et les Noyaux du Raphé. [11, 38]

La **Substance Grise Périaqueducule** (SGP) est une structure mésencéphalique. Elle reçoit les influx descendants du cortex et du système limbique. Elle donne ensuite des fibres qui descendent dans le tractus du raphé spinal et réticulospinal vers les couches I, II et V de la corne dorsale de la moelle épinière. L'action inhibitrice met en jeu des opioïdes endogènes comme les enképhalines. [11, 41, 38, 74]

Le **Noyau du Raphé Magnus** est situé dans le tronc cérébral. Il a une action inhibitrice par l'intermédiaire de neurones sérotoninergiques essentiellement. [11, 38, 74]

Figure 4 : Voies ascendantes et descendantes principales



D'après : Cross, 1994. [11]

Les CID sont capables de bloquer la transmission spinale de tous les messages nociceptifs et somesthésiques transitant par les neurones à convergence, sauf celui déclenchant leur activation. Une douleur d'intensité suffisante pour déclencher l'activation de ces voies descendantes est capable d'atténuer une autre douleur. C'est le principe du tord-nez utilisé chez le cheval. [20, 41]

3. Médiateurs

Il existe différents types de molécules qui agissent dans les contrôles inhibiteurs des voies de la douleur. Les principales et les plus étudiées sont les dérivés de la morphine, les opioïdes.

a. Opioïdes

On trouve de nombreux récepteurs aux opioïdes dans la corne dorsale de la moelle. Ces récepteurs sont activés par des opioïdes endogènes – **enképhalines** sur les récepteurs δ , **endorphines** sur les récepteurs μ et δ , **dynorphine** sur les récepteurs κ – et des opioïdes exogènes. Ils agissent aux niveaux pré-synaptique et post-synaptique. [11, 74]

On retrouve 70% des récepteurs μ au niveau **pré-synaptique**, sur les terminaisons afférentes des fibres nociceptives. Ils inhibent la libération des neurotransmetteurs comme la substance P ou le glutamate par l'intermédiaire des canaux potassiques. [14]

La plupart des récepteurs **post-synaptiques** sont situés au niveau des interneurons ou des dendrites des cellules profondes pénétrant dans la zone terminale des fibres C. La théorie la plus couramment acceptée est celle de l'action par l'intermédiaire d'un interneurone. Les opioïdes inhiberaient les interneurons excitateurs et activeraient les interneurons inhibiteurs. [14]

D'autres neurotransmetteurs sont retrouvés en d'importantes concentrations dans la moelle dont la cholécystokinine, l'acide γ -amino-butérique et la noradrénaline.

b. Cholécystokinine (CCK)

Elle est présente dans les neurones intrinsèques. Elle diminue l'effet analgésique de la morphine lors de douleur neuropathique essentiellement. Son intervention permet d'expliquer l'accoutumance rapide aux morphiniques observée dans ce cas. Par contre, l'inflammation diminue la quantité de CCK, donc potentialise l'effet de la morphine. [14]

c. Acide γ -amino-butérique (GABA)

Il s'agit d'un neurotransmetteur d'interneurones inhibiteurs. [14, 38]

d. Noradrénaline

Elle agit par l'intermédiaire des α -adréno-récepteurs. Elle a une action inhibitrice sur les interneurons inhibiteurs. [11, 14]

IV. Hypersensibilité (périphérique, centrale...)

1. Sensibilisation périphérique

Ce phénomène de sensibilisation périphérique est associé à l'inflammation causée par une agression tissulaire prolongée, comme lors d'une chirurgie. [74]

Les nocicepteurs ne montrent pas de fatigue lors de stimulations répétées, mais on observe une augmentation de leur sensibilité, un seuil de stimulation abaissé (allodynie) ainsi qu'une réponse prolongée et augmentée (hyperalgésie). [74]

Les dommages tissulaires causés par la blessure ou la maladie entraînent une sensibilisation au niveau du site lésionnel. Il s'agit de **l'hyperalgésie primaire**. Des zones d'hyperalgésie plus large ainsi qu'une allodynie apparaissent ensuite autour du site. Il s'agit de **l'hyperalgésie secondaire**. [38]

Ces phénomènes sont déclenchés par des molécules libérées dans les tissus par les cellules endommagées et les fibres afférentes primaires. Il s'agit pour la plupart de facteurs de l'inflammation : prostaglandines, leucotriènes, sérotonine, bradykinine, histamine... [11] Certains comme les **prostaglandines** ou les **leucotriènes** sont connus pour augmenter la

sensibilité des récepteurs mais ne peuvent pas activer directement le récepteur. D'autres molécules activent par elle-même les nocicepteurs comme la **bradykinine**, l'**acétylcholine**, les **ions potassium**. [74] La substance P quant à elle ne provoque ni activation ni sensibilisation, mais elle favorise l'extravasation des autres substances algogènes. De plus, les fibres afférentes primaires blessées peuvent développer une sensibilisation à la noradrénaline libérée par les neurones sympathiques post-ganglionnaires (hyperalgésie sympathico-dépendante). [38]

On a également identifié des **nocicepteurs dits « silencieux »** qui participent au phénomène de sensibilisation périphérique. Il s'agit de fibres C polymodales, non myélinisées qui n'ont que peu voire pas d'activité lorsqu'elles sont soumises à une stimulation même intense. Cependant, ces fibres sont très sensibles aux effets de l'inflammation locale et s'activent de façon importante dans ces conditions. [38]

Traitement de l'hyper sensibilité périphérique

Il fait intervenir les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** qui agissent sur la voie de synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique en inhibant la cyclo-oxygénase. [11]

Les **anti-inflammatoires stéroïdiens** agissent sur les effets de l'histamine, la sérotonine, la bradykinine et les prostaglandines. [11]

Les **anesthésiques locaux** peuvent lutter contre cette sensibilisation des neurones afférents par blocage de l'influx nerveux en inhibant les canaux sodiques de l'axone. [11]

2. Sensibilisation centrale :

Il s'agit de changements au niveau des neurones spinaux à l'origine d'une hyperalgésie secondaire (c'est-à-dire dans des zones non soumises à des dommages) et d'allodynie. [38,88]

Après une stimulation, même brève, le potentiel d'action post-synaptique généré par les fibres A δ et C au niveau spinal peut durer jusqu'à 20s. Donc lors de stimulation de plus longue durée ou répétée, on observe une sommation des potentiels d'action post-synaptiques. La dépolarisation dans les neurones de la corne dorsale augmente en intensité et en durée. Ainsi quelques secondes d'influx d'une fibre C peuvent donner lieu à une dépolarisation de plusieurs minutes dans les neurones spinaux. Ce phénomène est appelé « **wind-up** ». [38, 88]

Cette dépolarisation des neurones spinaux entraîne l'activation des récepteurs NMDA par une entrée d'ions calciques par des canaux voltage dépendants. [74] Il se produit alors des changements des seconds messagers des neurones spinaux avec une activation de protéines kinases qui modifient les récepteurs NMDA et les rendent plus sensibles au glutamate. [88] Des facteurs de transcription qui favorisent l'expression de certains gènes sont également activés. Tous ces changements résultent en un seuil de sensibilité accru (des influx provenant de fibres à bas seuil A β sont alors perçus comme nociceptifs) ainsi qu'une réponse prolongée et amplifiée. [38, 88]

Traitement de l'hypersensibilité centrale

Il faut agir au niveau des neurones spinaux. On peut agir en évitant l'apparition de ce phénomène ou en essayant d'en diminuer la portée après son installation.

Les **opioïdes** systémiques agissent à la fois aux niveaux pré-synaptiques et post-synaptiques. Une faible dose de morphine prévient l'apparition de la sensibilisation centrale, mais une fois qu'elle est installée, il faut de fortes doses pour la supprimer. [14]

Les **anesthésiques locaux** intrathécaux utilisés préventivement peuvent diminuer le phénomène. Mais une fois celui-ci installé, ils sont insuffisants pour l'éliminer.

Les **antagonistes NMDA** comme la kétamine à faible dose sont utilisés pour bloquer l'activation des récepteurs NMDA et donc l'apparition de la sensibilisation centrale. [14]

V. Conséquences de la douleur

La douleur représente un stress important qui perturbe de nombreuses fonctions physiologiques de l'animal et son bien-être.

1. Modifications cliniques

Les modifications observées sont la conséquence de la stimulation du système nerveux autonome et du système endocrinien (cortisol, catécholamines essentiellement). Leur activation est liée à une stimulation de l'**hypothalamus**. [38]

La douleur est associée à une activation du **système nerveux orthosympathique**. [74] Celle-ci entraîne une libération accrue d'adrénaline, de noradrénaline mais aussi d'enképhaline et d'angiotensine II. Ces molécules ont d'importantes conséquences sur les fonctions vitales de l'animal, notamment la fonction cardiovasculaire. [38, 56]

Localement, les neurones sympathiques libèrent de la substance P qui a des propriétés algogènes. [56]

Parallèlement, on observe une diminution du tonus parasympathique qui entraîne une inhibition des motilités gastro-intestinale, vésicale et urétérale. [56]

L'activation de l'hypothalamus a également des conséquences endocriniennes importantes. L'hypothalamus stimule l'hypophyse qui sécrète en réponse de nombreuses hormones. [38, 56, 74]

L'**adéno-hypophyse** stimule l'axe corticotrope par la libération d'ACTH qui stimule la production de cortisol par les glandes surrénales. Elle sécrète également des β -endorphines qui produisent une certaine analgésie et des modifications de la réponse immunitaire. [56]

La **neuro-hypophyse** sécrète de la vasopressine dont l'action renforce celle des catécholamines. [56]

On observe de plus lors de douleur la sécrétion d'hormone ayant des effets métaboliques comme le glucagon alors que la sécrétion d'insuline est diminuée parallèlement. [56]

a. Conséquences sur le système cardio-vasculaire

La stimulation du système orthosympathique est à l'origine d'une tachycardie, d'une vasoconstriction périphérique et d'une hypertension artérielle systémique qui ont pour conséquence une augmentation du travail du myocarde. [56, 74] Parallèlement, l'approvisionnement en oxygène est diminué par des troubles respiratoires associés à la douleur, ce qui constitue un risque accru d'ischémie cardiaque. Cette dernière peut conduire à des troubles du rythme, voire à une défaillance cardiaque potentiellement fatale. [38, 47, 56] L'hypertension artérielle peut également aggraver les hémorragies postopératoires si l'hémostase chirurgicale est déficiente. [47, 56]

b. Conséquences sur le système respiratoire

La douleur a pour conséquence une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires. La fréquence respiratoire est augmentée mais le volume courant est diminué. Ce phénomène est notamment marqué lors de chirurgies thoracique ou abdominale. [47, 56, 80]

L'animal a des réticences à tousser d'où une accumulation possible de mucus qui augmente le risque d'apparition de pneumonie. [39, 56]

Le décubitus latéral prolongé lié à des difficultés à se déplacer contribue à l'apparition d'atélectasie et de pneumonie. [47, 56, 77]

c. Conséquences sur le système digestif

Par son action sur le diencephale, donc entre autres sur le centre de la faim, la douleur prédispose à l'anorexie. Celle-ci peut conduire chez le chat obèse à des complications de lipidose hépatique. [47, 56]

L'inhibition du système nerveux parasympathique provoque une diminution de la motilité intestinale pouvant aller jusqu'à l'iléus. [38] La stase engendrée favorise la prolifération bactérienne et le risque de septicémie est accru. [56]

L'hypercortisolémie peut être à l'origine d'ulcérations gastro-intestinales. [56]

d. Conséquences sur le système immunitaire

La douleur et le stress qu'elle engendre entraînent une hypercortisolémie qui affaiblit le système immunitaire. En effet, il se produit une inhibition de la migration des cellules phagocytaires, une margination des leucocytes et une stimulation de la sécrétion de lipocortine, hormone perturbant la migration et l'activation des cellules immunitaires. [56]

Les enképhalines et β -endorphines ont une action modulatrice sur les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes qui ont des récepteurs pour ces molécules. [5]

De plus, la mauvaise nutrition et l'hypoxémie postopératoire prédisposent aux infections.

e. Conséquences métaboliques

Les catécholamines et le cortisol sécrétés lors d'état douloureux augmentent le catabolisme protéique. Cet effet est majoré par l'anorexie souvent associée. [38, 74]

On peut également observer une hyperglycémie due à l'effet du glucagon et à la diminution de l'insulinémie. [38, 74]

f. Conséquences sur l'équilibre hydro-électrique

La sécrétion de vasopressine (ADH) par l'hypothalamus entraîne une concentration des urines. [5, 38, 47]

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, suite à l'augmentation du tonus orthosympathique, conduit à une rétention hydrosodée et une excrétion accrue de potassium. [5, 38, 47]

Ces phénomènes peuvent avoir de graves conséquences chez les patients insuffisants cardiaques ou rénaux.

g. Conséquences sur le système reproducteur

La douleur entraîne une diminution de la sécrétion de testostérone. [38, 74]

Par son action sur le diencephale au niveau de l'axe gonadotrope (notamment sur la LH) la douleur peut causer des baisses de fertilité, de libido ou une mauvaise croissance du fœtus. [5, 47, 56]

Cette dernière peut également être due aux conséquences métaboliques et nerveuses du stress engendré par la douleur chez la mère. [5, 47]

h. Conséquences sur la guérison et la cicatrisation

Les troubles métaboliques liés aux modifications endocriniennes engendrées par la douleur, l'hypoxie tissulaire et l'acidose métabolique liées aux troubles cardiovasculaires et respiratoires peuvent conduire à un retard de guérison et de cicatrisation. [5, 47, 56]

En réponse à la stimulation endocrinienne, on observe une augmentation du temps de coagulation, de fibrinolyse et d'agrégation plaquettaire. [38]

Ces difficultés sont majorées par les troubles du sommeil liés à la douleur et au stress, notamment chez les animaux hospitalisés. [20, 56]

2. Modifications comportementales

Les modifications comportementales sont importantes lors de douleur. Elles sont primordiales pour l'évaluation de la douleur post-opératoire. Des grilles d'évaluation de la douleur ont été créées pour pouvoir mesurer ces modifications et l'intensité de la douleur qu'elles expriment (*cf. tableau 2*). Les comportements sont différents d'une espèce à l'autre. [80]

Le chat est souvent un animal peu démonstratif lorsqu'il souffre. En effet, c'est plus la **disparition de comportements caractéristiques** de l'espèce que des comportements anormaux qui signale la douleur féline. [39, 72]

Le chat qui souffre reste calme et ne bouge pas, il reste en position sternale. [39, 72]

Le plus souvent les chats sont silencieux, cependant ils peuvent émettre des feulements ou lors de douleur intense crier, devenir très violents et cracher. Ce dernier comportement est surtout présent chez les jeunes animaux en bonne santé ayant subi une intervention très douloureuse. [39, 72]

Lors d'intervention moins douloureuse, comme par exemple la stérilisation, il faut rechercher des signes plus subtils qui ne sont pas toujours décelables dans des conditions hospitalières, mais que le propriétaire de l'animal peut observer (nervosité, démarche anormale, posture modifiée). [47] On peut également observer une réaction à la manipulation et aux soins (palpation de la zone douloureuse notamment). Il peut également y avoir un léchage important de la zone douloureuse. [10,64]

Les modifications de l'appétit signalent une douleur et peuvent avoir des conséquences très importantes chez le chat. En effet, l'anorexie chez les chats en surpoids induit un risque de lipidose hépatique. [72]

Le chat diminue également ses déplacements et son toilettage. [72]

Par contre, le ronronnement n'est pas un signe de bien être, il persiste quel que soit le degré de douleur. [80]

Tableau 2 : Exemple de grille d'évaluation de la douleur.

Comportement	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
Apparence Expression faciale, yeux, propreté, etc. La douleur et le stress peuvent modifier l'activité importante de toilette des chats.	0 Normale. 1 Changement légers. 2 Changements modérés ; regard vague, aspect ébouriffé, toilette insuffisante. 4 Changements importants ; mydriase, "grimace", malpropreté évidente.
Confort Sommeil, agitation, prostration, nervosité, etc. Le sommeil est un bon indicateur du confort de l'animal.	0 Position normale et confortable ; dort. 1 Légère agitation, change parfois de position. 2 Très agité, posture anormale ; ne dort pas. 3 Prostration ; hyperesthésie, tremblements ; mutilation de la zone algique.
Attitude Posture, démarche, activités, etc. Une observation attentive permet de mettre en évidence des changements subtils.	0 Déplacements et activités normaux. 1 Légère déviation des attitudes normales. 2 Déplacements difficiles, activités très réduites. 3 Ne vaque à aucune occupation habituelle ; urine et défèque sur place ; prostration ou réactions agressives et violentes.
Vocalisation Un chat peut ronronner lors de douleur extrême, voire même jusqu'à la mort : c'est donc un pauvre indicateur de confort.	0 Miaule et ronronne lors d'interaction sociale. 1 Miaulements spontanés, stress évident. 2 Vocalise ; miaulements de tonalité et durée anormales ; peut grogner. 3 Vocalise et grogne souvent ; ton de voix anxieux.
Appétit Certains chats peuvent refuser de manger lorsqu'hospitalisés ; il convient de faire la part des facteurs stress et douleur. Réactions aux soins	0 Mange normalement. 1 Mange si encouragé, surtout une nourriture favorite. 2 Mange très peu ; prend quelques bouchées. 3 Refuse totalement de s'alimenter.
	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
Comportement interactif	0 Interaction normale. 1 Semble anormalement timide. 2 Ne réagit pas beaucoup ; peut devenir agressif. 3 Aucune interaction ; reste fixe, sans bouger ; peut devenir extrêmement violent.
Réponse à la palpation/manipulation de la zone douloureuse.	0 Aucune réaction à la palpation. 1 Peu de réaction à la palpation. 2 Résiste à la palpation ; cherche à protéger la zone douloureuse ; peut mordre ou griffer. 3 Difficile de toucher l'animal ; réagit violemment à la palpation de la région affectée.
	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
Indicateurs physiologiques	
Fréquence cardiaque Chat : 110-200 batts./min. À interpréter selon excitation/anxiété.	0 Augmentation < à 10 % de la valeur usuelle. 1 11 % à 30 % d'augmentation. 2 31 % à 50 % d'augmentation. 3 Plus de 50 % d'augmentation.
Respiration/Fréquence Chat : 15-35 resp./min.	0 Normale : 0 à 15 % d'augmentation. 1 Amplitude augmentée : 16 à 29 % d'augmentation. 2 Amplitude augmentée, assistance abdominale : 16 à 29 % d'augmentation. 3 Amplitude augmentée, assistance abdominale : marquée > 30 % d'augmentation.

Score de 0 à 2 : Aucune douleur

Score de 3 à 9 : Douleur faible

Score de 10 à 18 : Douleur modérée

Score de 19 à 27 : Douleur sévère

D'après : Troncy, Keroack, 1999. [80]

B. Analgésie

L'analgésie est l'absence de douleur en présence d'un stimulus nociceptif. Il faut la différencier de l'anesthésie qui correspond à la perte générale ou locale de la sensibilité. L'anesthésie générale est accompagnée d'un état de sommeil artificiel (ou narcose) durant lequel le patient est inconscient.

En pratique, l'analgésie consiste à rechercher une diminution de la douleur à un niveau tolérable, sans induire de trouble chez le patient.

I. Intérêt de l'analgésie

Une étude réalisée en 1999 auprès de praticiens canins et félins français [31], montre que, malgré l'intérêt des vétérinaires pour le problème de la douleur animale, l'analgésie vétérinaire est encore insuffisante en clinique. Par exemple, seul un tiers des praticiens donnent systématiquement des antalgiques après une ovariectomie de convenance.

Les principales raisons évoquées pour expliquer cette situation sont une non reconnaissance ou une sous estimation de l'état douloureux, un manque de connaissance des molécules antalgiques (avec notamment une forte crainte des effets secondaires des opioïdes chez le chat) et une crainte de supprimer un garde fou naturel. [31] [80]

1. Considérations éthiques

Le seuil de perception de la douleur est sensiblement identique chez tous les animaux, y compris l'homme. Par contre la tolérance à la douleur et l'expression comportementale varient en fonction des espèces et des individus. On peut imaginer qu'une procédure douloureuse chez l'homme l'est aussi chez l'animal. Un peu d'anthropomorphisme est donc souhaitable lorsqu'on parle de douleur animale. [31, 34, 39, 74]

Il semble éthiquement impensable de laisser souffrir volontairement et gratuitement un animal. Le devoir du vétérinaire est de limiter et soulager cette douleur si il en a les moyens matériels et de veiller avec l'aide du propriétaire au bien être de l'animal. Aujourd'hui, l'absence de souffrance après une intervention chirurgicale représente aussi, à juste titre, un impératif exigé par les propriétaires, soucieux du confort de leur animal. [80]

C'est pourquoi la plupart des auteurs préconisent d'adopter une attitude qui laisse le bénéfice du doute à l'animal. Si l'animal risque de souffrir, même si nous n'avons pas de preuve que c'est le cas, nous devons lui procurer une analgésie suffisante. [34, 39]

2. Considérations médicales

Les anesthésiques généraux provoquent l'inconscience de l'animal. Celui-ci ne peut donc pas ressentir, au sens strict du terme, la douleur. [62] Cependant, la plupart des molécules anesthésiques ne sont que faiblement ou pas analgésiques. La nociception n'est donc pas abolie et les phénomènes de sensibilisations périphérique ou centrale peuvent apparaître. La douleur post-opératoire est alors plus sévère et difficile à combattre. [72] De plus, l'utilisation d'analgésiques permet le plus souvent de diminuer la dose d'anesthésique général, et donc de diminuer les effets secondaires liés à celui-ci. [29]

Il faut prendre en compte les conséquences néfastes de la douleur pour le rétablissement de l'animal. Celles-ci sont souvent plus importantes et plus prévisibles que les éventuels effets secondaires des analgésiques utilisés à des doses thérapeutiques. Il faut donc bien peser le risque de ne pas soulager la douleur d'un animal pour éviter ces effets secondaires. Les risques d'entretien de l'état de choc, d'anorexie post-opératoire – alors que les besoins énergétiques sont augmentés pour la cicatrisation et la résistance aux infections – sont souvent plus importants que les risques liés à l'utilisation d'analgésiques appropriés pour l'espèce et l'état de l'animal. [62, 80]

Une des raisons fréquemment évoquées pour expliquer l'insuffisance d'analgésie apportée aux animaux est la peur de faire disparaître un garde fou naturel. La douleur tend à diminuer l'activité de l'animal d'une façon générale. En particulier, lors d'intervention sur un membre, la douleur induit une boiterie visant à soulager le membre. En pratique cet argument est le plus souvent infondé. En effet, la plupart des molécules analgésiques utilisées diminuent l'intensité de la douleur à un niveau tolérable sans la supprimer complètement. Ainsi, la douleur est toujours suffisamment présente pour permettre les réflexes protecteurs. De plus on peut mettre en place des bandages, des pansements ou une collerette par exemple pour éviter une aggravation de l'animal due à une activité excessive ou inappropriée. [31, 34]

II. Modalités

1. Principes

Longtemps, on a considéré que l'anesthésie n'était qu'un moyen de contention chimique des animaux. De nos jours, il est impensable de s'arrêter à cette définition et de ne pas prendre en compte la réalité de la douleur animale. Il faut donc utiliser des protocoles anesthésiques permettant une analgésie suffisante et adaptée à l'acte à réaliser. [63, 77]

La plupart des vétérinaires ne traitent la douleur que lorsqu'il existe des manifestations douloureuses. Cependant, pour éviter le phénomène de sensibilisation nociceptive, il faut limiter la survenue de tout influx nociceptif même durant la chirurgie. On utilise alors une **analgésie préventive**. En limitant la survenue des hypersensibilités centrales et périphériques secondaires au traumatisme et à l'inflammation chirurgicale, elle atténue la douleur et les complications post-opératoires. Elle permet également de diminuer la quantité d'anesthésique nécessaire à une anesthésie de bonne qualité. [38, 72]

2. Principes actifs

Les analgésiques peuvent agir à différents niveaux sur le trajet de l'influx nociceptif. Certains ont une action principalement périphérique, sur la transduction du signal et sa transmission aux centres nerveux, quand d'autres agissent surtout dans le système nerveux central, sur la perception et la modulation du signal nociceptif.

a. Analgésiques à action principalement périphérique

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Ils agissent en inhibant les cyclo-oxygénases qui permettent la synthèse des prostaglandines. Ces molécules pro-inflammatoires sont à l'origine de la sensibilisation périphérique. [29, 36, 38, 74]

L'action analgésique des AINS est considérée comme limitée par rapport à celle des morphiniques par exemple. [36] Ils peuvent être utilisés en cas de douleur aiguë ou chronique et ont une durée d'action de 12 à 24h. L'utilisation seule d'AINS en pré-opératoire est insuffisante pour assurer une analgésie correcte. Leur indication principale reste la gestion de la douleur post-opératoire et certains processus pathologiques douloureux. [35, 76]

Ils ont des effets secondaires et toxiques non négligeables, surtout dans l'espèce féline qui est déficiente en glucoronyl-transférase, enzyme nécessaire au métabolisme hépatique des AINS. [57] L'élimination de certaines molécules est ainsi retardée chez le chat et les risques de surdosages sont plus importants. [53, 61] Ils peuvent induire une érosion intestinale, des dysfonctionnements plaquettaires et une dégradation de la fonction rénale. C'est pourquoi ils ont de nombreuses contre-indications : l'hypotension (choc ou anesthésie), les troubles de l'hémostase, l'insuffisance rénale (aiguë ou chronique) et certaines affections du tube digestif (dont les ulcères gastro-intestinaux). [29, 36, 74, 80]

Certains AINS sont formellement contre-indiqués chez le chat. Il s'agit du paracétamol, de la flunixin, de la phénylbutazone, de l'acide méclofénamique ainsi que de l'aspirine utilisée plus de 36h. [61, 80]

On peut par contre utiliser l'acide tolfénamique, le méloxicam (AMM uniquement pour la forme injectable chez le chat), le kétoprofène et le carprofène. [61, 80]

Glucocorticoïdes

Ce sont de puissants anti-inflammatoires. Il faut considérer que la douleur post-opératoire n'est en général pas une bonne indication de leur utilisation du fait de leurs effets métaboliques et de leur action sur le système immunitaire et la cicatrisation. Ils sont cependant très utiles dans certaines circonstances comme les douleurs liées aux atteintes neurologiques (hernie discale par exemple) ou inflammatoire (uvéites notamment). [36]

Anesthésiques locaux (cf. deuxième partie)

Il s'agit principalement de la lidocaïne et de la bupivacaïne. Cette dernière a une action plus prolongée que celle de la lidocaïne. [36, 61]

Les anesthésiques locaux bloquent les canaux sodiques et la transmission de l'influx nerveux. [57]

Ce sont les seuls à être en mesure de prévenir totalement l'hypersensibilisation centrale. [36]

b. Analgésiques à action principalement centrale

Opioides

Les dérivés opiacés sont de puissants analgésiques dont le chef de file est la morphine. Ils agissent directement sur la transmission de l'influx nociceptif au niveau du système nerveux central. [35, 74] Ils agissent sur les récepteurs aux opioïdes μ et κ . Ces récepteurs sont situés dans la corne dorsale de la moelle épinière ainsi qu'au niveau de l'encéphale (système limbique et thalamus notamment) où ils agissent sur la perception de la douleur et la réaction émotionnelle associée. [35, 38, 53]

Ils sont classés selon leur affinité pour les récepteurs (μ et κ). Ils sont agonistes, agonistes partiels ou antagonistes. [29, 35, 36]

Les morphiniques dit « faibles » ont une activité antalgique moins marquée (codéine, tramadol...) que les morphiniques « forts » (morphine (μ), fentanyl (μ), butorphanol (κ), péthidine (μ)...). [36]

On peut les employer sous différentes formes : administration parentérale (IV, IM, SC), transdermique (patch de fentanyl notamment), loco-régionale (épidurale, intra-articulaire...). Utilisés à des doses adéquates, ils sont d'une grande sécurité d'emploi y compris chez le chat. [36, 61, 80]

Les effets secondaires sont dose dépendants et patient dépendants. Il s'agit d'une bradycardie (surtout visible avec les agonistes μ), d'une hypotension lors d'injection intraveineuse trop rapide de morphine (liée à une libération d'histamine), d'une constipation ou un iléus lors d'administration prolongée. [29, 35, 36, 74] La « folie morphinique », souvent redoutée chez le chat, n'est pas commune : il s'agit en fait d'une toxicité lors de surdosage important. [76] Utilisés en prémédication, certains opioïdes peuvent provoquer des vomissements chez le chat. [36, 61]

Il faut être prudent lors d'utilisation de morphiniques chez les animaux qui présentent une dépression respiratoire ou susceptibles d'en présenter une ou chez les animaux qui présentent un traumatisme crânien ou un glaucome – la dépression respiratoire augmente la PaCO₂ et donc les pressions intracrânienne et intraoculaire. [76]

Il convient de diminuer les doses chez le jeune et l'animal âgé. [76]

En cas de signes de surdosage, notamment une dépression respiratoire marquée, on peut antagoniser les opioïdes par la naloxone. [29, 53]

α2-agonistes (cf. deuxième partie)

Il s'agit par exemple de la xylazine, la médétomidine et la romifidine. [36]

Ils bloquent les canaux calciques pré-synaptiques, ce qui prévient la libération de noradrénaline au niveau périphérique et central. Ils se fixent sur les récepteurs α_2 adrénergiques localisés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière ainsi que dans certaines structures supra-spinales. Ils modulent ainsi la libération de catécholamines, de substance P et du peptide lié au gène de la calcitonine. [36]

Ils ont de bonnes qualités analgésiques, surtout viscérales, et sédatives. [9, 29, 36] La durée de l'analgésie est plus courte que la sédation. Les effets sont dose-dépendants. Les antagonistes abolissent l'analgésie en même temps que la sédation. [36, 61]

On peut les employer par voie générale ou épidurale. [36, 61]

Leurs effets secondaires cardiovasculaires importants doivent être pris en compte lors de leur utilisation : bradycardie, arythmies, vasoconstriction marquée. [36]

Agents dissociatifs (cf. deuxième partie)

La kétamine et la tilétamine sont des anesthésiques dissociatifs en raison de la « déconnexion » qu'ils provoquent entre les structures corticales et sous corticales. [36]

Ces molécules possèdent un effet analgésique par leurs propriétés d'antagonistes des récepteurs NMDA. A faible dose, elles préviennent l'hypersensibilité centrale en bloquant ces récepteurs. [9, 36, 61]

Les effets secondaires possibles sont la dysphorie et les convulsions. [36]

III. Evaluation de la douleur per-opératoire

1. Reconnaissance de la douleur

En per-opératoire, l'animal anesthésié ne peut pas exprimer sa douleur par des comportements reconnaissables, il faut donc trouver d'autres moyens d'évaluer celle-ci.

Les **paramètres physiologiques** peuvent être modifiés : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température, pression artérielle, diamètre pupillaire... Cependant, ces modifications ne sont pas suffisamment spécifiques pour différencier la douleur des autres types de stress. Différents facteurs peuvent intervenir, comme par exemple les anesthésiques utilisés ou un autre facteur de stress – une hémorragie durant la chirurgie par exemple. Pour tenter de diminuer ces erreurs, il est plus intéressant de travailler sur des pourcentages de variation plutôt que sur les valeurs des paramètres physiologiques. [10, 30, 64]

Des comportements **réflexes** simple peuvent apparaître. Il s'agit principalement de mouvements de retrait d'un membre. [66]

2. Evaluation clinique et biologique, paramètres mesurables

Pour évaluer de façon objective la douleur per-opératoire, on peut mesurer les différents **paramètres biologiques** cités auparavant :

- la fréquence cardiaque,
- l'apparition d'arythmies (extrasystoles ventriculaires notamment),
- la fréquence respiratoire et l'amplitude des mouvements respiratoires,
- la pression sanguine, lorsqu'elle peut être mesurée.

Ces modifications sont liées à des augmentations des **taux sériques de catécholamines et de cortisol**. Les mesures directes de ces concentrations sanguines peuvent également être réalisées pour objectiver une douleur per- ou post-opératoire. [80]

Ces dosages sont rarement effectués en pratique courante pour des raisons de disponibilité et de coût. De plus, le prélèvement per-opératoire de sang n'est pas toujours aisé. [80]

Ces dosages sont de toute façon difficiles à interpréter en pratique car très peu spécifiques. En effet, la douleur n'est pas le seul facteur de modification des taux de ces hormones. Il faut notamment prendre en compte les réactions liées à l'anxiété lors d'évaluation post-opératoire. [64]

IV. Evaluation de la douleur post-opératoire

1. Reconnaissance de la douleur

Le principal critère d'évaluation de la douleur post-opératoire est la **modification du comportement de l'animal**. [62, 66, 72]

On recherche surtout la disparition de comportements caractéristiques de l'espèce, notamment chez le chat dont l'expression comportementale de la douleur est souvent limitée. [72]

L'intensité de la douleur ressentie peut modifier ces manifestations douloureuses : si l'animal reste le plus souvent prostré lors d'une douleur modérée, il peut devenir très agressif lors de douleur intense, surtout chez les jeunes animaux en bonne santé. Ces phénomènes sont accentués lors des manipulations de l'animal. [23, 26, 57, 72, 80]

Lors de douleur intense, on peut voir apparaître des vocalisations spontanées. [23, 26, 57, 72, 80]

On peut également chercher des modifications des paramètres biologiques comme pour la douleur per-opératoire. [26, 66]

2. Evaluation clinique et biologique, paramètres mesurables

Les mesures de paramètres biologiques sont les mêmes que celles que l'on peut pratiquer en per-opératoire.

Les modifications de la **fréquence cardiaque** sont cependant difficiles à interpréter chez le chat où la fréquence est naturellement élevée. Le moyen le plus simple reste l'estimation de la **fréquence respiratoire et de l'amplitude des mouvements respiratoires**, selon certains auteurs [80].

Dans les études de Smith en 1996 et 1999 [69, 70], le **dosage de cortisol** post-opératoire semble être un bon moyen d'évaluer la douleur. Par contre, dans cette étude, le dosage des catécholamines sanguines ne présente pas de différence significative entre les différents lots.

Dans l'étude de Hansen de 1996 sur des chiennes après ovariohystérectomie, les taux sériques de cortisol sont plus élevés après la chirurgie, notamment chez les animaux ne recevant pas d'oxymorphone. [24]

Cambridge et al. en 2000, n'obtiennent pas de différence significative dans les dosages de cortisol post-opératoire entre le lot de chats opérés et le lot de chats témoins. Ce résultat peut être expliqué par l'importance du stress subi même par les chats témoins. [7]

Les dosages sériques de cortisol et des catécholamines sont rarement réalisés en pratique pour des raisons de disponibilité le plus souvent.

Toutes les modifications de paramètres biologiques (fréquences cardiaque ou respiratoire, taux sériques hormonaux...) ne sont pas spécifiques de la douleur. Le stress, les facteurs environnementaux et individuels, les médicaments administrés jouent un rôle important qui peut fausser l'interprétation des résultats. [7, 26, 30]

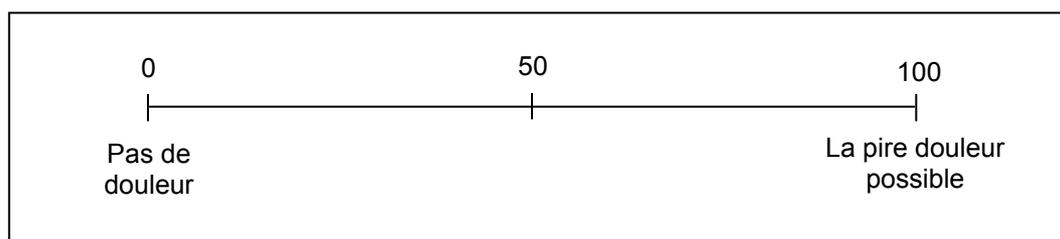
On peut mesurer les modifications comportementales à partir d'**échelles d'évaluation de la douleur**. Celles-ci permettent de mettre en évidence et de déterminer l'intensité de la douleur pour un individu d'une espèce donnée. Elles permettent d'établir un score de douleur. Elles sont basées sur des modifications comportementales mais aussi parfois sur des modifications des paramètres biologiques facilement mesurables (variations dans les fréquences cardiaques et respiratoires par exemple). [23, 30,80]

Mais il existe des biais dans l'interprétation de ces données. Ces grilles permettent une mesure semi-quantitative de la douleur, mais leur utilisation est dépendante de l'expérience du praticien les utilisant. De plus, les comportements des animaux sont influencés par de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques comme la race, l'éducation, les variations individuelles, le stress de l'hospitalisation... [23, 30,80]

Il existe différentes méthodes et grilles d'évaluation de la douleur post-opératoire.

Les **échelles visuelles analogiques** (« visual analogue scale » ou VAS) sont très utilisées en médecine humaine : le patient place lui-même l'intensité de la douleur ressentie sur une échelle de 0 à 100 (*cf. figure 5*). Cette méthode ne peut-être appliquée en médecine vétérinaire telle quelle. On peut demander au vétérinaire d'évaluer la douleur de l'animal, mais cela reste très subjectif et dépendant de l'expérience du praticien. [23, 30]

Figure 5 : Exemple d'échelle visuelle d'évaluation de la douleur.



L'échelle mesure 100mm et représente tout le spectre de douleurs possible. L'observateur place une marque sur la ligne qui correspond à la douleur estimée de l'animal. Le score est obtenu en mesurant la longueur du segment de 0 à la marque.

D'après : Hellyer, 2002. [30]

L'**échelle descriptive simple** (« simple descriptive scale » ou SDS) consiste en quatre ou cinq catégories décrivant la douleur de l'animal (*cf. tableau 3*). Le praticien place l'animal dans une des catégories selon son observation des symptômes de façon générale. Cette échelle est considérée comme moins sensible que l'échelle visuelle analogique : elle met en place des catégories très larges ainsi deux animaux classés dans la même catégorie peuvent ressentir des douleurs d'intensité différentes sur l'échelle analogique. [17, 23, 30]

Tableau 3 : Echelle descriptive simple

Score	Description de la douleur ressentie
1	Pas de douleur
2	Douleur faible
3	Douleur moyenne
4	Douleur sévère
(5)	Douleur très sévère

D'après : Hellyer, 2002. [30]

Les **échelles d'évaluation numérique** (« numerical rating score » ou NRS) consistent à attribuer à l'animal un score de douleur évalué à partir de plusieurs scores selon la catégorie de l'élément observé. Ces échelles peuvent associer des scores comportementaux et d'évaluation des paramètres physiologiques. Elles se présentent sous forme d'une grille d'évaluation de l'animal plus ou moins complexes. Il existe plusieurs types de NRS. Le tableau 2 (page 31) donne un exemple chez le chat, le tableau 4 est une grille utilisée en post-opératoire chez le chien. [17, 30, 80]

Tableau 4 : Grille d'évaluation de la douleur chez le chien de l'université de Melbourne

D'après : Firth et Haldane, 1999. [17]

Catégorie	Description	Score	
Données physiologiques	Données physiologiques dans les normes	0	
	Pupilles dilatées	2	
	Pourcentage d'augmentation de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur initiale (pré-opératoire) (ne choisir qu'une réponse)	>20%	1
		>50%	2
		>100%	3
	Pourcentage d'augmentation de la fréquence respiratoire par rapport à la valeur initiale (pré-opératoire) (ne choisir qu'une réponse)	>20%	1
		>50%	2
>100%		3	
Température rectale supérieure aux normes	1		
salivation	2		
Réponse à la palpation <i>(ne choisir qu'une réponse)</i>	Pas de changement par rapport à l'examen pré-opératoire	0	
	Réticence ou réaction* quand on le touche	2	
	Réticence ou réaction* avant qu'on le touche	3	
Activité <i>(ne choisir qu'une réponse)</i>	Au repos	Endormi	0
		Demi conscient	0
		Réveillé	1
	Mange		
	Ne se repose pas (n'arrête pas de se lever et de se coucher, se déplace continuellement)	2	
	Se roule, se débat	3	
Attitude comportementale <i>(ne choisir qu'une réponse)</i>	Soumis	0	
	Manifestement amical	1	
	Prudent, sur la défensive	2	
	Agressif	3	
Posture <i>(sauf la première proposition : ne choisir qu'une réponse)</i>	Protège et défend les zones affectées (y compris position fœtale)	2	
	Décubitus latéral	0	
	Décubitus sternal	1	
	Assis ou debout, la tête relevée	1	
	Debout, la tête basse	2	
	En mouvement	1	
	Position anormale (position « en prière », dos voûté)	2	
Vocalisation ** <i>(ne choisir qu'une réponse)</i>	Pas de vocalisation	0	
	Vocalisation lorsqu'on le touche	2	
	Vocalisations intermittentes	2	
	Vocalisations continues	3	

Le score de douleur attribué au chien correspond à la somme des scores de chaque catégorie. Le score minimum est de 0 et le maximum de 27. Plus le score est élevé, plus la douleur est importante.

* y compris le fait de tourner la tête vers la zone affectée ; morsure, léchage ou grattage de la plaie ; menaces envers le manipulateur ; ou tension musculaire et position de protection des zones affectées.

** n'inclut pas les aboiements d'alerte.

En conclusion, nous pouvons affirmer que l'évaluation de la douleur reste un problème important en médecine vétérinaire. En effet, nous ne disposons d'aucune modification mesurable spécifique de l'état douloureux. Le praticien doit donc se fier aux différentes modifications physiologiques et comportementales, ainsi qu'à son expérience pour décider de traiter ou non l'animal contre la douleur. Des considérations éthiques nous poussent cependant à conseiller de laisser à l'animal le bénéfice du doute le plus souvent possible.

Deuxième partie :

Principes actifs

utilisés

A. Anesthésie locale : Lidocaïne

I. Présentation des anesthésiques locaux

1. Définition

Les anesthésiques locaux **bloquent de façon réversible la propagation du potentiel d'action** le long des axones. Ils sont utilisés pour anesthésier une partie du corps par application directe au niveau du site visé. [28, 45]

2. Historique

Le premier anesthésique local découvert est la cocaïne. C'est un alcaloïde issu des feuilles de *Erythroxylon coca*, une plante originaire des Andes. Niemann isola la cocaïne en 1860. Son effet anesthésiant local n'a été utilisé qu'en 1884 par Koller pour anesthésier l'œil. Peu après la cocaïne a été utilisée pour induire des blocs nerveux périphériques ou par voie intrathécale. On a ensuite recherché des molécules pour lesquelles la toxicité et l'induction d'une dépendance étaient moins marquées. Einhorn synthétise ainsi la procaïne en 1905. La lidocaïne a été synthétisée en 1943 par Lofgren. [28, 45]

3. Classification

La formule générale des anesthésiques locaux consiste en un groupe aromatique (en général un groupement benzyle) relié à une amine tertiaire par une chaîne intermédiaire. On classe les anesthésiques locaux en deux groupes selon la nature de cette chaîne (*cf. tableau 5*). [28, 45]

- Les **aminoesters**, dérivés chimiques de l'acide benzoïque, ont une chaîne intermédiaire de type ester.
- Les **aminoamides**, dérivés chimiques de l'aniline, ont une chaîne intermédiaire de type amide.

Tableau 5 : Classification des anesthésiques locaux.

Aminoesters	Procaïne
	Chlorprocaïne
	Tetracaïne
Aminoamides	Lidocaïne
	Mépivacaïne
	Bupivacaïne
	Ropivacaïne

D'après : Mama et Steffey 2001. [45]

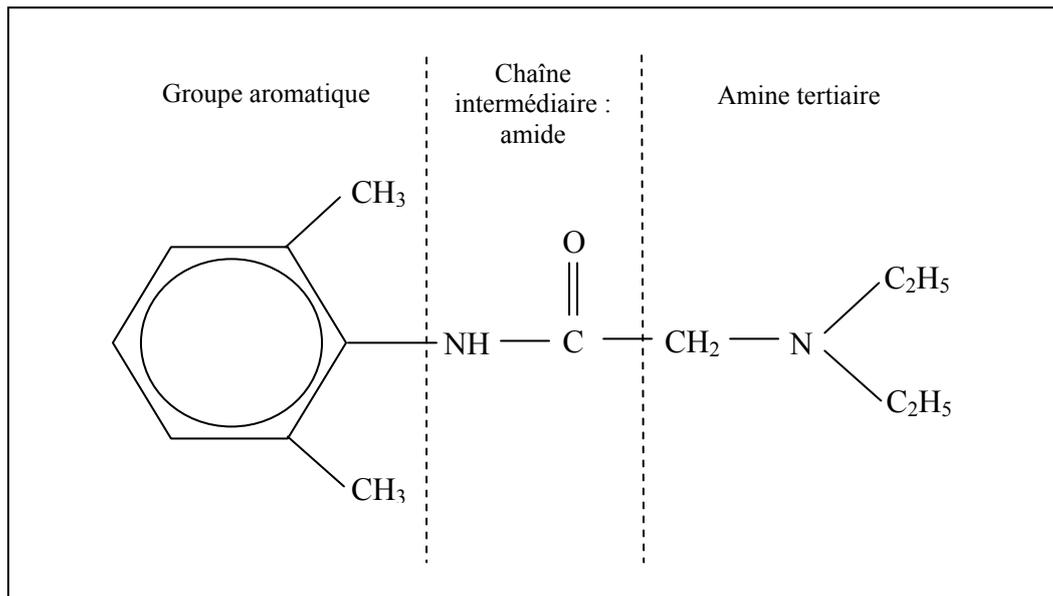
En pratique, les anesthésiques locaux les plus utilisés actuellement sont la lidocaïne et la bupivacaïne.

II. Présentation de la lidocaïne

1. Structure

La lidocaïne est un anesthésique local du groupe des **aminoamides**. Il s'agit de l'hydrochloride de **N-diéthylaminoacetyl-2,6-xylidide** (cf. figure 6). Elle comporte un groupe aromatique insaturé relié par une chaîne intermédiaire de type amide à une amine tertiaire. [22]

Figure 6 : Formule chimique de la lidocaïne



D'après : Mama et Steffey 2001. [45]

2. Propriétés physiques et chimiques

Le temps d'action et la durée de l'effet anesthésiant ainsi que sa puissance dépendent des propriétés chimiques des anesthésiques locaux.

La **liposolubilité** est importante pour la puissance de l'anesthésique. [28] Plus l'anesthésique local est liposoluble, plus son pouvoir anesthésique est important. En effet, plus la molécule est liposoluble, plus elle a tendance à s'associer avec les membranes lipidiques des cellules et peut ainsi agir au niveau des canaux ioniques membranaires. La liposolubilité influence aussi la durée d'action. [45]

Plus le groupement aromatique et/ou l'amine de la molécule est substituée, plus la molécule est lipophile. Ainsi, la lidocaïne est quatre fois plus liposoluble que la procaïne. Cependant elle est bien moins liposoluble que la bupivacaïne par exemple. [22, 45]

La lidocaïne est peu soluble dans l'eau. On trouve des solutions aqueuses de 0,5 à 5%. Dans notre expérience, la solution utilisée est une solution aqueuse à 2%. [45]

Les **propriétés acido-basiques** sont en générale associées à la rapidité d'action des anesthésiques locaux. Les anesthésiques locaux sont des bases faibles. [28, 45]

Le récepteur auxquels se fixent les anesthésiques locaux semblent ne pas être accessibles sur la face externe de la membrane cellulaire, la molécule doit donc passer la membrane cellulaire pour agir. La forme non ionisée permet la pénétration rapide dans la membrane cellulaire, alors que la forme ionisée ou cationique, est importante pour l'activité sur les récepteurs. [45]

La lidocaïne a un pKa de 7,9. Ceci implique qu'à un pH physiologique, 25% est sous forme non ionisée. [45]

Le **pouvoir de liaison aux protéines** détermine la durée d'anesthésie locale. [28] Plus l'affinité pour les protéines membranaires de l'axone est importante, plus l'effet anesthésique persiste longtemps. Le degré de liaison aux protéines est corrélé de façon positive au degré d'ionisation de la molécule. On mesure en pratique ce pouvoir de liaison aux protéines par rapport aux protéines plasmatiques in vitro. In vivo, d'autres phénomènes peuvent interférer, mais on considère en général qu'il existe une relation entre le degré de liaison aux protéines plasmatique et le degré de liaison aux protéines membranaires. [45]

La lidocaïne a un pouvoir de liaison aux protéines de 70%. Celui-ci est inférieur à celui de la bupivacaïne qui est de 95%, ce qui explique la différence de durée d'action entre les deux molécules. [45]

III. Pharmacocinétique

1. Absorption

Plus la résorption est importante plus la durée d'action de l'anesthésique est courte et plus la toxicité systémique est rapidement importante. On cherche donc à limiter au maximum la diffusion systémique pour un effet uniquement local. [13]

Plus on injecte l'anesthésique près de la cible nerveuse, moins on a de pertes liées à la résorption systémique et à la diffusion dans les tissus environnants. [13]

Le taux d'absorption est directement lié à la **vascularisation du site d'injection**. Un anesthésique local déposé dans un site très vascularisé est résorbé plus rapidement et son action dure moins longtemps. Il en résulte également des taux sanguins plus importants donc un risque accru de toxicité systémique. [28, 45]

Les anesthésiques locaux sont en général inefficaces quand ils sont utilisés sur la **peau** intacte car ils ne pénètrent pas la couche cornée de l'épiderme. Ils peuvent par contre pénétrer dans la peau endommagée, les muqueuses ou la cornée. [13, 28] Un gel associant la lidocaïne à de la prilocaïne a été mis au point afin de traverser la peau. On peut s'en servir notamment pour anesthésier la peau avant les ponctions veineuses ou la pose de cathéter. [28, 78]

L'utilisation sur la **muqueuse** trachéale produit parfois des concentrations sanguines importantes qui peuvent être expliquées par une fuite de la molécule vers les alvéoles lors de l'application et une absorption au niveau de celles-ci qui sont richement vascularisées. [13]

L'application sur les **séreuses** produit une absorption importante du fait de la vascularisation de celles-ci. [42] Dans cette étude, nous nous intéressons particulièrement à l'administration intrapéritonéale de lidocaïne. La surface du péritoine et sa riche vascularisation sont en faveur

d'une résorption systémique importante et rapide. On peut ainsi craindre d'atteindre des concentrations sanguines toxiques. [13]

Très peu d'études ont été menées chez les animaux, mais on dispose de nombreuses études chez l'homme, les anesthésiques locaux étant notamment utilisé en chirurgie gynécologique sous coelioscopie. Chez l'homme, le temps pour atteindre la concentration maximale sérique après application intrapéritonéale de lidocaïne est d'environ 30 minutes, c'est-à-dire le même temps que celui observé pour les autres voies d'anesthésie loco-régionale. [2, 49, 54, 71] Les niveaux sériques obtenus sont comparables à ceux obtenus par administration péridurale [50].

Wilson et al ont testé l'application de lidocaïne intrapéritonéale chez la chienne après ovariectomie. Avec une application de 8,8mg/kg I.P. (plus de l'adrénaline à 1 :400000 soit 2,5µg/mL) et 2mg/kg (plus de l'adrénaline à 1 :200000 soit 5µg/mL) sur l'incision chirurgicale, on obtient chez le chien une concentration sérique maximale de $1,45 \pm 0,36\mu\text{g/mL}$. Le pic de concentration est obtenu en 22 ± 15 minutes. Dès 5 minutes, on a des concentrations sériques détectables chez tous les chiens de l'expérience. [87]

Nous ne disposons pas d'étude permettant de connaître précisément la pharmacocinétique de la lidocaïne après administration intrapéritonéale chez le chat.

Lors d'injection dans l'**espace épidural** chez l'homme, on observe les premières traces de lidocaïne dans le sang au bout de quelques minutes. La concentration maximale est obtenue en 10 à 30 minutes et coïncide avec la diffusion maximale segmentaire du bloc. La demi-vie de la lidocaïne épidurale est de 100 minutes. [13]

Chez le chien, après une administration **sous cutanée ou intramusculaire**, la concentration maximale plasmatique est obtenue en 30 minutes. [22]

La plupart des anesthésiques locaux provoquent une vasodilatation qui tend à accélérer la diffusion systémique. La présence d'un **vasoconstricteur**, comme l'adrénaline (en général à une concentration de 5µg/mL) par exemple, tend à diminuer la résorption systémique. [13, 28, 45] Elle permet donc de limiter la toxicité mais également d'allonger la durée d'action de la lidocaïne de 30 à 50 % lors d'utilisation épidurale. [13]

2. Distribution

La **distribution locale** – ou **diffusion** – de la lidocaïne dépend du volume de solution injecté et de la résistance du tissu à la diffusion de l'anesthésique. [28] Plus le volume est important, plus, par effet de masse, la molécule diffuse rapidement dans les tissus. De même, moins le tissu offre de résistance à la diffusion, plus l'anesthésique se répand rapidement. [13] On peut de plus, selon l'utilisation que l'on souhaite en faire, modifier artificiellement la densité de la solution d'anesthésique pour modifier la diffusion localement, comme par exemple dans l'espace sous arachnoïdien en ajoutant du glucose à 10% à la solution. [13, 28]

Une bonne diffusion de l'anesthésique est essentielle pour atteindre les cibles nerveuses. Cependant, une trop grande diffusion favorise aussi le passage dans la circulation sanguine par un contact plus fréquent avec des vaisseaux. Une molécule qui diffuse de façon très importante est également plus diluée dans les tissus, il existe donc un risque de ne pas atteindre la concentration efficace pour obtenir une anesthésie satisfaisante au niveau de la cible nerveuse. [13]

Les solutions de lidocaïne utilisées sont des solutions aqueuses de sels d'hydrochloride de lidocaïne. Une fois injectés, ces sels se dissocient en deux formes : une forme d'amine quaternaire cationique et une forme non chargée basique. Seule la forme « base neutre » de la molécule peut passer les barrières cellulaires. Donc plus la lidocaïne est sous sa forme libre neutre, plus elle peut pénétrer dans les tissus et donc plus l'anesthésique atteint sa cible nerveuse rapidement. La diffusion dans les tissus dépend donc du pKa de la lidocaïne ainsi que du pH des tissus dans lesquels elle est injectée. [13]

La lidocaïne est largement **distribuée dans tout le corps** après injection intraveineuse. Les organes dans lesquels on retrouve le plus de lidocaïne sont les plus irrigués, c'est-à-dire, le cerveau, le cœur, les poumons, le foie et les reins. [28, 45] Les poumons en particulier se chargent rapidement en anesthésique local. [45] Chez le rat, une minute après l'injection intraveineuse, 70% de la dose est déjà passée dans les organes cités ci-dessus. Les muscles et la graisse sont moins perfusés, mais du fait de la masse importante qu'ils représentent et de la liposolubilité de la lidocaïne, ils servent de réservoir pour la lidocaïne. Chez le chien, 90 minutes après une injection intraveineuse unique, la lidocaïne est ainsi surtout concentrée dans les reins, la graisse et le foie. [13]

Des modifications dans le débit sanguin liées à une maladie ou à l'anesthésie générale de l'animal peuvent modifier cette distribution. Par exemple, une hypercapnie et l'acidose en résultant au niveau du système nerveux central augmentent la concentration d'anesthésique local dans le cerveau et donc la toxicité. [45]

Le potentiel de liaison avec les protéines plasmatiques intervient également dans la biodisponibilité de la molécule et donc sa toxicité potentielle. [45]

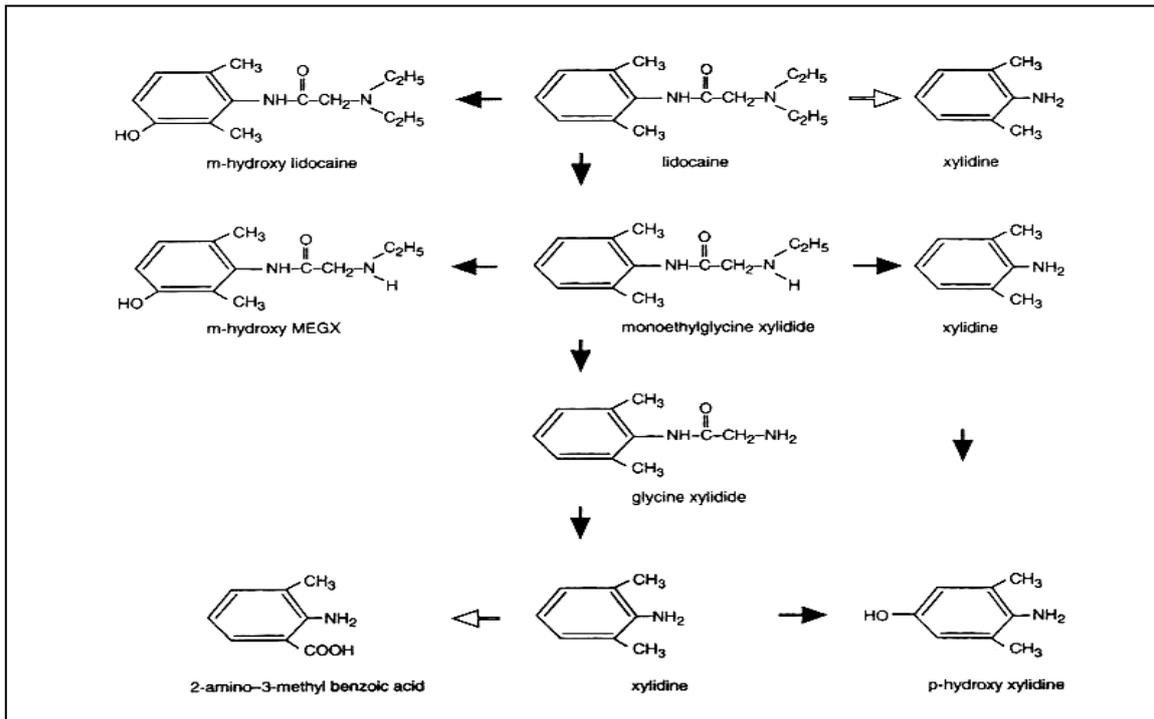
3. Biotransformation

La majeure partie des molécules de la lidocaïne administrée subit des **biotransformations au niveau du foie** avant d'être éliminée par l'urine et la bile. [28, 45] Toute altération de la fonction hépatique ou du débit sanguin de foie prolonge le phénomène. [45] La petite partie restante est hydrolysée dans le plasma sanguin. Quand les biotransformations et l'excrétion ont diminué les taux sanguins de lidocaïne, le gradient de diffusion mis en place au départ est inversé et l'anesthésique est libéré dans le sang à partir des organes qui le stockaient. [13]

Les biotransformations consistent en une **déalkylation** dans les microsomes hépatiques. (*cf. figure 7*)

Les composés intermédiaires produits jouent un rôle dans la toxicité systémique de la lidocaïne. En effet, le mono-ethylglycine xylidide (MEGX) garde une activité cardiaque comparable à celle de la lidocaïne et son potentiel d'induction de convulsions à des taux sanguins élevés. La glycine xylidine (GX) n'induit pas de convulsion, mais bloque les canaux sodiques cardiaques comme la lidocaïne. Il entre donc en compétition avec celle-ci et diminue son efficacité lors d'utilisation comme anti-arythmique. [13]

Figure 7 : Le métabolisme de la lidocaïne.



Les flèches pleines indiquent les voies métaboliques principales chez l'homme alors que les flèches vides correspondent aux voies existant chez les rongeurs.

D'après : De Jong, 1994. [13]

4. Elimination

La majorité des métabolites sont **excrétés dans l'urine**. [28] Les modifications de la fonction urinaire liée à une maladie rénale ou à une hypotension lors d'une anesthésie générale par exemple, prolongent la clairance des anesthésiques locaux. [13]

L'excrétion de la lidocaïne est meilleure dans une urine acide en raison de sa nature de base faible. Cependant, l'excrétion des métabolites, comme le MGEX par exemple, est moins sensible aux variations de pH. [13, 45]

Une petite partie peut également être éliminée par voie biliaire.

Chez le rat, des études avec des composés marqués par radioactivité ont montré que la lidocaïne se concentre d'abord dans le foie puis est retrouvée dans l'intestin. Cependant, seule une petite quantité de composé radioactif est retrouvée dans les selles. Les métabolites de la lidocaïne sont donc éliminés par la bile, puis réabsorbés au niveau de l'intestin. Ils subissent ensuite une élimination rénale.

La demi vie de la lidocaïne est en moyenne de 1,6h chez l'homme [45]. Dans l'étude sur les chiennes après administration intrapéritonéale de Wilson et al., la demi-vie d'élimination de la lidocaïne est de $1h10 \pm 24mn$. [87]

La durée d'action de l'anesthésique est en général comprise entre 0,5 et 1 heure (2 à 6h avec de l'adrénaline). [78]

IV. Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

Les anesthésiques locaux empêchent l'influx rapide de sodium qui permet de produire le potentiel d'action dans l'axone nerveux. Ils bloquent ainsi l'information nerveuse et assurent une anesthésie et analgésie pour les zones concernées. [28]

a. Action des anesthésiques locaux au niveau des canaux sodiques

La mesure des potentiels d'action sur des nerfs excisés en utilisant des électrodes extracellulaires permet de mettre en évidence l'action des anesthésiques locaux sur le nerf. Ils diminuent l'amplitude et la vitesse de conduction des potentiels d'action de façon réversible et dépendante de la concentration. [6, 13]

Une membrane isolée répond aux anesthésiques locaux, l'influx est bloqué. Il en va de même pour les membranes artificielles. Les anesthésiques locaux **agissent donc au niveau membranaire**. Ils ont une action stabilisatrice sur le potentiel de repos de la membrane. Ils diminuent la vitesse de dépolarisation de la membrane et donc empêche celle-ci d'atteindre le seuil de dépolarisation nécessaire à la naissance du potentiel d'action. [13]

Les anesthésiques locaux sous forme cationique ne bloquent l'influx dans des axones géants de calmar que lors d'injection intracellulaire. Ils accèdent donc à leur site de fixation **par l'intérieur de la cellule**. Ce fait impose que la molécule passe la membrane cellulaire pour

agir. Les anesthésiques locaux qui, comme la lidocaïne, sont des bases faibles traversent la membrane sous forme neutre et subissent une dissociation en cation à l'intérieur de la cellule. [13]

La technique du « voltage clamp » sur des axones géants de calamar permet de mesurer les courants ioniques associés à l'utilisation des anesthésiques locaux. Plus la concentration en anesthésique local augmente, plus le courant sodique à travers l'axone diminue. Parallèlement, lors d'immersion d'un nerf isolé dans une solution riche en sodium, l'action de l'anesthésique local diminue. Les anesthésiques locaux **interfèrent donc avec le flux d'ions sodium dans la cellule nerveuse.** [13]

Il ressort de l'étude des courants de changement de conformation des canaux sodiques que les anesthésiques locaux stabilisent les structures chargés du canal (c'est-à-dire les empêchent de bouger). Ils maintiennent ainsi les canaux dans une conformation de repos ou fermée qui ne permet pas le passage des ions. Cette hypothèse est sans doute plus proche de la réalité que l'image du bouchon dans le pore du canal. [13]

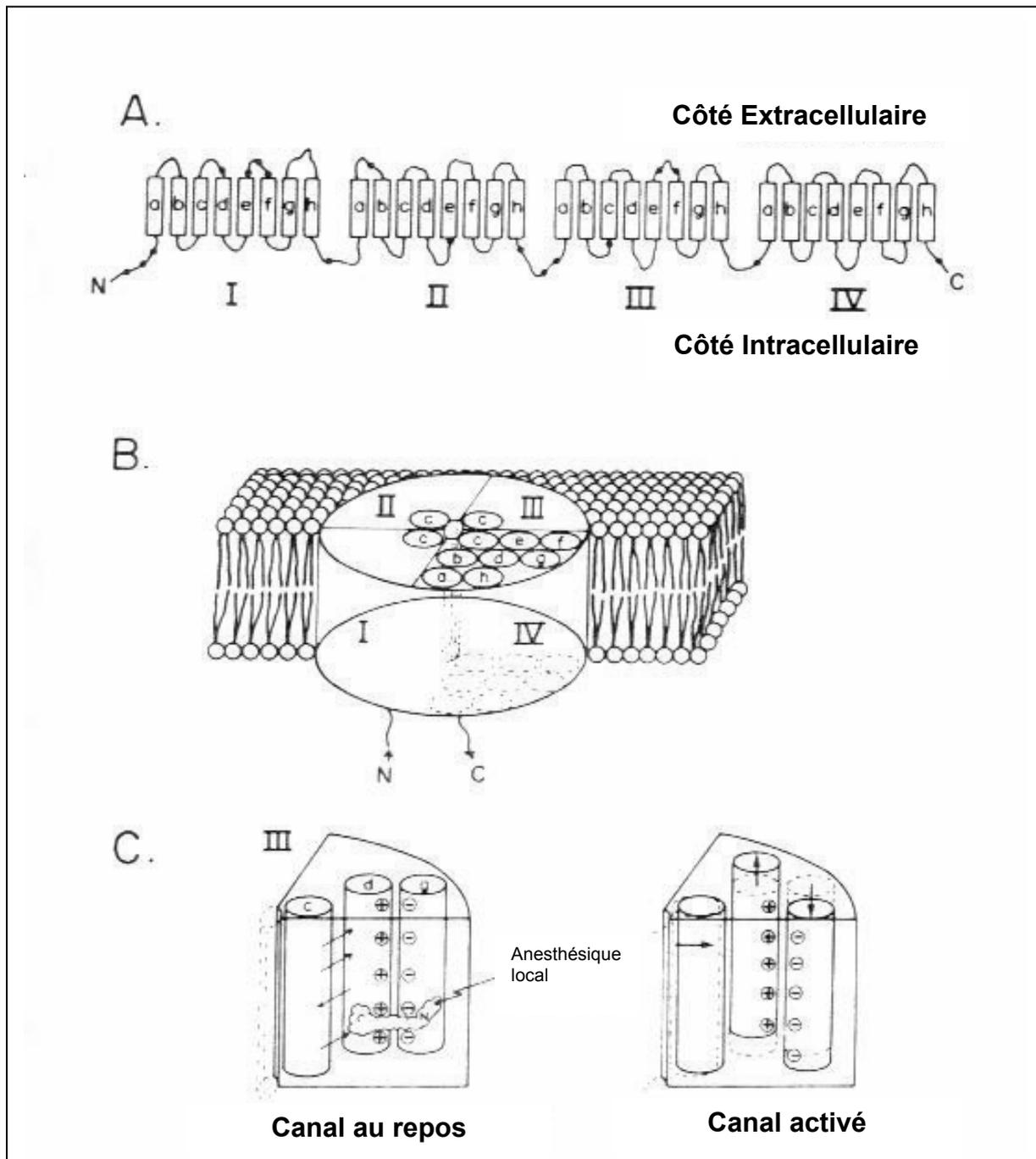
Pour rechercher le (ou les) site(s) de fixation des anesthésiques locaux aux canaux sodiques, on étudie la fixation de différentes molécules d'anesthésiques à des canaux normaux ou modifiés artificiellement. On considère également la conformation spatiale des molécules et notamment celle de la protéine canal. On peut intervenir sur le pH cellulaire ou extracellulaire et sur les charges portées par les molécules d'anesthésiques locaux. [6, 13]

Le site de fixation des anesthésiques locaux peut-être dans le pore du canal, à l'interface membrane-protéine ou au niveau des sous unités protéiques du canal. Le plus probable au vue des résultats des expériences est que le site est situé plus près de la face cytoplasmique de la membrane que de la face extracellulaire. [6, 13]

Butterworth et Strichartz proposent un modèle de l'action moléculaire des anesthésiques locaux. (*Cf. figure 8*) [6]

Pour accéder au site de fixation, plusieurs modes sont possibles selon la charge de la molécule d'anesthésique local. Un anesthésique sous forme de base non chargée donc lipophile ou ceux ne possédant pas de forme cationique comme la benzocaïne passent par la membrane. Les cations peuvent eux passer par le pore du canal pour accéder au site de fixation. [13, 28]

Figure 8 : Modèle de conformation du canal sodique et du site de fixation de l'anesthésique local à celui-ci.



(A) La séquence primaire de la grande sous-unité du canal sodique a quatre domaines qui se répètent (I à IV), chacun contenant 6 à 8 séquences d'acides aminés qui forment des hélices α (a à h).

(B) Les hélices se regroupent pour former quatre parties symétriques. Les hélices « c » formeraient le pore du canal.

(C) Une vue du segment III nous permet d'envisager le mécanisme de changement de conformation et la fixation de l'anesthésique local. L'hélice « d » est liée à l'hélice « c » et contient une série d'acides aminés basiques qui forme une bande de charges positives. Ces charges sont stabilisées par une bande de charges négatives présentes sur l'hélice « g ». La dépolarisation de la membrane active le canal en tirant l'hélice « g » vers l'intérieur et en poussant l'hélice « d » vers l'extérieur ce qui bouge l'hélice « c » qui ouvre le canal. L'hypothèse émise ici est que l'anesthésique local se fixe à un site près ou sur ces hélices et prévient ainsi tout changement de conformation du canal.

D'après : Butterworth et Strichartz, 1990. [6]

b. Autres actions des anesthésiques locaux

Les effets des anesthésiques locaux sur des **tissus excitables autres que nerveux** (muscles, cœur) sont considérablement différents d'une part du fait de la différence de structure (myélinisation et conduction saltatoire) et d'autre part du fait des propriétés membranaires différentes de ces tissus (sélectivité ionique, rôle du calcium). [13, 28]

De plus, il existe des familles de canaux sodiques. Ainsi les canaux sodiques cardiaques sont différents des canaux du cerveau ou des axones nerveux. Un même tissu peut contenir plusieurs types de canaux. La différence d'affinité des anesthésiques locaux pour tel ou tel type de canal sodique expliquerait la différence de toxicité entre eux. [28]

De cette constatation, on peut comprendre que la pharmacologie des anesthésiques locaux peut-être différente selon le type de canal. On ne peut donc pas extrapoler les résultats obtenus sur nerf isolé à l'explication des effets anti-arythmiques de la lidocaïne. [6]

Les anesthésiques locaux peuvent agir sur d'**autres types de canaux ioniques**. Par exemple, ils interagissent avec les canaux potassiques. Cependant, ils ont une affinité moindre pour ceux-ci, en comparaison avec les canaux sodiques. Et si ils abolissent tout courant entrant de sodium, ils n'ont qu'un effet mineur sur le courant potassique. Il s'agit plutôt d'un effet secondaire. Ainsi les courants potassiques et la pompe Na^+/K^+ permettent de maintenir un potentiel membranaire de repos à peu près constant malgré le blocage des canaux sodiques. [13]

2. Effet analgésique de la lidocaïne

Par interférence avec le flux de sodium au niveau cellulaire, la lidocaïne bloque le potentiel d'action et de ce fait, le message nerveux. L'activité antinociceptive est très élevée par action sur le message afférent mais également, lors d'anesthésie épidurale ou tronculaire, tout ou partie des influx efférents, notamment ceux provenant du système orthosympatique. Ces derniers jouent un rôle important dans le stress et la douleur lors de chirurgie. [28, 78]

Les anesthésiques locaux, dont la lidocaïne, peuvent **bloquer tous les nerfs**, y compris les nerfs moteurs. La progression de l'anesthésie est liée au diamètre de la fibre et la présence ou non de myéline, mais également par la fréquence de décharge et la vitesse de conduction. [45] Ainsi, les fibres sont affectées préférentiellement dans l'ordre suivant : système nerveux autonome, nociception, thermorégulation, sensibilité au toucher, proprioception, tonus musculosquelettique. L'animal anesthésié localement est paralysé si l'anesthésie est assez vaste. [78]

De façon générale, les fibres de petit diamètre (fibres B et C) sont bloquées avant les fibres de grand diamètre (fibres A). A diamètre égal, les fibres myélinisées sont bloquées avant les fibres non myélinisées. Sont ainsi bloquées dans l'ordre, d'abord les fibres C, puis B puis $A\delta$ et enfin, les fibres $A\gamma$, β et α . [28, 45]

Cependant, des considérations anatomiques peuvent modifier cet ordre. En effet, lors du bloc de gros tronc périphériques, les fibres motrices, situées sur la partie la plus externe du nerf peuvent être bloquées avant. [78]

3. Effets secondaires de la lidocaïne

Ils sont observés essentiellement lors de surdosage ou de mauvaise utilisation de la lidocaïne, notamment lors d'injection intraveineuse accidentelle.

La toxicité est importante pour le système nerveux central et le système cardiovasculaire notamment. La toxicité nerveuse centrale se produit à des doses plus faibles que la toxicité cardiovasculaire. [42]

a. Effets sur le système nerveux

Ce sont les signes de toxicité qui apparaissent en premier. [42]

Les premiers signes observés sont une excitation du système nerveux, probablement liée à un blocage des voies inhibitrices dans le cortex cérébral par les anesthésiques. On observe alors des tremblements musculaires et des convulsions. [42, 45, 78]

Si la dose de lidocaïne est encore plus importante, une brève période d'excitation est suivie d'une dépression du système nerveux central. Une perte de conscience et un coma peuvent apparaître, pouvant aboutir à un arrêt respiratoire. [45]

La lidocaïne a également une toxicité locale qu'il faut prendre en compte. Il s'agit essentiellement de lésions nerveuses et musculaires au point d'injection. Cependant cette toxicité locale est faible et le plus souvent réversible. [42, 45]

b. Effets sur le système cardiovasculaire

Les effets observés sont liés à l'action directe de la lidocaïne sur le cœur et les muscles lisses des vaisseaux périphériques, mais également à une action indirecte via le système nerveux autonome. [45]

Les effets directs sur le cœur sont à la fois électrophysiologiques (diminution du taux de dépolarisation d'où des troubles du rythme dont une bradycardie) et mécaniques (diminution de la contractilité du myocarde). Ces deux mécanismes tendent à diminuer le débit cardiaque.

A des concentrations basses, on peut observer une vasoconstriction périphérique. Cependant, l'effet le plus courant aux doses usuelles et à des doses supérieures est une vasodilatation périphérique. [45]

La vasodilatation périphérique associée à une baisse du débit cardiaque conduit à une hypotension. [45]

Un des risques importants est lié à l'administration accidentelle intraveineuse qui peut engendrer un collapsus avec hypotension, bradycardie sinusale et arythmie, pouvant conduire à un arrêt cardiaque si la dose est très importante. [78]

c. Effets sur le système respiratoire

Une dépression respiratoire d'origine périphérique peut-être observée lorsque les muscles respiratoires sont impliqués. C'est notamment un risque lors d'administration épidurale. [78]

d. Effets sur le système digestif

Une perfusion de lidocaïne à 76µg/kg/mn induit des nausées et des vomissements chez le chien. [87]

e. Autres effets secondaires

Les anesthésiques locaux peuvent également être à l'origine d'allergies ou d'une réaction de méthémoglobinémie. Ces réactions sont rares. [42, 45, 52]

V. Utilisation thérapeutique

1. Indications et contre-indications

L'intérêt des techniques d'anesthésie loco-régionale est majeur dans le cadre du contrôle de la douleur en période péri- et postopératoire. Elles seules permettent :

- de supprimer ou d'inhiber la transduction, c'est-à-dire la perception du signal algogène et sa traduction en influx électriques ;
- et/ou la transmission de la douleur au niveau périphérique ;
- et de limiter les doses des anesthésiques généraux à une utilisation hypnotique. [78]

Cependant, il faut respecter les doses préconisées pour éviter toute toxicité, notamment chez certaines catégories d'animaux.

Ainsi chez la **femelle gestante** , l'activité des cholinestérases plasmatiques est réduite. La dispersion et la profondeur de l'anesthésie locales par voie épidurale ou spinale sont alors plus importantes lors d'utilisation d'anesthésiques locaux de la famille des aminoesters. Ce phénomène peut faire intervenir un engorgement des vaisseaux spinaux aussi bien que des modifications hormonales. Il convient donc de diminuer la dose d'anesthésique chez ces animaux lors d'anesthésie par ces voies. [45]

Du fait de son pouvoir de liaison aux protéines, les animaux souffrant d'**hypoprotéinémie** sont plus sensibles à la toxicité de la lidocaïne. Les doses doivent donc être diminuées en conséquences chez ces animaux. [42]

2. Voies d'administration

Il faut faire la distinction entre l'anesthésie locale de surface et l'anesthésie de conduction. La première consiste à déposer une substance anesthésique sur la peau ou à la surface d'une muqueuse pour bloquer les terminaisons sensibles (anesthésie de surface, infiltration, administration intrapleurale ou intrapéritonéale). Lors d'anesthésie de conduction, on bloque la transmission de l'influx nerveux en injectant l'anesthésique en périphérie ou sur le trajet

d'un ou plusieurs nerfs (anesthésie tronculaire, mais également anesthésie épidurale car on bloque alors les nerfs à leur sortie de la moelle). [78]

Il faut travailler dans des conditions de travail respectant une asepsie stricte et éviter l'injection ou le dépôt sur des zones inflammatoires ou infectées car le pH acide empêche la libération de la forme basique non ionisée, la seule susceptible de diffuser le long de l'axone neuronal. [78]

a. Anesthésie de surface et infiltration

Anesthésie de surface

L'anesthésie de surface consiste en une application locale sur la peau ou une muqueuse. La plupart des anesthésiques locaux ne sont pas efficaces sur une peau non endommagée. [45] Cependant, une crème contenant un mélange lidocaïne et procaïne peut être utilisée sur la peau pour faciliter les ponctions veineuses par exemple. On utilise la lidocaïne également sur la muqueuse trachéale sous forme de spray lors d'intubation endotrachéale pour limiter le risque de laryngospasme. [42, 79]

Anesthésie par infiltration

Il s'agit du mode d'administration le plus utilisé des anesthésiques locaux.

L'anesthésie par infiltration consiste à déposer un volume donné d'anesthésique local dans la peau ou au contact de la zone opératoire (plèvre, périoste, membrane synoviale...). La lidocaïne diffuse ensuite jusqu'aux terminaisons nerveuses pour assurer l'anesthésie. [42, 45, 72]

Pour les petits animaux, compte tenu de la concentration des solutions disponibles, il peut être nécessaire de diluer l'anesthésique local pour obtenir un volume suffisant pour la diffusion de l'anesthésique. [79]

Cas particulier de l'anesthésie intrapéritonéale

Il s'agit d'une anesthésie de surface particulière. On applique l'anesthésique local dans toute la cavité abdominale (lavage intrapéritonéal) ou sur un organe abdominal recouvert de la séreuse péritonéale. C'est la méthode qui est utilisée dans notre expérience, puisque nous appliquons la lidocaïne en instillation sur les ovaires et la région péri-ovarienne. [50, 71, 87] Cette méthode est utilisée lors de laparoscopie, notamment gynécologique chez l'homme. [55]

b. Anesthésie tronculaire

L'anesthésie tronculaire consiste à déposer de l'anesthésique local sur ou à proximité d'un ou plusieurs nerfs afin d'anesthésier une région du corps de l'animal. [45, 79]

On peut la réaliser pour des interventions sur la tête – pour des chirurgies de l’œil, des oreilles ou des dents – ou sur les membres. Cette technique est utilisée, pour l’analgésie per- et postopératoire qu’elle procure, seule ou, le plus souvent, en association avec une anesthésie ou une tranquillisation générale. [79]

c. Anesthésie épidurale

L’anesthésie épidurale consiste en une administration périurale d’anesthésique en région lombo-sacrée. Chez le chien la méthode est peu risquée car la moelle épinière se termine aux alentours de L5-L7 et le cône dural au niveau de L7-S2 (des variations peuvent exister selon les races). Le cône est si petit qu’une injection effectuée à ce niveau est toujours extradurale. Chez le chat, la moelle épinière se termine entre L7 et S3. Il existe donc un risque de perforation de la dure-mère et d’administration sous-arachnoïdienne. En cas de doute ou de positionnement sous-arachnoïdien, il faut administrer la moitié de la dose uniquement pour limiter les risques d’arrêt cardio-respiratoire accidentel. [79]

L’anesthésie intervient par action sur les nerfs avant qu’ils ne sortent de la colonne vertébrale. [45]

Cette technique permet une analgésie avec de plus faibles doses, donc moins d’effets secondaires. La qualité de l’analgésie est meilleure et plus longue que par les autres voies parentérales. Cependant, il faut que le manipulateur soit expérimenté pour éviter les complications liées à la technique, notamment chez le chat. [79]

d. Anesthésie intra-articulaire

Elle est très utilisée en médecine équine dans le diagnostic et le traitement des boiteries. [45] En pratique canine, elle est utile en post-opératoire essentiellement. [42] On injecte dans l’espace intra-articulaire un volume d’anesthésique suffisant pour remplir la cavité. L’anesthésique le plus souvent utilisé est la bupivacaïne. [42, 54]

3. Posologie

L'utilisation d'un volume plus important ou d'une solution plus concentrée accélère le temps d'action de l'anesthésique. Lors d'injection épidurale, le volume intervient également dans la dispersion de l'anesthésique : plus le volume est important, plus grande est la longueur de moelle sur laquelle le produit agit. [45]

L'anesthésique peut être utilisé seul ou avec un vasoconstricteur (adrénaline) pour augmenter l'intensité et la durée d'action de l'anesthésique local en diminuant son absorption vasculaire. On peut également additionner la solution avec de la hyaluronidase (5 à 15 U/mL d'anesthésique local) pour augmenter la zone et la rapidité d'action de l'anesthésique. Les utilisations de ces molécules adjuvantes sont controversées en raison de leurs effets secondaires non négligeables et l'efficacité souvent suffisante de l'anesthésique utilisé seul. [78]

Chez le chat, on peut administrer une dose totale de 2 à 6mg/kg sans danger. [42, 61, 79] Certaines publications vont jusqu'à une dose de 10mg/kg. Ces doses sont déduites de la dose cumulative administrée par intraveineuse qui produit des convulsions. Elle est d'environ 12mg/kg chez le chat. Cette dose est supérieure chez le chien. [16, 22, 42, 44]

Nous ne disposons pas de données bibliographiques sur l'utilisation de lidocaïne par voie intrapéritonéale chez le chat. Les doses utilisables dans ce cadre ne sont donc pas connues.

Chez la chienne, des doses totales de 8,8mg/kg ont été utilisées sans signe de toxicité lors d'utilisation intrapéritonéale. [8, 87]

Chez l'homme, de nombreuses études existent. On peut utiliser une dose de 11mg/kg par voie intrapéritonéale sans risque de toxicité. [1, 2, 18, 19, 49, 50, 55, 71, 85, 86, 87]

4. Toxicité

La concentration sanguine en lidocaïne est dépendante de la dose totale injectée et non de la concentration de la solution utilisée. On cherche donc à connaître les doses cumulatives qui induisent une toxicité dans les différentes espèces. [13]

La toxicité nerveuse apparaît avant la toxicité cardiovasculaire. Les convulsions sont les premiers signes de toxicité recherchés.

Des études menées chez le chien et le chat ont permis de connaître les doses cumulatives par voie intraveineuse qui causent des convulsions dans les deux espèces :

- Chez le chien, cette dose est d'environ 20mg/kg ($20,8 \pm 4,0$ mg/kg IV dans l'étude de Feldman et al. [16] et $22,0 \pm 6,7$ mg/kg IV dans l'étude de Liu et al. [44]).
- Chez le chat la dose est de $11,7 \pm 4,6$ mg/kg. [42]

La dose létale cumulative par intraveineuse est 3,5 fois plus élevée que la dose convulsivante chez le chien : la dose est de $76,2 \pm 15,1$ mg/kg. [44]

La mort survient par hypotension, arrêt respiratoire et finalement asystolie. [16]

5. Interactions médicamenteuses

Certaines molécules augmentent le métabolisme de la lidocaïne, diminuant ainsi la toxicité systémique, alors que d'autres modifient ce métabolisme dans le sens d'une augmentation de la lidocaïne circulante et donc de sa toxicité.

Augmentation du métabolisme de la lidocaïne

C'est le cas du phénobarbital. Cette molécule produit une induction enzymatique au niveau du foie. Ces enzymes interagissent avec les biotransformations de la lidocaïne en stimulant la formation de glycine xylidine (GX). Le métabolite apparaît en plus grande quantité et plus rapidement chez les chiens épileptiques traités au phénobarbital. [13]

Diminution du métabolisme de la lidocaïne

C'est notamment le cas de certains anesthésiques généraux, tels que les anesthésiques gazeux et le propranolol. Ces molécules diminuent le flux sanguin hépatique ce qui a pour effet de ralentir le métabolisme de la lidocaïne. La clairance hépatique est ainsi diminuée de moitié lors d'anesthésie gazeuse chez le chien. [13]

Comme la lidocaïne est une molécule très liée aux protéines plasmatiques, un déplacement de l'équilibre qui s'instaure peut-être observé lors d'utilisation concomitante d'une molécule à fort pouvoir de liaison aux protéines. Ainsi l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple, peut précipiter le développement d'une toxicité systémique. [42]

B. Anesthésie générale

B1. Kétamine

La kétamine fait partie de la famille des **agents anesthésiques dissociatifs**. Cette appellation provient de la description des effets de ces produits en médecine humaine : le sujet ressent une profonde analgésie sans modification des autres sensibilités, avec un sommeil très superficiel, souvent accompagné d'hallucinations. Cette sensation est décrite par les patients humains comme une « dissociation de l'esprit et du corps » d'où le nom d'anesthésiques « dissociatifs ». [47]

En médecine vétérinaire, on considère que l'anesthésie dissociative est caractérisée par la catatonie, la catalepsie, l'analgésie et l'amnésie.

I. Présentation de la kétamine

1. Structure

La kétamine ou **2-ortho-chlorophényl-2-méthylamino-cyclohexanone** appartient au groupe des aryl-cyclo-alkylamines. [4]

La kétamine est utilisée sous forme de chlorhydrate de kétamine en solution aqueuse. [4]

2. Propriétés physico-chimiques

La kétamine est une base faible dont le pKa (7,5) est proche du pH sanguin. [43]

La solution de chlorhydrate de kétamine a un pH compris entre 3,5 et 4,5. [4] Cette acidité de la solution provoque une irritation au point d'injection et donc une douleur lors d'utilisation intramusculaire. Cet inconvénient n'est pas présent lors d'injection intraveineuse. [4, 68]

La molécule de kétamine a un faible poids moléculaire. Elle est liposoluble. [43]

La liaison aux protéines plasmatiques et à l'albumine est dépendante du pH, elle diminue à un pH inférieur à 7,4 et augmente à un pH supérieur. [4]

II. Pharmacocinétique

1. Absorption

La liposolubilité de la kétamine permet une absorption rapide quelque soit la voie d'administration parentérale. On obtient le pic plasmatique en quelques minutes – 10 minutes pour la voie intramusculaire. [4, 43]

2. Distribution

La kétamine est rapidement distribuée dans tout le corps, d'abord au niveau du système nerveux central, du foie, des poumons et du tissu adipeux. La concentration maximale apparaît en moins de 15 minutes dans la plupart des tissus. Cependant, la redistribution est également très rapide, ce qui explique la courte durée de l'effet anesthésique. [4, 47]

Chez le chat, la demi vie de distribution est d'environ 3 minutes. [4]

3. Biotransformation

[45] [4] [70] [57] [35]

Chez le **chien**, la kétamine subit des **biotransformations hépatiques**. [60] Des réactions de N-déméthylation et hydroxylation du cycle cyclohexanone permettent la formation de dérivés glucuronés hydrosolubles qui sont ensuite éliminés par le rein. [4] Certains métabolites, notamment la norkétamine, ont une action hypnotique propre qui prolonge l'action de la kétamine. [37]

Une faible part de la kétamine injectée est éliminée inchangée par le rein.

Chez le **chat**, les proportions sont inversées. La kétamine subit peu de transformation hépatique. [73]

4. Elimination

Chez le chat, le métabolisme hépatique de la kétamine est très limité et la majorité de la kétamine injectée est éliminée inchangée par le rein. La demi-vie de la kétamine est indépendante de la voie parentérale utilisée. Elle est de $66,9 \pm 24,1$ mn. [4]

La demi-vie d'élimination est prolongée et le retour à un état normal est ralenti par l'utilisation de prémédications telles que le diazépam. [43]

III. Pharmacodynamie

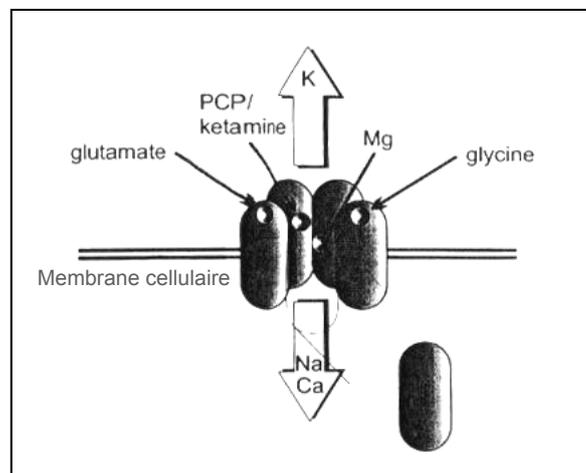
1. Mode d'action

La kétamine agit au niveau du système nerveux central. Elle a des effets dépresseurs sur certaines parties de l'encéphale – comme le noyau central du thalamus et l'axe neocorticothalamique qui permet la transmission du thalamus au cortex – et des effets stimulants pour d'autres – comme le système limbique et notamment l'hippocampe. [4] Ces actions sur différentes parties du système nerveux central permettent d'expliquer l'état de catalepsie observé, mais également les hallucinations et l'analgésie apportées par la kétamine. [4, 68]

Au **niveau moléculaire**, la kétamine agit sur différents récepteurs. Son action principale est un **antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA** (N-acétyl-D-aspartate). Ils sont situés au niveau postsynaptique et ont un rôle important dans la transmission synaptique dans le système nerveux central des mammifères. [47, 73]

Le récepteur est une protéine composée de cinq sous-unités entourant un canal ionique perméable aux ions calciques et dans une certaine mesure aux ions sodiques et potassiques. Le récepteur est activé par la liaison d'une molécule de glutamate, acide aminé excitateur le plus courant au niveau du système nerveux central. Il nécessite également une molécule de glycine comme co-agoniste obligatoire. Le récepteur est inhibé par le magnésium et par la kétamine qui se fixent chacun au niveau de sites spécifiques et différents de ceux des ligands activateurs (*Cf. figure 9*). La kétamine se fixe sur le site de liaison de la phénylcyclidine et bloque le récepteur de façon non compétitive. Le blocage est dépendant du temps, de la concentration et de la fréquence de stimulation. [37]

Figure 9 : Schéma du récepteur NMDA, différents sites de liaison des ligands.



La kétamine, la phénylcyclidine (PCP) et les ions Mg^{2+} bloquent le récepteur alors que le glutamate et la glycine sont nécessaires à son activation. Le récepteur fonctionne comme un canal ionique qui laisse passer les ions Ca^{2+} et, dans une moindre mesure, les ions Na^+ et K^+ .

Une des sous-unités a été enlevée pour permettre de voir les sites de fixation de la kétamine et du magnésium.

D'après : Kohrs et Durieux, 1998. [37]

La kétamine inhibe également les récepteurs au glutamate non NMDA mais de façon moins marquée. [37]

L'activation des récepteurs NMDA et non NMDA par le glutamate stimule la synthèse de NO et augmente la production de GMPc intracellulaire. Le NO joue un rôle de neurotransmetteur dans la perception douloureuse au niveau central et périphérique. La kétamine permet donc d'inhiber la synthèse de NO. [37]

La kétamine interagit avec d'**autres systèmes de récepteurs et de neurotransmetteurs**. Ces interactions sont moins importantes pour expliquer le mécanisme d'action de la kétamine. [37]

Ainsi, elle agit sur les récepteurs aux opioïdes : cette action a un rôle mineur sur les effets analgésiques, par contre l'interaction avec les récepteurs κ peut expliquer les effets psychomimétiques de la kétamine. [37]

Elle interagit par ailleurs avec de nombreux médiateurs (sérotonine, dopamine...). Notons que chez le chat, la sérotonine semble provoquer une catalepsie et la dopamine induit des tressautements musculaires. [37]

Enfin, la kétamine limite le recaptage de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) au niveau synaptique, elle renforce alors son effet inhibiteur sur les cellules neuronales et donc son effet anesthésique. Cependant, cet effet n'est observé qu'à des doses supérieures aux doses normalement utilisées en clinique, il est donc peu important en pratique. [37, 47]

2. Effet « anesthésique » de la kétamine

La kétamine produit une **anesthésie** très différente de celle obtenue par les autres classes de molécules anesthésiques. L'animal est en catalepsie avec une narcose peu profonde. L'amnésie est marquée – les acides aminés neuroexcitateurs auraient un rôle dans la mémorisation et l'apprentissage. La dépression corticale explique la sédation et l'inconscience relative obtenue. La stimulation du système limbique provoque une hypnose et donne l'impression d'un animal déconnecté du réel mais percevant encore des stimuli. [36, 68, 73]

L'**analgésie** liée à l'utilisation de la kétamine est obtenue à faible dose. C'est une analgésie somatique – plus marquée au niveau des territoires superficiels – et ischémique. Elle est liée à la dépression des relais centraux thalamo-corticaux du message douloureux et des relais périphériques des stimulations nociceptives au niveau de la moelle épinière. Par contre l'analgésie viscérale apportée est peu importante lors d'utilisation de la kétamine seule comme anesthésique. [36, 73]

La kétamine prévient le phénomène d'hypersensibilisation et empêche le « wind-up » lié à l'activation des récepteurs NMDA au niveau de la corne dorsale de la moelle. Elle pourrait même abolir une hypersensibilité déjà établie. [36, 39, 80]

3. Effets secondaires

a. Effets sur le système nerveux central

La kétamine peut induire des convulsions chez le chien. [73] Chez le chat, ce phénomène est plus rare. [25] Les crises peuvent cependant apparaître, notamment à des doses élevées. Les crises sont modérées chez le chat. [4, 73]

La kétamine est un stimulant du métabolisme cérébral et un vasodilatateur cérébral. Elle produit une augmentation du flux sanguin et de la consommation d'oxygène dans le cerveau. On observe également une augmentation de la pression intracrânienne et du liquide céphalorachidien liée à la vasodilatation sanguine cérébrale et à l'augmentation de la pression sanguine systémique. [4]

La kétamine est un puissant hallucinogène. C'est pourquoi on observe des troubles du comportement sur les animaux ayant été anesthésiés à la kétamine seule au moment du réveil.

[43] Ils sont liés à une action centrale de la kétamine induisant une mauvaise interprétation des informations sensibles et à son action sur le système limbique. Chez le chat, les réactions au réveil sont caractérisées par une ataxie, une activité motrice exacerbée, une hyperreflexie, hypersensibilité au toucher, des comportements d'évitement d'objets imaginaires, et parfois de l'agressivité. Ces réactions sont exacerbées lors de stimulation sensorielle. Il faut donc essayer de garder l'animal dans un environnement le plus calme possible – peu de bruit, éviter les changements brutaux de luminosité, manipulations minimales et douces. Le réveil est moins agité lors d'utilisation de molécules tranquillisantes, comme la médétomidine. [43]

b. Effets sur le tonus musculaire et sur les réflexes

La kétamine induit une hypertonie musculaire. C'est pourquoi on l'associe fréquemment à des molécules ayant des propriétés myorelaxantes. [22, 60, 73]

Des mouvements de l'animal restent possibles. On peut observer un léchage des lèvres, des petits mouvements de la tête, une rigidité et une extension des membres antérieurs. [4, 60]
Par contre, les mouvements et les vocalises dus à la douleur peuvent être reconnus, évalués et surtout traités.

Les réflexes cornéen, pharyngé et laryngé sont conservés. Il est alors difficile d'évaluer la profondeur de l'anesthésie par la perte de ces réflexes. [4, 60]

c. Effets sur le système cardiovasculaire

La kétamine stimule directement le système cardiovasculaire. C'est du à un effet central qui mime les effets d'une stimulation du système nerveux sympathique. [4]
Elle augmente le débit cardiaque, la pression moyenne aortique, la pression artérielle pulmonaire, la pression veineuse centrale, et la fréquence cardiaque. [25] Le système nerveux adrénergique doit être intact pour que cette réponse cardiaque soit présente. Donc la kétamine agit probablement soit en stimulant directement les centres adrénergiques soit indirectement par inhibition de la capture des catécholamines par les terminaisons nerveuses, surtout la noradrénaline. [4, 22, 43, 68]

En revanche, il n'y a pas de changement des résistances périphériques. [60]

La kétamine présente l'avantage d'abaisser le seuil de sensibilité du myocarde aux arythmies induites par les catécholamines endogènes lors d'anesthésie à l'halothane. [60]

d. Effets sur le système respiratoire

La kétamine contrairement à beaucoup d'anesthésiques, est peu dépressive pour le système respiratoire. [25] La dépression respiratoire est en général passagère. On observe également des phénomènes dose-dépendants comme une respiration apneustique (pause en fin d'inspiration) et une tendance à l'acidose respiratoire chez le chat. [60, 68]

Elle stimule les sécrétions des glandes muqueuses trachéo-bronchiques. [73]

Les réflexes pharyngé et laryngé restent présents, ce qui conduit à une augmentation du laryngospasme, bronchospasme et de la toux secondaire aux sécrétions ou aux manipulations de l'oropharynx. [4, 68]

Elle diminue la résistance des voies aériennes chez les humains asthmatiques. [4]

e. Effets sur les yeux

La kétamine est à l'origine d'une légère augmentation de la pression intraoculaire. [43]

Elle provoque un nystagmus, présent notamment au moment de l'induction et du réveil. [4]

La kétamine induit une mydriase. [60]

Les sécrétions lacrymales sont augmentées. [73] Cependant, des ulcérations de la cornée peuvent apparaître suite à des interventions longues du fait de l'ouverture persistante des paupières. [43]

f. Effets sur le tractus digestif

La kétamine stimule la sécrétion salivaire. Cette hypersalivation pouvant conduire à un spasme laryngé et à une obstruction des voies respiratoires, on peut utiliser une prémédication contenant un anticholinergique. [22]

Le réflexe de déglutition est conservé dans la plupart des cas. Les risques de fausse déglutition sont donc moins importants. Cependant, il est quand même conseillé d'intuber l'animal pour éliminer tout danger. [68]

La kétamine, par ailleurs, ne provoque que peu de vomissements, et agit très modérément sur le transit digestif. [47]

g. Effets sur l'appareil urogénital

La kétamine augmente le tonus utérin, mais le flux sanguin de l'utérus reste inchangé. [68]

La kétamine franchit la barrière placentaire. [73]

La kétamine a peu ou pas d'actions sur le cœur fœtal, mais elle ralentit les mouvements respiratoires du futur nouveau né. [47]

Elle n'a aucun effet tératogène. [47]

h. Effets sur les cellules sanguines

Chez le chat, une diminution du nombre de leucocytes circulants a été rapportée. [73]

IV. Utilisation thérapeutique

1. Indications et contre-indications

La kétamine du fait de sa souplesse d'emploi est très couramment utilisée en médecine vétérinaire. L'induction est rapide par voie intraveineuse ou intramusculaire et les effets secondaires cardio-respiratoires sont très peu marqués.

Elle permet une contention chimique des animaux, mais également des interventions chirurgicales mineures – notamment des interventions concernant le territoire cutané, l'analgésie apportée étant uniquement superficielle. [73] Pour des actes plus importants, il faut avoir recours à des associations : l'analgésie viscérale induite par la kétamine est insuffisante pour des chirurgies abdominales de plus de 30 minutes par exemple ou pour des chirurgies orthopédiques. [4]

Cependant, la kétamine est **contre-indiquée** dans certains cas :

- Les animaux présentant une anomalie du système nerveux central que ce soit un trauma, une tumeur ou tout autre cause d'augmentation de la pression intracrânienne ; [4, 80]
- les animaux épileptiques ne semblent pas plus sujets aux crises convulsives induites par la kétamine que les autres, cependant, il semble plus raisonnable d'éviter cette molécule dans ce cas ; [4, 73]
- les animaux souffrants de problèmes cardiaques doivent être anesthésiés avec précautions même avec la kétamine – il faut notamment éviter d'utiliser cette molécule chez les animaux souffrant d'une insuffisance coronaire car la kétamine augmente la consommation d'oxygène du myocarde ainsi que chez les animaux souffrant d'hypertension non contrôlée ou d'anévrisme artériel du fait des propriétés hypertensives de la molécule ; [4]
- les animaux présentant une hémorragie importante – la kétamine étant hypertensive peut aggraver les saignements, il faut donc diminuer les doses utilisées [4]
- les animaux insuffisants hépatiques ou rénaux ne métabolisent pas bien la kétamine, la durée d'anesthésie et le risque sont donc accrus ; [4, 68, 73]
- la kétamine est déconseillée pour les chirurgies oculaires et pour les animaux présentant une augmentation de la pression intraoculaire. [4, 73]

2. Voies d'administration

Les **voies parentérales** sont les plus couramment utilisées en pratique.

La kétamine peut être utilisée par voie intraveineuse. C'est la voie la plus sûre et la plus rapide, les administrations d'anesthésiques qui peuvent s'avérer nécessaires sont effectuées à la demande et d'action rapide. [22, 36, 38, 73]

Des perfusions de kétamine peuvent également être mises en place, notamment lorsque la molécule est utilisée comme analgésique, à très faible dose. [36, 38]

La voie intramusculaire et la voie sous-cutanée provoquent une douleur locale à l'injection. La voie intramusculaire est cependant très utilisée en pratique pour tranquilliser les animaux

ou lors d'intervention de courte durée, l'administration supplémentaire d'anesthésique n'étant pas aisée dans ce cas. [4, 68]

La kétamine peut également être utilisée par **voie épidurale**. Elle permet une analgésie dose dépendante essentiellement somatique. [36]

Chez les chats très sauvages, on peut administrer la kétamine en pulvérisant la solution dans la bouche de l'animal lorsqu'il crache. Cette procédure permet d'immobiliser le chat, cependant, l'**administration orale** produit une salivation intense liée au goût amer de la solution et au pH acide. [4]

Chez l'homme, elle est utilisée sous forme de **topique**, associée à la morphine le plus souvent, dans les cas de brûlures. [36]

3. Posologie

La plupart des protocoles anesthésiques pour des interventions chirurgicales nécessitent d'associer la kétamine à d'autres molécules. Celles-ci apportent une myorelaxation et/ou une analgésie qui seraient insuffisantes avec la kétamine seule.

La posologie d'utilisation de la kétamine seule pour la sédation est de 10 à 20mg/kg par voie intramusculaire (les posologies présentées dans la littérature allant de 2 à 45mg/kg). [4, 68]
Les doses sont réduites de moitié lors d'utilisation intraveineuse, allant de 2 à 8mg/kg. [4, 68]

Les doses recommandées pour l'utilisation de la kétamine en tant qu'analgésique sont des doses sub-anesthésiques. Elles sont de 1 à 2,5mg/kg par voie intramusculaire et de 0,25 à 1mg/kg par voie intraveineuse. [39, 61, 73, 80]

Lors d'utilisation en association avec d'autres molécules, les doses nécessaires sont plus faibles car l'association potentialise les effets de la kétamine. Par exemple, on peut associer 5mg/kg de kétamine à 0,25mg/kg de diazépam. En mélange avec la médétomidine à 80µg/kg chez le chat, la posologie la plus fréquemment rencontrée est de 5 à 10mg/kg par voie intramusculaire. [43, 60, 68]

B2. Médétomidine

I. Présentation de la médétomidine

La médétomidine fait partie de la famille des **alpha₂-agonistes**. Ces composés se fixent sur les récepteurs noradrénergiques de type alpha₂ de façon préférentielle. Certains d'entre eux peuvent avoir conservé une activité de type alpha₁.

Ces molécules sont utilisées pour leurs propriétés sédatives et analgésiques en médecine vétérinaire et en médecine humaine.

Il existe un **antagoniste** de la médétomidine, l'**atipamézole**, un alpha₂ antagoniste.

1. Structure

La médétomidine est un dérivé de l'**imidazole**. Le principe actif est le **chlorhydrate de 4-(1-(2,3-diméthylphényl) éthyl)-1H-imidazole**. [12, 21, 22] Il s'agit d'une molécule qui possède deux isomères. Les préparations vétérinaires contiennent un mélange racémique, mais c'est essentiellement la forme dextrogyre qui est active. [12, 22]

L'**atipamézole** est également une molécule dérivée de l'imidazole dont le principe actif est la chlorhydrate de 4-(2 éthyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazole. [21]

2. Propriétés physico-chimiques

La médétomidine est une molécule liposoluble sous sa forme non ionisée. [75] Les sels sont solubles dans l'eau. Il s'agit le plus souvent de sels de **chlorhydrate de médétomidine**. [33]

La médétomidine est une base faible. [33]

II. Pharmacocinétique

1. Absorption

L'absorption de la médétomidine est rapide et complète par voie intramusculaire ou intraveineuse. Le temps de demi-vie d'absorption est d'environ 7 minutes après injection intramusculaire. Chez le chat la concentration maximale est atteinte en environ 15 minutes. [33, 65]

L'administration orale et l'absorption par la muqueuse intestinale et gastrique produit une faible sédation car la médétomidine est métabolisées de façon importante lors du premier passage hépatique. Chez le chien, il faut alors utiliser des doses jusqu'à cent fois plus importantes pour obtenir un effet sédatif équivalent. [12, 81]

L'absorption de l'**atipamézole** est rapide. Chez le chat, la demi-vie d'absorption est de 2,5 minutes après injection intramusculaire. [33]

2. Distribution

La médétomidine est distribuée dans tout le corps rapidement du fait de sa liposolubilité. Elle est présente dans la circulation sous forme inactive liée aux protéines à 85%, le reste est sous forme libre. Le temps de demi-vie de distribution moyen est inférieur à 10 minutes. La concentration maximale dans le cerveau est atteinte en quelques minutes (3 à 15 minutes) après injection intramusculaire. [33, 65]

L'**atipamézole** a une distribution à peu près similaire à celle de la médétomidine. Cependant, il faut remarquer que la biodisponibilité après injection sous cutanée est relativement faible (moins de 10%). [33]

3. Biotransformation

Chez le **chien**, la médétomidine subit **une biotransformation dans le foie**. [65] Elle consiste en une oxydation et une glucuroconjugaison qui permet d'aboutir à des métabolites polaires inactifs. La glucuroconjugaison est observée essentiellement chez le chien, elle est très peu présente chez le chat. Ainsi très peu de ces conjugués sont retrouvés dans les urines de chat. On retrouve cependant dans toutes les espèces des produits de l'hydroxylation du groupe méthyl. [33]

La biotransformation est dépendante du bon fonctionnement du foie et du flux sanguin hépatique.

L'**atipamézole** subit des transformations hépatiques de même type que celles de la médétomidine et aboutissent à des métabolites polaires. [33]

4. Elimination

L'élimination est principalement assurée **par les reins**. Un faible pourcentage (5,5+/-3,2% chez le chat) est éliminé dans par voie fécale. [65]

Seuls 5% de la molécule est éliminée sous sa forme d'origine, le reste est éliminé sous forme de métabolites. [65]

La demi-vie d'élimination est de 1,3 heures chez le chat, après administration intramusculaire. En 24h, le chat a éliminé les 2/3 de la dose administrée. [65]

L'**atipamézole** est éliminé en grande majorité sous forme de métabolites polaires. La demi-vie d'élimination est de 2,6 heures. [33]

En restaurant les conditions hémodynamiques notamment au niveau hépatique, l'atipamézole accélère l'élimination de la médétomidine par augmentation du transport de celle-ci vers son lieu de métabolisation. [33]

III. Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

La **sédation** s'installe en quelques minutes. Les réflexes nociceptifs sont diminués ou abolis. La durée du phénomène est dose-dépendante. [75]

L'effet sédatif est d'origine centrale. La stimulation du locus coeruleus, partie du cerveau très riche en récepteurs α_2 , située a niveau du tronc cérébral, provoque une hyperpolarisation des neurones et de ce fait une inhibition de la transmission de l'influx nerveux. [12]

De plus, il semble que la médétomidine aurait une action supplémentaire centrale de réduction de la noradrénaline. Cette action contribue à l'effet sédatif de la molécule. [12]

La médétomidine a également des **effets analgésiques** intéressants. Le mécanisme d'action est relativement complexe. Il y a une action centrale et une action sur la moelle épinière. Les noyaux descendants du locus coeruleus entraînent une diminution de la perception douloureuse au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Au niveau du tronc cérébral, la noradrénaline inhibe l'activité du centre sérotoninergique modulateur de la douleur. [12]

A l'**échelle moléculaire**, le fonctionnement des α_2 agonistes fait intervenir un couplage entre plusieurs entités :

- le récepteur α_2 proprement dit,
- une protéine G,
- des effecteurs de différents types. [27, 46]

La figure 10 illustre le fonctionnement de ce couplage.

a. Récepteur α_2

Il s'agit d'une protéine enchassée dans la membrane cellulaire appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. [27]

Le site de fixation de l'agoniste α_2 est situé au niveau du segment transmembranaire de la protéine. [46]

b. Protéines G

Ce sont des protéines de liaison membranaires liées à un nucléotide de guanine. Ce sont des protéines composées de trois sous unités.

Elles sont des intermédiaires entre le récepteur et l'effecteur – canal ionique, cascade de second messenger cellulaire. Ces protéines possèdent une activité guanosine triphosphatase (GTPase). [27, 46]

c. Effecteurs

Il existe plusieurs types d'effecteurs ayant des actions très différentes sur les mouvements ioniques de la cellule ou le métabolisme de l'AMPc et donc sur l'activation de protéines.

Adénylcyclase

L'activation des récepteurs α_2 a pour conséquence une inhibition de l'adénylcyclase par l'intermédiaire de protéines G. La conséquence est une diminution de l'accumulation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). [27] On a alors une atténuation de la stimulation des protéines kinases dépendantes de l'AMPc et par conséquent de la phosphorylation des protéines de régulation. [46]

Cet effet n'est pas suffisant pour expliquer tous les effets des α_2 agonistes. [27, 46]

Changements électrophysiologiques

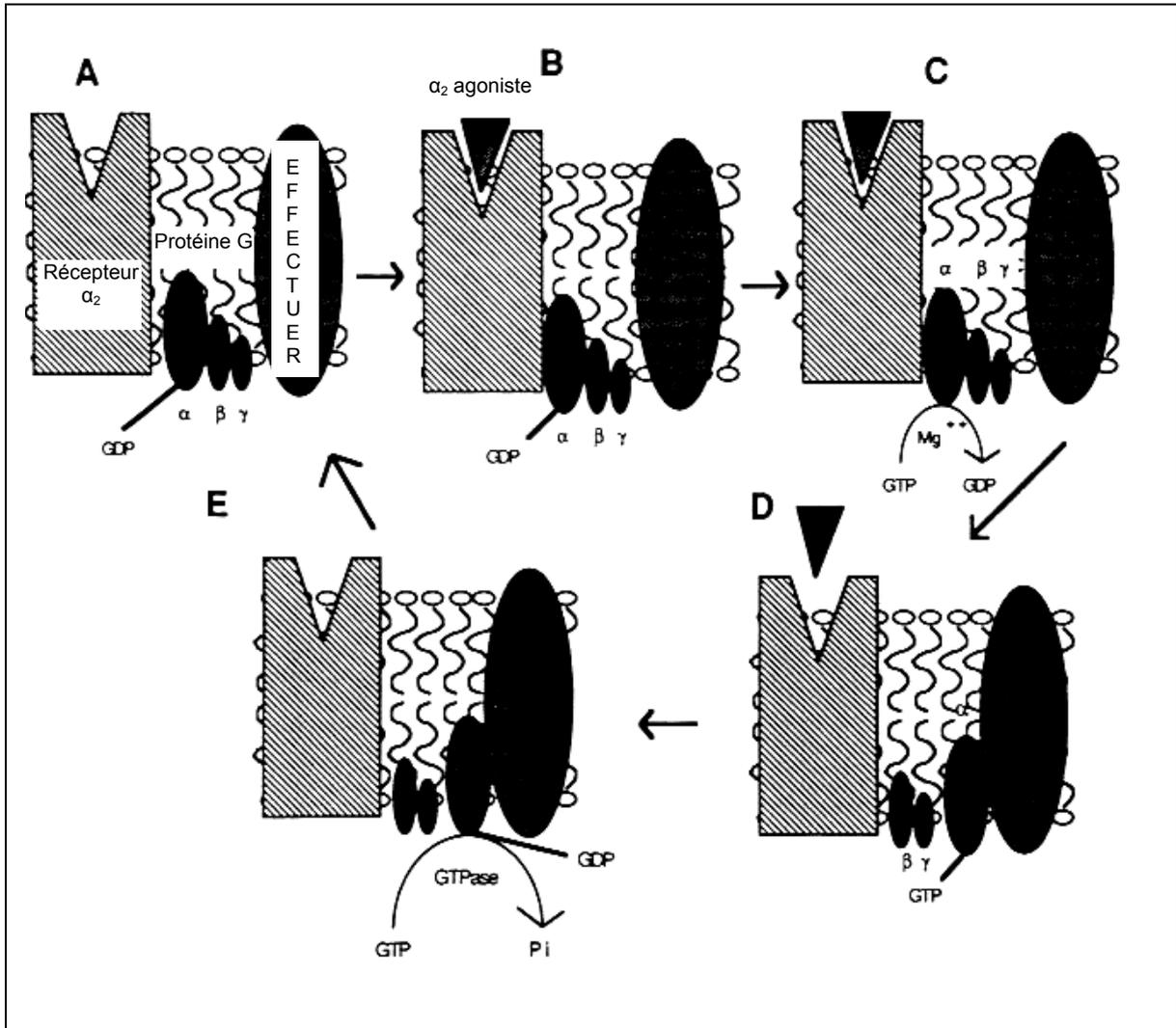
Des canaux ioniques peuvent être couplés aux protéines G. [46]

C'est le cas de canaux potassiques qui sont ainsi modulés par les récepteurs α_2 . L'ouverture des canaux potassiques provoque une sortie d'ions K^+ et donc une hyperpolarisation de la membrane. Celle-ci permet d'expliquer la suppression de la décharge nerveuse ou de certaines sécrétions. [27, 46]

Les récepteurs α_2 agissent également au niveau des canaux calciques. Ceux-ci sont couplés par une protéine de type G_o . Le blocage de l'entrée de Ca^{2+} dans les terminaisons nerveuses est responsable de l'inhibition de la fusion des vésicules contenant les neurotransmetteurs avec la membrane synaptique, bloquant ainsi la transmission du message nerveux. [27, 46]

Certaines actions des α_2 -agonistes peuvent être expliquées par la modification des échanges Na^+/H^+ . Sur des cultures cellulaires, on a montré que l'activation des récepteurs α_2 provoque une alcalinisation de l'intérieur des cellules, par l'intermédiaire d'une accélération des échanges Na^+/H^+ . Cette modification de pH a des conséquences sur le métabolisme cellulaire. Par exemple, ce phénomène permet d'expliquer l'agrégation plaquettaire causée par les α_2 -agonistes : l'alcalinisation du milieu intracellulaire stimule la phospholipase A_2 et conduit à la synthèse de thromboxane A_2 par l'activation de la voie de l'acide arachidonique. [46]

Figure 10 : Modèle de fonctionnement du couplage récepteur α_2 -protéine G-effecteur.



(A) A l'état inactif, le site de liaison du récepteur α_2 pour son agoniste est inoccupé. La protéine G, composée de trois sous unités, α , β et γ , n'est alors couplée ni au récepteur, ni à l'effecteur. La sous unité α est couplée à une molécule de guanosine diphosphate (GDP).

(B) L' α_2 -agoniste se fixe au récepteur. Celui-ci change alors de conformation ce qui facilite le couplage avec la protéine G.

(C) L'affinité de la sous unité α pour le GDP est alors diminuée par le changement de conformation qui résulte de ce couplage. Le GDP est remplacé par du GTP (guanosine triphosphate) en présence d'ion magnésium (Mg^{2+}).

(D) La sous unité α liée au GTP se dissocie des deux autres sous unités. Il y a alors un couplage de la sous unité α avec l'effecteur. L'affinité du récepteur α_2 pour son agoniste diminue et l'agoniste quitte son site de liaison au récepteur.

(E) La GTPase intrinsèque de la sous unité α est alors activée et hydrolyse le GTP fixé en GDP, libérant un phosphate inorganique (P_i). La protéine G revient alors à son état de repos, liée à un GDP (schématisé en (A)).

D'après : Maze et Tranquilli, 1991. [46]

2. Effet anesthésique et analgésique de la médétomidine

La médétomidine est un α_2 -agoniste qui présente une sélectivité supérieure par rapport à d'autres molécules de cette classe, comme la clonidine, par exemple, qui garde des effets α_1 . [22, 46, 84]

Elle est utilisée seule ou en association avec d'autres molécules pour ses propriétés sédatives, anesthésiques et analgésiques. [21, 46]

Les effets de la médétomidine, mais surtout leur durée, sont dépendants de la dose. [22]

L'effet analgésique est de plus courte durée que l'effet sédatif. [21]

La **sédation** est un des effets les plus importants liés à l'activation des récepteurs α_2 centraux. Des expériences d'autoradiographie permettent de localiser les récepteurs dans le cerveau. Ils sont particulièrement nombreux au niveau du locus coeruleus qui semble être la principale région responsable de cet effet. L'activation des récepteurs inhibe la libération de noradrénaline ce qui résulte en une profonde sédation. Celle-ci est obtenue par une diminution de l'activité des projections neuronales ascendantes vers le cortex et le système limbique. [12, 27, 84]

Les α_2 agonistes diminuent de façon importante les besoins en anesthésiques généraux. Par exemple, la dexmédétomidine diminue la MAC de l'halothane de plus de 95% chez les animaux et la médétomidine d'environ 85%. Cette constatation permet d'affirmer qu'ils sont des **anesthésiques** à eux seuls. [27, 46, 74]

L'**effet analgésique** des α_2 agonistes est lié à l'inhibition de la voie noradrénergique médullospinale descendante. La corne dorsale de la moelle épinière comprend de nombreux récepteurs α_2 qui inhibent la libération de neurotransmetteurs nociceptifs comme la substance P ou le peptide lié au gène de la calcitonine. Les récepteurs situés dans le tronc cérébral – qui jouent un rôle dans la modulation des signaux nociceptifs – interviennent également. [12, 46, 84]

3. Effets secondaires

Il s'agit des effets qui ne sont pas recherchés en première intention lors d'utilisation de la médétomidine. Il faut souligner que ces effets ne sont pas tous nuisibles.

a. Effets sur le système cardiovasculaire

Les α_2 agonistes inhibent la libération de noradrénaline [27] et de ce fait provoque une bradycardie, liée à l'effondrement du tonus sympathique. Elle s'installe rapidement après l'injection. Elle est relativement importante (de 40 à 60% par rapport à la valeur moyenne normale). Cette baisse de la fréquence cardiaque persiste pendant environ 60 minutes. [3, 12] Chez le chat, ces effets ne sont pas dose-dépendants, contrairement au chien. [3, 12, 21, 75, 81]

La médétomidine provoque une brève hypertension d'une durée de 2 à 3 minutes en moyenne. Elle peut atteindre 25% d'augmentation de la pression artérielle moyenne. [3, 12] Elle est liée à l'action périphérique de la médétomidine sur les récepteurs α_2 post-synaptiques des

muscles lisses des vaisseaux. Dans un second temps, on observe une baisse de la pression artérielle moyenne plus marquée. Celle-ci dure environ une heure et est dépendante de la dose de molécule utilisée. Cette action est liée à l'activation des récepteurs α_2 pré-synaptiques qui inhibent la libération de noradrénaline et provoquent un effondrement du tonus sympathique. [3, 12, 46, 59]

Les α_2 agonistes produisent également une vasoconstriction. Les récepteurs α_2 permettent une entrée de calcium extracellulaire qui provoque une contraction de la musculature lisse des vaisseaux. [27, 46]

Les effets bradycardisants et hypotenseurs sont d'origine centrale. [12, 27, 46]

Les α_2 agonistes ont des propriétés anti-arythmiques. La dexmédétomidine prévient les arythmies induites par l'adrénaline lors d'anesthésie à l'halothane. [27]

Des troubles du rythme de type bradycardie sinusale et bloc atrio-ventriculaire de premier et deuxième degré sont rapportés chez le chien. [3]

b. Effets sur le système respiratoire

Les α_2 agonistes ont une faible action de dépression de la respiration aux doses usuelles. [12, 27] On peut ainsi observer une faible diminution de la fréquence respiratoire non dose-dépendante. Les valeurs des PaO_2 et PaCO_2 ne subissent pas de modification majeure. [81]

c. Effets sur la température corporelle

La médétomidine agit au niveau central sur les récepteurs hypothalamiques ce qui induit une perte des réflexes noradrénergiques de thermorégulation au cours de l'anesthésie. La diminution de l'activité musculaire (perte du réflexe de tremblement) ne permet pas à l'animal de maintenir sa température corporelle. [12, 59, 84]

d. Effets sur le système endocrine

Les α_2 -agonistes diminuent le taux circulant de catécholamines et de leurs métabolites par inhibition sympathique. [12, 46]

Par son action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, la médétomidine augmente de façon importante et rapide la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). [12, 27, 46] Cette propriété peut être mise à profit pour des tests de stimulation lors de recherche d'hyposomatotropisme. [33]

La médétomidine diminue la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques pouvant aboutir à une augmentation de la glycémie. Cet effet n'est pas dose-dépendant et de courte durée. Il ne pose pas de problème en pratique dans la plupart des cas. [12, 27]

Cette double action sur la GH et l'insuline peut permettre d'expliquer une augmentation de la glycémie. Cependant, cet effet est moins marqué pour la médétomidine que pour d'autres α_2 agonistes comme la xylazine qui présente un effet α_1 supplémentaire stimulant la production hépatique de glucose. [33]

Les dérivés de l'imidazole peuvent inhiber la stéroïdogénèse, cependant, cet effet est limité et ne semble pas avoir de conséquences lors d'utilisation clinique aux doses recommandées. [27]

e. Effets sur le tractus digestif

Les vomissements juste après l'injection sont fréquents, surtout chez le chat où certaines études mettent en évidence ce phénomène jusqu'à 90% des cas. [12, 21, 22, 75, 81] Cet effet émétique est lié à une stimulation de la Trigger Zone du cerveau, c'est-à-dire d'action centrale. On n'observe pas de différence selon la voie d'administration (IV ou IM) chez le chat à partir de la dose de 20 μ g/kg. [33, 81]

La médétomidine diminue la motilité gastro-intestinale chez le chien par inhibition vagale. Cependant, cet effet n'a pas été mis en évidence chez le chat. [46, 84]

Les α_2 agonistes agissent également sur les sécrétions digestives. Ils diminuent le flot de salive ce qui présente un de leur avantages lors d'utilisation en prémédication. Ils permettent également de moduler la libération d'acide gastrique. Ils diminuent les sécrétions d'ions et d'eau dans le gros intestin. [27, 46]

f. Effets sur l'appareil urinaire

Les α_2 agonistes augmentent la diurèse. [21] Ce phénomène peut-être expliqué par plusieurs mécanismes : l'inhibition de la libération de l'hormone anti-diurétique (ADH), un antagonisme de l'action de l'ADH sur le tubule rénal, une augmentation du taux de filtration glomérulaire. Certains effets pourraient être dus à des récepteurs situés au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. [27, 46]

De plus, une libération de facteur atrial natriurétique (FAN) a également été invoquée et pourrait contribuer à l'action diurétique des α_2 agonistes. [27, 46]

g. Effets sur l'appareil génital

L'utérus répond différemment à l'administration de médétomidine selon le stade physiologique. [33]

Dans le cas d'un utérus gravide, la médétomidine provoque une dépression du muscle utérin, après parfois une brève série de contractions. [12]

L'utérus post-partum (jusqu'à 8 jours après le part) réagit par une augmentation de l'activité musculaire non dose-dépendante. [33]

Aucun avortement lié à la molécule n'est rapporté.[12]

h. Effets sur les yeux

Les α_2 agonistes réduisent la pression intraoculaire par une diminution de la production et une augmentation de l'élimination de l'humeur aqueuse. [27]

i. Effets sur les cellules sanguines

Les α_2 agonistes induisent une agrégation plaquettaire par une activation de la phospholipase A_2 permettant la synthèse de thromboxane A_2 . Dans les conditions cliniques, cet effet est largement compensé par la diminution des catécholamines circulantes. [27, 46]

j. Effets secondaires de l'atipamézole

L'atipamézole peut également présenter des effets secondaires, notamment lors d'utilisation en intraveineuse rapide ou lors de surdosage.

Une hypotension sévère et une tachycardie peuvent être observées après une injection rapide intraveineuse. [75] L'hypotension est transitoire en cas d'utilisation normale, elle ne dure que 2 à 3 minutes et le retour à des valeurs normales se fait en une dizaine de minutes. L'hypotension est liée au relâchement de la musculature lisse des vaisseaux périphériques. Le rétablissement d'une pression artérielle normale se fait par l'intermédiaire des récepteurs α_2 centraux. [3]

On observe des tremblements musculaires lors de surdosage. Des convulsions ont parfois été observées, mais seulement lors de l'utilisation d'un protocole anesthésique comprenant de la kétamine. [22]

IV. Utilisation thérapeutique

1. Indications et contre-indications

La médétomidine peut entrer dans un protocole en tant que molécule de prémédication. Elle peut également faire partie, en association avec d'autres molécules, d'un protocole d'induction de l'anesthésie.

Elle peut être utilisée pour ses propriétés sédatives pour effectuer un examen douloureux. Ses propriétés anesthésiques permettent son utilisation pour des actes de courte durée et dont la douleur est modérée. Cependant lors d'opération importante et douloureuse, les doses

nécessaires à une bonne analgésie induisent des effets secondaires, notamment cardiovasculaires, non négligeables qui limitent l'utilisation de médétomidine seule pour l'analgésie. Mais elle est très utile dans le cadre d'une anesthésie et analgésie balancées, alors associée à d'autres molécules anesthésiques et/ou analgésiques. La médétomidine peut être utilisée chez les animaux de risque anesthésique ASA inférieur ou égal à 2. [33, 36]

Certaines voies d'administration, comme l'épidurale par exemple, mettent à profit les propriétés analgésiques de la médétomidine. [46]

Il faut utiliser avec précaution les α_2 -agonistes chez les animaux cardiaques du fait de leurs effets secondaires non négligeables sur le système cardiovasculaire. Ils peuvent en effet entraîner une décompensation rapide. En particulier, l'action vasoconstrictrice de la médétomidine sur la vascularisation coronaire réduit l'apport d'oxygène au myocarde. Elle doit donc être utilisée avec précaution chez les animaux souffrant de maladies myocardiques ou de bloc atrio-ventriculaire. [3, 12]

La médétomidine ayant des propriétés diurétiques, il est préférable de ne pas l'utiliser lors d'obstruction urinaire. [33]

Elle doit être évitée également dans les cas d'obstacle mécanique au reflux stomacal (obstruction, dilatation torsion de l'estomac...). [33]

L'**atipamézole** est utilisé pour renverser les effets de la médétomidine. Cette molécule antagonise tous les effets, que ce soit la sédation, l'analgésie ou les effets secondaires indésirables. Il ne peut pas être utilisé pour inverser les effets d'une autre classe d'anesthésique. Ceci signifie que lors d'association avec d'autres molécules, il faut réfléchir aux conséquences de la suppression des effets α_2 -agonistes, ceux-ci pouvant contrebalancer les effets des autres molécules utilisées. [31, 46]

2. Voies d'administration

La **voie parentérale** est la plus utilisée en pratique. Elle assure une bonne diffusion de la molécule dans l'organisme et permet une bonne sédation, effet de la médétomidine le plus souvent recherché.

On peut administrer les α_2 -agonistes par voie intraveineuse, intramusculaire, sous cutanée. [22]

La sédation obtenue par voie intramusculaire et a fortiori intraveineuse est rapide. La voie intramusculaire permet une sédation de durée légèrement plus longue. L'injection intramusculaire est parfois douloureuse. Il convient donc de prendre des précautions de contention des animaux. [22]

La sédation apportée par une administration sous cutanée de médétomidine est peu prédictible, on préférera donc les voies intramusculaire ou intraveineuse. [12]

L'administration **orale** et l'absorption par la muqueuse intestinale et gastrique produit une faible sédation car la médétomidine est métabolisées de façon importante lors du premier passage hépatique. On peut toutefois mettre à profit l'absorption par la muqueuse sous linguale. [12, 22]

Les α_2 -agonistes peuvent être utilisés, seuls ou en association avec des opioïdes ou des anesthésiques locaux, par voie **épidurale**. [20, 61] Cette voie est relativement utilisée chez les chevaux, mais assez peu chez les carnivores domestiques. Elle permet une analgésie par action directe sur les récepteurs spinaux. Les effets secondaires sont moins importants que lors d'administration par voie générale, cependant, on peut observer une sédation, une ataxie, une hypotension ou une légère dépression respiratoire. L'analgésie est d'une durée de 2 à 4h après une dose de 50 μ g/kg de détomidine chez le cheval. [20]

L'autorisation de mise sur le marché de l'**Antisédan**[®] ne comporte que l'administration par voie intramusculaire chez les carnivores. On peut cependant utiliser la voie intraveineuse à condition de prendre des précautions : il faut éviter une injection trop rapide et d'une trop forte dose d'atipamézole. [75]

3. Posologies

Les posologies recommandées par la notice du fabricant pour obtenir une tranquillisation sont de 80 à 150 μ g/kg par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse chez le **chat**. Dans la littérature, l'intervalle va de 50 à 180 μ g/kg. [12, 22, 75, 81] La dose de 80 μ g/kg assure une sédation d'une durée d'environ une heure.

Chez le **chien**, la dose recommandée par le fabricant pour la tranquillisation est de 10 à 80 μ g/kg par voie intramusculaire ou intraveineuse. Dans la littérature, les doses sont le plus fréquemment comprises entre 40 et 80 μ g/kg. [22]

La dose nécessaire à l'analgésie est plus faible que pour la sédation. On utilise alors la médétomidine à la dose de 5 à 20 μ g/kg. [36, 39, 61]

La posologie de l'**atipamézole** nécessaire au réveil est dépendante de la dose de médétomidine injectée. Le fabricant recommande d'utiliser une posologie correspondant à 5 fois la dose de médétomidine chez le chien et de 2,5 à 3 fois la dose de médétomidine chez le chat. Il ne faut pas dépasser 4 fois la dose de médétomidine dans cette espèce. Ce sont des valeurs qu'on retrouve dans la littérature – chez le chien : 4 à 6 fois la dose de médétomidine ; chez le chat : 2 à 4 fois la dose de médétomidine. [12, 33, 75]

B3. L'association Médétomidine-Kétamine

I. Avantages, inconvénients de l'association

1. Avantages

La kétamine est le plus souvent utilisée en association avec d'autres molécules pour contrer ses effets indésirables, notamment l'augmentation du tonus musculaire, les mouvements pendant la chirurgie et la faible analgésie profonde. On l'associe ainsi avec l'acépromazine, les benzodiazépines, les α_2 -agonistes. [22, 43, 58, 75, 89]

La médétomidine potentialise de façon importante les effets de la kétamine. Elle permet ainsi de diminuer les doses de kétamine nécessaires pour obtenir la sédation souhaitée. L'effet sédatif obtenu est également supérieur à celui produit par l'utilisation de médétomidine seule, le temps de décubitus latéral obtenu est plus long avec l'association des deux molécules. [12, 22, 48, 67, 83]

On obtient également une meilleure analgésie, la médétomidine induisant une analgésie profonde et viscérale qui compense la faible analgésie de la kétamine. [75]

L'association des deux molécules limite également les effets indésirables des deux composants dans la plupart des cas. Ainsi l'incidence de l'augmentation de tonus musculaire, des mouvements spontanés et des convulsions observés avec la kétamine est largement diminuée. De même la kétamine permet de compenser en partie les effets cardiovasculaires de la médétomidine. [3, 12, 21, 58, 83]

Le réveil est plus calme si il n'est pas antagonisé, la médétomidine contrecarrant les effets excitateurs de la kétamine. [47, 58]

2. Inconvénients

Certains effets secondaires ne sont pas compensés par l'association des deux molécules. C'est notamment le cas de la douleur à l'injection intramusculaire : comme l'injection de kétamine, l'injection intramusculaire d'un mélange de kétamine et de médétomidine peut-être associé à une douleur locale. [22, 82, 89]

La bradycardie, même si elle est en partie compensée par l'utilisation conjointe de kétamine reste présente. [58] On observe également une dépression respiratoire qui la plupart du temps ne pose pas de problème cependant. Mais ces effets secondaires imposent des précautions chez les animaux à risque. [89]

Des vomissements peuvent apparaître, mais ils sont moins fréquents qu'avec la médétomidine seule. [82]

La question de l'utilisation de l'**atipamézole** pour antagoniser les effets de l'association est controversée. En effet, l'antagonisation de la médétomidine peut révéler les effets indésirables de la kétamine, notamment le réveil agité souvent lié aux anesthésiques dissociatifs. Ainsi on

obtient parfois un réveil de mauvaise qualité. Ce phénomène est amplifié par la diminution de l'effet analgésique lors de l'antagonisation de la médétomidine. [12, 22, 58]
Cependant, dans certaines situations de métabolisation lente, il peut s'avérer nécessaire d'antagoniser partiellement l'effet sédatif de la médétomidine. Il faut alors prendre en charge la douleur car l'effet analgésique diminue également.

II. Utilisation de l'association

Les molécules peuvent être utilisées **l'une après l'autre**, la médétomidine servant alors de prémédication [75], ou en **mélange** dans la même seringue.[48, 82, 83, 89] C'est cette dernière solution qui a été choisie pour faciliter l'induction de l'anesthésie chez les chattes de notre protocole.

Les molécules peuvent être injectées par voie **intraveineuse** ou par voie **intramusculaire**. [58] Cette dernière, bien que plus douloureuse peut être pratiquée plus facilement sur tous les chats, même les plus agités.

La plupart des protocoles proposés dans la littérature sont des protocoles avec le mélange des deux molécules dans la même seringue, injecté par voie intramusculaire. [48, 82, 83, 89]

Chez le chat, la dose de médétomidine la plus souvent proposé dans ces conditions est de 80µg/kg. Elle est associée à des doses de kétamine variant de 2,5 à 10mg/kg, la plus fréquemment conseillée étant la dose de 5mg/kg. [75] Plus la dose de kétamine est importante, plus la durée de l'anesthésie est longue, mais également plus on retrouve certains effets secondaires de la kétamine. [12, 15, 22, 43, 60, 89]

Certains protocoles proposent cependant des doses plus faibles de médétomidine. C'est le cas de celui de Selmi et al. qui propose une dose de 10µg de dexmédétomidine – dose correspondant en pratique à 20µg de médétomidine, mélange racémique – associée à 5mg/kg de kétamine. Ce sont les doses utilisées dans notre protocole pour l'induction de l'anesthésie. [67]

Lors d'injection intraveineuse, les doses doivent être divisées par deux. [60]

Les doses d'**atipamézole** utilisées dans les protocoles de la littérature pour antagoniser l'association médétomidine-kétamine varient de 200 à 500µg/kg injectés par voie intramusculaire. [12, 15, 89]

III. Propriétés de l'association utilisées en mélange

1. Propriétés pharmacologiques obtenues

Le **temps d'action** du mélange kétamine-médétomidine après injection intramusculaire est d'environ 3 minutes. [67, 82, 89]

On obtient une **durée d'anesthésie** d'environ 50 minutes en moyenne avec une dose de kétamine de 5mg/kg. [67, 89]

Si on augmente la dose de kétamine, la durée du décubitus latéral est plus importante. [22]

L'administration intramusculaire d'atipamézole à la dose de 200µg/kg permet à l'animal de lever la tête en environ 8 minutes. Le décubitus sternal est obtenu en 12 minutes. [15]

2. Action de l'association sur les différents organes

a. Action sur le système nerveux central

La sédation obtenue est plus importante que celle obtenue avec la kétamine seule et le tonus musculaire n'est pas augmenté. [48, 89]

Les réflexes laryngé et pharyngé sont conservés mais on observe un relâchement de la mâchoire. [89]

On observe parfois des tremblements musculaires. [67] Des convulsions peuvent survenir, mais elles sont plus rares qu'avec de la kétamine seule. [48]

b. Action sur le système cardio-vasculaire

Les observations cliniques montrent que la kétamine permet de contrecarrer en partie les effets dépresseurs des α_2 -agonistes sur le système cardiovasculaire. La stimulation cardiovasculaire liée à la kétamine est due à une stimulation sympathique, et les α_2 -agonistes sont de puissants inhibiteurs du système nerveux sympathique. [3, 21, 58]

L'ajout de kétamine permet de réduire la bradycardie observée lors d'utilisation de médétomidine. La kétamine possède un effet tachycardisant par son action directe sur le système nerveux central et provoque une augmentation des concentrations plasmatiques des catécholamines circulantes. Ces dernières agissent directement sur le système cardio-accélérateur. L'ajout de kétamine contrecarre donc les effets chronotropes négatifs des α_2 -agonistes. Plus la dose de kétamine est élevée, moins la fréquence cardiaque diminue. [3, 48]

L'association médétomidine-kétamine produit une hypotension. Cependant celle-ci reste modérée. [22]

L'effet hypotenseur serait inversement proportionnel à la dose de médétomidine. Ainsi, dans l'étude de Dombromylskyj, le mélange médétomidine 80 µg/kg - kétamine 5mg/kg par voie intramusculaire produit une augmentation de la pression systolique. [15]

Des arythmies sinusales, plus marquées lors de bradycardie poussée, peuvent survenir chez le chien. [48]

c. Action sur le système respiratoire

L'association médétomidine-kétamine induit une diminution de la fréquence respiratoire. [48]
La dépression respiratoire augmente avec la dose de kétamine et on voit apparaître des apnées brèves à partir de 10mg/kg de kétamine. [22, 83]

d. Action sur le système digestif

On observe des vomissements dans les 10 minutes qui suivent l'injection intramusculaire chez 10% des animaux anesthésiés avec le mélange médétomidine-kétamine. Cette incidence est nettement moins importante que celle obtenue avec la médétomidine seule. [82]

L'augmentation des sécrétions est généralement limitée. [58]

e. Action sur la température corporelle

La température rectale diminue de façon assez importante. Il convient donc de prendre des mesures pour limiter l'hypothermie. [48]

f. Action sur les yeux

Les yeux restent ouverts, cependant, des clignements spontanés des yeux sont présents. Les pupilles sont dilatées. [89]

Lorsque l'anesthésie diminue, un nystagmus apparaît souvent. [89]

Troisième partie :

Etude expérimentale

INTRODUCTION

La douleur animale est un sujet qui préoccupe de plus en plus les vétérinaires et les propriétaires d'animaux. C'est au vétérinaire de mettre en place des protocoles anesthésiques et analgésiques efficaces et sans danger pour l'animal.

L'instillation péri-ovarienne de lidocaïne est utilisée dans des protocoles d'anesthésie locale pour des interventions gynécologiques en médecine humaine, notamment pour les ligatures des trompes sous laparoscopie. Des études ont montré son efficacité analgésique per- et post-opératoire.

Chez le chien, des études ont été menées sur l'efficacité analgésique post-opératoire d'une instillation de lidocaïne intra péritonéale après ovario-hystérectomie.

A ce jour, aucune étude portant sur l'utilisation locale de lidocaïne lors d'intervention gynécologique n'est disponible chez le chat.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de cette étude est l'évaluation de l'effet analgésique péri-opératoire de l'application locale de lidocaïne dans le cadre d'un protocole anesthésique simple lors d'ovariectomie de convenance chez la chatte.

L'hypothèse de départ de l'étude est que les effets analgésiques de la lidocaïne permettent de diminuer les besoins anesthésiques lors de l'intervention chirurgicale (principe de l'anesthésie balancée). Nous avons choisi comme variable la quantité de kétamine consommée au cours de l'opération dans les deux groupes de chattes, l'un recevant la lidocaïne (27 chattes) et l'autre recevant un placebo (31 chattes) pour mesurer la différence entre les lots.

L'étude est menée en double aveugle sur deux groupes randomisés de chattes jeunes et en bonne santé. Pour mieux répondre à la nature clinique de cette étude, nous avons décidé de nous rapprocher le plus possible des conditions dans lesquelles se déroulent les ovariectomies de chatte à l'école vétérinaire d'Alfort.

A. Matériel et méthode

I. Les animaux

1. Critères d'inclusion

Les animaux qui entrent dans le protocole sont des chattes présentées pour ovariectomie de convenance au service de chirurgie de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

Elles doivent être âgées de plus de 6 mois et de moins de 6 ans. En effet, l'intervention nécessite la maturité sexuelle de l'animal.

Les chattes doivent être en bon état général et présenter un examen clinique normal. Le risque anesthésique classé selon l'échelle de l' American Society of Anesthesiology (ASA) doit être minimal, soit de I. La classification ASA répartit les risques anesthésiques en cinq catégories, partant de ASA I, l'animal ne présente aucun problème de santé, jusqu'à ASA V, animal moribond.

2. Critères de non inclusion

Les chattes présentant un embonpoint important – poids supérieur à 5kg – seront exclues du protocole. Les quantités d'anesthésique utilisé pour ces chattes seraient plus importantes du fait de leur poids et donc non comparables.

Les animaux présentant un stress très important ou une agressivité marquée ont été écartés du protocole. En effet, un état de stress et d'agitation importante peut modifier la qualité de l'induction anesthésique, et l'animal peut nécessiter une dose plus importante d'anesthésique pour obtenir une sédation satisfaisante.

3. Critères d'exclusion

Les chattes ayant dû subir une ovario-hystérectomie liée à une découverte de gestation ou à un aspect modifié de l'utérus seront exclues du protocole.

Les chattes ayant subi des interventions très longues (plus de deux heures) ont été exclues du protocole. En effet, le temps d'action de la lidocaïne est en générale compris entre 30 et 60 minutes. Une intervention de plus de deux heures ne permet pas d'affirmer que la lidocaïne est efficace tout le long de la manipulation des ovaires. De plus, les interventions les plus longues nécessitent une quantité d'anesthésique général beaucoup plus importante liée à la demi-vie des molécules utilisées. Elles ne sont donc pas comparables avec des interventions plus courtes. Enfin, on considère que les chirurgies plus longues sont plus douloureuses.

La survenue d'un incident important – par exemple, une hémorragie importante, une déchirure du pédicule vasculaire de l'ovaire, une lésion de la rate par le crochet à

ovariectomie etc. – entraîne des modifications importantes dans le protocole chirurgical. Les animaux ayant connu des incidents de cette nature lors de l'intervention seront retirés du protocole.

Tout défaut de monitoring induisant une perte de données – une panne d'électrocardiogramme ou du capnomètre – impliquent que nous ne disposerons pas des mêmes informations concernant ces chattes. Nous avons donc choisi d'exclure les chattes pour qui ces incidents se sont produits lors de l'expérimentation.

II. Les lots

Les animaux ont été répartis dans deux groupes d'une façon aléatoire en suivant une liste de randomisation obtenue à l'aide d'un logiciel statistique spécifique (Stat View, JMP) :

- lot L : chattes recevant des instillations de lidocaïne,
- lot P : chattes recevant des instillations de chlorure de sodium 0,9% (témoin).

Pour que les résultats soient statistiquement interprétables, les lots doivent contenir un nombre suffisant et identique d'animaux. Après analyse de la puissance statistique nécessaire à valider l'étude, nous avons décidé de constituer des lots d'environ 30 à 35 chattes.

Au total, l'effectif est de 58 chattes incluses dans l'étude, soit 27 chattes dans le lot L ayant reçu de la lidocaïne et 31 dans le lot P, lot témoin ayant reçu un soluté de chlorure de sodium.

III. Les produits

1. Lidocaïne

La molécule testée pour son efficacité analgésique dans le protocole est la **lidocaïne**.

La solution commerciale utilisée est du **XYLOVET 2%®** (CEVA santé Animale, SANOFI). La solution initiale contient 20mg/mL.

La lidocaïne est utilisée, dans notre protocole, à la dose de 2mg/kg lors d'instillation péri-ovarienne. Ceci correspond à 0,1mL/kg de la solution commerciale.

Pour la dose de 1mg/kg, utilisée dans notre protocole lors de l'infiltration sous cutanée avant l'incision ou lors de l'instillation sur la paroi musculaire avant suture, nous utilisons alors 0,05mL/kg de Xylovet 2%®. Nous complétons avec un volume équivalent de NaCl 0,9% pour obtenir un volume suffisant à une bonne dispersion du produit.

La dose cumulative de lidocaïne utilisée est donc de 6mg/kg.

2. Anesthésie générale

Le protocole d'anesthésie général comprend de la kétamine utilisée en association avec de la médétomidine pour l'induction de l'anesthésie. L'entretien de l'anesthésie se fait par la kétamine seule.

La solution commerciale de **médétomidine** (**DOMITOR**[®] PFIZER Santé Animale) contient 1mg/mL de chlorhydrate de médétomidine. Dans notre protocole, nous utilisons 20µg/kg de médétomidine. Nous diluons donc au 1/5^{ème} cette solution (1mL de Domitor[®] pour 4mL de soluté de chlorure de sodium à 0,9%), ce qui donne une solution à 200µg/mL soit 0,1mL/kg à la dose choisie pour le protocole.

La solution commerciale de **kétamine** (**CLORKETAM 1000**[®] VETOQUINOL SA) a une concentration en chlorhydrate de kétamine de 100mg/mL.

Dans notre protocole, la kétamine est utilisée pour l'induction de l'anesthésie, en association avec la médétomidine, à la dose de 5mg/kg, soit 0,05mL/kg de la solution commerciale.

Pour le maintien de l'anesthésie, nous utilisons la kétamine à la dose de 1mg/kg. La solution commerciale est diluée au 1/10^{ème} (1mL de Clorkétam 1000[®] pour 9mL de soluté de chlorure de sodium à 0,9%). On obtient une solution de concentration 10mg/mL, soit 0,1mL/kg à la dose choisie pour le protocole.

L'**atipamézole** est utilisé, dans ce protocole, pour antagoniser l'effet de la médétomidine chez les chattes dont le réveil est jugé de qualité insuffisante. La solution commerciale, (**ANTISEDAN**[®] PFIZER Santé Animale) contient 5mg/mL. Nous diluons au 1/20^{ème} cette solution (0,5mL d'Antisédan[®] pour 9,5mL de soluté de chlorure de sodium à 0,9%), ce qui donne une solution à 250µg/mL. Cette solution est utilisée à effet, c'est-à-dire jusqu'à ce que la chatte puisse se positionner en décubitus sternal.

3. Autres molécules

L'antibioprophylaxie est assurée par une injection intraveineuse de **céfalexine** au début et à la fin de l'intervention chirurgicale. La solution utilisée est de la **RILEXINE 1g**[®] (VIRBAC France SAS), solution à 150mg/mL. On l'utilise à la posologie de 15mg/kg avant et après la chirurgie, soit 0,1mL/kg.

La douleur post-opératoire est gérée par un anti-inflammatoire non stéroïdien :

- l'**acide tolfénamique** (**TOLFEDINE 4%**[®] VETOQUINOL SA), la posologie utilisée est de 4mg/kg, soit 0,1mL/kg ;
- ou le **méloxicam** (**METACAM**[®] BOEHRINGER INGELHEIM France), la posologie est de 0,2mg/kg soit 0,04mL/kg.

IV. Le protocole

1. Examen clinique pré-opératoire

Lors de la réception des animaux à 8h, nous vérifions avec le propriétaire l'état clinique de l'animal (jeûne de minimum 8h), son âge, les éventuels antécédents pathologiques et traitements en cours. Le propriétaire est invité à signer une feuille de consentement éclairé stipulant qu'il accepte l'inclusion de son animal dans le protocole. Les chattes sont soumises à un examen clinique pré anesthésique complet et pesées.

Des seringues, contenant la dose nécessaire de lidocaïne ou un volume équivalent de chlorure de sodium à 0,9%, sont préparées par une personne externe pour chaque chatte de façon à ce que la manipulatrice ne sache pas ce qu'elles contiennent.

2. Anesthésie générale

Si rien d'anormal n'est décelé, l'anesthésie est induite à l'aide d'un mélange dans la même seringue de médétomidine à 20µg/kg et de kétamine à 5mg/kg injecté par voie intramusculaire dans les muscles lombaires.

La pose du cathéter intraveineux dans la veine céphalique antérieure est effectuée dès la perte de connaissance de l'animal, afin de disposer d'une voie veineuse pour l'entretien de l'anesthésie pendant la chirurgie.

L'entretien de l'anesthésie se fait à la demande, selon la grille d'évaluation des mouvements per-opératoires de la chatte (*cf. tableau 6*), par voie intraveineuse à raison de bolus de kétamine de 1mg/kg. Le cathéter est ensuite rincé par 1mL de chlorure de sodium à 0,9%. Un délai de 90 secondes est imposé avant de reprendre toute manipulation chirurgicale. Chaque injection est notée sur la feuille de suivi de l'anesthésie de la chatte ainsi que l'heure de l'injection.

3. Préparation chirurgicale et monitoring

Dans la salle de préparation du bloc chirurgical, après l'induction de l'anesthésie, la zone chirurgicale est tondue et la vessie vidangée par taxis si nécessaire.

Une sonde endotrachéale est mise en place rapidement après l'induction de l'anesthésie.

Les cornées sont protégées du dessèchement par l'application d'une gel spécifique (Ocrygel®).

La chatte est ensuite transférée dans la salle d'opération où elle est placée sur une table d'opération isolée thermiquement par un tapis en mousse et protégée de la baisse de température par la mise en place de bouillottes chauffées à 38°C de part et d'autre de l'abdomen.

Le monitoring nécessaire aux mesures effectuées pendant l'intervention est mis en place :

- un électrocardiogramme pour la mesure de la fréquence cardiaque et des éventuels troubles du rythme qui pourraient apparaître,
- un capnomètre pour la mesure de la fréquence respiratoire,
- un stéthoscope/thermomètre oesophagien

La zone chirurgicale est ensuite préparée pour la chirurgie.

4. Chirurgie

L'ovariectomie est pratiquée par les étudiants de l'ENVA suivant les règles et la technique chirurgicale couramment pratiquées dans notre institution.

Protocole chirurgical :

- incision cutanée sous ombilicale,
- incision de la ligne blanche après dissection du tissu sous cutané,
- recherche d'un ovaire à l'aide d'un crochet à ovariectomie,
- extériorisation de l'ovaire : aspersion de la lidocaïne (lot L) ou du NaCl 0,9% (lot P) sur le site, délai d'une minute avant reprise de toute manipulation – l'heure de l'application de la lidocaïne ou du chlorure de sodium est notée sur la feuille de suivi de l'anesthésie,
- pose de pinces hémostatiques de part et d'autre de l'ovaire,
- pose de sutures au Vicryl® décimale 3 de part et d'autre de l'ovaire,
- incision à la lame froide entre les pinces hémostatiques et l'ovaire,
- vérification de l'hémostase,
- mêmes opérations pour le deuxième ovaire,
- suture de la paroi musculaire avec du fil Vicryl® décimale 3 (points en X ou surjet),
- suture du plan sous cutané avec du fil Vicryl® décimale 2 (surjet),
- suture de la peau avec du fil Ethilon® décimal 2 (surjet simple ou à points passés).

5. Réveil

La température en fin d'intervention est mesurée et notée sur la feuille de suivi de l'anesthésie (*cf. annexe 1*).

Le réveil s'effectuera dans une cage. La température de l'animal est maintenue entre 36,0 et 37,5 °C à l'aide d'une lampe à infrarouge.

Si trente minutes après la fin de l'intervention, l'animal ne reprend pas un état de conscience satisfaisant (décubitus sternal), nous lui injectons de l'atipamézole par voie intraveineuse à effet. La dose nécessaire est notée sur la feuille de suivi de l'anesthésie.

La qualité du réveil est évaluée par un score et notée sur la feuille de suivi de l'anesthésie (*cf. tableau 7*).

6. Traitement per et post-opératoire

L'antibioprophylaxie est de la céfalexine (Rilexine 1g[®]). Une dose de 15mg/kg est injectée avant et à la fin de l'intervention chirurgicale par voie intraveineuse.

A la fin de la chirurgie, des d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide tolfénamique (Tolfédine[®] 4mg/kg soit 0,1mL/kg) ou méloxicam (Métacam[®] 0,2mg/kg soit 0,04mL/kg) sont administrés par voie sous cutanée.

Les chattes sont rendues à leur propriétaire le même jour. Une prescription d'acide tolfénamique pendant 3 jours leur est faite (Tolfédine 6 mg[®], 4mg/kg soit 1 comprimé pour 1,5kg de poids).

Des contrôles de la plaie et le retrait des fils seront effectués respectivement 5 et 12 jours après l'intervention.

V. Evaluation de l'animal en per-opératoire

Les **administrations de kétamine** ainsi que l'heure d'administration sont notées sur la feuille de suivi de l'anesthésie de la chatte (*cf. annexe 1*). Nous y notons également les mesures des paramètres évaluer en per-opératoire.

La **fréquence cardiaque** est évaluée grâce à l'électrocardiogramme. Elle est enregistrée toutes les 2,5 minutes d'une façon générale, et toutes les minutes pendant 5 minutes pour les moments particuliers de la chirurgie que sont l'incision cutanée, les ligatures sur les ovaires et la suture musculaire.

La **fréquence respiratoire** est évaluée grâce au capnomètre mis en place à l'extrémité de la sonde endotrachéale. Les mesures sont effectuées au même moment que celles de la fréquence cardiaque.

Les éventuelles **réactions aux manipulations chirurgicales** sont évaluées à la même fréquence que les mesures précédentes. Nous relevons ainsi les **mouvements** de la chatte qui peuvent apparaître. Ces derniers sont notés selon la grille de score présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Grille des scores utilisée pour noter les mouvements per-opératoires des chattes.

Score	Description des mouvements de la chatte
0	Pas de mouvement
1	Mouvement léger de la tête, de la queue, ou des membres notamment
2	Mouvement important isolé
3	Mouvements importants répétés et/ou poussée abdominale

Ces mouvements sont utilisés pour évaluer la nécessité de réinjecter de l'anesthésique à la chatte. Ainsi, lorsque le score est supérieur ou égal à 2 – mouvement gênant la chirurgie – une dose de kétamine est réinjectée par voie intraveineuse. Le nombre d'administration de kétamine est le paramètre principal pris en compte pour évaluer la différence analgésique observée dans les deux groupes.

VI. Expression des résultats et analyse statistique

Les paramètres biologiques sont exprimés par un chiffre donné dans les unités usuelles de mesure, à savoir pour chaque paramètre :

- la fréquence cardiaque (FC) en nombre de battements par minute (bpm),
- la fréquence respiratoire (FR) en nombre de mouvements par minute (mpm),
- la température rectale (T°) en degrés Celsius (°C).

Les mouvements pendant la chirurgie sont notés selon un score de 0 à 3, détaillé dans le tableau 6.

Le réveil est évalué selon un score de 0 à 3 (*cf. tableau 7*).

Tableau 7 : Grille des scores utilisée pour qualifier le réveil des chattes.

Score	Qualité du réveil
0	Atipamézole non nécessaire et réveil calme
1	Atipamézole non nécessaire mais réveil agité
2	Atipamézole nécessaire et réveil calme
3	Atipamézole nécessaire et réveil agité

Les durées de l'intervention et du réveil sont exprimées en minutes.

L'âge des chattes est mesuré en mois. Leur poids est exprimé en kilogrammes.

Pour chaque paramètre quantitatif, on calcule la moyenne dans chaque lot ainsi que l'écart type.

La comparaison des moyennes des échantillons repose sur l'hypothèse nulle H0 qui affirme que les deux échantillons sont égaux. Pour vérifier cette hypothèse, nous calculons « p », la probabilité d'avoir des résultats au moins aussi extrêmes que ceux des données en partant du principe que l'hypothèse nulle est vraie et que la différence observée est due aux fluctuations d'échantillonnage.

Les valeurs de « p » sont obtenues par un test t de Student.

Le seuil de significativité est fixé à $p=0,05$. Ce qui signifie que les résultats sont significativement différents avec un risque de 5% d'erreur.

Ainsi :

- si $p > 0,05$ la différence observée n'est pas significative (NS);
- si $p < 0,05$ la différence observée est significative (*);
- si $p < 0,01$ la différence est hautement significative (**).

B. Résultats

I. Comparabilité des lots

Pour pouvoir réaliser des statistiques sur les résultats obtenus, les lots doivent être comparables entre eux. Nous avons donc pris soin de vérifier cette hypothèse en comparant les variables suivantes :

- la moyenne d'âge des chattes de chaque lot,
- la moyenne de poids des chattes de chaque lot,
- la moyenne de la durée de la chirurgie dans chaque lot.

Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Données moyennes concernant la comparabilité des lots.

Moyenne par lot ± écart type	Lot P (31 chattes)	Lot L (27 chattes)	p
Age (en mois)	14,43 ± 11,36	16,64 ± 11,16	0,473 (NS)
Poids (en kg)	3,07 ± 0,53	3,33 ± 0,50	0,053 (NS)
Durée de la chirurgie (en mn)	63,48 ± 14,78	62,67 ± 16,58	0,843 (NS)

1. Age des chattes

Les chattes de l'étude sont âgées en moyenne d'environ un an et demi, elles sont donc jeunes. La plus jeune est âgée de 6 mois, la plus âgée a 5 ans.

La valeur de p est supérieure à 0,05, la différence observée n'est donc pas statistiquement significative.

2. Poids des chattes

Les chattes de l'étude pèsent en moyenne 3,2 kg. Ce poids est normal pour des chattes jeunes, entre un et deux ans. Les poids des chattes sont compris entre 2 et 4,8kg.

La valeur de p est supérieure à 0,05, la différence observée n'est donc pas statistiquement significative.

3. Durée de l'intervention

L'intervention chirurgicale a duré en moyenne environ 63 minutes. Les ovariectomies pratiquées par les étudiants de l'ENVA dans le cadre de notre protocole durent donc environ une heure en moyenne. C'est un temps relativement long pour une telle intervention car celle-ci est pratiquée par des chirurgiens non expérimentés.

La valeur de p est supérieure à 0,05, la différence observée n'est donc pas statistiquement significative.

II. Administrations de kétamine

1. Nombre de bolus de kétamine en fonction du temps

Le paramètre mesuré est le nombre d'administrations de kétamine nécessaires en fonction du temps. Nous avons choisi de l'exprimer en nombre de bolus de kétamine par heure. Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Nombre moyen d'administrations de kétamine par heure.

Moyenne par lot ± écart type	Lot P (31 chattes)	Lot L (27 chattes)	p
Nombre d'administrations de kétamine par heure	10,83 ± 4,01	7,64 ± 3,98	0,0036 **

La valeur de p est inférieure à 0,01, la différence observée est donc statistiquement très significative. On peut donc affirmer que le lot de chattes ayant reçu de la lidocaïne a nécessité moins d'anesthésique général que le lot de contrôle recevant un placebo.

2. Dose totale de kétamine

La durée moyenne de chirurgie étant comparable dans les deux lots, nous pouvons nous intéresser à la dose totale de kétamine que les chattes ont reçu au cours de l'intervention. Pour cela, nous évaluons le nombre total d'administrations de kétamine et nous en déduisons la dose de kétamine totale, sachant qu'un bolus injecté correspond à une dose de 1mg/kg de kétamine et que la dose initiale injectée est de 5mg/kg. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Nombre total d'administrations et dose totale de kétamine reçus au cours de l'intervention.

Moyenne par lot ± écart type	Lot P (31 chattes)	Lot L (27 chattes)	p
Nombre total d'administrations de kétamine au cours de l'intervention	11,42 ± 4,90	8,07 ± 4,71	0,0107*
Dose totale de kétamine (en mg/kg)	16,42 ± 4,90	13,07 ± 4,71	0,0107*

La valeur de p est inférieure à 0,05, la différence observée est donc statistiquement significative. La dose totale de kétamine est inférieure pour le lot L ayant reçu de la lidocaïne. Les doses totales moyennes de kétamine sont comprises dans l'intervalle thérapeutique indiqué dans la littérature.

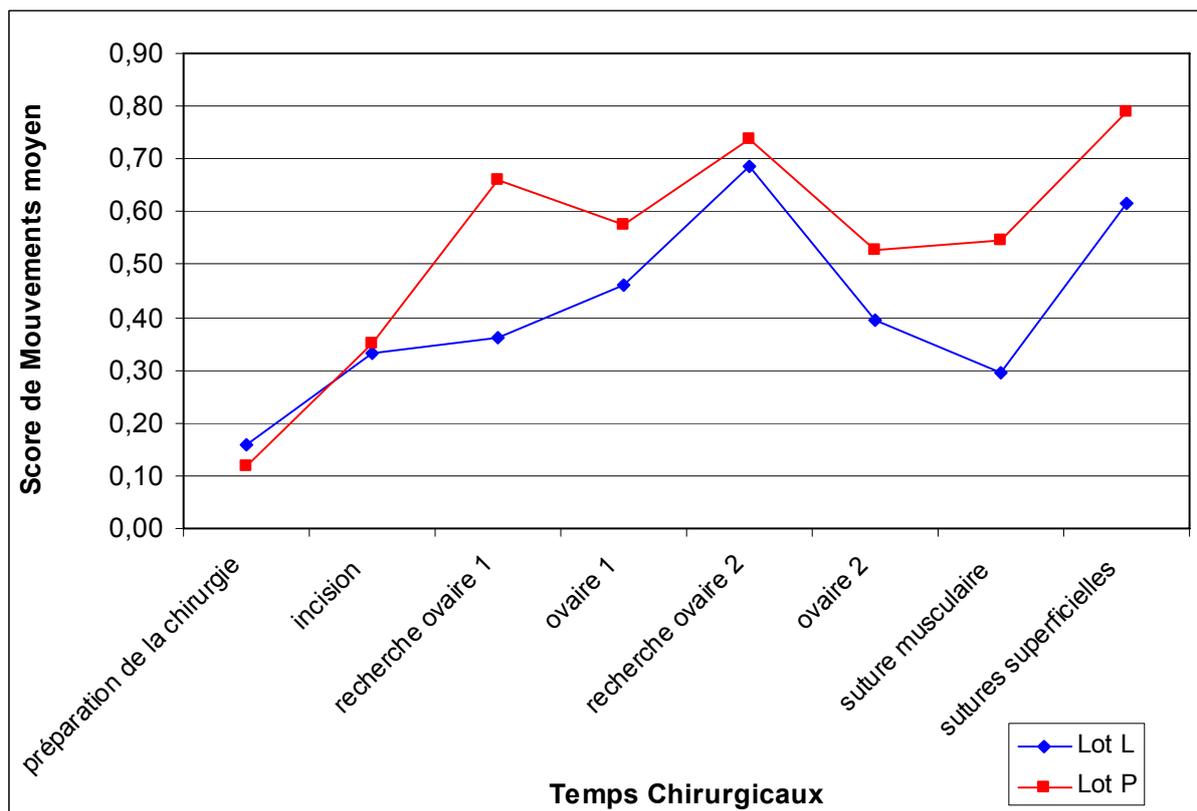
III. Les paramètres physiologiques mesurés

1. Mouvements et réactions per-opératoires

L'évaluation des mouvements et des réactions per-opératoires (poussée abdominale notamment) est à la base du protocole. C'est le critère que nous avons choisi d'utiliser pour décider de l'administration d'une dose supplémentaire de kétamine. Nous avons choisi ce critère car c'est celui qui est habituellement utilisé en pratique à l'ENVA lors d'ovariectomie de chatte.

Les mouvements sont évalués selon la grille de score (cf. tableau 6). Les résultats sont présentés sur la figure 11. Les chiffres présentés sont des moyennes des valeurs relevées pour chaque moment de la chirurgie : la préparation de la chirurgie, l'incision cutanée et musculaire, la recherche des ovaires, les ligatures du pôle vasculaire de l'ovaire et de la corne utérine, la suture musculaire et enfin les sutures superficielles.

Figure 11 : Score moyen de mouvements (moyenne) lors des différents moments de l'intervention.

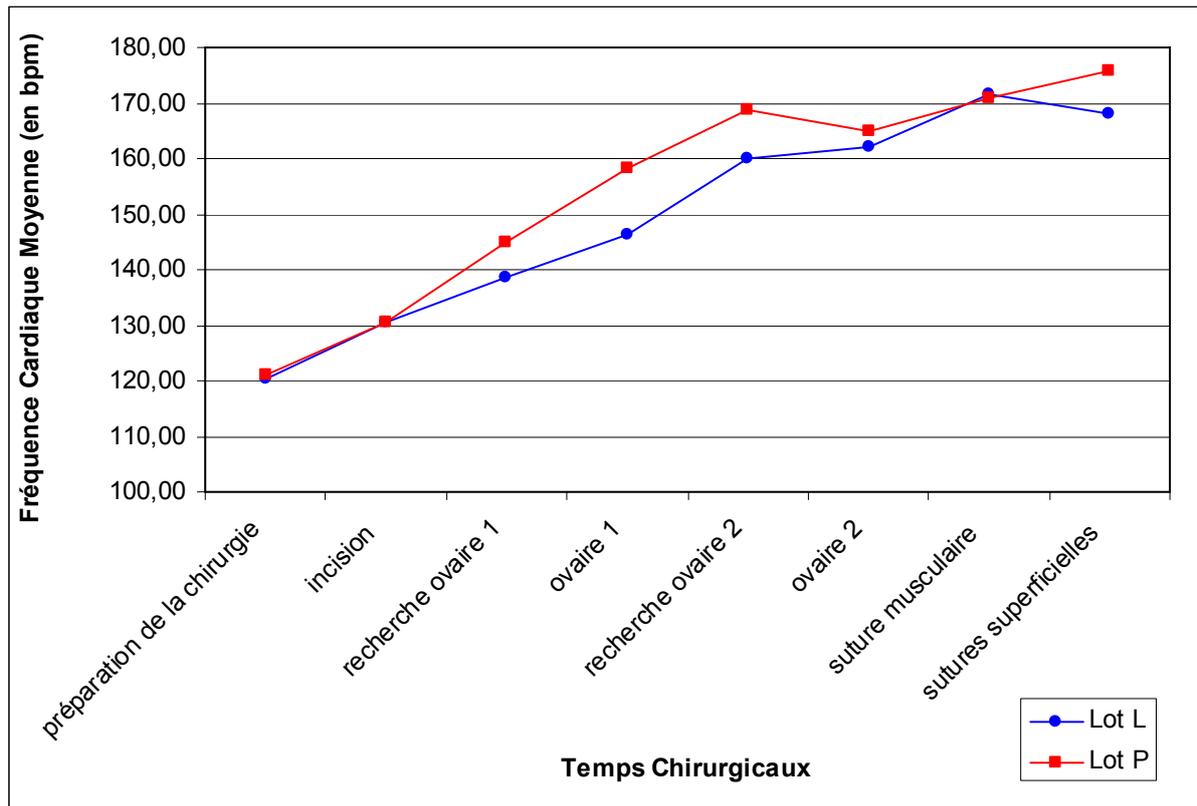


La courbe du lot L ayant reçu de la lidocaïne est située sous la courbe du lot P ayant reçu un placebo. Cependant, les différences ne sont pas statistiquement significatives sauf pour les données concernant le moment de la suture musculaire ($p=0,0037$, différence très significative).

2. Fréquence cardiaque

Les valeurs de fréquence cardiaque présentées dans la figure 12 sont des moyennes obtenues à partir de toutes les données relevées pendant chaque moment de l'intervention.

Figure 12 : Fréquence cardiaque moyenne en fonction des différents temps de la chirurgie.

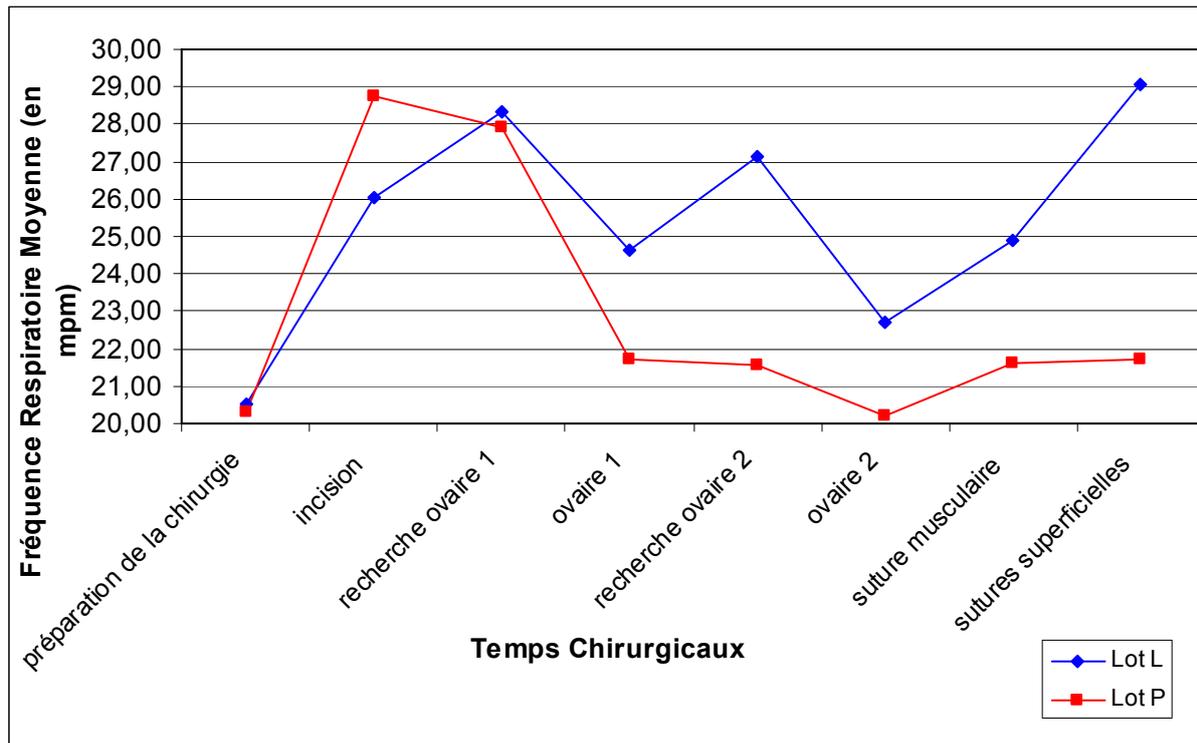


Les deux courbes suivent la même progression ascendante et sont pratiquement superposées. Les courbes montrent que la fréquence cardiaque augmente tout au long de la chirurgie. Aucune différence statistiquement significative n'est révélée par nos analyses.

3. Fréquence respiratoire

Les valeurs de fréquence respiratoire présentées dans la figure 13 sont des moyennes obtenues à partir de toutes les données relevées pendant chaque moment de l'intervention.

Figure 13 : Fréquence respiratoire moyenne en fonction des différents temps de la chirurgie.



Pendant les premiers temps chirurgicaux (de la préparation de la chirurgie à la recherche du premier ovaire), les deux lots se comportent de la même façon. On observe ensuite que la fréquence respiratoire est en moyenne supérieure dans le lot L ayant reçu de la lidocaïne. La différence n'est significative que pour la période de recherche du deuxième ovaire ($p=0,028$, différence significative) et celle des sutures superficielles ($p=0,007$, différence très significative).

4. Température en fin d'intervention chirurgicale

Les données concernant la moyenne de température rectale pour chaque lot à la fin de l'intervention chirurgicale sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Température rectale en fin d'intervention chirurgicale (en °C)

Moyenne par lot ± écart type	Lot P (31 chattes)	Lot L (27 chattes)	p
Température en fin d'intervention (en °C)	36,63 ± 0,94	36,78 ± 0,90	0,550 (NS)

La température en fin d'intervention est en moyenne d'environ 36,7°C. Cette température est acceptable aux vues de la durée de l'intervention et des moyens mis en œuvre pour limiter la perte de chaleur pendant la chirurgie.

La valeur de p est supérieure à 0,05, la différence observée n'est donc pas statistiquement significative.

IV. Réveil

1. Reprise du décubitus sternal

Le temps moyen nécessaire à la reprise du décubitus sternal des chattes de chaque lot est présenté dans le tableau 11.

Tableau 11 : Temps moyen de reprise du décubitus sternal.

Moyenne par lot ± écart type	Lot P (31 chattes)	Lot L (27 chattes)	p
Temps de reprise du décubitus sternal (en mn)	26,25 ± 10,05	27,22 ± 10,95	0,744 (NS)

Les chattes mettent environ 26 minutes à atteindre la position sternale.

La valeur de p est supérieure à 0,05, la différence observée n'est donc pas statistiquement significative.

2. Score de réveil

Les scores de réveil permettent de mesurer à la fois la qualité du réveil (calme ou agité) et le temps nécessaire au réveil (score supérieur si la chatte n'est pas passé en décubitus sternal au bout de 30mn et administration d'atipamézole).

Les résultats concernant les scores de réveil sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Score moyen de réveil par lot.

Moyenne par lot ± écart type	Lot P (31 chattes)	Lot L (27 chattes)	p
Score de réveil	0,24 ± 0,60	0,23 ± 0,47	0,939 (NS)

Le score de réveil est d'environ 0,24. Il s'agit d'un score relativement faible qui témoigne d'une bonne qualité de réveil.

La valeur de p est supérieure à 0,05, la différence observée n'est donc pas statistiquement significative.

Certaines chattes ont dû recevoir de l'atipamézole en raison d'un réveil retardé. C'est le cas d'une chatte dans le lot L et de trois chattes dans le lot P. On injecte de l'atipamézole par voie intraveineuse à effet.

La dose totale d'atipamézole qui a été administrée par intraveineuse lente à ces quatre chattes est de 75 μ g (soit à 0,3mL), ce qui correspond à une dose d'environ 25 μ g/kg. Le passage en décubitus sternal est très rapide après l'injection d'atipamézole par voie intraveineuse.

C. Discussion

I. Lots

1. Taille des effectifs

Nous avons choisi de réaliser l'étude sur un nombre relativement important de chattes afin d'obtenir une puissance statistique satisfaisante. Au total, l'effectif est de 58 chattes incluses dans l'étude, soit 27 chattes dans le lot L ayant reçu de la lidocaïne et 31 dans le lot P, lot témoin ayant reçu un soluté de chlorure de sodium. Cet effectif nous permet de réaliser des analyses statistiques fiables et d'obtenir des résultats significativement différents avec une puissance statistique satisfaisante.

2. Animaux exclus du protocole

Les chattes suivantes ont été écartées du protocole :

- Les chattes 1 (lot P), 6 (lot L), 10 (lot P), 12 (lot L), 30 (lot P) et 45 (lot L) ont dû subir une ovariectomie car nous avons découvert une gestation débutante lors de l'opération ;
- La chatte 29 (lot P) a été exclue à cause d'un incident chirurgical, la ligature posée sur le pédicule ovarien droit a glissé, il a donc fallu retrouver le pédicule pour arrêter l'hémorragie ;
- Les chattes 5 (lot P), 27 (lot L) et 63 (lot L) ont été exclues à cause d'un problème de monitoring impliquant une perte de données importantes (panne d'électrocardiogramme pour les chattes 5 et 63 et panne de capnomètre pour la chatte 27)
- La chatte 2 (lot L) car la durée de chirurgie était supérieure à 2h (2h35 de chirurgie).

3. Comparabilité des lots

L'absence de différence significative d'âge et de poids des chattes, ainsi que l'absence de différence significative entre les durées de chirurgie entre les différents lots permettent d'assurer une bonne comparabilité des deux lots de l'expérience.

Ces variables pouvant influencer la sensibilité à l'anesthésie et les paramètres physiologiques mesurés, leur homogénéité nous affranchit des biais qui pourraient avoir des conséquences importantes sur les résultats de l'étude expérimentale.

II. Protocole

1. Intérêt du protocole utilisé

Le protocole a été mis en place afin qu'il soit réalisable facilement dans le cadre d'un programme d'enseignement à faible coût à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Le but de ce protocole est qu'il reste simple et non invasif afin de pouvoir être utilisé dans les conditions dans lesquelles les ovariectomies de convenance des chattes se pratiquent à l'ENVA (anesthésie fixe, pas ou peu de monitoring des animaux en pratique, temps de chirurgie relativement long lié au manque d'expérience des étudiants).

2. Biais et limites introduits par le protocole

a. Chirurgiens

Les interventions chirurgicales ont été pratiquées par des binômes d'étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. La grande diversité de chirurgiens introduit un biais par leurs compétences et leur rapidité très différente d'un binôme à l'autre. Les temps de chirurgie sont très variables d'un étudiant à l'autre notamment.

Ce biais a été limité par les critères d'exclusion liés à la durée de la chirurgie – exclusion des chirurgies de plus de 2h – et aux incidents chirurgicaux.

De plus, le temps moyen de chirurgie obtenu est d'environ une heure. Ce temps est très supérieur au temps que mettent des chirurgiens plus expérimentés. Les résultats obtenus sont valables pour la pratique dans le cadre de l'ENVA, mais ne sont pas extrapolables pour une pratique courante en cabinet où les ovariectomies de convenance chez la chatte sont le plus souvent beaucoup plus rapides.

b. Principes actifs utilisés

Le protocole utilise des molécules qui ont des propriétés analgésiques. C'est le cas de la médétomidine et dans une certaine mesure, de la kétamine. Cependant, malgré cela, les résultats obtenus restent significatifs. Il semble donc qu'il existe un intérêt réel à l'utilisation des anesthésiques locaux pour diminuer la douleur par application péri-ovarienne. Les anesthésiques locaux ont leur place dans un protocole d'anesthésie et d'analgésie balancées puisqu'ils permettent une diminution de la dose d'anesthésique général utilisée.

3. Méthode d'évaluation de la douleur

Il n'existe pas, dans la littérature, de méthode d'évaluation de la douleur validée, idéalement sensible, spécifique, répétable et reproductible.

Les méthodes d'évaluation de la douleur per-opératoire dont nous disposons sont peu précises en l'absence de paramètre facilement mesurable et fiable.

Nous sommes donc partis du principe qu'un animal qui reçoit une bonne analgésie nécessite moins d'anesthésique général pour obtenir une qualité de sommeil satisfaisante pour la chirurgie.

Pour mesurer la qualité de sommeil, nous avons opté pour la méthode utilisée actuellement lors des ovariectomies de chattes à l'ENVA. Il s'agit d'administrer une dose supplémentaire d'anesthésique lorsque la chatte manifeste des mouvements perceptibles par les chirurgiens et gênant la chirurgie. Nous avons ajouté à cela des mesures des paramètres physiologiques facilement mesurables en pratique : mesure des fréquences cardiaques et respiratoires.

La mesure non invasive de la pression artérielle avait été envisagée lors de l'expérience préliminaire. Cependant, les mesures à l'aide d'un brassard sont peu précises et non reproductibles. Ces caractéristiques, accentuées par le phénomène de vasoconstriction lié à l'utilisation de médétomidine, nous ont poussé à abandonner cette méthode de mesure.

La mesure invasive de la pression artérielle, bien plus précise est une méthode jugée trop invasive et compliquée à mettre en œuvre dans le cadre d'un programme d'enseignement à faible coût.

4. Lidocaïne

La dose cumulée de lidocaïne utilisée dans le protocole est de 6mg/kg. C'est la dose maximale estimée sans danger dans la littérature. La dose convulsivante chez le chat étant d'environ 12mg/kg [42] nous sommes largement en dessous de cette dose dans cette expérience. Aucune toxicité de la lidocaïne (signes nerveux, convulsions, troubles cardiaques ou même méthémoglobinémie) n'a été observée au cours de l'expérimentation.

Nous n'avons pas procédé à des dosages de la lidocaïne dans le plasma sanguin, car ceux-ci n'étaient pas disponibles à l'ENVA. Nous ne pouvons donc affirmer la pharmacocinétique exacte de la lidocaïne utilisée par voie intrapéritonéale chez le chat. De plus il n'existe aucune étude permettant de connaître celle-ci pour l'instant. Cette absence de connaissance ne nous permet pas d'affirmer que l'action de la lidocaïne est purement locale, par voie topique. La résorption systémique qui a lieu au niveau du péritoine permet d'imaginer une action systémique et centrale de la lidocaïne en complément de son action locale

III. Résultats

1. Quantité d'anesthésique général nécessaire

La dose de kétamine en fonction du temps (en nombre d'administrations de kétamine par heure) nous permet de nous affranchir du biais du temps de chirurgie variable. La différence observée reste ainsi significative si on inclut dans l'analyse statistique la chatte 2 (lot L) qui a été exclue car la chirurgie durait plus de 2h ($p=0,0052$).

La dose totale de kétamine utilisée par lot est également significativement différente. Cette différence est masquée par la réintroduction de la chatte 2 dans le protocole, du fait du temps de chirurgie particulièrement important et donc de la dose cumulée de kétamine plus importante (on a alors $p=0,099$).

L'utilisation de lidocaïne permet de diminuer de façon significative la dose de kétamine utilisée comme anesthésique général dans notre expérience. En partant du principe de l'analgésie balancée, une bonne efficacité analgésique permet de diminuer les doses d'anesthésique général nécessaires au bon déroulement de la chirurgie. La lidocaïne a donc un effet analgésique dans notre protocole anesthésique.

Le protocole utilisé dans notre étude, ne permet pas d'individualiser l'effet des différentes applications de lidocaïne. Notamment, nous ne savons pas le rôle précis que joue l'application musculaire d'anesthésique local avant la suture musculaire. Des études ultérieures permettraient de mettre en évidence l'effet anesthésique obtenu par l'instillation musculaire de lidocaïne.

La dose cumulative maximale de kétamine utilisée dans l'expérimentation est de 29mg/kg. Cette dose reste dans l'intervalle des posologies recommandées lors d'administration unique dans la littérature (de 2 à 45mg/kg [4, 48]). De plus, il faut remarquer que cette dose n'est pas administrée en une seule fois, mais par bolus de 1mg/kg. Du fait de la durée de la chirurgie relativement longue et du temps de demi-vie de la kétamine, cette dose n'est jamais atteinte réellement dans l'organisme de la chatte.

Aucune étude sur l'utilisation intrapéritonéale de la lidocaïne, a fortiori per-opératoire, n'avait encore été réalisée chez le chat.

On peut comparer les résultats obtenus avec ceux obtenus chez l'homme lors de ligature des trompes par laparoscopie. Le protocole chirurgical est très différent, cependant la lidocaïne ou la bupivacaïne se sont révélées efficaces dans la plupart des études pour diminuer la douleur per et post opératoire des patientes. Ainsi les scores évalués par une échelle numérique dans l'étude de Visalyaputra et al. 1999 sont inférieurs dans le lot de femmes ayant reçu une instillation de lidocaïne. [85] Les patientes de l'étude de Garwood et al. 2001 subissant une ligature des trompes sous anesthésie locale ont placé leur douleur sur une échelle visuelle analogique. Les femmes ayant reçu de la lidocaïne avaient des scores significativement inférieurs à celles du lot témoin lors de la ligature. Aucune n'a réclamé d'analgésique supplémentaire contrairement au lot témoin. Cette différence est encore présente une heure après l'intervention chirurgicale. [19]

Chez la chienne, une étude utilisant la lidocaïne ou de la bupivacaïne intrapéritonéale pour traiter la douleur post-opératoire après ovariohystérectomie a été menée par Carpenter et al. en 2004. Les différences entre les scores de douleur obtenus n'étaient pas significatives pour la lidocaïne alors qu'elles l'étaient pour la bupivacaïne par rapport à un lot témoin.

Cependant, une tendance à une douleur moindre pour les animaux ayant reçu de la lidocaïne se dégage de cette étude. [8]

2. Mouvements per-opératoires

L'étude des mouvements per-opératoire permet de remarquer que l'administration péri-ovarienne de lidocaïne permet de diminuer les réactions de la chatte à la manipulation chirurgicale (*cf. figure 14*). La chatte réagit moins en raison d'une douleur moins intense lors des manipulations chirurgicales. Cependant, les mouvements ne sont pas abolis pour autant.

On peut remarquer qu'à certaines étapes de l'intervention les mouvements sont plus importants, quelque soit le lot concerné. Il s'agit des moments de recherche des ovaires dans l'abdomen et des sutures superficielles.

La recherche des ovaires dans l'abdomen est un moment difficile pour les étudiants, ceux-ci peuvent passer du temps à attraper des organes à l'aide du crochet à ovariectomie et à tirer sur les mésos de ceux-ci pour les extérioriser. La traction sur les mésos et la manipulation des différents organes abdominaux semble être un moment douloureux de la chirurgie.

En ce qui concerne les sutures superficielles – suture sous cutanée et suture cutanée – les étudiants ont besoin de beaucoup de temps pour effectuer ces sutures de façon correcte. La lidocaïne qui a été infiltrée sous la peau avant l'incision chirurgicale près d'une heure auparavant commence à ne plus faire effet du fait de la demi vie relativement courte de la molécule.

Une différence très significative ($p=0,0037$) entre les deux lots existe au moment de la suture musculaire. De la lidocaïne est instillée sur le muscle avant suture dans le lot L. Cette instillation semble porter ses fruits et permet une diminution de la douleur au moment de la suture musculaire dans ce lot.

Cependant, ce résultat nous pousse à nous interroger quant à l'efficacité individuelle de l'anesthésie locale pratiquée sur les ovaires de la chatte. En effet, notre protocole ne permet pas de différencier le rôle des applications de lidocaïne au niveau musculaire, cutané et intra-péritonéal. Une étude portant uniquement sur l'instillation péri-ovarienne et/ou l'instillation musculaire avant suture serait nécessaire. Elle permettrait de mesurer le rôle de chaque application de lidocaïne dans la diminution de la douleur lors des différentes étapes chirurgicales.

3. Paramètres physiologiques mesurés

a. Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque des chattes est très élevée tout le long de l'intervention (*cf. figure 16*). Cette tachycardie augmente au cours de la chirurgie de façon identique dans les deux lots de chattes. Il n'existe aucune différence significative entre les deux lots.

La tachycardie peut être expliquée par une stimulation sympathique liée soit à la douleur soit à l'utilisation de la kétamine. Les effets de la kétamine nous gênent donc dans l'interprétation

de ce paramètre. Si cette augmentation est liée à une douleur d'égale intensité dans les deux lots de chattes, pourquoi le lot L aurait nécessité moins d'administration de kétamine que le lot P ? L'hypothèse la plus probable est donc qu'une petite dose de kétamine suffit à provoquer une tachycardie et donc à fausser l'interprétation de ce paramètre.

Certaines chattes – chattes 8 (lot P), 25 (lot L), 31 (lot L), 39 (lot L), 41 (lot P) – ont connus des troubles du rythme lors de la chirurgie. Il s'agit de la survenue d'extrasystoles ventriculaire, le plus souvent seules ou en salves de courte durée. Celles-ci ont disparu spontanément sans corrélation avec l'application de lidocaïne ou non.

b. Fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire des chattes durant l'intervention est en moyenne supérieure à 20 mouvements par minute avec une mesure de capnographie dans la norme. Aucune dépression respiratoire marquée liée aux anesthésiques n'est donc décelable.

Cependant, on remarque une tendance à une différence entre les deux lots à partir du moment de la chirurgie qui correspond à la ligature de part et d'autre du premier ovaire. Les chattes du lot L ont alors une fréquence respiratoire supérieure à celles du lot P. La différence est significative pour la période de recherche du deuxième ovaire ($p=0,028$) et pour celle des sutures superficielles ($p=0,007$).

La différence entre les deux lots réside dans la quantité cumulée de kétamine que les chattes ont reçu. Au moment de la ligature de part et d'autre du premier ovaire, les chattes du lot P ont reçu 0,77 bolus de plus que les chattes du lot L. Cette différence s'accroît ensuite au cours de la chirurgie. Une explication possible à la différence de fréquence respiratoire observée réside donc dans une dépression respiratoire liée à la dose totale de kétamine plus importante dans le lot P que dans le lot L. Cette dépression respiratoire masquerait les variations de fréquence respiratoire dans le lot P.

4. Réveil

Le temps et la qualité de réveil sont similaires dans les deux lots. La dose supérieure de kétamine dans le lot P n'est donc pas suffisante pour augmenter le temps nécessaire au réveil, ni pour dégrader la qualité du réveil (réveil agité lié à la kétamine notamment).

Les chattes présentent un score de réveil moyen de 0,24, ce qui signifie qu'en grande majorité elles avaient un score de 0, c'est-à-dire qu'elles ont atteint le décubitus sternal en moins de 30 minutes après la chirurgie et que le réveil était calme.

La température en fin de chirurgie était supérieure à 36°C dans les deux lots. Cette température est satisfaisante si l'on tient compte de la durée moyenne de l'anesthésie de chattes et des moyens mis en œuvre pour limiter la perte de chaleur corporelle pendant l'intervention. Cette température permet un réveil satisfaisant également.

CONCLUSION

Notre étude portait sur l'efficacité analgésique de la lidocaïne en application locale lors d'ovariectomie de convenance chez la chatte.

Elle nous a permis de mettre en avant l'intérêt de l'utilisation des anesthésiques locaux dans un protocole chirurgical. Malgré l'utilisation de molécules anesthésiques générales considérées comme ayant des propriétés analgésiques ils permettent de diminuer la quantité d'anesthésique général nécessaire à un bon déroulement de la chirurgie. Ils entrent donc parfaitement dans un protocole d'anesthésie équilibrée pour assurer une meilleure analgésie.

Le protocole mis en place, pour ne pas interférer avec l'analgésie apportée par la lidocaïne, nécessitait de limiter l'utilisation de la médétomidine et d'administrer la kétamine à la demande en très petite quantité pour assurer des mesures fiables de la quantité d'anesthésique totale injectée. Dans le cadre d'une utilisation courante, ce protocole pourrait être adapté pour ne pas avoir à administrer de l'anesthésique aussi fréquemment que dans l'expérimentation réalisée.

Des études complémentaires évaluant le rôle de l'instillation de lidocaïne sur le muscle avant la suture ou l'application péri-ovarienne de lidocaïne seule, seraient nécessaires pour différencier l'effet analgésique apporté par les différentes applications de lidocaïne dans cette étude.

Des études concernant la pharmacocinétique de la lidocaïne par voie intrapéritonéale chez les animaux, notamment chez le chat, mériteraient d'être menées. Cette voie est encore très peu exploitée en médecine vétérinaire. Elle pourrait apporter une aide précieuse à l'analgésie per- et post-opératoire des chirurgies abdominales.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALI PB, COTTON BR, WILLIAMSON KM, SMITH G. Intraperitoneal bupivacaine or lidocaine does not provide analgesia after total abdominal hysterectomy. *Br. J. Anaesth.*, 1998, **80**, 245-247.
2. BENHAMOU D, NARCHI P, MAZOIT JX, FERNANDEZ H. Postoperative pain after local anesthetics for laparoscopic sterilization. *Obstet. Gynecol.*, 1994, **84**, 877-880.
3. BOMASSI E, ROUSSELOT JF. Effets cardiovasculaires des molécules alpha 2 agonistes : la xylazine et la médétomidine chez les carnivores domestiques. *Point Vet.*, 2000, **31** (205), 135-143.
4. BRANSON KR. Injectable anesthetics. In : ADAMS HR editors. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th ed. Ames : Blackwell, 2001, 213-267.
5. BREAZILE JE. Physiologic basis and consequences of distress in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **191**, 1212-1215.
6. BUTTERWORTH JF, STRICHARTZ GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, 1990, **72**, 711-734.
7. CAMBRIDGE AJ, TOBIAS KM, NEWBERRY RC, SARKAR DK. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2000, **217**, 685-690.
8. CARPENTER RE, WILSON DV, EVANS AT. Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Vet. Anaesth. Analg.*, 2004, **31**, 46-52.
9. CARROLL GL. Analgesics and pain. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1999, **29**, 701-717.
10. CARROLL GL. How to manage perioperative pain. *Vet. Med.*, 1996, **91**, 353-357.
11. CROSS SA. Pathophysiology of pain. *Mayo. Clin. Proc.*, 1994, **69**, 375-383.
12. CULLEN LK. Medetomidine sedation in dogs and cats : a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br. Vet. J.*, 1996, **152**, 519-535.
13. DE JONG RH. *Local anesthetics*. St Louis : Mosby, 1994, 421p.
14. DICKENSON AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br. J. Anaesth.*, 1995, **75**, 193-200.
15. DOBROMYLSKYJ P. Cardiovascular changes associated with anaesthesia induced by medetomidine combined with ketamine in cats. *J. Small Anim. Pract.*, 1996, **37**, 169-172.
16. FELDMAN HS, ARTHUR GR, COVINO BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth. Analg.*, 1989, **69**, 794-801.
17. FIRTH AM, HALDANE SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1999, **214**, 651-659.
18. FISHBURNE JI Jr, OMRAN KF, HULKA JF, MERCER JP, EDELMAN DA. Laparoscopic tubal clip sterilization under local anesthesia. *Fertil. Steril.* 1974, **25**(9), 762-766.
19. GARWOOD S, REEDER M, MACKENSIE IZ, GUILLEBAUD J. Tubal surface lidocaine mediates pre-emptive analgesia in awake laparoscopic sterilization : a retrospective, randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002
20. GOGNY M. Douleur et traitement de la douleur. *Point Vet.*, 1993, **24**(146), 577-586.
21. GROSS ME. Tranquilizers, α -adrenergic antagonists and related agents. In : ADAMS HR editors. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th ed. Ames : Blackwell, 2001, 299-342.

22. HALL LW, CLARKE KW, TRIM CM. *Veterinary anaesthesia*. 10th ed. London : WB Saunders, 2001, 561p.
23. HANSEN B. Through a glass darkly : using behavior to assess pain. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 1997, **12**, 61-74.
24. HANSEN BD, HARDIE EM, CARROLL GS. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs : what's normal ? *Appl. Anim. Behavi. Sci.*, 1997, **51**, 101-109.
25. HASKINS SC, KLIDE AM. Précautions lors d'utilisation de la kétamine pour induire une anesthésie. *Point Vet.*, 1993, **25** (numéro spécial « anesthésie des carnivores domestiques »), 364.
26. HASKINS SC. Postoperative analgesia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1992, **22**, 353-356.
27. HAYASHI Y, MAZE M. Alpha₂ adrenoreceptor agonists and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 1993, **71**, 108-118.
28. HEAVNER JE. Local anesthetics. In : THURMAN JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ, editors. *Lumb and Jones's Veterinary anaesthesia*. 3rd ed. Baltimore : Williams et Wilkins, 1996, 330-336.
29. HELLYER PW. Management of acute and surgical pain. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 1997, **12**, 106-114.
30. HELLYER PW. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In : GAYNOR JS, MUIR WW editors. *Handbook of Veterinary Pain Management*. St Louis : Mosby, 2002, 82-107.
31. HUGONNARD M, LEBLOND A, CADORE JL, GOGNY M, TRONCY E. La douleur : résultats d'une enquête en clientèle. *Point Vet.*, 2001, **32** (214), 48-51.
32. IGGO A. Somesthetic sensory mechanisms. In : SWENSON MJ editor *Dukes' physiology of domestic animals*. 9th ed. Cornell university press, 1970, 588-609.
33. JEHANNO L. La médétomidine et son antagoniste : *présentation générale et utilisation chez les carnivores domestiques (revue bibliographique)*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2000, n°81, 68p.
34. JOHNSON JM. The veterinarian's responsibility : assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part I. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1991, **13**, 804-807.
35. JOHNSON JM. The veterinarian's responsibility : assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part II. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1991, **13**, 911-916.
36. KEROACK S, LANGEVIN B, TRONCY E. Les analgésiques en phase périopératoire. *Point Vet.*, 2002, **33**(224), 20-25.
37. KOHRS R, DURIEUX ME. Ketamine : teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.*, 1998, **87**, 1186-1193.
38. LAMONT LA, TRANQUILLI WJ, GRIMM KA. Physiology of pain. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2000, **30**, 703-728.
39. LASCELLES D, WATERMAN A. Analgesia in cats. *In Pract.*, 1997, **19**, 203-214.
40. LE BARS D. Physiologie de la douleur (1^{re} partie). *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1998, **33**, 99-105.
41. LE BARS D. Physiologie de la douleur (2^e partie). *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1998, **33**, 187-192.
42. LEMKE KA, DAWSON SD. Local and regional anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2000, **30**, 839-857.
43. LIN HC. Dissociative anesthetics. In : THURMAN JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ, editors. *Lumb and Jones's Veterinary anaesthesia*. 3rd ed. Baltimore : Williams et Wilkins, 1996, 241-296.

44. LIU PL, FELDMAN HS, GIASI R, PATTERSON K, COVINO BG. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth. Analg.*, 1983, **62**, 375-379.
45. MAMA KR, STEFFEY EP. Local anesthetics. In : ADAMS HR editor. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th ed. Ames : Blackwell, 2001, 343-359.
46. MAZE M, TRANQUILLI W. Alpha-2 adrenoreceptor agonists : defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 1991, **74**, 581-605.
47. MICHELET A. Efficacité analgésique et innocuité de la morphine utilisée en pré-opératoire, en association avec deux protocoles anesthésiques lors d'opération de convenance chez la chatte. Protocole 2 : xylazine-kétamine. *Thèse Méd. Vét., Nantes*, 2003, n°130, 165p.
48. MOENS Y, FARGETTON X. A comparative study of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs. *Vet. Rec.*, 1990, **127**, 567-571.
49. NARCHI P, BENHAMOU D, BOUAZIZ H, FERNANDEZ H, MAZOIT JX. Serum concentrations of local anaesthetics following intraperitoneal administration during laparoscopy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, **42**, 223-225.
50. NARCHI P. Nouvelles voies d'infiltration : injections intrapéritonéales. *Cah. Anesthésiol.* 1995, **43**, 267-272.
51. NESS YJ, GEBHART GF. Visceral pain : a review of experimental studies., *Pain*, 1990, **41**, 167-234.
52. OLSON ML, McEVOY GK. Methemoglobinemia induced by local anesthetics. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1981, **38**, 89-93.
53. PAPICH MG. Principles of analgesic drug therapy. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 1997, **12**, 80-93.
54. PASCOE P. Local and regional anesthesia and analgesia. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 1997, **12**, 94-105.
55. PELLAND PC. The application of lidocaine to the fallopian tubes during tubal fulguration by laparoscopy. *Obstet. Gynecol.*, 1976, **47**, 501-502.
56. PIBAROT P, GRISNEAUX E. Conséquences physiopathologiques de la douleur chirurgicale. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1998, **33**, 211-216.
57. POTTHOFF A, CARITHERS RW. Pain and analgesia in dogs and cats. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* , 1989, **11**, 887-897.
58. PYPENDOP BH. Faut-il antagoniser l'association médétomidine-kétamine ? *Point Vet.*, 2006, **37** (263), 8-9.
59. PYPENDOP BH. VERSTEGEN JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog : a dose titration study. *Vet. Surg.* ,1998, **27**, 612-622.
60. REID J, NOLAN AM. Intravenous anaesthetics. In : SEYMOUR C, GLEED R, editors. *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. British Small Animal Veterinary Association, 87-98.
61. ROBERTSON SA, TAYLOR PM. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, 2004, **6**, 321-333.
62. ROBERTSON SA. What is pain ? *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, **221**, 202-205.
63. ROLLIN BE. Pain and ideology in human and veterinary medicine. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 1997, **12**, 56-60.
64. SACKMAN JE. Pain : its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1991, **13**, 71-75.
65. SALONEN JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta vet. Scand.*, 1989, **85**, 49-54.

66. SANFORD J, EWBANK R, MOLONY V, TAVERNOR WD, UVAROV O. Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Vet. Rec.*, 1986, **118**, 334-338.
67. SELMI AL, MENDES GM, LINS BT, FIGUEIREDO JP, BARBUDO-SELM I GR. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2003, **222** (1), 37-41.
68. SHORT CE. Dissociative anesthesia. In : *Principles and practice of veterinary anesthesia*. Baltimore : Williams et Wilkins, 1987, 158-169.
69. SMITH JD, ALLEN SW, QUANDT JE, TACKETT RL. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57**(209), 1674-1678.
70. SMITH JD, ALLEN SW, QUANDT JE. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 432-436.
71. SPIELMAN FJ, HULKA JF, OSTHEIMER GW, MUELLER RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of local analgesia for laparoscopic tubal ligations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, **146**, 821-824.
72. TAYLOR PM, ROBERTSON SA. Pain management in cats – past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery.*, 2004, **6**, 313-320.
73. THIEBAULT JJ. Les anesthésiques injectables chez les carnivores domestiques. *Point Vet.*, 1993, **25** (numéro spécial « anesthésie des carnivores domestiques »), 299-305.
74. THURMAN JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ. Perioperative pain and distress. In : *Lumb and Jones's Veterinary Anesthesia*. 3rd ed. Baltimore : Williams et Wilkins, 1996, 40-60.
75. THURMAN JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In : *Lumb and Jones's Veterinary Anesthesia*. 3rd ed. Baltimore : Williams et Wilkins, 1996, 183-209.
76. TRANQUILLI WJ, FIKES LL, RAFFE MR. Selecting the right analgesics : indications and dosage requirement. *Vet. Med.*, 1989, **84**, 692-697.
77. TRANQUILLI WJ, RAFFE MR. Understanding pain and analgesic therapy in pets. *Vet. Med.*, 1989, **84**, 680-686.
78. TRONCY E, DISS N, COUPAT P, CUVELLIEZ S, GENEVOIS JP. Anesthésie loco-régionale chez les carnivores domestiques : 1. Concepts généraux d'anesthésie – analgésie loco-régionale. *Point Vet.*, 1999, **30** (201), 437-439.
79. TRONCY E, DISS N, COUPAT P, CUVELLIEZ S, GENEVOIS JP. Anesthésie loco-régionale chez les carnivores domestiques : 2. Réalisation pratique et indications de diverses techniques d'anesthésie – analgésie régionale. *Point Vet.*, 1999, **30** (201), 441-450.
80. TRONCY E, KEROACK S. Bien gérer la douleur. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 405-419.
81. VAINIO O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta vet. Scand.*, 1989, **85**, 85-88.
82. VERSTEGEN J, FARGETTON X, DONNAY I, ECTORS F. Comparison of the clinical utility of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovariectomy of cats. *Vet. Rec.*, 1990, **127**, 424-426.
83. VERSTEGEN J, FARGETTON X, ECTORS F. Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats. *Acta Vet. Scand.*, 1989, **85**, 117-123.
84. VIRTANEN R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet. Scand.*, 1989, **85**, 29-37.

85. VISALYAPUTRA S, LERTAKYAMANEE J, PETHPAISIT N, SOMPRAKIT P, PARAKKAMODOM S, SUWANAPEUM P. Intraperitoneal lidocaine decreases intraoperative pain during postpartum tubal ligation. *Anesth. Analg.*, 1999, **88**, 1077-1080.
86. WILLIAMSON KM, COTTON BR, SMITH G. Intraperitoneal lignocaine for pain relief after total abdominal hysterectomy. *Br. J. Anaesth.*, 1997, **78**, 675-677.
87. WILSON DV, BARNES KS, HAUPTMAN JG. Pharmacokinetics of combined intraperitoneal and incisional lidocaine in the dog following ovariohysterectomy. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2004, **27**, 105-109.
88. WOOLF CJ, CHONG MS. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth. Analg.*, 1993, **77**, 362-379.
89. YOUNG LE, JONES RS. Clinical observations on medetomidine/ketamine anaesthesia and its antagonism by atipamezole in the cat. *J. Small Anim. Pract.*, 1990, **31**, 221-224.

Annexes

ANNEXE 2

Age et poids des chattes par lot

Lot L		27 chattes	
n° chat	poids (kg)	âge (mois)	
4	3	12	
9	3,5		
13	2,8	6	
15	2,5	10	
18	3,4	48	
20	3,3	17	
22	3,5	10	
25	3,2	13	
28	3,4	16	
31	3,4	36	
33	3,2	17	
35	4	24	
37	3,7	41	
39	4,8	12	
42	2,7	7	
43	3,7	15	
47	3,5	26	
48	2,5	6	
49	2,8	7	
52	3,5	15	
53	3,3	22	
56	2,85	7	
59	2,9	6	
61	4	18	
62	3,3	18	
67	3,6	7	
68	3,65		
Moyenne	3,32	16,46	
ecart type	0,50	10,97	

Lot P		31 chattes	
n° chat	poids (kg)	âge (mois)	
3	2,6	9	
7	2,8	10	
8	3,2	10	
11	3,6	26	
14	3,45	6	
16	4,8	36	
17	4,2		
19	3,6	11	
21	2,8	9	
23	3	9	
24	2	9	
26	2,8	23	
32	3	12	
34	3,2	11	
36	3,4	60	
38	3	8	
40	3,2	24	
41	3,1	7	
44	2,8	8	
46	3	14	
50	2,6	15	
51	2,8	25	
54	2,7	19	
55	2,9	7	
57	3	8	
58	3,2	7	
60	2,3	7	
64	2,7	6	
65	2,8	12	
66	3	6	
69	3,5	19	
Moyenne	3,07	14,43	
ecart type	0,53	11,36	

ANNEXE 3

Durée de la chirurgie par lot

Lot L			
27 chattes			
n° chat	durée (h:mn)	Durée (min)	Durée (h)
4	00:54	54,00	0,90
9	00:49	49,00	0,82
13	00:43	43,00	0,72
15	00:46	46,00	0,77
18	01:00	60,00	1,00
20	01:19	79,00	1,32
22	00:52	52,00	0,87
25	00:57	57,00	0,95
28	00:56	56,00	0,93
31	01:17	77,00	1,28
33	01:18	78,00	1,30
35	01:18	78,00	1,30
37	00:46	46,00	0,77
39	01:09	69,00	1,15
42	01:10	70,00	1,17
43	00:49	49,00	0,82
47	01:07	67,00	1,12
48	00:34	34,00	0,57
49	01:19	79,00	1,32
52	01:57	117,00	1,95
53	01:02	62,00	1,03
56	01:02	62,00	1,03
59	00:48	48,00	0,80
61	01:06	66,00	1,10
62	01:03	63,00	1,05
67	01:16	76,00	1,27
68	00:55	55,00	0,92
Moyenne	1:06	66,07	1,10
ecart type	0:24	24,28	0,40

Lot P			
31 chattes			
n° chat	durée (h:mn)	Durée (min)	Durée (h)
3	00:37	37,00	0,62
7	01:08	68,00	1,13
8	00:56	56,00	0,93
11	01:20	80,00	1,33
14	00:40	40,00	0,67
16	00:58	58,00	0,97
17	01:17	77,00	1,28
19	01:06	66,00	1,10
21	00:55	55,00	0,92
23	00:50	50,00	0,83
24	01:01	61,00	1,02
26	01:01	61,00	1,02
32	01:03	63,00	1,05
34	01:09	69,00	1,15
36	01:01	61,00	1,02
38	00:43	43,00	0,72
40	01:01	61,00	1,02
41	01:29	89,00	1,48
44	00:49	49,00	0,82
46	01:07	67,00	1,12
50	01:02	62,00	1,03
51	01:37	97,00	1,62
54	01:00	60,00	1,00
55	00:51	51,00	0,85
57	01:12	72,00	1,20
58	01:00	60,00	1,00
60	00:55	55,00	0,92
64	01:42	102,00	1,70
65	01:15	75,00	1,25
66	01:07	67,00	1,12
69	00:56	56,00	0,93
Moyenne	1:03	63,48	1,06
ecart type	0:14	14,78	0,25

ANNEXE 4

Administration de kétamine par lot

Lot L			
27 chattes			
n° chat	nombre total d'administrations de kétamine	dose de kétamine totale mg/kg	Nombre d'administration de kétamine par heure
4	9	14	10,00
9	4	9	4,90
13	8	13	11,16
15	3	8	3,91
18	8	13	8,00
20	7	12	5,32
22	2	7	2,31
25	7	12	7,37
28	6	11	6,43
31	7	12	5,45
33	10	15	7,69
35	10	15	7,69
37	3	8	3,91
39	17	22	14,78
42	18	23	15,43
43	8	13	9,80
47	2	7	1,79
48	3	8	5,29
49	13	18	9,87
52	11	16	5,64
53	10	15	9,68
56	18	23	17,42
59	3	8	3,75
61	2	7	1,82
62	9	14	8,57
67	12	17	9,47
68	8	13	8,73
Moyenne	8,07	13,07	7,64
ecart type	4,71	4,71	3,98

Lot P			
31 chattes			
n° chat	nombre total d'administrations de kétamine	dose de kétamine totale mg/kg	Nombre d'administration de kétamine par heure
3	7	12	11,35
7	13	18	11,47
8	9	14	9,64
11	10	15	7,50
14	4	9	6,00
16	6	11	6,21
17	17	22	13,25
19	8	13	7,27
21	18	23	19,64
23	13	18	15,60
24	7	12	6,89
26	7	12	6,89
32	16	21	15,24
34	23	28	20,00
36	16	21	15,74
38	11	16	15,35
40	12	17	11,80
41	14	19	9,44
44	8	13	9,80
46	12	17	10,75
50	6	11	5,81
51	15	20	9,28
54	5	10	5,00
55	10	15	11,76
57	7	12	5,83
58	14	19	14,00
60	8	13	8,73
64	24	29	14,12
65	11	16	8,80
66	11	16	9,85
69	12	17	12,86
Moyenne	11,42	16,42	10,83
ecart type	4,90	4,90	4,01

ANNEXE 5

Fréquence cardiaque par lot

Lot L		27 chattes							
n° chatte	avant la chir	incision	rechch ovaire 1	ovaire 1	rechch ovaire 2	ovaire 2	suture musculaire	sutures superficielles	
4	99	102	105	96	113	109	136	166	
9	127	124	126	121	131	131	136	133	
13	120	140	142	158	186	180	182	178	
15	125	123	127	139	138	146	146	158	
18	126	115	126	133	141	145	141	143	
20	107	123	140	144	194	168	167	202	
22	163	186	136	163	117	133	127	143	
25	132	130	129	132	173	184	240	217	
28	137	133	133	139	168	159	164	160	
31	122	118	128	121	145	148	149	143	
33	159	155	172	168	177	178	182	193	
35	98	97	160	149	198	198	198	188	
37	126	136	126	143	185	173	166	179	
39	133	123	156	164	171	168	168	143	
42	106	124	136	148	162	163	160	162	
43	117	137	155	171	191	223	229	234	
47	119	124	127	122	125	122	125	118	
48	142	146	148	150	157	177	176	178	
49	122	173	170	176	184	189	184	172	
52	132	173	196	195	202	190	212	207	
53	92	139	123	155	203	220	215	208	
56	135	145	176	180	195	206	200	198	
59	121	118	122	122	114	123	140	144	
61	93	91	116	128	139	133	137	149	
62	96	127	116	130	147	136	148	147	
67	114	147	169	189	153	153	286	162	
68	84	77	83	110	116	126	120	120	
Moyenne	120,19	130,58	138,58	146,16	160,14	162,15	171,71	168,20	
ecart type	19,33	24,40	24,44	24,44	29,64	30,80	39,83	30,11	

Lot P		31 chattes							
n° chatte	avant la chir	incision	rechch ovaire 1	ovaire 1	rechch ovaire 2	ovaire 2	suture musculaire	sutures superficielles	
3	96	107	103	105	125	126	165	156	
7	120	121	145	156	156	128	142	154	
8	134	149	169	201	190	188	216	240	
11	124	123	127	137	189	187	224	221	
14	142	148	137	173	190	167	170	187	
16	153	142	168	150	160	145	148	159	
17	118	108	132	137	154	161	168	171	
19	131	126	124	161	186	193	182	155	
21	123	146	156	167	175	176	176	172	
23	159	166	166	165	180	171	189	201	
24	129	132	151	153	160	158	163	153	
26	141	152	155	172	189	202	224	238	
32	128	113	136	137	135	152	150	148	
34	104	111	194	198	217	232	230	233	
36	105	127	143	160	228	189	205	218	
38	127	135	139	156	164	182	155	161	
40	147	151	170	212	229	211	220	229	
41	123	153	98	129	141	139	149	148	
44	98	100	143	172	178	186	151	160	
46	88	122	133	150	162	169	159	162	
50	107	104	144	140	134	124	117	124	
51	95	114	150	142	134	140	144	146	
54	125	129	128	157	143	157	141	155	
55	132	150	179	176	173	166	175	176	
57	127	133	152	172	165	154	174	174	
58	111	123	150	143	130	122	133	154	
60	107	100	116	135	135	134	135	140	
64	110	128	140	170	198	183	187	178	
65	120	147	132	164	155	136	148	152	
66	137	153	170	176	178	185	184	175	
69	90	130	145	138	177	153	168	206	
Moyenne	120,95	130,40	144,91	158,08	168,63	165,00	170,71	175,64	
ecart type	18,16	18,02	21,08	22,39	27,78	27,35	29,80	31,81	

p= 0,87786134 0,973656522 0,293661152 0,057812532 0,265090645 0,710865217 0,912960424 0,366598927

ANNEXE 6

Fréquence respiratoire par lot

Lot L		27 chattes							
n° chatte	avant la chir	incision	rechch ovaire 1	ovaire 1	rechch ovaire 2	ovaire 2	suture musculaire	sutures superficielles	
4	42	43	42	25	31	20	23	17	
9	27	49	45	33	53	28	47	42	
13	13	26	22	23	17	15	18	17	
15	11	15	19	15	27	33	13	18	
18	25	35	44	28	35	26	17	23	
20	21	19	28	31	37	16	27	66	
22	22	25	23	21	19	22	37	36	
25	31	26	26	37	44	34	44	47	
28	31	20	23	23	24	17	18	16	
31	25	16	19	27	16	17	12	12	
33	19	30	31	13	23	20	19	23	
35	12	20	28	20	25	15	17	22	
37	10	17	27	29	23	26	24	29	
39	21	24	23	13	14	18	20	26	
42	17	26	36	23	21	18	21	26	
43	17	23	26	19	18	20	19	22	
47	15	24	32	29	27	20	13	28	
48	23	27	31	41	54	39	39	43	
49	20	23	15	15	22	17	27	36	
52	19	25	27	21	18	23	29	33	
53	19	37	28	25	18	24	24	28	
56	28	44	56	27	27	10	19	23	
59	14	22	30	41	42	36	40	36	
61	17	24	26	29	40	37	47	45	
62	20	18	18	20	28	28	22	27	
67	21	27	22	16	21	21	24	30	
68	16	18	20	20	12	12	14	15	
Moyenne	20,50	26,07	28,34	24,62	27,14	22,69	24,88	29,09	
ecart type	7,09	8,64	9,31	7,62	11,37	7,78	10,60	12,05	

Lot P		31 chattes							
n° chatte	avant la chir	incision	rechch ovaire 1	ovaire 1	rechch ovaire 2	ovaire 2	suture musculaire	sutures superficielles	
3	17	33	29	22	26	18	26	17	
7	21	34	36	28	30	44	19	20	
8	14	36	36	19	15	15	22	28	
11	19	33	32	26	19	20	19	17	
14	28	30	34	30	17	21	22	24	
16	23	37	36	21	24	28	27	24	
17	12	28	9	11	15	11	17	21	
19	25	34	33	19	29	18	20	23	
21	26	24	19	18	20	16	20	18	
23	15	13	17	14	19	15	18	17	
24	22	32	28	26	24	24	33	35	
26	34	44	49	34	19	39	30	41	
32	13	27	19	11	13	13	13	13	
34	36	28	23	14	17	12	12	12	
36	22	25	21	16	22	17	14	12	
38	20	35	25	12	7	15	21	20	
40	8	23	18	18	28	27	27	23	
41	19	26	22	12	19	20	21	22	
44	28	35	22	13	18	15	16	21	
46	35	33	32	29	27	22	24	19	
50	12	31	22	12	13	19	15	14	
51	23	33	51	51	40	47	49	37	
54	10	21	29	33	27	33	28	32	
55	8	24	27	25	21	12	22	17	
57	14	35	46	35	21	15	27	27	
58	14	19	11	14	11	8	8	8	
60	20	33	43	38	31	19	24	23	
64	20	18	18	19	21	16	19	19	
65	25	9	14	15	19	11	11	17	
66	19	28	25	13	23	15	15	17	
69	29	32	40	27	36	21	28	36	
Moyenne	20,30	28,77	27,90	21,70	21,56	20,18	21,59	21,70	
ecart type	7,54	7,48	10,77	9,55	7,19	9,34	7,79	7,86	

p= 0,920195081 0,20643227 0,869749464 0,207208483 0,027637474 0,275156699 0,180262754 0,006981388

ANNEXE 7

Score de mouvements par lot

Lot L		27 chattes								
n° chatte	avant la chir	incision	rechch ovaire 1	ovaire 1	rechch ovaire 2	ovaire 2	suture musculaire	sutures superficielles		
4	0,0	0,8	0,0	0,0	1,0	0,0	0,9	1,4		
9	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,4	0,6		
13	0,0	0,7	0,0	0,4	1,5	0,4	0,7	1,0		
15	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,7		
18	0,0	0,0	1,0	0,3	0,7	0,5	0,2	0,3		
20	0,5	0,0	0,0	0,4	1,3	0,4	0,2	0,2		
22	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4		
25	0,8	0,0	0,0	0,3	1,0	0,2	0,4	0,5		
28	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,4	0,7		
31	0,3	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	0,9		
33	0,0	0,2	1,7	0,6	1,0	0,6	0,0	0,4		
35	0,0	0,0	1,3	0,5	1,3	0,4	0,3	0,2		
37	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,6	0,8		
39	0,0	0,0	1,2	1,1	1,5	0,9	0,0	1,0		
42	0,3	0,2	1,5	1,2	1,5	0,7	0,9	1,0		
43	0,0	0,6	0,0	0,7	0,0	0,9	0,2	1,2		
47	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,2	0,0	0,0		
48	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,4	0,1	0,4		
49	0,7	1,0	1,0	0,4	1,0	0,4	0,1	0,4		
52	0,7	0,6	0,5	0,8	1,0	0,5	0,2	0,5		
53	0,0	1,0	0,0	0,8	0,0	0,5	0,3	0,5		
56	0,0	0,8	1,0	0,6	2,3	0,3	0,9	0,7		
59	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	1,0		
61	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,3	0,3	0,0		
62	0,7	0,6	0,0	0,6	0,0	0,4	0,3	0,8		
67	0,0	1,2	0,7	0,7	1,0	0,9	0,1	0,7		
68	0,5	0,0	0,0	0,7	0,0	0,7	0,4	0,5		
Moyenne	0,16	0,33	0,36	0,46	0,69	0,40	0,30	0,62		
ecart type	0,27	0,41	0,56	0,33	0,69	0,27	0,28	0,35		

Lot P		31 chattes								
n° chatte	avant la chir	incision	rechch ovaire 1	ovaire 1	rechch ovaire 2	ovaire 2	suture musculaire	sutures superficielles		
3	0,0	0,5	0,0	0,4	0,0	0,0	0,7	0,6		
7	0,0	0,6	1,0	0,9	0,7	0,6	0,8	1,8		
8	0,0	0,0	0,0	1,0	1,5	0,5	0,4	0,8		
11	0,0	0,0	0,0	0,5	1,0	0,7	0,3	0,7		
14	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,1	0,0	1,0		
16	0,0	0,3	1,5	0,3	0,7	0,2	0,0	0,7		
17	0,0	0,6	0,0	0,6	1,0	0,7	0,9	0,9		
19	0,3	0,0	1,0	0,3	1,0	0,2	0,3	0,5		
21	0,0	0,8	0,0	1,0	2,3	0,8	1,0	0,6		
23	1,7	0,0	0,0	0,4	0,0	0,3	0,9	0,9		
24	0,0	0,0	1,0	0,3	0,5	0,4	0,9	0,9		
26	0,0	0,2	1,0	0,6	0,5	0,6	0,8	0,3		
32	0,0	0,7	0,0	0,8	1,5	0,9	1,0	0,6		
34	0,3	0,0	1,7	0,6	1,0	1,3	1,0	1,2		
36	0,0	0,7	1,7	0,0	0,7	1,1	0,6	1,0		
38	0,0	0,6	1,0	0,8	0,0	0,4	0,0	0,9		
40	0,0	0,6	1,5	0,9	0,0	0,4	0,5	1,3		
41	0,0	1,0	1,7	0,0	0,7	0,3	0,6	0,6		
44	0,0	0,6	1,0	0,7	0,0	0,3	0,0	0,4		
46	0,0	0,0	0,0	0,7	1,0	0,7	0,5	0,4		
50	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,5	0,2	0,7		
51	0,0	0,4	0,8	0,9	0,0	0,4	0,9	0,8		
54	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,5	0,0	0,5		
55	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,8	1,0		
57	0,0	0,0	0,0	0,9	0,8	0,0	0,7	0,3		
58	0,0	1,1	1,0	0,6	1,0	0,3	0,9	0,9		
60	0,0	0,0	0,0	0,6	2,0	0,7	0,1	0,7		
64	0,5	0,6	1,5	0,9	1,5	1,0	0,5	0,9		
65	0,9	0,0	0,7	0,8	0,0	0,5	0,4	0,8		
66	0,0	0,8	1,5	0,8	1,5	0,8	0,6	0,7		
69	0,0	0,0	1,0	0,5	2,0	0,9	0,7	1,4		
Moyenne	0,12	0,35	0,66	0,58	0,74	0,53	0,55	0,79		
ecart type	0,34	0,37	0,66	0,29	0,70	0,31	0,34	0,33		

p= 0,622299544 0,872081413 0,069550885 0,159141714 0,77944536 0,09267369 0,003677782 0,058540083

ANNEXE 8

Température en fin de chirurgie par lot

Lot L	
n° chat	Température fin de chirurgie
4	35,1
9	35,8
13	35,7
15	36,9
18	36
20	36
22	36,3
25	35,7
28	36,9
31	35,2
33	36,4
35	36,3
37	37
39	36,6
42	37,6
43	37,1
47	37,1
48	37,3
49	37,8
52	38,2
53	38,2
56	38,5
59	37
61	36,6
62	36,6
67	37,9
68	37,2
Moyenne	36,78
ecart type	0,90

Lot P	
n° chat	Température fin de chirurgie
3	35
7	35,2
8	36,1
11	35,2
14	37,5
16	37,9
17	36,7
19	36,5
21	35,9
23	35,4
24	36
26	37,1
32	36,2
34	36,7
36	37,9
38	36,2
40	37
41	37,5
44	37,8
46	37,2
50	37,3
51	37
54	37
55	37,4
57	38,7
58	36,7
60	36,8
64	35,5
65	35
66	36,7
69	36,5
Moyenne	36,63
ecart type	0,94

ANNEXE 9

Données sur le réveil par lot

Lot L		27 chattes		
n° chatte	Durée de la reprise du décubitus sternal	Score de réveil	dose d'atipamé zole en µg	
4	26:00	0		
9	30:00	0		
13		0,5		
15	35:00	0		
18	44:00	0		
20	36:00	0		
22	55:00	2	75	
25				
28	23:00	0		
31		1		
33	26:00	0		
35	39:00	0		
37	07:00	0		
39	24:00	0		
42		0		
43	24:00	0		
47	23:00	0		
48	22:00	0,5		
49	15:00	0		
52	15:00	0,5		
53	23:00	0,5		
56	22:00	0		
59	22:00	0		
61	40:00	0		
62	17:00	1		
67	20:00	0		
68	38:00	0		
Moyenne	25:27	0,23	75,00	
ecart type	13:45	0,47		

Lot P		31 chattes		
n° chatte	Durée de la reprise du décubitus sternal	Score de réveil	dose d'atipamé zole en µg	
3	20:00	0		
7	30:00	0		
8	15:00	0		
11	10:00	0		
14		0		
16	35:00	0		
17	40:00	0		
19	27:00	0		
21	25:00	0		
23	15:00	0		
24	42:00	0,5		
26	21:00	0		
32	27:00	0		
34	18:00	0		
36	29:00	0,5		
38	45:00	2	75	
40		0		
41	15:00	0		
44		0		
46	32:00	2	75	
50	26:00	0		
51	31:00	0		
54	13:00	0,5		
55	23:00	0		
57	31:00	0		
58	20:00	0		
60	35:00	0		
64	43:00	2	75	
65	30:00	0		
66	30:00	0		
69	07:00	0		
Moyenne	0:26	0,24	75,00	
ecart type	0:10	0,60	0,00	

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES